



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2014

THESE n° 171

THESE

pour le DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE
présentée et soutenue publiquement le 15 décembre 2014

par

Mlle BONOLA Elodie

Née le 13 août 1989

A Nantua (01)

**PRINCIPALES CANDIDOSES RENCONTREES CHEZ LES FEMMES ENCEINTES
ET LES FEMMES ALLAITANTES,
CONSEQUENCES D'UNE TRANSMISSION MERE/ENFANT,
TRAITEMENTS ET CONSEILS**

JURY

M. BOIRON Patrick, Professeur des Universités
Mme RODRIGUEZ-NAVA Veronica, Maître de Conférences des Universités
M. BLAHA Didier, Maître des Conférences des Universités
Mme MASSON Stéphanie, Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice- Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice- Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice- Président du Conseil des Etudes et de la Vie
Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de
recherche en Biologie Humaine Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités
Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon
(ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et
d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

Mars 2014

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon
Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA
Directeurs Adjointes : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P. NEBOIS
Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD

Directrice Administrative : Madame P. GABRIELE

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU - HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur François COMET (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU - PH - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)
Madame Léa PAYEN (MCU -HDR)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIE INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Monsieur Benoit DUMONT (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**
Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)
- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**
Monsieur Philippe LAWTON (Pr - HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)
- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**
Madame Emilie BLOND
Madame Christelle MOUCHOUX
Madame Florence RANCHON
- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**
Monsieur Eyad AL MOUAZEN 85^{ème} section
Monsieur Boyan GRIGOROV 87^{ème} section
Madame Mylène HONORAT 85^{ème} section
Monsieur Abdalah LAOUINI 85^{ème} section
Madame Marine CROZE 86^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

A Monsieur BOIRON Patrick,

Pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail, pour votre disponibilité et l'appui constant que vous m'avez apportés tout au long de mes recherches.

Merci pour avoir assuré la direction de cette thèse.

A Madame RODRIGUEZ-NAVA Veronica,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A Monsieur BLAHA Didier,

Pour me faire l'honneur de participer à ce jury.

A Stéphanie,

Pour la confiance que tu m'as accordée, pour tout le savoir que tu m'as transmis, ce fut un immense plaisir de travailler avec toi.

Un grand merci pour ta présence au sein du jury.

A mes parents et à ma sœur,

Pour m'avoir encouragée dans mes choix, grâce à vous je réalise mon plus grand souhait professionnel. Votre présence a été indispensable à ma réussite.

Merci pour votre réconfort et pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Petit clin d'œil à ***Benjamin***, avec qui j'ai gardé le sourire, même pendant les révisions.

A Bertrand,

Pour ta patience inestimable et ton soutien inconditionnel. Ta présence a été ma source de motivation. Tu as toujours su trouver les mots pour me redonner force et courage.

Merci pour tout le bonheur que tu m'apportes.

A Valérie,

Mon fidèle binôme, pour m'avoir accompagnée durant toutes ces années. A deux, nous avons réussi à affronter chaque épreuve. Tu m'as épaulée et aidée à avancer.

Merci pour ton écoute, je t'en serai toujours reconnaissante.

A Cindy,

Avec qui j'ai partagé, du début à la fin, cette ultime étape riche en émotions : des moments de joie, de stress, de doutes... Nous avons atteint notre objectif ensemble et une réelle complicité s'est créée entre nous.

Merci pour ta générosité, ta simplicité et ta bonne humeur.

A Jujue, Marine et Jess,

Qui ont toujours été là pour moi après tant d'années et malgré la distance qui nous sépare. Je sais que je pourrai toujours compter sur vous.

Merci pour votre amitié si précieuse.

A Aline, Aurélie et Laure,

Pour votre joie de vivre. Nos chemins se sont séparés mais c'est, et ce sera toujours un immense plaisir de vous retrouver.

A Angélique, Cédric, Matteo, Jérémy, Quentin, Justine, Jessica, Guillaume, Benjamin, David et Mylène,

Pour m'avoir entourée, changée les idées, fait rire...

Merci pour les bons moments passés tous ensemble.

A Rolande et André,

Pour avoir pris soin de moi.

Merci pour votre gentillesse et pour toutes ces petites attentions.

A toute l'équipe de la pharmacie Carnot,

Mme Bouvet, Barbara, Vivi, Tata Jo, David, Sylvie et Corine pour vos conseils, pour avoir cru en moi et pour vos encouragements.

Merci pour cette expérience remplie de bons souvenirs.

Table des matières

REMERCIEMENTS	7
INTRODUCTION	16
PARTIE 1 :	19
CANDIDOSES VULVOVAGINALES CHEZ LA FEMME ENCEINTE	19
1. Généralités	20
1.1. Définitions	20
1.1.1. Mycoses : classification, morphologie et pouvoir pathogène	20
1.1.2. Candidoses : pouvoir et agents pathogènes	20
1.2. Epidémiologie	22
2. Physiopathologie	23
2.1. Appareil génital féminin	23
2.2. Flore vaginale normale	24
2.3. Facteurs favorisants	27
3. Clinique	28
3.1. Symptomatologie	28
3.2. Diagnostic mycologique	30
3.2.1. Interrogatoire	30
3.2.2. Examen clinique	30
3.2.3. Examen mycologique	33
3.3. Diagnostic différentiel	37
PARTIE 2 :	38
TRANSMISSION MERE-ENFANT	38
1. Voies de contamination	39
2. Candidose congénitale	41
2.1. Généralités	41
2.2. Signes cliniques	42
2.2.1. Candidose cutanée congénitale	42
2.2.2. Candidose congénitale systémique ou disséminée	44
2.3. Diagnostic	44
2.4. Mesures de prévention	45
3. Candidose néonatale	45
3.1. Candidose néonatale invasive	45
3.1.1. Généralités	45

3.1.2.	Clinique.....	46
3.1.3.	Diagnostic	47
3.1.4.	Mesures de prévention	48
3.2.	Candidoses néonatales cutanéomuqueuses	48
3.2.1.	Candidose génito-fessière / érythème fessier.....	49
3.2.2.	Muguet buccal.....	55
4.	Candidose chez la femme allaitante	58
4.1.	Les crevasses	59
4.1.1.	Signes cliniques	59
4.1.2.	Mesures de prévention	59
4.2.	La candidose mammaire.....	61
4.2.1.	Signes cliniques	61
4.2.2.	Diagnostic différentiel	62
4.2.3.	Mesures de prévention	63
PARTIE 3 :		64
TRAITEMENTS, CONSEILS		64
1.	Principales classes d'antifongiques	65
2.	Traitements de la candidose vulvo-vaginale	66
2.1.	Dérivés azolés	67
2.1.1.	Mécanisme d'action	67
2.1.2.	Traitement par voie locale	67
2.1.3.	Traitement par voie orale	71
2.2.	Polyènes	75
2.3.	Au cours de la grossesse.....	76
2.4.	Conseils associés	79
2.5.	Probiotiques.....	80
3.	Traitement de la candidose congénitale cutanée et systémique	83
3.1.	Polyènes	84
3.2.	Azolés.....	85
3.3.	Echinocandines.....	85
3.4.	5-fluorocytosine	86
3.5.	Règles de prescription et de délivrance.....	86
4.	Traitement de la candidose mammaire et de la candidose néonatale cutanéomuqueuse.....	86
4.1.	Traitement de la candidose mammaire.....	87
4.2.	Traitement du muguet buccal du nourrisson	88

4.2.1. Polyènes	88
4.2.2. Dérivés azolés	89
4.2.3. Conseils.....	90
4.3. Traitement de la candidose génito-fessière	90
4.3.1. Agents protecteurs	90
4.3.2. Antifongiques azolés.....	92
4.3.3. Conseils.....	92
CONCLUSION	94
Références bibliographiques.....	96
Sitographie.....	102

Liste des abréviations

AMM	Autorisation de mise sur le marché
CCC	Candidose cutanée congénitale
CVV	Candidose vulvo-vaginale
CVVR	Candidose vulvo-vaginale récidivante
DCI	Dénomination commune internationale
IMF	Infections materno-fœtales
LP	Libération prolongée
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

Liste des figures

Figure 1 : appareil génital féminin	24
Figure 2 : érythème vulvaire s'étendant aux plis interfessiers	29
Figure 3 : candidose vulvo-vaginale avec présence de leucorrhées	29
Figure 4 : examen au spéculum	31
Figure 5 : aspect du col.....	32
Figure 6 : prévalence des différents germes retrouvés dans les prélèvements vaginaux	32
Figure 7 : examen direct de <i>Candida albicans</i>	34
Figure 8 : colonie de <i>Candida albicans</i> sur milieu de Sabouraud.....	36
Figure 9 : culture sur milieu chromogénique de différentes espèces du genre <i>Candida</i>	36
Figure 10 : mode de contamination maternofoetale	40
Figure 11 : lésions cutanées généralisées dans la candidose cutanée congénitale	43
Figure 12 : candidose cutanée congénitale - desquamation des lésions	43
Figure 13 : effets du mélange selles/urine sur le siège	51
Figure 14 : érythème fessier en W	53
Figure 15 : érythème fessier à <i>Candida</i> - dermite en Y.....	53
Figure 16 : stomatite candidosique pseudomembraneuse	56
Figure 17 : crevasse au niveau du mamelon.....	59
Figure 18 : candidose au niveau du mamelon	61
Figure 19 : mastite et vasospasme	62
Figure 20 : principales cibles cellulaires des antifongiques	65

Liste des tableaux

Tableau I : principales espèces de <i>Candida</i> impliquées en pathologie humaine.....	21
Tableau II : distribution des germes identifiés en fonction du terme de grossesse	33
Tableau III : score de Nugent	35
Tableau IV : principales caractéristiques de trois types d'infections candidosiques du nouveau-né.....	47
Tableau V : mécanismes d'action des quatre principales classes d'antifongiques systémiques.....	66
Tableau VI : les antifongiques imidazolés locaux utilisés en cas de mycoses vaginales aiguës ou récidivantes.....	69
Tableau VII : les antifongiques imidazolés locaux utilisés en cas de vulvites candidosiques	70
Tableau VIII : le fluconazole, un antifongique oral utilisé dans le traitement des mycoses vaginales récidivantes	72
Tableau IX : interactions médicamenteuses du fluconazole	75
Tableau X : traitements antifongiques des vaginites à base de nystatine	76
Tableau XI : traitement de la candidose vulvo-vaginale chez la femme enceinte	79
Tableau XII : probiotiques disponibles pour les mycoses vaginales.....	82
Tableau XIII : sensibilité des espèces de <i>Candida</i> aux antifongiques habituellement utilisés dans les infections invasives néonatales.....	84
Tableau XIV : traitement local de l'érythème fessier du nourrisson.....	91

INTRODUCTION

Les candidoses sont des mycoses causées par des champignons microscopiques du genre *Candida*. Elles peuvent être superficielles, profondes ou systémiques. Le diagnostic de certaines mycoses superficielles cutanéomuqueuses peut parfois être évident et la prise en charge peut alors se faire à l'officine.

Les candidoses vaginales sont fréquentes chez les femmes en âge de procréer, et la grossesse est un facteur favorisant important. Les signes cliniques sont assez caractéristiques, et sont particulièrement gênants pour la femme. Le pharmacien d'officine est souvent le premier professionnel de santé sollicité dans ce genre de troubles. Il doit ainsi être capable de poser les bonnes questions aux patientes afin d'orienter le diagnostic et d'évaluer la gravité du cas. En effet, il est important de préciser qu'il existe un risque de transmission à l'enfant. Les conséquences peuvent être diverses. Une candidose congénitale, qui reste un cas rare mais gravissime, relève d'une prise en charge hospitalière. Une candidose néonatale cutanéomuqueuse est plus fréquente. Elle entraîne de nombreuses interrogations de la part des parents. Un autre problème fréquent concerne la femme allaitante qui peut être atteinte d'une candidose mammaire ou d'une candidose des canaux lactifères, pouvant perturber fortement l'allaitement, voire entraîner son arrêt prématuré. Il est donc indispensable d'intervenir au plus vite.

Ces différents types de candidoses sont malheureusement souvent associés. Au comptoir, les principaux rôles du pharmacien sont l'écoute et l'apport de conseils, généralement hygiéno-diététiques, permettant une évolution favorable de l'état du patient. Le pharmacien doit aussi pouvoir orienter le patient vers son médecin en cas de nécessité.

La première partie est consacrée à quelques généralités concernant les mycoses et plus particulièrement les candidoses vaginales. De nombreux facteurs favorisants pouvant intervenir dans leur apparition seront exposés et suivis par la description des signes cliniques et des méthodes de diagnostic.

La transmission mère-enfant et les conséquences qu'elle engendre seront abordées au sein de la deuxième partie. Les différents aspects cliniques permettant d'orienter le

diagnostic ainsi que les conseils permettant d'éviter toute récurrence seront ainsi développés.

La troisième partie est réservée aux différentes classes de traitements antifongiques qui peuvent être utilisés dans ces types de candidoses. Toutes les informations nécessaires à la bonne utilisation du médicament, les conseils associés et indispensables au comptoir seront ainsi abordés.

PARTIE 1 :

CANDIDOSES VULVOVAGINALES CHEZ LA FEMME

ENCEINTE

1. Généralités

1.1. Définitions

1.1.1. *Mycoses : classification, morphologie et pouvoir pathogène*

Les mycoses sont caractérisées par des atteintes superficielles au niveau de la peau, des phanères ou des muqueuses, ou par des atteintes invasives profondes. Elles sont causées par des champignons microscopiques, également appelés micromycètes. Ces derniers font partie du règne des *Mycota* qui compterait plus de 1,5 million d'espèces (Ripert, 2013). Ce sont des organismes eucaryotes possédant un véritable noyau avec enveloppe nucléaire, chromosomes et nucléoles. Ils sont à différencier des organismes procaryotes, tels que les bactéries. Contrairement aux végétaux, les champignons sont dépourvus de chlorophylle. Leur source de carbone provient de matières organiques préformées. Ils sont ainsi dits hétérotrophes.

Ils vivent en saprophytes ou en parasites. L'interaction entre le champignon et l'hôte peut être appelée symbiose si chacun des deux organismes en tirent un bénéfice, ou commensalisme si le mycète vit chez un organisme vivant sans lui occasionner de troubles particuliers (Ripert, 2013).

1.1.2. *Candidoses : pouvoir et agents pathogènes*

Les candidoses sont les mycoses humaines les plus fréquentes. Elles sont cosmopolites et sont provoquées par des levures opportunistes, du genre *Candida*, qui profitent d'une opportunité liée à un dysfonctionnement du système immunitaire pour exprimer leur pouvoir pathogène. Le genre *Candida* se situe parmi les dix principaux groupes de microorganismes potentiellement pathogènes pour l'homme (Chabasse, 2013). Il compte environ 200 espèces, mais seulement une vingtaine est impliquée dans un processus pathologique. Ces levures sont des champignons microscopiques unicellulaires ovoïdes ou sphériques, non capsulées, non pigmentées et bourgeonnantes. Elles sont caractérisées par un appareil végétatif, le thalle, et se reproduisent le plus souvent selon un mode asexué. Elles produisent des filaments, à l'exception de *Candida*

glabrata. Les principales espèces impliquées en pathologie humaine sont *Candida albicans* qui est un endosaprophyte du tube digestif, et des espèces non *albicans* : *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* et *C. krusei* qui peuvent se retrouver sur la peau ou dans le tube digestif (tableau I) (Ripert, 2013) (Delevoux *et al.*, 2005).

Tableau I : principales espèces de *Candida* impliquées en pathologie humaine

(Delevoux *et al.*, 2005)

Espèce	Fréquence	Etat saprophyte	Manifestations cliniques	Remarques
<i>Candida albicans</i>	+++	Tube digestif	Candidoses cutanéomuqueuses Candidoses digestives et urinaires Candidémies, candidoses systémiques	
<i>Candida glabrata</i>	++	Tube digestif Voies génito-urinaires	Vaginites Candidoses urinaires Candidémies, candidoses systémiques	Plus fréquent en cancérologie Souches résistantes au fluconazole
<i>Candida parapsilosis</i>	++	Peau	Candidémies, infections liées aux cathéters, solutions contaminées Endocardite du toxicomane	Fréquemment en cause dans les candidémies du nouveau-né
<i>Candida tropicalis</i>	++	Sol, végétaux, eau	Vaginites Candidémies, candidoses systémiques	Plus fréquent en oncohématologie
<i>Candida krusei</i>	++	Produits laitiers, bière	Vaginites Candidémies	Résistance au fluconazole

C. albicans est le principal agent impliqué en mycologie médicale. Il s'agit d'une levure commensale des muqueuses digestives et vaginales dont le pouvoir pathogène ne s'exprime qu'en présence de facteurs favorisants locaux ou généraux. Généralement, sa dissémination est d'origine endogène et se fait à partir du tube digestif par contiguïté vers les voies génitales, respiratoires, cutanées, ou par voie hématogène vers les organes profonds (Coudoux, 2006).

1.2. Epidémiologie

La candidose vulvo-vaginale (CVV) est l'une des infections gynécologiques les plus fréquentes chez la femme. Elle occupe le second rang des consultations en gynécologie infectieuse, après la vaginose bactérienne (Cocho, 2012).

La présence d'un *Candida* spp. chez un individu n'implique pas forcément la présence de candidoses. En effet, environ 10 % des femmes en âge de procréer, et jusqu'à 30 % des femmes enceintes se retrouvent avec un portage vaginal asymptomatique (Poulain, 2013).

La CVV touche 75 % des femmes en âge de procréer, avec au moins un épisode au cours de leur vie et la récurrence est observée au moins une fois chez 40 à 50 % d'entre elles. Une candidose vulvo-vaginale récidivante (CVVR) est caractérisée par la survenue d'au moins quatre épisodes par an, et 5 à 10 % des femmes en développeront une (Anane *et al.*, 2010). Il en existe deux types : la CVVR primaire qui est dite idiopathique car elle est déclenchée sans facteur de risque, et la CVVR secondaire qui survient après exposition à certains facteurs favorisants (Amouri *et al.*, 2010).

C. albicans est responsable de plus de 80 % des candidoses vulvovaginales (Machet *et al.*, 2006). Cette espèce sécrète des adhésines permettant sa fixation à la muqueuse vaginale. Les *Candida* ont également la capacité d'exprimer des facteurs de virulence favorisant leur colonisation, en sécrétant des protéinases et des phospholipases. Ceci s'accompagne de modifications morphologiques : *C. albicans* passe de l'état saprophyte sous forme de blastospores à l'état pathogène sous forme filamenteuse. La levure se

multiplie et un biofilm se forme sur la muqueuse rendant l'espèce moins accessible aux antifongiques (Benchellal *et al.*, 2011).

Aujourd'hui, plus de 400 espèces fongiques sont impliquées en pathologie humaine contre seulement une trentaine dans les années 1950. Les espèces *C. non albicans* émergent depuis quelques années, et sont retrouvées dans la pathogénèse des récurrences, avec essentiellement *C. glabrata*. L'émergence de ces espèces peut s'expliquer par une pression médicamenteuse sélective provoquant des phénomènes de résistance aux traitements. *C. glabrata* est retrouvée majoritairement chez des patients qui ont reçu préalablement des antifongiques azolés (Chabasse *et al.*, 2009).

Deux types de CVV peuvent être définis (Delevoux *et al.*, 2005) :

- la CVV simple : elle est retrouvée chez 90 % des patientes sans terrain sous-jacent. Elle est caractérisée par un épisode sporadique, une symptomatologie modérée et une prévalence de *C. albicans*.
- la CVV compliquée : elle est définie par la présence d'au moins une des situations suivantes : des signes cliniques sévères, une CVVR, un terrain sous-jacent comme la grossesse ou un diabète non déséquilibré, et une prévalence des *Candida non albicans*.

2. Physiopathologie

2.1. Appareil génital féminin

Du point de vue microbiologique, l'appareil génital féminin est constitué de deux secteurs très différents (figure 1) :

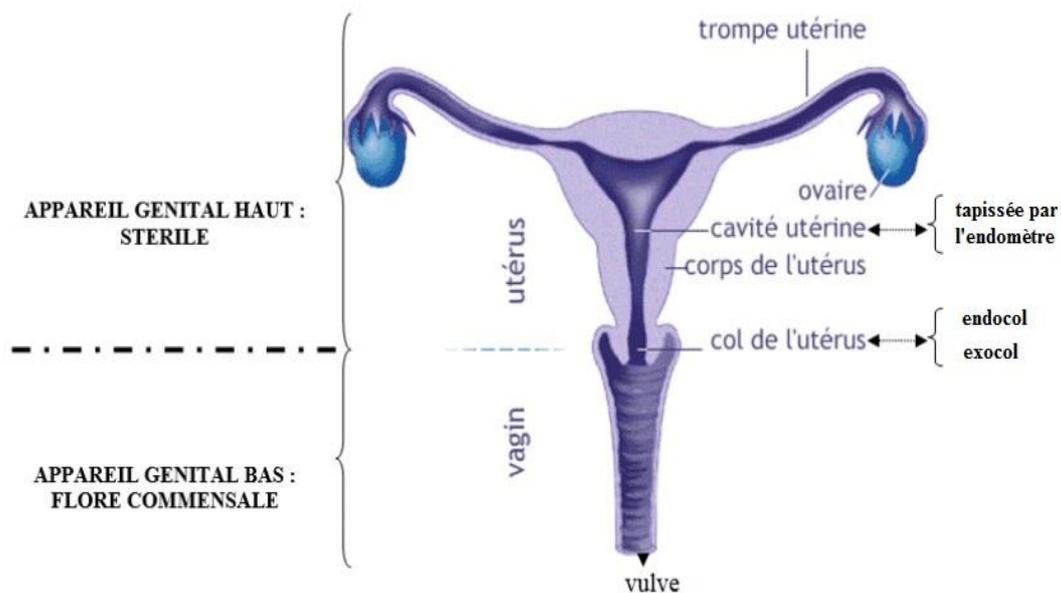
- l'appareil génital haut composé de l'endocol, de la cavité utérine, des trompes et des ovaires, est normalement stérile. L'endocol sécrète en permanence la glaire cervicale. Cette dernière permet de lutter contre l'ascension des bactéries d'origine vaginale, par action mécanique, chimique et immunologique.

- l'appareil génital bas composé de la vulve, du vagin et de l'exocol présente une flore commensale abondante. Ceci s'explique par une proximité anatomique de la vulve avec la peau et l'anus.

La distinction entre ces deux zones est importante pour la réalisation et l'interprétation des prélèvements génitaux (Judlin, 2002).

Figure 1 : appareil génital féminin

(Site Internet n° 1)



2.2. Flore vaginale normale

Au sein de la flore vaginale normale, trois groupes de bactéries peuvent être distingués (Lansac, 2005).

Le groupe I est composé de la flore dominante, ou flore de Döderlein. A l'état physiologique, elle est cohabitée par différentes bactéries commensales inoffensives.

Elle est constituée principalement de *Lactobacillus*, du genre *Lactobacillus*, bacilles à coloration de Gram positive, avec plus de 10^7 germes/mL de sécrétions vaginales, appelées leucorrhées. Les espèces les plus rencontrées sont *Lactobacillus jensenii*, *L. crispatus*, *L. gasseri* et *L. iners* (Cocho, 2012) (Leblanc, 2009) (Bohbot, 2007). Les *Lactobacillus* adhèrent à la muqueuse vaginale et créent un biofilm protecteur. Ils assurent ainsi un rôle de protection contre les agressions par des micro-organismes pathogènes grâce à différents mécanismes d'action (Lepargneur *et al.*, 2002) (CNGOF, 2007) :

- Inhibition de la croissance du pathogène : au niveau vaginal, le glycogène est une source carbonée importante. L'activation hormonale des oestrogènes lui permet de se déposer dans l'épithélium vaginal. Les *Lactobacillus* hydrolysent le glycogène contenu dans les cellules vaginales et conduisent à la formation d'acide lactique. Ils maintiennent ainsi l'acidité naturelle vaginale. Ils sont acidotolérants contrairement à la plupart des pathogènes vaginaux qui sont sensibles au pH acide, à l'exception de *C. albicans*. Le pH vaginal normal est proche de 4, et augmente pendant les menstruations. En cas de vaginites à *Trichomonas* ou de vaginose bactérienne, le pH devient supérieur ou égal à 4,5, et en cas de vaginites à *Candida*, le pH est alors inférieur ou égal à 4. De plus, les *Lactobacillus* sécrètent du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 par un mécanisme d'oxydation ou par production de composés toxiques, induisant la mort de certaines bactéries. Tous les *Lactobacillus* ne possèdent pas la même capacité de production de peroxyde d'hydrogène. Ils synthétisent également des bactériocines qui sont des substances protéiques antimicrobiennes. Ces dernières forment des pores au niveau de la membrane cytoplasmique d'une cellule cible.
- Inhibition de l'adhésion du pathogène : les *Lactobacillus* adhèrent aux cellules épithéliales vaginales en se fixant sur des récepteurs cellulaires. Un biofilm se crée et protège ainsi la muqueuse vaginale. Ils adhèrent également à la fibronectine, une protéine qui favorise la fixation de micro-organismes pathogènes au niveau des cellules vaginales. Enfin, certaines souches de *Lactobacillus* (*L. acidophilus* et *L. fermentum*) produisent des biosurfactants aux propriétés antifongiques, antibiotiques et antivirales. Ils inhiberaient l'adhésion initiale d'*Escherichia coli* ou de *C. albicans*.

- Inhibition de l'expansion du pathogène : la co-agrégation empêche les pathogènes d'accéder aux tissus récepteurs et d'adhérer à l'épithélium vaginal. Certains *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. gasseri*, *L. jensenii*) co-agrègent avec *C. albicans*, *E. coli* et *Gardnerella vaginalis* et empêchent leur expansion.

La présence de *Lactobacillus*, de germes anaérobies, ou de *G. vaginalis* est évaluée avec le score de Nugent qui est utilisé pour diagnostiquer une vaginose (Emile, 2009).

Le groupe II comprend des espèces bactériennes issues de la flore digestive : *Streptococcus agalactiae*, *Enterococcus*, des entérobactéries (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*), des bactéries anaérobies (*Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.), *G. vaginalis*, des mycoplasmes, *C. albicans*.

Le groupe III est caractérisé par des bactéries de portage exceptionnel, issues de la flore oropharyngée, avec le plus souvent : *Haemophilus influenzae* et *H. parainfluenzae*, *Streptococcus pyogenes*.

La flore vaginale évolue en fonction des différents stades de la vie génitale (Bergogne Bérézin, 2007) :

- dès la naissance, le vagin est rapidement colonisé par des bactéries fécales et cutanées. Cette flore reste quantitativement pauvre jusqu'à la puberté.
- à la puberté débute la phase d'imprégnation oestrogénique. Le vagin est progressivement colonisé par une flore d'adulte, la flore de Döderlein. La synthèse d'oestrogènes favorise l'accumulation de glycogène dans les cellules vaginales. Cette synthèse de glycogène, qui constitue le substrat préférentiel des *Lactobacillus*, entraîne la production d'acétate et de lactate, donnant ainsi un pH acide et empêchant la multiplication de bactéries pathogènes.
- chez la femme adulte, les menstruations, la grossesse, les rapports sexuels et d'autres facteurs locaux fragilisent l'écosystème vaginal. Au cours de la grossesse, le taux élevé d'oestrogènes induit une production plus importante de glycogène au niveau de la muqueuse vaginale, ce qui fournit une source de carbone pour les *Candida* et favorise ainsi leur adhérence aux cellules épithéliales.

- après la ménopause, l'imprégnation oestrogénique diminue, le pH vaginal augmente et une atrophie vaginale s'installe, ce qui favorise l'apparition de vaginites infectieuses. L'oestrogénothérapie permet de restaurer la flore lactique.

2.3. Facteurs favorisants

Certains facteurs vont favoriser le développement des candidoses (Coudoux, 2006) (CEDEF, 2012) (Amouri *et al.*, 2010) :

Des facteurs locaux tels que l'humidité, la macération, une altération de la barrière cutanéomuqueuse, mais aussi des toilettes vaginales excessives, l'utilisation de savons acides, le port de vêtements serrés, et de sous-vêtements synthétiques jouent un rôle dans l'apparition des mycoses.

Des facteurs généraux sont également impliqués. Les candidoses touchent plus fréquemment les âges extrêmes de la vie : le nouveau-né avec la candidose congénitale néonatale, la candidose génito-fessière, le muguet buccal, et le sujet âgé chez qui le port de prothèses dentaires entraîne une sécheresse buccale. Les sujets infectés par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) sont également particulièrement exposés à cause du déficit en lymphocytes T CD4. Un diabète mal équilibré prédispose aux mycoses cutanéomuqueuses car le glucose est le nutriment préférentiel des *Candida* favorisant ainsi son adhésion aux cellules épithéliales. Les facteurs hormonaux interviennent également : les œstrogènes favorisent la croissance et la filamentation des *Candida* ; la progestérone favorise leur adhérence sur la muqueuse vaginale via une protéine de surface, la fibronectine, qui joue le rôle de récepteur cellulaire. La grossesse, surtout au troisième trimestre, est la seule situation physiologique où les hormones sexuelles jouent un rôle important dans les récives.

D'autres facteurs sont d'origine médicamenteuse : la prise d'antibiotiques à large spectre, comme les β -lactamines ou les cyclines, est responsable de la destruction de la flore bactérienne protectrice de la muqueuse vaginale. La prise de corticoïdes au long cours entraîne un risque infectieux plus important et l'utilisation de contraceptifs oraux oestro-progestatifs augmente la fréquence d'apparition d'une CVV.

En cas de candidoses vulvo-vaginales récidivantes, il faut rechercher et traiter ces facteurs favorisants, éliminer une autre cause infectieuse et éliminer une éventuelle résistance au traitement.

3. Clinique

3.1. Symptomatologie

La CVV est caractérisée par une atteinte d'abord vaginale puis vulvaire. La symptomatologie sera identique en dehors et au cours de la grossesse (Cocho, 2012).

Les signes cliniques sont évocateurs : un prurit vulvaire et vaginal intense accompagné d'une difficulté à uriner ou dysurie, d'une pollakiurie définie par une augmentation anormale du nombre de mictions, sans augmentation de la diurèse, et de brûlures mictionnelles. Une inflammation est également retrouvée à l'examen au spéculum, la vulve et le vagin sont rouges et œdématiés entraînant des dyspareunies qui sont des douleurs ressenties au moment des rapports sexuels. L'érythème vulvaire à bordure émettée peut s'étendre à l'aîne et aux plis interfessiers (figure 2) (Machet *et al.*, 2006).

Les leucorrhées sont des pertes non sanglantes de l'appareil génital féminin, transparentes ou blanches et inodores. Il faudra différencier les leucorrhées physiologiques et les leucorrhées pathologiques. Les leucorrhées physiologiques proviennent d'une desquamation vaginale excessive, ou d'une sécrétion endocervicale trop abondante, tandis que les sécrétions vaginales pathologiques sont dues principalement à des infections. Trois affections sont essentiellement responsables de ces leucorrhées pathologiques : la candidose, la trichomonase, une maladie sexuellement transmissible due à *Trichomonas vaginalis* et la vaginose bactérienne due à *G. vaginalis* (Cravello, 2001). Ces infections entraînent des modifications au niveau de l'aspect, de la couleur, de l'abondance, et de l'odeur des leucorrhées, et constituent l'un des motifs de consultation gynécologique les plus fréquents (Bohbot, 2008). La présence de leucorrhées blanchâtres, crémeuses, caillebotées et d'abondance variable est caractéristique d'une CVV (figure 3) (Machet *et al.*, 2006).

Figure 2 : érythème vulvaire s'étendant aux plis interfessiers

(Site Internet n° 2)



Figure 3 : candidose vulvo-vaginale avec présence de leucorrhées

(Site Internet n° 2)



3.2. Diagnostic mycologique

Le diagnostic d'une CVV passe par différentes étapes : l'interrogatoire, l'examen clinique, et l'examen mycologique avec le prélèvement, l'examen direct, et la culture des prélèvements conduisant à l'identification des colonies de levures isolées.

3.2.1. Interrogatoire

Une femme consulte très souvent après modification des leucorrhées physiologiques. L'interrogatoire de la patiente permet de connaître les circonstances de survenue de ces sécrétions vaginales pathologiques : après un rapport sexuel, au cours d'une grossesse, le ou les traitements en cours (antibiotiques, contraceptifs), un terrain favorisant (diabète). Il permet également de se renseigner sur les habitudes hygiéno-vestimentaires, sur la présence éventuelle de signes chez le partenaire même si la candidose vulvo-vaginale n'est pas une maladie sexuellement transmissible. La patiente devra préciser si d'autres signes accompagnent les leucorrhées, tel qu'un prurit vulvo-vaginale et des brûlures qui sont des signes caractéristiques d'une CVV (Cravello, 2001).

3.2.2. Examen clinique

L'examen clinique consiste à observer l'aspect des leucorrhées. Cette étape peut être suffisante en cas d'épisode isolé pour établir un diagnostic (Vexiau-Robert *et al.*, 2006) :

- en cas de trichomonase, elles sont abondantes, verdâtres, mousseuses, aérées et nauséabondes avec une odeur de plâtre frais,
- lors d'une vaginose bactérienne, elles sont abondantes, grisâtres, fluides et nauséabondes. *G. vaginalis* est souvent associée à différents germes anaérobies qui synthétisent des bases aminées contribuant à la desquamation de la muqueuse vaginale. Cette synthèse est responsable d'une odeur caractéristique

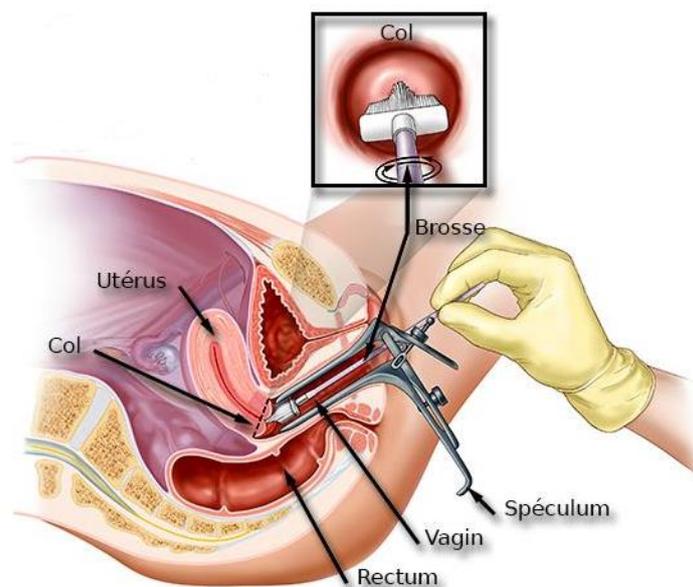
de poisson avarié révélée par le test à la potasse ou Sniff-test. Il consiste à déposer quelques gouttes de potasse sur un prélèvement de leucorrhée.

- en cas de candidose vulvo-vaginale, les leucorrhées sont blanchâtres, crémeuses, et ont l'aspect de « lait caillé ».

L'examen au spéculum stérile permet d'explorer le vagin et le col, et de localiser les lésions inflammatoires ainsi que les sécrétions anormales. Ceci permettra ensuite d'effectuer le prélèvement à ce niveau (figure 4).

Figure 4 : examen au spéculum

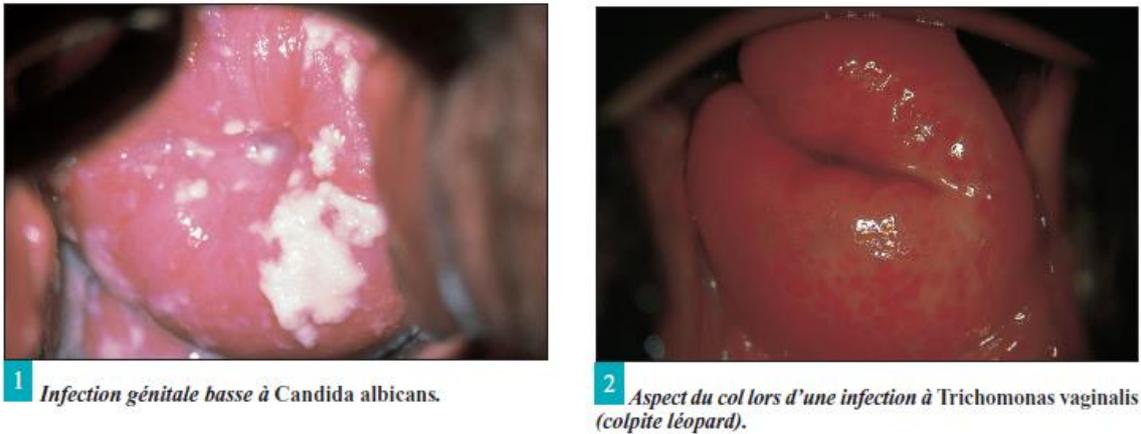
(Site Internet n° 3)



Lors d'une CVV, des leucorrhées blanchâtres et caillebotées adhèrent aux parois vaginales (figure 5-1). Au cours d'une infection à *T. vaginalis*, l'aspect du col est assez caractéristique avec un fond érythémateux parsemé d'un piqueté plus foncé (figure 5-2) (Bohbot, 2008).

Figure 5 : aspect du col

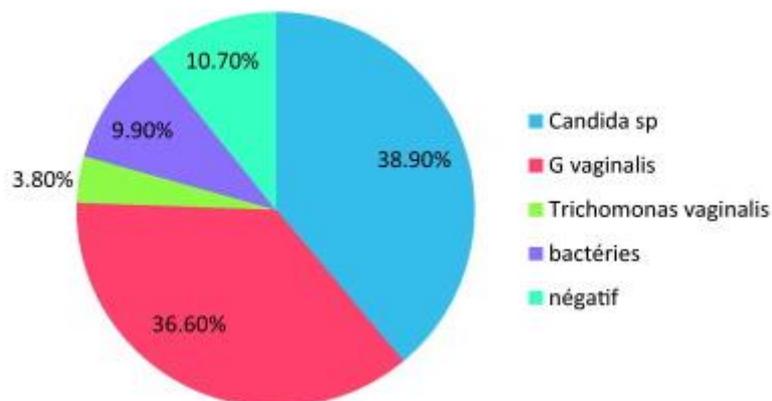
(Cravello, 2001)



Une étude s'est déroulée au laboratoire de mycologie de l'hôpital de la Mère et de l'Enfant Lagune de Cotonou, au Bénin, en 2013. Elle a concerné toutes les femmes ayant consulté pour une infection génitale basse. Un prélèvement vaginal a été réalisé. Les résultats de cette étude montrent que les espèces du genre *Candida* sont les pathogènes les plus retrouvés, suivis de près par *G. vaginalis* (figure 6).

Figure 6 : prévalence des différents germes retrouvés dans les prélèvements vaginaux

(Ogouyèmi-Hounto *et al.*, 2014)



Au cours d'une étude réalisée au laboratoire de microbiologie du Centre Hospitalier Universitaire de Lomé, au Togo, en 2002, des prélèvements vaginaux et endocervicaux ont été effectués chez 306 femmes enceintes, âgées de 16 à 42 ans, au dernier trimestre de grossesse. Cette étude a permis de mettre en évidence une fréquence élevée de germes à risque infectieux materno-fœtal. Parmi ces germes, *C. albicans* arrive en première position puisqu'il est retrouvé dans 33,3 % des cas (tableau II).

Tableau II : distribution des germes identifiés en fonction du terme de grossesse

(Balaka *et al.*, 2005)

Terme (SA)	29-32	33-36	37-40	Total
	118 (38,5 %)	104 (34 %)	84 (27,4 %)	306 (100 %)
Germes	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Candida albicans</i>	47 (14,2)	33 (10)	30 (9,0)	110 (33,3)
<i>Staphylococcus aureus</i>	23 (6,9)	19 (5,7)	9 (2,7)	51 (15,4)
<i>Gardnerella vaginalis</i>	20 (6,0)	15 (4,5)	10 (3,0)	45 (13,6)
<i>Escherichia coli</i>	11 (3,3)	13 (3,9)	12 (3,6)	36 (10,9)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	11 (3,3)	15 (4,5)	9 (2,7)	35 (10,6)
<i>Enterobacter</i>	2 (0,6)	7 (2,1)	5 (1,5)	14 (4,2)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1 (0,3)	3 (0,9)	9 (2,7)	13 (3,9)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6 (1,8)	3 (0,9)	3 (0,9)	12 (3,6)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (0,6)	3 (0,9)	0	5 (1,5)
<i>Mobiluncus</i>	2 (0,6)	1 (0,3)	0	3 (1)
<i>Enterococcus</i>	0	0	3 (0,9)	3 (1)
<i>Mycoplasma sp</i>	0	3 (0,9)	0	3 (1)
Total	125 (37,8)	115 (34,8)	90 (27,2)	330 (100,0)

SA : semaine d'aménorrhée.

3.2.3. Examen mycologique

Le diagnostic mycologique n'est pas toujours pratiqué, la clinique étant suffisante. Cependant, il devra être systématique avant d'initier un traitement antifongique en cas de doute sur le diagnostic clinique, en cas de récurrences, ou en cas de résistance à un traitement (Benchellal *et al.*, 2011) (CEDEF, 2012).

Afin de prévenir le risque infectieux bactérien néonatal précoce, le prélèvement vaginal au cours de la grossesse est recommandé en cas de facteurs de risques : menaces d'accouchement prématuré, de rupture prolongée des membranes, ou de suspicion de chorioamniotite (Judlin, 2002).

Le prélèvement doit se faire à distance de tout traitement antifongique local ou général (Ripert, 2013). Il est réalisé, après la pose du spéculum, au niveau du cul-de-sac vaginal, de l'endocol et de l'exocol, à l'aide de trois écouvillons en recueillant le maximum de sérosités. Le premier écouvillon servira à déterminer le pH des sécrétions vaginales, le deuxième sera utilisé pour l'examen direct, et le dernier pour la culture (Benchellal *et al.*, 2011). Le prélèvement doit être acheminé le plus rapidement possible au laboratoire, à cause de la multiplication rapide des levures, ou doit être conservé 24 à 48 heures à + 4° C (Pihet *et al.*, 2013).

L'examen direct du prélèvement est la première étape réalisée au laboratoire et permet une orientation rapide du diagnostic. Il s'effectue directement, à l'état frais, au microscope, entre lame et lamelle, après dilution des sécrétions vaginales dans quelques gouttes de sérum physiologique stérile, ou après coloration pour mieux visualiser les éléments fongiques. Les colorants utilisés sont le lugol à 2 %, le bleu de Toluidine, le bleu au lactophénol, le noir chlorazole ou le rouge congo. En présence d'un microscope équipé d'une lampe fluorescente et de jeux de filtres adéquats, filtre bleu 400-440 nm, l'utilisation d'agents clarifiants permet de renforcer la lecture. L'examen direct permet de mettre en évidence des levures arrondies ou ovalaires, de 6 à 8 µm (Delevoux *et al.*, 2005). En cas de présence de filaments mycéliens, cela prouve la pathogénicité de *C. albicans* (figure 7), et permet d'écarter *C. glabrata* qui est incapable de filamenter.

Figure 7 : examen direct de *Candida albicans*

(Site Internet n° 4)



La coloration de Gram permet d'évaluer la flore vaginale et de retrouver des levures à coloration de Gram positive lors d'une candidose (Ripert, 2013). Les critères de Nugent permettent d'interpréter les résultats et représentent une aide pour le diagnostic d'une vaginose à *G. vaginalis*. Le score de Nugent (tableau III) est établi sur plusieurs champs microscopiques, à partir du nombre de *Lactobacillus*, de bactéries à coloration de Gram négative, et de germes anaérobies (*Mobiluncus*). Le score obtenu pour chacun de ces trois morphotypes est ensuite additionné et permet de déterminer le score de Nugent. Une flore vaginale normale est caractérisée par un score total allant de 0 à 3, une flore intermédiaire par un score de 4 à 6, et une flore de vaginose est définie par un score de 7 à 10 (Leblanc, 2009).

Tableau III : score de Nugent

(Emile, 2009)

Score	Quantité par champ		
	<i>Lactobacillus (L)</i>	<i>Gardnerella (G)</i>	<i>Mobiluncus (M)</i>
0	30	0	0
1	5 à 30	< 1	1 à 5
2	1 à 4	1 à 4	> 5
3	< 1	5 à 30	
4	0	> 30	

Score de Nugent = score L + score G + score M

0 à 3 points : flore normale

4 à 6 points : flore intermédiaire

≥ 7 : flore évocatrice d'une vaginose

La culture se fait sur milieu gélosé de Sabouraud, additionné d'un antibiotique, le chloramphénicol et/ou la gentamicine, afin d'inhiber la vitesse de croissance de la flore bactérienne qui est plus rapide que celle des levures. La surface d'ensemencement est plus importante avec une boîte de Petri. Généralement, plusieurs géloses sont ensemencées, une sera incubée entre 22 et 25° C et l'autre entre 35 et 37° C pendant 24 à 72 heures. Sur le milieu de Sabouraud, les colonies apparaissent blanches, crémeuses et lisses (figure 8).

Figure 8 : colonie de *Candida albicans* sur milieu de Sabouraud

(Site Internet n° 4)



L'ensemencement peut se faire également sur des milieux chromogéniques qui confèrent des colorations variables en fonction de l'espèce qui s'y développe (figure 9). Ces milieux sont très utilisés pour diagnostiquer des espèces du genre *Candida*, et essentiellement *C. albicans*.

Figure 9 : culture sur milieu chromogénique de différentes espèces du genre *Candida*

(Pihet *et al.*, 2013)



A partir de colonies bien individualisées, la culture permet de préciser le type de levure en cause. Ceci est important car certaines espèces développent des résistances aux traitements. Il sera donc parfois nécessaire de réaliser un antifongigramme pour déterminer la sensibilité aux antifongiques (Bohbot, 2007). L'identification se base sur des caractères morphologiques, physiologiques et immunologiques (Ripert, 2013).

Cependant, une culture positive à *C. albicans* ne suffit pas à poser un diagnostic de mycose, puisque 10 à 25 % des femmes ayant une culture positive sont asymptomatiques. Le diagnostic d'une CVV repose donc sur une corrélation des signes cliniques évocateurs, sur l'examen direct et sur la culture (Amouri *et al.*, 2010).

Le traitement de la CVV chez la femme enceinte est nécessaire car le risque de candidose néonatale est minime mais grave. Cependant, certaines molécules antifongiques sont tératogènes. Le traitement sera donc adapté au stade de la grossesse et sera utilisé de préférence par voie locale (Anane *et al.*, 2010).

3.3. Diagnostic différentiel

La présence d'un prurit ne signifie pas forcément qu'il y a une mycose. C'est pourquoi le diagnostic par un médecin est indispensable afin d'éliminer les autres causes de prurit vulvo-vaginal (Antoine, 2011) :

- une atteinte infectieuse : herpès, *Gardnerella*, *Trichomonas*
- une atteinte inflammatoire : eczéma de contact, psoriasis, lichénification, lichen scléreux
- un adénocarcinome intraépithélial : maladie de Paget

PARTIE 2 :
TRANSMISSION MERE-ENFANT

1. Voies de contamination

Chez le nouveau-né, l'incidence des infections à *Candida* est faible comparée à celle des infections bactériennes ou virales. Les conséquences d'une transmission materno-fœtale lorsque la mère est porteuse d'un foyer vaginal candidosique vont dépendre du moment de la contamination et de l'état de prédisposition du nouveau-né. La contamination peut se faire *in utero*, en périnatal ou en post-natal.

Selon l'âge de survenue, les infections néonatales à *Candida* sont classées en infections materno-fœtales (IMF) précoces avec la candidose congénitale, en infections nosocomiales avec la candidose néonatale invasive et en infections tardives primitives avec la candidose néonatale cutanéomuqueuse (Aujard *et al.*, 2003).

Chez un enfant né à terme, une candidose cutanéomuqueuse bénigne peut apparaître, avec un muguet buccal ou une dermite du siège. Dans ce cas, l'acquisition de la levure se fait lors du passage du nouveau-né dans la filière génitale.

Cependant, une contamination materno-fœtale ne doit pas être sous-estimée car elle reste grave et responsable d'une importante mortalité et morbidité chez le prématuré de faible poids de naissance (Touyar *et al.*, 2010). Il existe trois voies de contamination au cours d'une IMF (Blond *et al.*, 2005) (Petit *et al.*, 2012) (figure 10) :

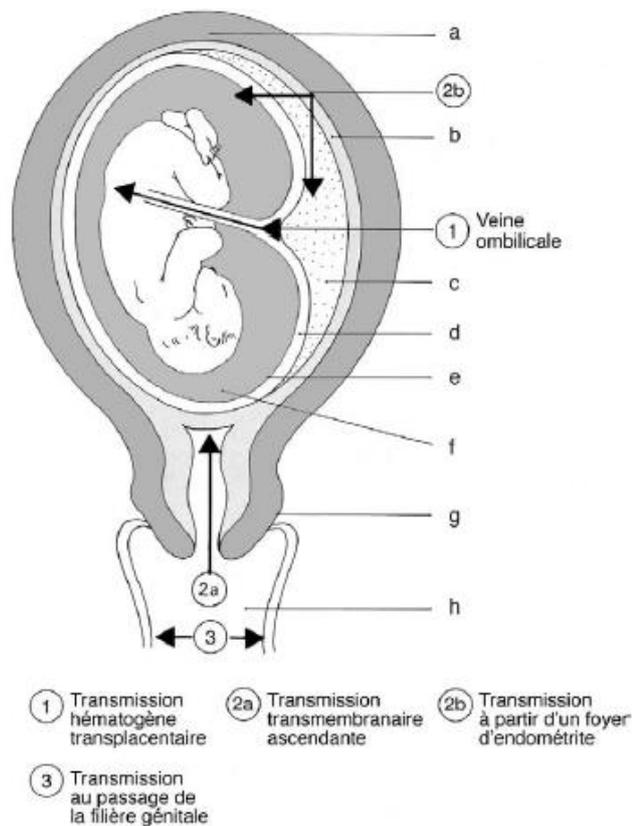
- la voie hématogène placentaire : ce mode de contamination est rare et est caractérisé par une dissémination des bactéries à travers le placenta. Il est retrouvé au cours d'une bactériémie ou d'une septicémie maternelle. La colonisation infectieuse se fait par la veine ombilicale.
- la voie ascendante est le mode de contamination le plus fréquent. Les germes vaginaux remontent par le col de l'utérus etensemencent le liquide amniotique. L'infection peut ensuite atteindre progressivement le chorion, envahir les vaisseaux fœtaux et traverser l'amnios. Une infection du liquide amniotique peut également être due à une inflammation de la muqueuse utérine ou endomètre d'où l'appellation d'endométrite. Le fœtus est ainsi atteint par voie amniotique. Les bactéries peuvent être inhalées et/ou dégluties. Une infection centrale ou locale peut être due à la colonisation des voies respiratoires et/digestives.

- la contamination au passage dans la filière génitale est responsable d'une infection centrale après colonisation par inhalation ou ingestion des sécrétions vaginales. Le fœtus et/ou le nouveau-né développera ou non une infection, ceci dépendra de ses capacités de défense.

Figure 10 : mode de contamination maternofoetale

a.muscle utérin, b. muqueuse utérine, c. placenta, d. chorion, e. amnios, f. liquide amniotique, g. col utérin, h. vagin.

(Blond *et al.*, 2005)



2. Candidose congénitale

2.1. Généralités

Les IMF à *Candida* sont très rares puisqu'elles représentent moins de 1 % de l'ensemble des infections néonatales précoces (Aujard *et al.*, 2003). Elles peuvent être la conséquence d'une vulvovaginite candidosique symptomatique ou non, retrouvée chez 30 % des femmes enceintes. Elles font suite à une contamination du fœtus par voie ascendante, à partir du tractus génital de la mère. L'infection du liquide amniotique se fait même en l'absence de rupture des membranes chorioamniotiques. Le liquide amniotique ainsi contaminé peut être avalé et/ou inhalé, ou infecter la peau du fœtus (Moutaj *et al.*, 2005). *C. albicans* ne franchit pas la barrière hémato-placentaire, ce qui exclut la voie de contamination hématogène (Touyar *et al.*, 2010).

Une chorioamniotite à *Candida* est caractérisée par la présence de germes dans le liquide amniotique ou au niveau du chorion et de l'amnios qui sont les deux membranes qui le contiennent. Chez la femme enceinte, elle est favorisée par différents facteurs : la survenue d'une grossesse en présence d'un corps étranger intra-utérin tel qu'un stérilet, une rupture prématurée des membranes chorioamniotiques, ou la réalisation d'un cerclage du col de l'utérus (Carbonnel *et al.*, 2007).

La rupture prématurée des membranes complique 3 % des grossesses, entraînant un risque important de prématurité et d'infection néonatale (Couteau *et al.*, 2013). En effet, 30 % des accouchements prématurés sont la conséquence d'une rupture prématurée des membranes (Petit *et al.*, 2012). Quel que soit le terme, la suspicion de chorioamniotite est la seule indication formelle de naissance anticipée en urgence. Afin de prendre cette décision, plusieurs paramètres de surveillance sont retenus : une fièvre maternelle, une tachycardie fœtale ou des anomalies du rythme cardiaque fœtal, une élévation de la protéine C réactive, une hyperleucocytose, une tachycardie maternelle, un prélèvement vaginal positif et une amniocentèse (Couteau *et al.*, 2013). Le cerclage est une procédure chirurgicale réalisée au cours de la grossesse. Une suture est placée autour du col de l'utérus afin d'apporter un soutien mécanique au col et de diminuer le risque d'accouchement prématuré.

2.2. Signes cliniques

Les signes cliniques apparaissent le plus souvent au cours des 24 premières heures de vie mais peuvent parfois être retardés jusqu'au sixième jour et ainsi passés inaperçus. La CCC est généralement bénigne chez le nouveau-né à terme. Cependant, chez le prématuré, le système de défense étant immature, le risque de dissémination systémique est important (Moutaj *et al.*, 2005).

2.2.1. Candidose cutanée congénitale

L'aspect clinique est souvent typique donnant à l'enfant un aspect rouge brique. L'atteinte cutanée peut concerner n'importe quelle partie du corps. La CCC est caractérisée par un rash comportant des maculo-papules de quelques millimètres qui évoluent ensuite vers des lésions pustuleuses ou vésiculeuses au bout de quelques heures, voire trois jours au maximum (figure 11). Ces dernières se présentent avec un diamètre de 2 à 4 mm et un contenu laiteux. Ces lésions se dessèchent puis les vésicules se desquament en collerettes ou en lambeaux, avec atteinte des paumes et des plantes (Delevoux *et al.*, 2005) (Moutaj *et al.*, 2005) (figure 12). Elle est de bon pronostic chez le nouveau-né à terme. La guérison survient au bout d'une à deux semaines à l'aide d'antifongiques locaux. L'ingestion du liquide amniotique contaminé peut justifier la prise d'un traitement préventif de la candidose digestive par voie orale (Touyar *et al.*, 2010).

Figure 11 : lésions cutanées généralisées dans la candidose cutanée congénitale

(Moutaj *et al.*, 2005)



Figure 12 : candidose cutanée congénitale - desquamation des lésions

(Nouri-Merchaoui *et al.*, 2011)



2.2.2. Candidose congénitale systémique ou disséminée

Chez les prématurés ayant un poids inférieur à 1500 g, il existe une immaturité immunitaire, c'est pourquoi le syndrome cutané peut devenir invasif et entraîner une candidose systémique ou disséminée chez 10 % d'entre eux. Par ailleurs, plus de 60 % des prématurés pesant moins de 1000 g, nés avec une CCC, risquent de développer une infection systémique. Cette dernière est gravissime puisqu'elle est fatale dans 40 % des cas (Grillot *et al.*, 2002).

Cette dermatite fongique est caractérisée par des lésions cutanées érosives, croûteuses, qui apparaissent plusieurs jours après la naissance (Delevoux *et al.*, 2005). Les signes cutanés sont associés à une altération importante de l'état général ou à une hépatomégalie. L'atteinte pulmonaire est très fréquente, essentiellement chez les grands prématurés par contamination directe à partir du liquide amniotique. Elle peut évoluer rapidement vers la détresse respiratoire. D'autres signes non spécifiques peuvent s'ajouter : léthargie, hyperbilirubinémie, difficultés alimentaires, tableau de choc septique. Elle implique l'envahissement des organes profonds pour lesquels les espèces de *Candida* présentent une certaine affinité : atteinte rénale, ophtalmique, atteinte du système nerveux central, endocardite, perforation intestinale spontanée (Nouri-Merchaoui *et al.*, 2011) (Brissaud *et al.*, 2011).

2.3. Diagnostic

Un bilan doit être réalisé dès qu'une forme systémique est suspectée. Il doit comporter une radiographie du thorax, un examen cytot bactériologique des urines, un fond d'œil, et la réalisation de différents prélèvements au niveau des squames, du sang, du liquide céphalo-rachidien, des urines et des selles. Le diagnostic est confirmé dès lors que des filaments mycéliens sont identifiés à l'examen direct. Puis, la culture en milieu de Sabouraud du contenu des vésiculo-pustules permet de mettre en évidence *C. albicans* (Touyar *et al.*, 2010). Une biopsie peut éventuellement être réalisée en cas de doute.

2.4. Mesures de prévention

La mise en place d'une stratégie de prévention s'impose face à la gravité des candidoses invasives du nouveau-né prématuré. Ainsi, il est très important d'effectuer un dépistage systématique et de traiter les vulvovaginites chez les femmes enceintes, tout particulièrement chez celles qui présentent des facteurs de risque : menaces d'accouchement prématuré, de rupture prématuré des membranes, ou de suspicion de chorioamniotite (Moutaj *et al.*, 2005). Le diagnostic d'une CVV doit être confirmé mycologiquement. Chez la femme enceinte, seuls des antifongiques locaux peuvent être prescrits (Grillot *et al.*, 2002).

3. Candidose néonatale

3.1. Candidose néonatale invasive

3.1.1. Généralités

Dans les infections systémiques en néonatalogie, la colonisation par des espèces du genre *Candida* survient le plus souvent de façon verticale, c'est-à-dire via le tractus génital maternel. *C. albicans* est retrouvé dans 50 % des cas. La colonisation peut également survenir par voie horizontale, c'est-à-dire par transmission manu portée. Cette voie correspond à une contamination croisée par l'intermédiaire des mains du personnel soignant ou du matériel contaminé. Dans ce cas, l'espèce isolée est essentiellement *C. parapsilosis*, un saprophyte de la peau, caractérisé par son affinité pour les cathéters utilisés pour l'alimentation parentérale. Ces deux espèces forment un biofilm et sont ainsi capables d'échapper à la réponse immune et aux antifongiques. L'incidence des infections invasives à *Candida* a augmenté ces dernières années, pouvant aller jusqu'à 10 % chez les prématurés pesant moins de 1000 g. Elle est sûrement liée à l'augmentation de l'espérance de vie des prématurés nés avant 23 semaines d'aménorrhées (Hot *et al.*, 2007).

3.1.2. Clinique

Une candidose néonatale invasive représente une complication fréquente chez un nouveau-né prématuré pesant moins de 1500 g. En effet, ce dernier est plus sensible aux infections fongiques en raison d'un système immunitaire immature et d'une fragilité de la barrière cutanée et intestinale. Un enfant né avant 28 semaines d'aménorrhée, les procédés liés aux soins intensifs et de monitoring, dont la pose de cathéters centraux, une antibiothérapie à large spectre ou une corticothérapie, sont également responsables d'un risque plus important d'infections fongiques chez le prématuré. Les candidémies sur cathéter sont les manifestations les plus courantes. Elles diffèrent des candidoses disséminées par la date d'apparition, en général entre le quinzième et le trentième jour de vie, mais également par un envahissement des organes très rare, et par un assez bon pronostic (tableau IV) (Grillot *et al.*, 2002).

Les signes cliniques sont peu spécifiques avec des troubles de la régulation thermique, des signes de choc septique, une hyperglycémie et une détresse respiratoire (Brissaud *et al.*, 2011).

Tableau IV : principales caractéristiques de trois types d'infections candidosiques du nouveau-né

(adapté d'après Grillot *et al.*, 2002)

I.V. Intra-veineuse

Caractéristiques cliniques	Candidose cutanée congénitale	Candidémie sur cathéter	Candidose systémique ou disséminée
Survenue	A la naissance	J15 à J30	≥ 7 jours
Signes cutanés	Caractéristiques	Aucun	Présents
Signes respiratoires	Occasionnellement	Occasionnellement	Fréquent
Dissémination hématogène	Non	Oui	Oui
Envahissement d'organes	Jamais	Rare	Fréquent
Traitement	Antifongiques topiques	Retrait du cathéter et antifongique systémique par voie I.V.	Antifongique systémique par voie I.V.
Pronostic	Favorable	Bon/Assez bon	Péjoratif

3.1.3. Diagnostic

Toute suspicion d'infection fongique chez un nouveau-né doit faire l'objet d'un examen des urines, une ponction lombaire, un prélèvement sanguin. Quel que soit le site, la quantité minimale à recueillir est de 1 mL. Une seule hémoculture positive prouve l'existence d'une candidose invasive. La présence de levures en culture dans les urines ou à l'examen direct est également une preuve de candidose invasive. Si une candidémie sur cathéter est évoquée, des prélèvements à travers le cathéter et à la

périphérie doivent être réalisés, ainsi que d'autres prélèvements au niveau de tout liquide biologique normalement stérile : liquide péritonéal, liquide pleural. De plus, la recherche d'antigènes fongiques par la technique enzymo-immunologique est une aide au diagnostic : le 3 β -D glucane est essentiellement recherché chez l'adulte, et le mannane chez le nouveau-né. Il est également possible de rechercher les métabolites fongiques. Cette recherche se fait en mesurant dans les urines le rapport D-arabinitol/l-arabinitol par spectrophotométrie de masse. Le D-arabinitol est un métabolite spécifique de *Candida* (Brissaud *et al.*, 2011).

3.1.4. Mesures de prévention

La prévention primaire repose toujours sur le traitement de la candidose vaginale de la mère. Après la naissance, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre doit être raisonnée. Il faut limiter la prescription de corticoïdes, d'anti-histaminiques H2 et d'inhibiteurs de la pompe à protons chez le nouveau-né. De plus, il est important de suivre un protocole pour la pose et l'entretien des cathéters centraux. Si une candidémie sur cathéter est diagnostiquée, le retrait de celui-ci doit être le plus précoce possible, c'est-à-dire dans les 24 premières heures qui suivent le diagnostic, et ceci afin de réduire le risque de dissémination. L'utilisation des voies veineuses périphériques est une alternative. En cas d'impossibilité uniquement, il est possible de changer de site de voie centrale. La prescription d'antifongiques doit faire suite à la détermination de la sensibilité des souches isolées à ce type de traitement (Brissaud *et al.*, 2011) (Chapman, 2007).

3.2. Candidoses néonatales cutanéomuqueuses

Une mère porteuse de *Candida* peut contaminer le nouveau-né au moment du passage dans la filière génitale, donc au cours de l'accouchement par voie basse (Nouri-Merchaoui *et al.*, 2011). Les nouveaux-nés à terme sont généralement porteurs sains, puisque 14 à 18 % d'entre eux hébergent *C. albicans* dans leur tube digestif dès les premiers jours de vie, et 80 % au-delà de trois à quatre semaines (Cocho, 2012). Si aucun facteur de risque n'intervient, cette transmission verticale de *C. albicans* reste

bénigne. Elle entraîne ainsi une colonisation digestive ou cutanée. Les signes cliniques apparaissent généralement quelques semaines plus tard sous forme d'un muguet buccal ou d'une candidose génito-fessière (Touyar *et al.*, 2010).

3.2.1. Candidose génito-fessière / érythème fessier

Un nouveau-né contaminé par la mère peut développer une candidose génito-fessière dans les premières semaines qui suivent l'accouchement.

Une candidose génito-fessière est l'une des principales causes de l'érythème fessier chez l'enfant. L'érythème fessier du nourrisson est également appelé dermite du siège. Il s'agit d'un phénomène très fréquent puisqu'il représente 10 à 15 % des motifs de consultation. Sa prévalence se situe entre 30 et 50 %. Il peut se manifester dès la troisième semaine de vie. Cependant, sa prévalence est plus élevée entre les 6^{ème} et 12^{ème} mois (Beylo, 2009).

La dermite du siège concerne principalement la couche cornée ou stratum corneum, la zone la plus superficielle de l'épiderme. Cette couche constitue une « barrière cutanée ». Elle assure la protection des couches sous-jacentes contre différents types d'agressions comme l'entrée de substances nocives ou de micro-organismes pathogènes, des agressions mécaniques, chimiques, l'irradiation ultra-violette. De plus, la couche cornée retient l'eau et lutte ainsi contre la déshydratation du corps. Les nouveau-nés à terme ont un stratum corneum dont la fonction de barrière cutanée est identique à celle de l'adulte (Beguin, 2006).

3.2.1.1. Physiopathologie

Plusieurs facteurs déclenchants sont à l'origine de cette dermite du siège (Laviolette *et al.*, 2005) (Marcel, 2010) :

- la chaleur et l'humidité : le port de la couche a un effet occlusif, et crée un climat chaud et humide au niveau de la région recouverte. Les conséquences sont l'augmentation du coefficient de friction et une augmentation de la macération. La peau est ainsi plus sensible aux frottements de la couche. Cet

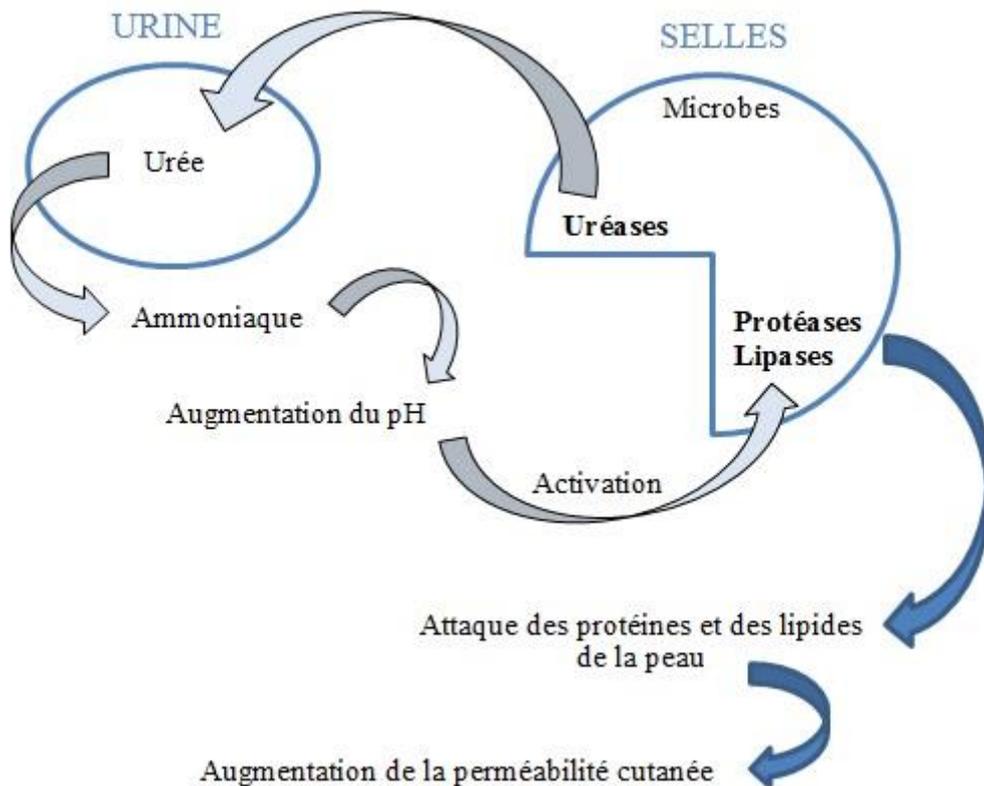
environnement humide altère la barrière cutanée et la rend plus vulnérable aux agressions mécaniques, chimiques et microbiennes.

- le contact avec les selles et l'urine (figure 13) : le contact prolongé dans la couche entre l'urine et les selles entraîne une augmentation de la perméabilité de la couche cornée. En effet, les uréases fécales dégradent l'urée présente dans l'urine, ce qui provoque la formation d'ammoniaque et donc une augmentation du pH. Les selles contiennent des enzymes protéolytiques, les protéases, et des enzymes lipolytiques, les lipases. Elles sont sécrétées par le pancréas et par les bactéries du tube digestif. Cette augmentation du pH réactive ces deux types d'enzymes fécales qui vont ainsi attaquer les protéines des cornéocytes et les lamelles lipidiques interstitielles de la couche cornée. L'activité des enzymes fécales est accrue dans les 48 heures qui suivent un épisode de diarrhée, et l'incidence de l'érythème fessier augmente dans ce cas. A la naissance, le pH cutané est neutre, généralement de 5,5. Il est essentiel à la formation des lipides en surface, il maintient une flore microbienne normale, et la prolifération d'agents pathogènes sur la peau. Le pH alcalin dû à la libération d'ammoniaque augmente la perméabilité cutanée, déséquilibre ainsi la flore microbienne, et accentue la prolifération de bactéries et de levures pathogènes.

Les selles des enfants allaités sont moins abondantes et moins alcalines et donc moins irritantes pour la peau. La prise d'antibiotiques cause généralement des diarrhées et coïncide avec un épisode d'érythème fessier. La prolifération de *C. albicans*, pouvant compliquer la situation, est également favorisée par la prise d'antibiotiques.

Figure 13 : effets du mélange selles/urine sur le siège

(adapté d'après Beguin, 2006)



- les irritants physiques et chimiques : la peau est fragilisée par un nettoyage trop fréquent et est ainsi plus sensible aux irritants chimiques contenus dans certains savons, ou lingettes de nettoyage. Et ceci est d'autant plus marqué sur une peau qui présente des signes de macération.
- une infection bactérienne, virale ou mycosique : l'augmentation du pH favorise le développement d'infections secondaires à *C. albicans*, *Staphylococcus aureus* et *S. pyogenes*. Les levures du genre *Candida* sont opportunistes. Ce sont des levures commensales des muqueuses digestives et vaginales dont le pouvoir pathogène ne s'exprime qu'en présence de facteurs favorisants généraux (âges extrêmes de la vie), locaux (humidité, macération, altération de la barrière cutanée) et iatrogènes (prise d'antibiotiques).

3.2.1.2. Manifestations cliniques

La dermite du siège est caractérisée par une irritation de la peau qui est en contact avec la couche. Elle se manifeste par une rougeur au niveau des fesses, du bas de l'abdomen, du bas du dos, du haut des cuisses et des organes génitaux externes. Généralement, les plis sont épargnés. Cet érythème est donc bien limité à la surface des couches, et décrit un W (figure 14). La dermite du siège est bénigne et disparaît en quelques jours avec de simples moyens. Initialement, la rougeur est sèche, mais peut devenir suintante en l'absence de mesures de prévention ou de traitement. Si l'érythème se complique d'une infection, les lésions peuvent rapidement évoluer vers des pustules, des papules, voire des ulcérations. La peau est à vif et douloureuse (Beylot, 2009).

En cas d'infection à *Candida*, la rougeur persiste plus de 2 à 3 jours et s'étend dans le fond des plis de l'aîne et des fesses. L'éruption est très rouge, délimitée par une collerette de desquamation et s'accompagne de boutons surélevés très rapprochés. L'érythème fessier à *Candida* forme un Y et s'étend des plis inguinaux au pli interfessier (Site Internet n° 5) (figure 15). Au fond des plis, la présence d'un enduit blanchâtre est caractéristique. En l'absence de traitement, l'érythème peut s'étendre sur tout le siège réalisant une dermite en culotte. Un muguet buccal peut y être associé (Moulonguet-Michau, 1990).

En cas de surinfection bactérienne, la dermite est caractérisée par la présence d'une érosion superficielle, de lésions moins bien limitées ou de croûtes séreuses jaunâtres. Elle nécessite un traitement antibiotique (Laviolette *et al.*, 2005).

Figure 14 : érythème fessier en W

(Site Internet n° 6)



Figure 15 : érythème fessier à *Candida* - dermite en Y

(Moulonguet-Michau, 1990)



3.2.1.3. Diagnostic différentiel

Une dermatite irritative du siège du nourrisson peut avoir d'autres causes (Beylot, 2009) :

- un psoriasis des langes apparaît vers l'âge de trois mois. Il est caractérisé par une atteinte des plis des cuisses et du ventre. Il s'agit d'une dermatose érythémato-squameuse qui est d'emblée diffuse.
- une dermatite atopique rend la peau très sèche et irritable. Dans de rares cas, elle est retrouvée au niveau du siège et ressemble à une allergie de contact de la couche.
- une dermatite séborrhéique apparaît le plus souvent dans les trois premiers mois au niveau du cuir chevelu, ce sont les croûtes de lait. Elle peut également se localiser sur le siège, et se caractériser par des plaques recouvertes de squames dans les plis.
- des maladies rares : une histiocytose langerhansienne caractérisée par de fines lésions papuleuses, et parfois squameuses, ou le syndrome de Kawasaki qui est défini par la présence d'un érythème diffus du siège avec desquamation périphérique.
- la gale, la maladie de Crohn...

3.2.1.4. Mesures de prévention

Les mesures de prévention et de traitement de l'érythème fessier du nourrisson sont identiques. Elles passent par des mesures non pharmacologiques associées ou non à des agents protecteurs et/ou à des antifongiques.

Les mesures non pharmacologiques ont pour objectif d'isoler la peau du bébé de l'urine et des selles. Elles passent par l'augmentation de la fréquence des changes et par des soins du siège appropriés (Beguïn, 2006) (Laviolette *et al.*, 2005) (Site Internet n° 6).

L'utilisation de crèmes protectrices, essentiellement à base d'oxyde de zinc, permet d'isoler l'épiderme des matières fécales et de l'humidité. D'autres agents protecteurs peuvent être utilisés, et seront vus plus en détail dans une partie qui sera dédiée aux traitements.

Certains signes nécessitent l'avis d'un médecin : une persistance de l'érythème pendant plus de trois jours malgré le respect des mesures de prévention, un érythème qui s'étend au niveau des plis avec la présence d'un enduit blanchâtre, la présence de lésions suintantes ou purulentes, l'apparition d'une fièvre. Il peut, en effet, s'agir d'une infection à *Candida*. Le médecin examinera les lésions, et pourra rechercher la présence d'un dépôt blanchâtre dans la bouche du nourrisson. Un muguet buccal est souvent associé. Il prescrira ainsi des antifongiques. La prescription d'antibiotique par voie orale est réservée aux surinfections bactériennes.

3.2.2. *Muguet buccal*

Dès la naissance, des micro-organismes colonisent la cavité buccale de l'enfant : des bactéries aérobies et anaérobies, ainsi que des levures. *C. albicans* est un endosaprophyte du tube digestif et de la cavité buccale. Sa dissémination peut donc se faire par voie endogène à partir du tube digestif. Un enfant sur trois est porteur sain de *C. albicans* (Saint-Jean *et al.*, 2010). Il devient pathogène en présence de facteurs intrinsèques et extrinsèques (l'âge, une antibiothérapie, une corticothérapie, un diabète...). Le muguet buccal s'observe plus fréquemment chez les nouveau-nés et nourrissons, ainsi que chez les sujets âgés et immunodéprimés (Agbo-Godeau *et al.*, 2005).

De la même façon que la candidose génito-fessière, la candidose buccale peut être transmise au nourrisson par voie exogène par la mère porteuse d'un *Candida*, au moment du passage dans la filière génitale. Elle apparaît quelques semaines après l'accouchement, et reste bénigne chez un enfant né à terme (Nouri-Merchaoui *et al.*, 2011) (Cocho, 2012). La candidose génito-fessière et la candidose buccale sont souvent associées.

La candidose buccale est également appelée muguet buccal ou stomatite candidosique pseudomembraneuse. Ce sont les mycoses les plus fréquentes de la cavité buccale.

3.2.2.1. Manifestations cliniques

La phase initiale du muguet buccal dure 2 à 3 jours. Il s'agit d'une stomatite érythémateuse diffuse. Elle se manifeste par une inflammation diffuse, une sécheresse buccale, un goût métallique et une sensation de cuisson qui rend la muqueuse douloureuse. Le muguet buccal siège au niveau de la face dorsale de la langue, de la voûte du palais et de la face interne des joues. Il peut ainsi gêner la déglutition, la mastication et la succion chez le nouveau-né. Généralement, la gencive est respectée. Puis, la phase d'état est caractérisée par la présence de dépôts blancs crémeux, d'aspect de lait caillé, qui rend le diagnostic évident (figure 16). Cet enduit blanchâtre est facilement détachable à l'aide d'un raclage léger. Les couches superficielles deviennent gris jaunâtres (Michel *et al.*, 2003).

Figure 16 : stomatite candidosique pseudomembraneuse

(Michel *et al.*, 2003)



La forme aiguë est essentiellement retrouvée chez le nourrisson et le jeune enfant, et est très sensible au traitement. L'évolution est rapidement favorable. Cependant, en l'absence de traitement, il existe un risque d'extension au pharynx pouvant entraîner une dysphagie, et un risque de passage à la chronicité. La forme chronique est plus

localisée, plus épaisse et l'enduit blanchâtre ne se détache pas. Elle est plus fréquente chez les sujets immunodéprimés. C'est pourquoi un muguet chez un adulte jeune doit faire systématiquement rechercher une séropositivité pour le VIH (Collège hospitalo-universitaire français de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, 2010).

Le muguet buccal du nourrisson peut se transmettre à la mère au cours de l'allaitement et causer ainsi une candidose mammaire.

3.2.2.2. Diagnostic

La clinique est généralement suffisante pour diagnostiquer un muguet buccal grâce à la présence caractéristique d'un enduit blanchâtre au niveau de la muqueuse buccale. L'association à une candidose génito-fessière rend le diagnostic évident. C'est pourquoi, le diagnostic mycologique n'est pas toujours pratiqué (Collège hospitalo-universitaire français de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie, 2010).

En revanche, la mise en évidence du champignon est parfois indispensable : en cas de nécessité d'un diagnostic différentiel, d'un aspect clinique atypique ou de lésions récidivantes. Le prélèvement mycologique se fait par écouvillonnage au niveau des dépôts blanchâtres. Il est également possible de procéder à un raclage à l'aide d'un abaisse-langue. Deux écouvillons sont nécessaires : l'un servira à réaliser l'examen direct au microscope, et l'autre sera mis en culture sur milieu de Sabouraud. A l'examen direct, des levures ovales et bourgeonnantes ainsi que des filaments mycéliens prouvent la présence et la pathogénicité de *C. albicans*. La levure pousse rapidement sur milieu de Sabouraud, en 24 à 48 heures. *C. albicans* étant un endosaprophyte de la cavité buccale, il est important de quantifier les colonies : en dessous de 30 colonies, la présence de *Candida* est considérée comme normale, mais au-delà de 30 colonies, il est nécessaire de mettre en place un traitement de la mycose buccale (Agbo-Godeau *et al.*, 2005).

Il faut bien différencier le muguet buccal d'autres lésions blanches de la muqueuse buccale telles que la lésion blanche héréditaire, le lichen plan, la leucoplasie qui est principalement d'origine tabagique, ou le carcinome épidermoïde (Agbo-Godeau *et al.*, 2005).

La présence de fissures et/ou de croûtes douloureuses à la commissure des lèvres est caractéristique d'une perlèche. Chez l'enfant, elle est essentiellement causée par le léchage permanent des lèvres créant ainsi un milieu humide favorable à la prolifération fongique ou bactérienne. La perlèche candidosique est due principalement à *C. albicans* et est souvent associée au muguet chez l'enfant. La perlèche bactérienne est le plus souvent due à *S. aureus* et les lésions sont généralement jaunâtres (Michel *et al.*, 2003).

3.2.2.3. Mesures de prévention

Généralement, un muguet buccal évolue vers la guérison, même en l'absence de traitement. Il faut cependant éliminer les facteurs favorisants et consulter un médecin si les signes persistent plusieurs jours, en présence d'érythème fessier ou de récurrences chez un enfant de plus de 9 mois. Il est également important de bien nettoyer les tétines des biberons et les sucettes. La consultation chez le médecin est conseillée pour la femme allaitante et son enfant, afin qu'il prescrive un antifongique adapté. Le traitement permettra d'éviter toute transmission mère/enfant (Agbo-Godeau *et al.*, 2005).

4. Candidose chez la femme allaitante

Une mère atteinte d'une CVV peut contaminer son enfant au moment de l'accouchement. L'enfant né à terme présentera une candidose génito-fessière et/ou un muguet buccal. Il pourra ensuite contaminer le sein de sa mère au cours de l'allaitement, principalement en présence de crevasses au niveau du mamelon, ce qui provoquera une candidose des mamelons et/ou des canaux lactifères. D'autres facteurs de risque interviennent dans la survenue de cette candidose mammaire : la prise d'antibiotiques ou de corticoïdes par la mère, la fatigue, un diabète, une immunodépression, l'existence d'un autre site de candidose. La CVV et la candidose mammaire sont souvent liées.

4.1. Les crevasses

4.1.1. Signes cliniques

Les crevasses au niveau du mamelon sont fréquentes en début d'allaitement et sont très douloureuses lors de la prise de celui-ci par le nouveau-né. Les lésions ne sont pas toujours visibles. Elles ont l'aspect de petites lignes rouges ou de fissures à la surface du mamelon. Parfois, tout le mamelon peut être rouge et abrasé (Guilloux *et al.*, 2010) (figure 17).

Figure 17 : crevasse au niveau du mamelon

(Mercier *et al.*, 2010)



4.1.2. Mesures de prévention

La plupart des douleurs qui surviennent au cours de l'allaitement sont dues à une mauvaise position du bébé au sein ou à des problèmes de succion. Ces problèmes doivent être corrigés afin d'accélérer la cicatrisation des crevasses qui sont une porte d'entrée aux micro-organismes pathogènes.

Il est important de varier les positions d'allaitement. La mère doit être installée confortablement, le dos et le bras calés par des coussins. Le visage du bébé doit être dirigé face au sein. Son oreille, son épaule et sa hanche doivent être alignées, et son

ventre doit être positionné contre le corps de sa mère. Certains signes permettent de repérer une tétée efficace. Il faut s'assurer que l'enfant prenne une grande partie de l'aréole en bouche, que sa lèvre inférieure soit retroussée et que sa langue soit placée sous le mamelon. Le menton doit être près du sein et son nez doit être dégagé. La mère doit entendre son enfant déglutir régulièrement et efficacement. Il est également possible de voir un mouvement de rotation de la mâchoire à chaque déglutition (Guiloux *et al.*, 2010).

En cas de crevasses, la position du nourrisson doit être adaptée pour limiter la douleur. Il faut le positionner de façon à refermer les berges de la fissure à chaque tétée.

En fin de tétée, il ne faut pas tirer sur le mamelon. Il est conseillé d'introduire délicatement le petit doigt entre les gencives de l'enfant afin qu'il lâche le sein sans tirer sur le mamelon. La mère peut masser le mamelon et appliquer sur les crevasses un peu de lait maternel en fin de tétée. En effet, le lait maternel est un corps gras qui va permettre de cicatriser et de désinfecter (Guiloux *et al.*, 2010).

Il faut bien différencier l'humidité de l'épiderme qui est à proscrire, et l'hydratation cutanée qui est à protéger. Il faut ainsi éviter l'excès d'humidité et la macération, qui peuvent favoriser la survenue d'une infection à *Candida*, en utilisant des coussinets d'allaitement et en prenant soin de les changer régulièrement. Il n'est pas nécessaire de nettoyer systématiquement le mamelon avant et après la tétée. Il est suffisant de prendre une douche quotidienne avec un syndet. Afin d'éviter la déshydratation de l'aréole et du mamelon, la lanoline peut être appliquée. Elle a l'avantage de ne pas avoir besoin d'être rincée entre les tétées. Elle forme un film protecteur qui va ralentir l'évaporation cutanée et faciliter la cicatrisation des crevasses. Des coquilles d'allaitement peuvent être portées au cours de la journée pour faire circuler l'air et limiter la pression du soutien-gorge. Le sein doit être laissé à l'air libre le plus souvent possible. Les bouts de sein en silicone permettent également de protéger le sein en cas de crevasses et de limiter la douleur au moment des tétées. Cependant, ils doivent être utilisés en dernier recours car la succion est très différente de la succion au sein, et la quantité de lait est moins importante.

Si ces mesures sont respectées, les crevasses cicatrisent assez rapidement. Cependant, si les douleurs persistent malgré une bonne position du bébé et une bonne succion, il faut envisager une infection à *C. albicans*.

4.2. La candidose mammaire

4.2.1. Signes cliniques

La candidose du mamelon se manifeste par une douleur intense au niveau des mamelons apparaissant le plus souvent après une période d'allaitement sans problème. Elle peut affecter un sein ou les deux. La douleur est continue pendant la tétée, malgré un bon positionnement de l'enfant, elle est souvent plus intense en fin de tétée, et elle persiste entre les tétées. Le simple contact des vêtements est insupportable. Le mamelon et l'aréole sont rouges, brillants, d'aspect croûteux ou lisse. La candidose peut causer des démangeaisons et une desquamation de la peau. Cette infection provoque une sensation de brûlure localisée à la peau (figure 18).

Une candidose des canaux lactifères est suspectée lorsque les brûlures irradient en profondeur, la mère décrit une sensation d'élanement, de douleur en éclair, de « feu liquide » ou de « verre pilé » (Site Internet n° 8).

Figure 18 : candidose au niveau du mamelon

(Mercier *et al.*, 2010)



4.2.2. Diagnostic différentiel

La douleur au mamelon, retrouvée dans la candidose mammaire, peut également être due à d'autres causes qu'il faudra éliminer lors du diagnostic : une mauvaise prise du sein, une gerçure ou des crevasses non infectées, un vasospasme, un eczéma, une dermatite de contact ou un psoriasis. Le vasospasme (figure 19), également appelé syndrome de Reynaud du mamelon, est généralement déclenché ou accentué par une candidose, et survient le plus souvent au froid ou à l'air.

La candidose des canaux lactifères déclenche une douleur intense qu'il faudra différencier d'un vasospasme, d'une mastite, d'un canal obstrué ou d'une inflammation résiduelle qui peut faire suite à un engorgement. En cas de mastite (figure 19), les signes cliniques sont assez caractéristiques avec une fièvre de 39-40° C, un syndrome pseudo-grippal, une douleur unilatérale, et une rougeur localisée. Si les signes persistent ou s'aggravent après deux jours de repos, une antibiothérapie est mise en place car il peut y avoir une prolifération de germes, surtout en présence de crevasses.

Figure 19 : mastite et vasospasme

(Mercier *et al*, 2010)



4.2.3. Mesures de prévention

La prise en charge précoce des crevasses au cours de l'allaitement est indispensable, principalement si l'enfant présente une candidose génito-fessière et/ou un muguet buccal. La candidose mammaire étant souvent associée à une CVV chez la mère, il faut la traiter le plus tôt possible. En présence de symptômes de candidose mammaire, la mère et l'enfant seront traités simultanément avec un antifongique pour éviter toute transmission, même si l'un des deux ne présente aucun symptôme. La lutte contre l'humidité et la macération, qui favorisent la pathogénicité de *C. albicans*, est primordiale. Afin de prévenir toute transmission mère/enfant, il est conseillé de stériliser tous les accessoires en contact avec le sein et la bouche du nourrisson (protège-mamelon, coquilles d'allaitement, sucettes...) (Site Internet n° 8).

PARTIE 3 :
TRAITEMENTS, CONSEILS

1. Principales classes d'antifongiques

Actuellement, il existe quatre principales classes pharmacologiques d'antifongiques systémiques. Chacune d'entre elles se différencie par un mode d'action particulier (Dannaoui, 2013) (figure 20) (tableau V).

Figure 20 : principales cibles cellulaires des antifongiques

(Dupont, 2007)

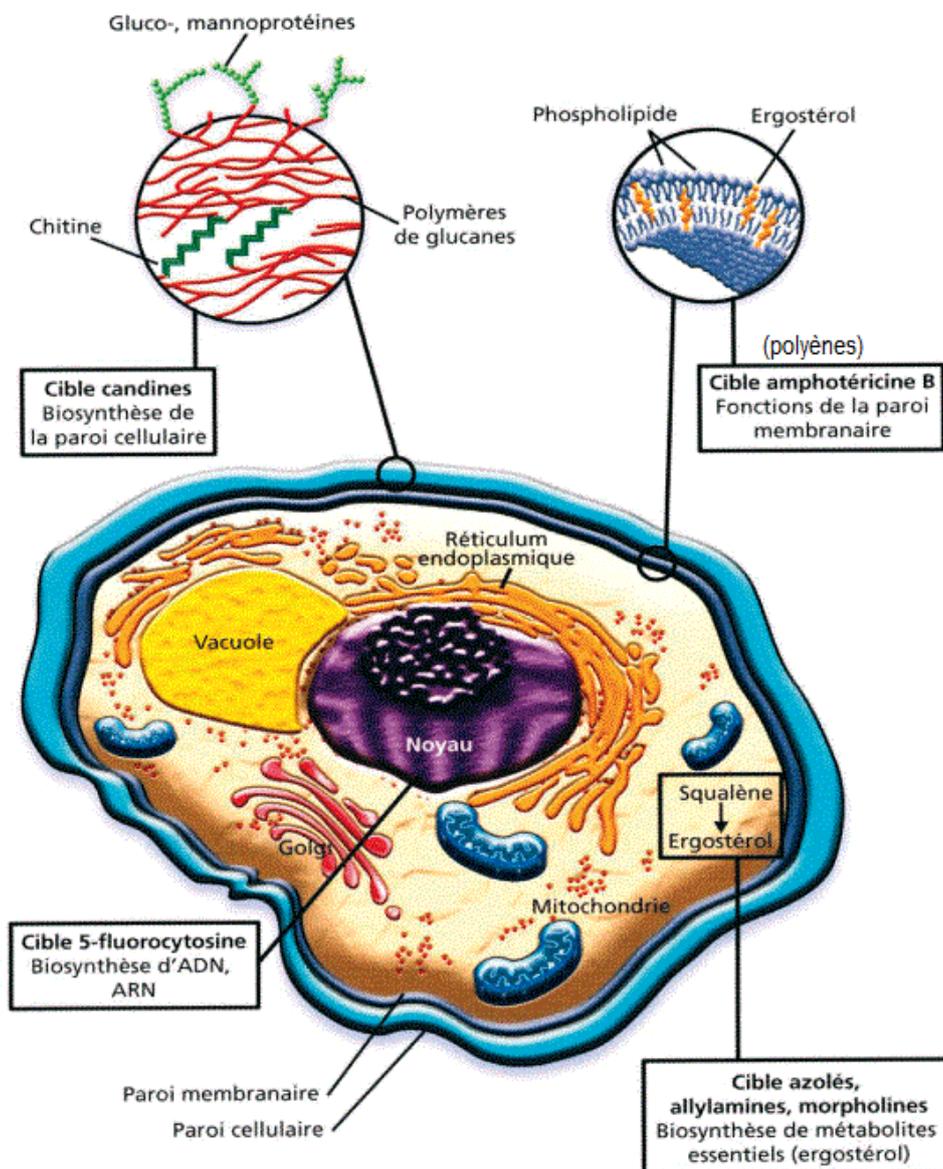


Tableau V : mécanismes d'action des quatre principales classes d'antifongiques systémiques

(adapté d'après Dannaoui, 2013)

Classe d'antifongique	Cible	Mécanisme
Polyènes	Ergostérol	Fixation sur l'ergostérol et formation de pores membranaires aboutissant à une fuite extracellulaire des électrolytes
Azols	14-alpha-déméthylase	Inhibition de l'activité de la 14-alpha-déméthylase aboutissant à une inhibition de la synthèse d'ergostérol
Echinocandines	Béta-1,3-D-glucane synthase	Inhibition de la béta-1,3-D-glucane synthase aboutissant à une déplétion en glucanes dans la paroi fongique
5-Fluorocytosine	Acides nucléiques	Pénétration dans la cellule, transformation en 5-fluorouracile, phosphorylation aboutissant à des métabolites toxiques qui inhibent la synthèse d'ADN et la synthèse protéique

2. Traitements de la candidose vulvo-vaginale

Un premier épisode de CVV nécessite un traitement de courte durée par voie locale. Le traitement s'oriente vers les dérivés azolés. Le choix d'une molécule va dépendre principalement de la présence ou non d'une grossesse. En effet, certains produits sont tératogènes (Delevoux *et al.*, 2005). Afin que le traitement soit efficace, il est important d'éliminer, dans la mesure du possible, les facteurs favorisants. Une bonne observance et des mesures d'hygiène rigoureuses sont également indispensables pour éviter toute récurrence ou inefficacité du traitement.

2.1. Dérivés azolés

2.1.1. Mécanisme d'action

Les dérivés azolés locaux et systémiques agissent au niveau de la même cible (tableau V). Ils inhibent l'activité enzymatique de la 14-alpha-lanostérol déméthylase, cytochrome P450 dépendante, et donc la synthèse de l'ergostérol, principal stérol de la membrane cytoplasmique fongique. Cette inhibition altère la perméabilité membranaire et entraîne l'accumulation d'autres stérols toxiques pour le champignon. Les azolés perturbent également le mécanisme oxydatif des mitochondries en créant une accumulation de peroxyde d'hydrogène dans la cellule fongique responsable de sa mort (Ripert, 2013) (Coudoux, 2006).

2.1.2. Traitement par voie locale

Les antifongiques utilisés préférentiellement dans le traitement des CVV aiguës sont les dérivés imidazolés locaux. Ils existent sous différentes formes galéniques (Delevoux *et al.*, 2005) (Cocho, 2012) :

- les ovules, les capsules et comprimés vaginaux : ces formes doivent être introduites profondément dans le vagin, préférentiellement en position allongée. Afin de faciliter leur diffusion, il est conseillé de rester dans cette position pendant quinze minutes. La posologie usuelle utilisée dans le traitement des CVV aiguës est d'une prise par jour, le soir au coucher, pendant trois jours consécutifs. La patiente doit être avertie qu'un écoulement vaginal gênant survient lorsque l'ovule fond.

Il existe des formes à libération prolongée (LP), appelées également traitement « monodose ». Au contact de la muqueuse vaginale, un gel bioadhésif se forme et permet de maintenir pendant plusieurs jours une concentration efficace en principe actif dans le vagin. La forme LP permet ainsi une meilleure observance puisqu'une seule prise suffit. Cependant, avec cette forme LP, trop concentrée en antifongique, il est possible d'observer une majoration des signes cliniques,

principalement vulvaires, qui est due à la lyse massive des levures du genre *Candida* (Ripert, 2013).

En cas d'oubli, la dose ne doit pas être doublée, la dose maximale étant d'une seule prise par jour.

- Le même azolé sous la forme de crème, de poudre ou d'émulsion fluide est souvent associé à une des formes galéniques précédentes pour une meilleure efficacité. Il est indiqué dans le traitement des vulvites. En fonction des molécules, l'application se fait une à deux fois par jour pendant huit jours. Si les symptômes persistent, le traitement pourra être poursuivi pendant quatre semaines. La crème s'applique en massant légèrement avec le bout des doigts jusqu'à pénétration complète au niveau de la région à traiter. Pour certaines molécules, il faut également appliquer la crème autour des lésions en débordant d'un centimètre.

Cinq à 10 % des femmes développent une CVV récidivante (CVVR) caractérisée par la survenue d'au moins quatre épisodes par an (Anane *et al.*, 2010). Une CVVR est souvent due à différents facteurs favorisants tels que grossesse, diabète, infection par le VIH, prise d'antibiotiques... Il faut donc tout d'abord agir sur ces facteurs, lorsque cela est possible, pour limiter les récurrences. De plus, en cas de CVVR ou rebelles, la prescription d'une seconde cure de trois ovules peut se faire immédiatement après la première cure ou après un intervalle libre de dix jours. Si un traitement « monodose » a été instauré, celui-ci peut être renouvelé le lendemain matin

Les différentes molécules disponibles à l'officine dans le traitement des CVV aiguës ou récidivantes sont répertoriées dans les tableaux VI et VII. Parmi ces molécules, seulement trois sont inscrites sur la liste I et nécessitent une prescription médicale : le miconazole, l'omoconazole et le tioconazole. Toutes les autres molécules peuvent être délivrées sans ordonnance.

Tableau VI : les antifongiques imidazolés locaux utilisés en cas de mycoses vaginales aiguës ou récidivantes

(Site Internet n° 9)

DCI : dénomination commune internationale

DCI	Forme galénique	Nom de spécialité	Posologie usuelle	En cas de mycoses récidivantes ou rebelles
Clotrimazole	Comprimé vaginal	Mycohydralin® 200 mg (Avec applicateur)	1 ovule au coucher pendant 3 jours	2 ^{ème} cure immédiate de 3 ovules
		Gyno Pevaryl® 150 mg	1 ovule au coucher pendant 3 jours	2 ^{ème} cure de 3 ovules immédiate ou dans 10 jours
Econazole	Ovule	Gyno Pevaryl LP® 150 mg	1 ovule au coucher en administration unique	1 ovule au coucher + 1 ovule le lendemain matin
		Gynopura LP® 150 mg		
		Myleugyne LP® 150 mg		
Fenticonazole	Capsule molle vaginale	Lomexin® 600 mg	1 capsule au coucher en administration unique	1 capsule au coucher + 1 capsule 3 jours après
		Terlomexin® 200 mg	1 capsule au coucher pendant 3 jours	2 ^{ème} cure de 3 capsules immédiate ou dans une semaine
Isoconazole	Ovule	Fazol G® 300 mg	1 ovule au coucher pendant 3 jours	
Miconazole Liste I	Capsule molle vaginale	Gyno Daktarin® 400 mg	1 capsule au coucher pendant 3 jours	1 capsule au coucher pendant 6 jours
Sertaconazole	Ovule	Monazol® 300 mg	1 ovule au coucher en administration unique	1 ovule au coucher + 1 ovule à 7 jours d'intervalle
Tioconazole Liste I	Ovule	Gyno Trotyd® 300 mg	1 ovule au coucher en administration unique	

Tableau VII : les antifongiques imidazolés locaux utilisés en cas de vulvites candidosiques

(Site Internet n° 9)

DCI	Forme galénique	Nom de spécialité	Posologie usuelle	Remarques
Clotrimazole	Crème	Mycohydralin® 1 %	2 applications par jour	Masser doucement jusqu'à pénétration complète
Econazole	Crème	Gynopura® 1 % Myleugyne® 1 %	2 applications par jour pendant 8 jours	
Isoconazole	Crème Emulsion fluide	Fazol® 2 %	2 applications par jour pendant 2 à 4 semaines	
Miconazole	Poudre	Daktarin® 2 %	2 applications par jour pendant 8 jours	Poudrer la région à traiter et étaler doucement
Omoconazole <u>Liste I</u>	Crème	Fongamil® 1 %	1 application par jour pendant 3 semaines	Masser doucement jusqu'à pénétration complète
Sertaconazole	Crème	Monazol® 2 %	1 application par jour pendant 8 jours	Appliquer sur les lésions et sur 1 cm en périphérie

Spectre d'activité :

Les dérivés imidazolés locaux sont actifs sur les agents responsables de mycoses cutanéomuqueuses : les levures dont les *Candida*, les dermatophytes (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum*), *Malassezia furfur*, et sur les bactéries à coloration de Gram positive (*Staphylococcus*, *Streptococcus*). Ils ont donc des propriétés antifongiques, mais également antibactériennes, ce qui est intéressant en cas de mycoses surinfectées.

Effets indésirables :

Le passage systémique de l'antifongique contenu dans la forme locale est très faible, environ 2 à 5 % de la dose appliquée. Les dérivés imidazolés sont généralement bien tolérés. Les effets indésirables les plus fréquents sont des sensations de brûlures vulvo-

vaginales, un érythème, un prurit, ou des irritations vulvaires. Ils entraînent rarement l'arrêt du traitement (Coudoux, 2006) (Site Internet n° 9).

Contre-indications et interactions médicamenteuses :

Les dérivés imidazolés locaux utilisés par voie vaginale sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité aux imidazolés ou à l'un des excipients. Ils peuvent détériorer, par la nature huileuse des excipients, les préservatifs ou les diaphragmes en latex. Leur association est une contre-indication absolue à cause du risque d'inefficacité contraceptive. Ils peuvent également inactiver un contraceptif spermicide (Coudoux, 2006).

L'éconazole est un inhibiteur des CYP 3A4 et 2C9. Il peut ainsi augmenter l'effet des anticoagulants oraux et entraîner un risque hémorragique, et ceci quelle que soit la voie d'administration de l'éconazole. Les patients concernés doivent prendre certaines précautions, et contrôler leur INR plus fréquemment. Dans certains cas, il sera nécessaire d'adapter la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement antifongique (Site Internet n° 10).

Certaines molécules sont à éviter au cours du premier trimestre de grossesse.

2.1.3. Traitement par voie orale

2.1.3.1. Traitement curatif

Le traitement de première intention d'une CVVR est identique au traitement d'une CVV simple : association d'un ovule et d'une crème vaginale (tableaux VI et VII). Cependant, en cas de récurrences rapprochées ou nombreuses, plus de 6 par an, en cas d'intolérance au traitement local, en cas de candidose s'étendant sur la région périnéale, ou dans le but de stériliser une candidose intestinale en cas de candidose digestive associée, un traitement par voie orale peut être nécessaire (Cissoko *et al.*, 2012). Dans ces cas-là, chaque épisode est traité comme une CVV simple et est complété par une administration orale de 150 mg de fluconazole en une prise unique (tableau VIII). Le fluconazole, un antifongique azolé, est inscrit sur la liste I et nécessite donc une prescription médicale.

Tableau VIII : le fluconazole, un antifongique oral utilisé dans le traitement des mycoses vaginales récidivantes

DCI	Nom de spécialité	Forme galénique	Posologie usuelle	Traitement prophylactique (hors AMM)
Fluconazole 150 mg Liste I	Béagyne® 150 mg	Gélule	1 gélule en une prise unique	1 gélule par mois pendant 6 mois

2.1.3.2. Traitement préventif

De plus, le fluconazole par voie orale peut être utilisé, après échec d'un traitement local bien conduit, dans le traitement prophylactique des récurrences (Site Internet n° 11). Cependant, cette indication n'a pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM), mais l'efficacité a été prouvée au cours d'études réalisées chez des femmes gênées par une CVVR.

- L'étude de Sobel *et al.* consiste à traiter tout d'abord l'épisode symptomatique par trois doses orales de 150 mg de fluconazole espacées de trois jours et à poursuivre par une prise hebdomadaire de 150 mg de fluconazole pendant six mois. La proportion de femmes sans récurrence ayant suivi ce protocole s'élève à 91 % au bout de six mois, et à 43 % au bout d'un an, soit six mois après l'arrêt du traitement (Sobel *et al.*, 2004) (Ventolini *et al.*, 2006).
- L'étude de Donders *et al.* consiste à traiter tout d'abord l'épisode symptomatique par trois doses orales de 200 mg de fluconazole espacées de trois jours et à poursuivre par un schéma thérapeutique dégressif : 200 mg par semaine pendant deux mois, puis 200 mg toutes les deux semaines pendant quatre mois, puis une fois par mois pendant six mois. La proportion de femmes sans récurrence ayant suivi ce protocole s'élève à 77 % au bout d'un an (Donders *et al.* 2008).

En France, la posologie hors AMM qui a été retenue pour prévenir les CVVR après échec d'un traitement local bien conduit est de une gélule dosée 150 mg une fois par mois, pendant six mois (Kah, 2011).

L'avantage de ce traitement est l'absence d'effets indésirables locaux. Cependant, le fluconazole par voie orale est efficace à court terme. Son efficacité diminue significativement après son arrêt. De plus, la prise de fluconazole au long cours par voie orale expose à des effets indésirables qui peuvent être parfois graves, et à de nombreuses interactions médicamenteuses. Son utilisation doit être limitée, d'autant plus qu'il n'est pas plus efficace qu'un traitement par voie locale (Machet *et al.*, 2006).

Avant d'initier un traitement par voie orale avec le fluconazole dans les CVVR, il est indispensable de réaliser un diagnostic mycologique à l'aide d'un prélèvement vaginal afin d'identifier la souche en cause. En effet, le spectre d'activité du fluconazole est limité. Un échec thérapeutique peut être dû à des facteurs liés à l'hôte, liés à l'antifongique ou liés au champignon, dont la résistance de certaines espèces de *Candida* au fluconazole. L'augmentation du nombre de résistances est due à une utilisation des traitements antifongiques au long cours de plus en plus importante (Dannaoui, 2013).

Spectre d'activité :

Le fluconazole est un antifongique azolé. Il est actif sur tous les *Candida* sauf *C. glabrata* qui est une espèce sensible dose-dépendante, voire résistante et *C. krusei* qui est une espèce résistante au fluconazole (Ripert, 2013) (Amouri *et al.*, 2010). Il existe deux spécialités du fluconazole. Le Triflucan®, présent sous forme de gélules, de suspensions buvables et de solutions pour perfusions à différents dosages, est utilisé dans le traitement des candidoses systémiques, oropharyngées et des cryptococcoses neuroméningées. L'autre spécialité, Béagyne®, présente sous forme de gélules dosées à 150 mg, est utilisée dans le traitement des candidoses vaginales et périnéales récidivantes.

Pharmacocinétique :

La biodisponibilité du fluconazole par voie orale est excellente puisqu'elle est de 90 %, et son absorption est indépendante de l'alimentation. Le fluconazole est faiblement lié aux protéines plasmatiques et sa distribution dans les tissus et liquides corporels est très bonne. Sa demi-vie d'élimination est relativement longue, environ 30 heures. Il s'élimine principalement par voie rénale : 80 % de la dose administrée sont retrouvés

sous forme inchangée dans les urines et 11 % sous forme de métabolites. En cas d'insuffisance rénale, il est nécessaire d'ajuster la dose journalière.

Effets indésirables :

Les effets indésirables les plus rencontrés sont des troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, douleurs abdominales, flatulences), des réactions cutanées (syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson), des céphalées, des réactions anaphylactiques, des troubles hépatiques, hématologiques ainsi que des troubles cardiaques avec de rares cas d'allongement du QT et de torsades de pointes. Cependant, le fluconazole est généralement bien toléré.

Contre-indications :

Le fluconazole est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux dérivés azolés ou à l'un des excipients, en cas de grossesse ou d'allaitement, et chez les enfants de moins de six ans.

Interactions médicamenteuses :

Le fluconazole inhibe l'activité d'isoenzymes du cytochrome P450 (CYP 3A4, CYP 2C9), ce qui l'expose à de nombreuses interactions médicamenteuses. Il va ainsi augmenter les taux circulants des médicaments présents dans le tableau IX, et augmenter leurs effets indésirables.

Tableau IX : interactions médicamenteuses du fluconazole

(Site Internet n° 10)

Associations contre-indiquées	Associations déconseillées	Associations nécessitant des précautions d'emploi	Associations à prendre en compte
Pimozide	Halofantrine	Alfentanil, Anticoagulants oraux Ciclosporine et tacrolimus Phénytoïne Rifabutine Rifampicine Sulfamides hypoglycémiants Théophylline	Diurétiques

2.2. Polyènes

La nystatine est un antifongique naturel de la famille des polyènes. Elle est produite par *Streptomyces noursei*. Les polyènes agissent sur la même cible que les imidazolés, l'ergostérol, sur lequel ils se fixent afin de former des complexes insolubles. Ceci fragilise la membrane fongique et augmente sa perméabilité. Leur absorption digestive est pratiquement nulle. Ils sont utilisés essentiellement dans le traitement des candidoses cutanéomuqueuses. (Coudoux, 2006) (Ripert, 2013).

La nystatine est retrouvée en association à d'autres molécules dans le traitement par voie locale des vaginites à germes sensibles et des vaginites non spécifiques. Elle peut être associée à deux antibiotiques : la néomycine de la famille des aminosides et la polymyxine B de la famille des polypeptides, ou associée à la néomycine et à un anti-infectieux de la famille des nitro-imidazolés, le métronidazole (tableau X). Le métronidazole est un antiparasitaire trichomonacide.

Tableau X : traitements antifongiques des vaginites à base de nystatine

DCI	Nom de spécialité	Forme galénique	Posologie usuelle
Nystatine	Polygynax®	Ovule	1 à 2 ovules/j pendant 10 à 20 jours
Néomycine	Liste I		
Polymyxine B	Polygynax Virgo®	Capsule vaginale effilée	1 instillation le soir pendant 6 jours
	Liste I		
Nystatine	Tergynan®	Comprimé vaginal	1 à 2 comprimés/j pendant 10 jours
Néomycine	Liste I		
Métronidazole			

Ces traitements doivent être placés au fond du vagin, de préférence au coucher. Avant de mettre en place le comprimé vaginal de Tergynan®, celui-ci doit être mouillé en le trempant dans l'eau pendant 2 à 3 secondes. Le Polygynax Virgo® peut être utilisé chez les petites filles et les femmes vierges. L'instillation doit se faire dans le vagin en pressant doucement sur la capsule.

Ils sont généralement bien tolérés, ils peuvent entraîner une simple irritation locale ou une allergie de contact. De la même façon que les imidazolés locaux, ils ne doivent pas être associés aux préservatifs, aux diaphragmes et aux spermicides.

Leur utilisation est déconseillée au cours de la grossesse, et à éviter au cours de l'allaitement.

2.3. Au cours de la grossesse

Le traitement de la CVV chez la femme enceinte est indispensable à cause du risque de candidoses congénitale et néonatale, même si ce risque reste minime. Cependant, le traitement pose problème face à la tératogénicité de certaines molécules (Anane *et al.*, 2010).

Avant la commercialisation de tout médicament, l'obtention d'une AMM est imposée par le code de la santé publique. Une évaluation du risque de la prise d'un médicament pendant la grossesse est ainsi conduite. Elle repose sur des données observées au cours d'études réalisées chez l'animal et sur des données cliniques observées chez des femmes exposées au produit pendant leur grossesse. Elle a permis de définir cinq niveaux de conduite à respecter chez la femme enceinte (Jonville-Béra *et al.*, 2012) :

- l'utilisation contre-indiquée de médicaments chez la femme enceinte et chez la femme en âge de procréer ne concerne que les médicaments pour lesquels des études réalisées chez l'homme et chez l'animal ont prouvé un risque tératogène ou foetotoxique.
- l'utilisation d'un médicament est déconseillée lorsqu'un effet malformatif ou foetotoxique est suspecté. Cependant, si le traitement apporte un bénéfice suffisamment important, son utilisation n'est pas expressément proscrite.
- lorsque les données concernant les études expérimentales sont rassurantes, mais que les données cliniques sont absentes ou insuffisantes, l'utilisation du médicament est à éviter par prudence.
- il est envisageable d'utiliser un médicament si les données sont rassurantes mais qu'elles doivent être développées.
- lorsqu'il existe de nombreuses données rassurantes, l'utilisation du médicament est possible.

Ces informations figurent au sein du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), et au sein de la notice destinée au patient. En cas de non-respect, la responsabilité du prescripteur peut être engagée.

Une exposition médicamenteuse au cours de la grossesse est une situation très fréquente, qu'il s'agisse d'automédication ou de médicaments prescrits. De nombreux médicaments pris par la mère peuvent être nocifs pour l'embryon ou le fœtus. Les conséquences possibles vont dépendre principalement de la période d'exposition et de la nature des données expérimentales et cliniques du médicament.

La grossesse peut être divisée en trois grandes périodes au cours desquelles une exposition médicamenteuse aura des conséquences différentes :

- la période embryonnaire correspond au premier trimestre de grossesse et est caractérisée par l'organogenèse. La prise de médicaments à cette période peut être responsable d'effets tératogènes ou malformatifs.
- la période fœtale démarre après le premier trimestre de grossesse. Une exposition médicamenteuse au cours de cette période peut avoir un retentissement sur la croissance, la maturation et la fonctionnalisation des organes.
- des manifestations néonatales peuvent être observées en cas de traitement en fin de grossesse ou pendant l'accouchement.

La survenue de malformations à la naissance s'observe pour environ 2 à 3 % des enfants. Mais dans seulement 5 % des cas, il s'agit d'une origine médicamenteuse (Machet *et al.*, 2006) (Jonville-Béra *et al.*, 2012).

La plupart des antifongiques azolés locaux peuvent être utilisés dans le traitement de la CVV chez la femme enceinte (tableau XI). Le miconazole est le traitement de première intention, quel que soit le terme de la grossesse. En seconde intention, l'éconazole peut être utilisé compte tenu de son mode d'administration et de son faible passage systémique. En raison de l'absence de donnée chez la femme enceinte concernant les autres molécules, ces dernières sont à éviter au cours du premier trimestre de grossesse, période pendant laquelle le risque de malformations est maximal, mais peuvent être utilisés en seconde intention en cas de besoin, après avoir évalué le rapport bénéfice/risque. Des études réalisées chez l'animal, après administration de fenticonazole, ont montré une potentielle embryotoxicité et foetotoxicité, rendant son utilisation déconseillée au cours de la grossesse.

De plus, la grossesse est un facteur qui favorise les CVVR. D'après le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT), le fluconazole (Béagyne®) peut être utilisé chez la femme enceinte en prise unique de 150 mg (Site Internet n° 11). Cependant, le RCP de Béagyne® précise que les études expérimentales n'excluent pas la possibilité d'un effet tératogène et recommande une contraception efficace chez les femmes en âge de procréer (Prescrire Rédaction, 2001). Ce traitement nécessitant une prescription médicale, le médecin devra rester prudent, et prendre en compte le rapport bénéfice/risque avant de décider d'utiliser ce médicament chez une femme enceinte ou

susceptible de l'être. Le fluconazole à forte dose (400 à 800 mg par jour) en prise prolongée est contre-indiqué au cours du premier trimestre de grossesse à cause du risque tératogène (Prescrire Rédaction, 2011).

Les spécialités Polygynax® et Tergynan® sont déconseillées au cours de la grossesse. Il existe en effet un risque de passage systémique. De plus, la nystatine qui est associée à la néomycine est un aminoside responsable d'ototoxicité (Jonville-Béra *et al.*, 2012).

Tableau XI : traitement de la candidose vulvo-vaginale chez la femme enceinte
(d'après Jonville-Béra *et al.*, 2012)

T1 : 1^{er} trimestre de grossesse

Utilisation possible		A éviter par prudence	Utilisation déconseillée	Contre-indiqué
Première intention	Seconde intention			
Miconazole	Econazole	<u>Au T1 :</u> Clotrimazole	Fenticonazole Nystatine / néomycine/ polymyxine B ou métronidazole Fluconazole (150 mg)	Fluconazole (forte dose 400 à 800 mg/j)
		<u>Après T1 :</u> Clotrimazole Isoconazole Omoconazole Sertaconazole Tioconazole		

2.4. Conseils associés

Afin d'optimiser l'efficacité du traitement antifongique et d'éviter les rechutes il est important d'éradiquer les facteurs qui favorisent le développement d'un *Candida*. Les *Lactobacillus* qui composent la flore vaginale normale permettent de maintenir un pH vaginal compris entre 3,8 et 4,5 et empêchent ainsi la multiplication de certains pathogènes. Un pH trop acide favorise la multiplication des levures. C'est pourquoi, il

est souhaitable, en cas de mycose, d'utiliser des savons à pH neutre ou légèrement alcalin (pH 7 à 9) pour l'hygiène intime. En dehors de toute pathologie, la toilette quotidienne doit s'effectuer avec des produits dont le pH est compris entre 4,5 et 8. En-dehors de cette fourchette, le produit risque d'être trop agressif pour les muqueuses.

La toilette doit se limiter à la vulve. En effet, la douche vaginale déséquilibre l'acidité naturelle du vagin, celui-ci est capable de se défendre naturellement contre les infections. Les sous-vêtements synthétiques favorisent la transpiration et la macération, il est donc préférable de porter des sous-vêtements en coton. Les vêtements ne doivent pas être trop serrés pour éviter les frottements.

Au moment des règles, le traitement antifongique ne doit pas être interrompu. Les protections hygiéniques sont à changer toutes les 3 à 4 heures et les tampons vaginaux sont à éviter.

La CVV n'est pas une infection sexuellement transmissible, le traitement du partenaire n'est donc pas obligatoire, mais il est conseillé s'il présente des signes cliniques de balanite à *Candida* ou si la patiente présente une CVVR.

La recherche et le traitement de tout foyer à *Candida* associé reconnu pathogène, comme une candidose mammaire ou digestive, sont indispensables pour éviter toute recontamination.

2.5. Probiotiques

La flore vaginale normale, ou flore de Döderlein, est principalement constituée de *Lactobacillus* qui forment un biofilm sur la muqueuse et inhibent la croissance et l'adhésion de micro-organismes pathogènes. Les *Lactobacillus* permettent de maintenir l'acidité naturelle vaginale. Cependant, certains facteurs peuvent être responsables d'un déséquilibre de la flore vaginale et peuvent favoriser le développement de bactéries commensales ou de pathogènes exogènes : la prise d'antibiotiques, d'antifongiques, de contraceptifs oraux, une grossesse, une immunodépression, mais également l'utilisation de tampons périodiques, de certains spermicides, de diaphragmes ou de dispositifs intra-utérins.

A l'officine, les probiotiques sont de plus en plus demandés, aussi bien en préventif qu'en curatif. Ils sont essentiellement utilisés dans les pathologies gastro-intestinales, afin de rétablir la flore digestive, mais de nombreuses autres spécialités ont un rôle dans des affections urogénitales, cutanées, allergiques ou respiratoires. Des micro-organismes vivants dont des bactéries et des levures naturellement présentes dans l'organisme (intestin, gorge, vagin), sont retrouvés au sein des probiotiques. Ils préservent l'écosystème bactérien physiologique et renforcent ainsi les défenses naturelles de l'organisme. Au cours des règles, une concentration plus faible en *Lactobacillus* est responsable d'un déséquilibre de la flore vaginale. En cas de perturbation de l'équilibre vaginal, le risque de développement de CVV, due à *C. albicans*, augmente. Un traitement par les probiotiques permet de rétablir l'équilibre de l'écosystème vaginal en remplaçant la flore naturelle défaillante. Ils vont donc apporter des *Lactobacillus*, tels que *L. acidophilus*, qui vont coloniser la muqueuse vaginale, restaurer le pH vaginal et créer une barrière naturelle contre les micro-organismes pathogènes. Ils peuvent également être utilisés pour diminuer la fréquence des récurrences puisque les *Lactobacillus* peuvent inhiber la croissance de pathogènes, dont *C. albicans*, et inhiber leur adhérence à l'épithélium vaginal. Les souches les plus retrouvées au sein des probiotiques sont *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* GR-1 et *L. fermentum* RC-14 (Faure *et al.* 2013). Ils peuvent être administrés par voie orale ou par voie vaginale. Les différents probiotiques disponibles pour le conseil officinal sont répertoriés dans le tableau XII.

Gynophilus LP® est une spécialité récente associant des probiotiques et des prébiotiques. Les prébiotiques sont des nutriments permettant une croissance optimale des probiotiques.

Tableau XII : probiotiques disponibles pour les mycoses vaginales

5 M : 5 milliards de probiotiques

Voie d'administration	Nom	Souches	Posologie
Orale	Gélules	Femibion® Intime	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Après une période d'inconfort</u> : 2 gélules/j, en une prise, pendant 14 à 28 jours - <u>Au quotidien</u> : 1 gélule/j pendant 28 jours, 2 à 3 fois/an
		Lactibiane® Candisis 5M ou 10M	<ul style="list-style-type: none"> - <u>5 M en prévention</u> : 2 gélules/j pendant 10 jours puis 1 gélules/j - <u>10 M en complément de traitement usuel</u> : 2 gélules/j pendant 7 jours
Vaginale	Capsules/ comprimés/ gélules vaginales	Medigyne®	<ul style="list-style-type: none"> - 1 gélule/j au coucher pendant 8 à 10 jours
		Gynophylus®	<ul style="list-style-type: none"> - <u>phase d'attaque</u> : 1 capsule 2 fois/j pendant 7 jours - <u>phase d'entretien</u> : 2 capsules/j pendant 14 jours
		Gynophylus LP® Prébiotiques	1 comprimé tous les 4 jours
		Hydralin flora®	<ul style="list-style-type: none"> - <u>en curatif</u> : 1 capsule/j pendant 6 jours - <u>en préventif</u> : 1 capsule/semaine pendant 4 semaines
		Mycoress®	<ul style="list-style-type: none"> <i>L. crispatus</i> <i>L. reuteri</i> <i>L. rhamnosus</i> 1 gélule/j pendant 5 jours
		Florgynal® tampon probiotique	<ul style="list-style-type: none"> <i>L. rhamnosus</i>, <i>L. gasseri</i> <i>L. fermentum</i> Pendant les règles : 3 tampons/j pendant 3 jours et durant 3 à 6 cycles

Ces traitements sont des dispositifs médicaux. Ils contribuent à rétablir et maintenir l'équilibre de la flore vaginale. Ils sont destinés aux femmes sujettes aux CVV à répétition, et permettent de diminuer la fréquence des récurrences. Ils sont principalement utilisés en relais d'un traitement local antibiotique ou antifongique, ou en complément d'un traitement oral.

Les études concernant les probiotiques sont encore insuffisantes, et ne permettent pas de connaître avec précision leur mécanisme d'action et les potentiels effets indésirables. Ils peuvent être utilisés chez la femme enceinte. Cependant, à l'officine, face à une femme enceinte ou en âge de procréer, il est préférable de l'envoyer voir son médecin, pour éviter toute automédication à risque. Il est indispensable de réaliser le diagnostic d'une CVV, et de ne pas passer à côté d'une vaginose bactérienne qui peut avoir des conséquences plus graves pour le nouveau-né (Faure *et al.*, 2013)

3. Traitement de la candidose congénitale cutanée et systémique

La prévention primaire de ces deux types de candidose, la candidose congénitale cutanée et systémique, repose sur une intervention en anténatal, et passe par le traitement des candidoses vaginales chez la mère, qui a été vu précédemment.

Le pronostic d'une CCC chez un nouveau-né à terme reste généralement favorable sous traitement antifongique par voie locale. Dans ce cas-là, ce sont les imidazolés qui seront utilisés pendant une période de dix à trente jours (Touyar *et al.*, 2010).

Cependant, il est recommandé de surveiller régulièrement en milieu hospitalier afin de voir une éventuelle évolution vers une forme systémique. Différents facteurs de risque interviennent dans la survenue d'une forme systémique : une prématurité, un poids de naissance inférieur à 1500 g, des lésions cutanées proches de brûlures, une détresse respiratoire, et des signes biologiques prouvant une infection systémique. Un traitement antifongique par voie systémique s'impose en présence d'au moins un de ces facteurs. En effet, la candidose disséminée est fatale dans 15 à 40 % des cas (Nouri-Merchaoui *et al.*, 2011). Plusieurs classes d'antifongiques peuvent être utilisés : l'amphotéricine B et ses dérivés, les dérivés azolés, les échinocandines ainsi que la 5-fluorocytosine. Il est

important de prendre en compte la sensibilité aux différents antifongiques de chaque espèce de *Candida* afin d'optimiser l'efficacité du traitement (tableau XIII).

Tableau XIII : sensibilité des espèces de *Candida* aux antifongiques habituellement utilisés dans les infections invasives néonatales

(Brissaud *et al.*, 2011)

Espèces	Fluconazole	Flucytosine	Amphotéricine B	Echinocandines
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S à R §
<i>C. glabrata</i>	S-DD à R	S	S à I	S
<i>C. krusei</i>	R	I à R	S à I	S
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	I à R	S

S : sensible ; R : résistant ; S-DD : sensibilité dose-dépendante ; I : intermédiaire ; § : résistance aux échinocandines de *C. parapsilosis* rare en pratique

3.1. Polyènes

L'amphotéricine B par voie intra-veineuse est le traitement de référence des infections invasives néonatales à *Candida*. Cette molécule fait partie de la famille des polyènes. Son spectre d'activité est très large, elle agit particulièrement sur les espèces du genre *Candida*, à l'exception de *C. lusitaniae*. Les principaux effets secondaires sont l'apparition d'une fièvre, de frissons et de nausées. L'amphotéricine B peut également être responsable de réactions plus graves : une toxicité rénale avec un risque d'hypokaliémie et d'hyperuricémie, ainsi qu'une toxicité hématologique avec un risque d'anémie, de granulopénie et de thrombopénie. Ces effets toxiques concernent principalement l'amphotéricine B conventionnelle désoxycholate (Fungizone®). Cependant, ils sont très rarement retrouvés chez le nouveau-né. C'est pourquoi la surveillance des taux sanguins n'a pas d'intérêt. La dose maximale journalière préconisée pour la forme conventionnelle est de 1 mg/kg/j.

De plus, il existe des dérivés lipidiques de l'amphotéricine B (Ambisome®, Abelcet®). Ils sont mieux tolérés car leur néphrotoxicité est moindre. Ils peuvent ainsi être administrés à des doses supérieures allant de 3 à 5 mg/kg/j. Ces formulations lipidiques sont cent fois plus coûteuses que l'amphotéricine B désoxycholate, et sont donc réservées aux patients dont la fonction rénale est altérée ou aux patients ayant présenté une insuffisance rénale sous amphotéricine B conventionnelle (Nouri-Merchaoui *et al.*, 2011) (Brissaud *et al.*, 2011).

De par leur toxicité rénale, ces traitements interagissent avec les médicaments hypokaliémisants et les médicaments responsables de torsades de pointe.

3.2. Azolés

Parmi les azolés, le fluconazole (Triflucan®) par voie intra-veineuse est le plus utilisé en néonatalogie. Il est aussi efficace que l'amphotéricine B, mais il est moins toxique. Il est utilisé en alternative à l'amphotéricine B, mais uniquement après avoir identifié l'espèce de *Candida* en cause. En effet, *C. krusei* est résistante au fluconazole, et *C. glabrata* a une sensibilité dose-dépendante. La posologie recommandée est de 6 à 12 mg/kg/j pendant 21 jours en l'absence de localisation secondaire. Les études concernant les autres azolés sont encore insuffisantes pour pouvoir les utiliser chez le nouveau-né.

3.3. Echinocandines

Cette classe d'antifongiques fait partie des polypeptides. Ils agissent en inhibant, de manière non compétitive, l'activité enzymatique de la bêta-1-3-D-glucane synthase. Ceci empêche la formation de glucanes, composants essentiels de la paroi fongique. Cette dernière est donc fragilisée. Cette classe est intéressante car elle agit sur toutes les espèces de *Candida*. Trois molécules sont disponibles actuellement : la caspofungine, la micafungine et l'anidulafungine. Mais seule la micafungine (Mycamine®) a une AMM en pédiatrie. La posologie est de 2 mg/kg/j. Ce traitement est réservé à certaines

situations : en cas de résistance ou de toxicité à l'amphotéricine B ou au fluconazole. Il est recommandé de ne pas l'administrer aux prématurés.

3.4. 5-fluorocytosine

Il s'agit d'un analogue de la pyrimidine. Elle va pénétrer dans la cellule fongique, via la cytosine-perméase. Elle va ensuite conduire à la formation de 5-fluorouracile par déamination. Puis, ce dernier est phosphorylé et inhibe la synthèse d'ADN et la synthèse protéique. Ses effets secondaires sont mineurs avec principalement des effets gastro-intestinaux, mais ils peuvent parfois être plus graves et entraîner une hépatotoxicité et une hématotoxicité. Les taux sanguins sont donc à surveiller. La 5-fluorocytosine est généralement utilisée en association à l'amphotéricine B ou aux azolés, ce qui permet de diminuer le risque d'apparition de résistances. Cependant, ce traitement est trop contraignant pour une utilisation chez le nouveau-né (Brissaud *et al.*, 2011).

3.5. Règles de prescription et de délivrance

Tous ces médicaments utilisés par voie intra-veineuse dans le traitement de la candidose congénitale disséminée sont inscrits sur la liste I. Ils nécessitent une prescription hospitalière et la dispensation se fait dans les établissements de santé possédant une pharmacie à usage intérieur (Vidal, 2014).

4. Traitement de la candidose mammaire et de la candidose néonatale cutanéomuqueuse

La candidose mammaire, le muguet buccal et la candidose génito-fessière du nourrisson sont souvent associés. La mère et l'enfant seront ainsi traités simultanément, même si l'un des deux ne présente aucun symptôme, afin d'éviter toute transmission.

4.1. Traitement de la candidose mammaire

Au cours de l'allaitement, l'humidité, la macération et le dessèchement de la peau peuvent favoriser l'apparition de crevasses au niveau du mamelon et le développement de *C.albicans*. La candidose mammaire est caractérisée par une douleur intense qui peut perturber l'allaitement. Elle est une des causes principales de son abandon (Mercier *et al.*, 2010).

La prise en charge des crevasses passe par une bonne position du bébé, par l'application d'une goutte de lait maternel à la fin de chaque tétée, par l'utilisation de coussins et de coquilles d'allaitement, et de bouts de sein en silicone. De plus, la lanoline purifiée peut être appliquée sur les mamelons. Elle va former un film protecteur, ralentir l'évaporation cutanée et accélérer la cicatrisation des crevasses, sans croûtes. Elle provient de la graisse de laine de mouton. Il est conseillé de l'appliquer après chaque tétée pour ne pas modifier l'odeur du mamelon. Différentes crèmes constituées de 100 % de lanoline ultra-pure, sans additif ni conservateur artificiel, sont disponibles à l'officine sans prescription médicale : la lanoline HPA Lansinoh® et la crème PureLan 100 Medela®. Elles ont l'avantage de ne pas nécessiter de rinçage avant la tétée, et donc de ne pas irriter les tissus fragiles du mamelon.

D'autres soins spécialisés (la pommade Castor Equi Boiron®, la crème mamelons sensibles Avent®, le soin crevasses Dodie®, le baume allaitement Mustela®, la crème Bepanthen®...) peuvent également être appliqués pour favoriser la cicatrisation des mamelons. Cependant, ces soins à base de lanoline, contiennent également d'autres composants et nécessitent d'être rincés avant chaque tétée.

Si une candidose du mamelon est diagnostiquée, une prescription d'antifongiques azolés locaux, dont l'ingestion est autorisée chez le nouveau-né, est nécessaire. Le miconazole (Daktarin®) sous forme de gel buccal à 2 %, la nystatine (Mycostatine®) et l'amphotéricine B (Fungizone®) sous forme de suspension buvable, s'appliquent sur le mamelon et l'aréole, après chaque tétée et maximum sept fois par jour, pendant au moins sept jours (Site Internet n° 8).

Uniquement en cas de récurrence, d'échec au traitement local, ou lorsque l'infection atteint les canaux lactifères chez la mère, un traitement par voie orale est envisagé avec le fluconazole (Triflucan®) sous forme de gélules (Kurth Aviles, 2006). Cette indication est utilisée hors AMM. La posologie est de 400 mg le premier jour, puis de 200 mg en deux prises pendant au moins quatorze jours, et il est recommandé de poursuivre pendant sept jours après disparition des symptômes (Gagnon, 2011) (Mercier *et al.*, 2010). Ce traitement est souvent le seul recours pour traiter la candidose des canaux lactifères, même s'il est contre-indiqué chez la femme allaitante dans le RCP du Dictionnaire Vidal (Vidal, 2014). Les informations concernant la prise de médicaments au cours de l'allaitement sont souvent incomplètes et trop restrictives. Plusieurs facteurs influencent le passage d'un médicament de la mère à l'enfant par le lait maternel. Le médicament idéal chez la femme allaitante est caractérisé par un poids moléculaire élevé, une forte liaison aux protéines plasmatiques, une faible liposolubilité, une faible biodisponibilité orale, une demi-vie courte, sans métabolites actifs, et une utilisation usuelle en pédiatrie (Boudou-Sébastien, 2004). La liaison aux protéines plasmatiques est l'un des paramètres les plus importants. En effet, uniquement la fraction libre du médicament peut passer dans le lait. Le fluconazole est faiblement lié aux protéines plasmatiques, et passe donc dans le lait maternel ; ce qui est recherché pour traiter une candidose des canaux lactifères. Dans certains ouvrages de référence, il reste compatible avec l'allaitement (Gremmo-Féger *et al.*, 2003) (Kurth Aviles, 2006).

4.2. Traitement du muguet buccal du nourrisson

Le nourrisson et la mère doivent être traités simultanément par le même traitement, même si l'un des deux n'a pas de symptômes. Les antifongiques suivants sont inscrits sur la liste I et nécessitent une prescription médicale.

4.2.1. Polyènes

A tout âge, la nystatine (Mycostatine®) en suspension buvable peut être prescrite en cas de muguet buccal. Il suffit de badigeonner la solution au niveau de la langue, des joues,

du palais et des gencives de l'enfant, 4 à 6 fois par jour, pendant 7 à 15 jours. Après disparition des symptômes, le traitement est poursuivi pendant une semaine. Il est généralement bien toléré. Une manifestation allergique ou des troubles digestifs mineurs sont les effets indésirables les plus rencontrés (Site Internet n° 9).

L'amphotéricine B (Fungizone® 10 %) en suspension buvable réservée aux nourrissons et aux enfants, possède une pipette doseuse de 1 mL. Cette spécialité est parfois utilisée pour traiter le muguet buccal. La posologie est d'une pipette de 1 mL pour 2 kg de poids par jour, répartie en deux ou trois prises. La solution peut également être badigeonnée à l'intérieur de la bouche de l'enfant. Il est préférable de l'administrer en dehors des repas. Le traitement doit être poursuivi pendant deux à trois semaines, même si les symptômes ont disparu plus tôt. Il peut entraîner des troubles digestifs tels que des nausées ou des vomissements.

4.2.2. Dérivés azolés

Le miconazole (Daktarin®) sous forme de gel buccal à 100 000 UI/ml est l'antifongique azolé le plus adapté chez l'enfant de plus de six mois. Il est recommandé d'appliquer le gel par petites quantités sur les zones affectées, 4 fois par jour, pendant 7 à 15 jours, et de poursuivre également pendant une semaine après disparition des symptômes. Il faut veiller à ne pas l'appliquer au fond de la gorge afin d'éviter tout risque de suffocation. De plus, il doit être administré à distance des repas, au minimum dix minutes après. Il doit être conservé quelques minutes dans la bouche avant d'être avalé (Vuylsteker, 2010) (Site Internet n° 8). Le Daktarin® peut être responsable de nausées, vomissements, régurgitations et diarrhées. D'autres effets tels qu'une sécheresse buccale, une stomatite, une décoloration de la langue ou une altération du goût peuvent également être observés. Les principales interactions médicamenteuses du Daktarin® concernent principalement les adultes avec la contre-indication d'associer les anticoagulants oraux ou les sulfamides hypoglycémiantes.

Le fluconazole (Triflucan®), sous forme de suspension buvable, peut être prescrit hors AMM uniquement en cas d'infection récurrente ou persistante chez un enfant de plus de six mois, et si une candidose des canaux lactifères est diagnostiquée chez la mère. La

posologie est de 3 mg/kg/jour en une seule prise pendant une durée de traitement identique à celle de la mère (Gagnon, 2011). L'AMM dans cette indication ne concerne que les enfants immunodéprimés.

4.2.3. Conseils

Tous les objets qui sont en contact avec le sein de la mère et la bouche de l'enfant doivent être nettoyés et stérilisés tous les jours, en les mettant dans de l'eau bouillante pendant 5 à 10 minutes : tétines, biberons, sucettes, tire-lait et accessoires. Les tétines doivent être remplacées régulièrement. La mère et l'enfant doivent se laver soigneusement et régulièrement les mains. Les coussinets d'allaitement jetables doivent être jetés après chaque tétée.

4.3. Traitement de la candidose génito-fessière

4.3.1. Agents protecteurs

L'érythème fessier du nourrisson est une forme de dermatite irritative. La prévention et le traitement passent par des soins du siège appropriés, par une utilisation correcte des couches et par l'application d'une crème protectrice. Il existe trois familles de crèmes protectrices (Beylot, 2009) :

- les barrières occlusives : ce sont les produits les plus anciens, avec parmi eux la vaseline. Ils sont très gras. Après l'application sur le siège, ils vont former une barrière occlusive lipidique « non physiologique » et protéger la peau à court terme. Ils n'agissent pas en profondeur. Il est nécessaire de les retirer et de renouveler l'application à chaque change. Les inconvénients de ces barrières occlusives sont qu'elles sont salissantes et peuvent altérer la capacité d'absorption des couches.
- les protecteurs à base minérale : ces produits proviennent du mélange de substances occlusives et de minéraux tels que l'oxyde de zinc et l'oxyde de titane. Ils vont également former une barrière « non physiologique » et protéger la peau à court terme. Par l'action des minéraux, ils assèchent la peau. Ces

protecteurs se présentent le plus souvent sous forme de pâte et sont salissants. De la même façon que les barrières occlusives, cette classe nécessite un nettoyage et un renouvellement fréquent.

- les protecteurs cutanés semi-perméables : ils forment une barrière semi-perméable laissant respirer la peau. Ils sont à base de substances émoullientes et hydratantes. Généralement, l'huile de silicone hydrophobe est l'ingrédient protecteur basique, avec le plus souvent la diméticone. Leur application est plus facile, mais elle doit être renouvelée à chaque changement de couche.

Les différents médicaments topiques utilisés dans le traitement de l'érythème fessier du nourrisson sont répertoriés dans le tableau XIV.

Tableau XIV : traitement local de l'érythème fessier du nourrisson

(Beylot, 2009) (Site Internet n°8)

Nom de spécialité	Forme galénique	Principe(s) actif(s)
Aloplastine®	Pâte	Oxyde de zinc, glycérol, talc
Bepanthen 5 %®	Pommade	Dexpanthénol
Deflamol®	Pommade	Oxyde de zinc, dioxyde de titane
Dermocuire®	Pommade	Oxyde de zinc, sulfate de cuivre
Mitosyl irritations®	Pommade	Oxyde de zinc, huile de foie de poisson
Oxyplastine 46%®	Pommade	Oxyde de zinc
Sénophile®	Pommade	Oxyde de zinc, benzoate de cholestérol

L'oxyde de zinc est le principe actif le plus utilisé. Il a des propriétés astringentes et antiseptiques. L'utilisation de tous ces médicaments, qui se présentent principalement sous forme de pommades, est contre-indiquée en cas de suintement ou de surinfection, et en cas d'hypersensibilité à l'un des composants. Ils sont généralement bien tolérés, quelques rares cas de manifestations cutanées allergiques ou d'eczéma ont été rapportés.

Une lotion asséchante peut être appliquée en cas de macération, notamment dans les plis. Le talc est utilisé pour diminuer les frictions entre les plis. Cependant, il ne doit pas être appliqué en cas de lésion ou de suintement. Au contact de l'urine, il colle et irrite la peau. Son accumulation peut provoquer une infection ou retarder la guérison.

A cause de leurs effets indésirables, d'autres produits à base de camphre, d'alcool, d'acide borique, ou de salicylates sont à éviter car ils peuvent être responsables d'une dermatite de contact, ou contribuer à l'érythème fessier (Laviolette *et al.*, 2005).

4.3.2. Antifongiques azolés

Le *C. albicans* contamine fréquemment l'érythème fessier du nourrisson, et sa présence doit être soupçonnée s'il persiste plus de trois jours malgré les mesures de prévention et de traitement citées précédemment. Dans ce cas-là, il est recommandé de consulter un médecin qui conseillera un antifongique azolé par voie locale après avoir diagnostiqué une candidose. L'éconazole (Dermazol®, Fongiléine®, Mycoapaisyl®, Mycosedermyl®, Myleugyne®, Pevaryl®), l'isoconazole (Fazol®) ou le kétoconazole (Ketoderm®) en crème sont les plus utilisés (Site Internet n° 7). Seul le Ketoderm® nécessite une prescription médicale. Ces différents traitements sont à appliquer une à deux fois par jour, sur une courte durée et sur une petite surface non lésée. En effet, chez l'enfant, il existe un risque de passage systémique à ne pas négliger. De plus, ils peuvent entraîner d'éventuels effets indésirables cutanés tels que des démangeaisons, des irritations, des sensations de brûlures ou un eczéma de contact.

4.3.3. Conseils

Il est important d'augmenter la fréquence des changes, toutes les heures chez un nouveau-né, et dès l'émission de selles ou d'urine chez un enfant plus âgé. Le choix de la couche est important. Il est indispensable d'utiliser des couches jetables ultra-absorbantes pour diminuer l'humidité au contact de la peau, et de tester plusieurs marques afin de garder la mieux tolérée par la peau du nourrisson. Il est recommandé de ne pas trop serrer la couche, ni les vêtements, afin de limiter les frottements et

l'occlusion. L'utilisation de Cotocouche, composée de 100 % de coton, est fortement conseillée en cas d'érythème fessier et de candidose génito-fessière. Il suffit de l'insérer directement dans le change habituel. Elle forme une protection entre le change et la peau de l'enfant. La peau peut ainsi respirer et les rougeurs disparaissent plus rapidement (Beguin, 2006) (Laviolette *et al.*, 2005) (Site Internet n°6).

Les soins du siège doivent être appropriés. Le nettoyage doit se faire à l'eau tiède en l'absence de selles. Il est associé à un savon doux ou syndet liquide pour permettre de déloger les fèces entre les plis. Chez les filles, afin d'éviter de ramener des matières fécales au niveau de la région génito-urinaire, le nettoyage doit se faire d'avant en arrière. Le nettoyage est suivi d'un rinçage soigneux. Les lingettes humides, les produits de toilette parfumés ou alcoolisés sont à éviter car ils peuvent irriter la peau. Il faut également éviter les pommades ou tout autre corps gras qui favorisent la macération. La peau doit ensuite être séchée minutieusement, en tamponnant et non en frottant, pour ne pas agresser la peau, tout en prenant soin de bien sécher le fond des plis cutanés. Il est conseillé de laisser les fesses de l'enfant à l'air le plus longtemps possible. Ceci réduit l'occlusion et la macération.

CONCLUSION

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mlle BONOLA Elodie

Une candidose vulvo-vaginale représente l'une des principales causes de consultation en gynécologie. De nombreux facteurs de risque locaux et généraux interviennent dans le développement de ce type de candidose, dont la grossesse. En première intention, et lorsque cela est possible, il est important d'agir sur ces différents facteurs. Une transmission materno-foetale peut être responsable d'une candidose cutanée congénitale ou d'une candidose néonatale invasive, des cas rares mais gravissimes, qui seront pris en charge à l'hôpital. L'association entre une candidose vulvo-vaginale et une candidose mammaire chez la mère, et une candidose cutanéomuqueuse chez l'enfant est fréquente. Si la prise en charge est précoce, elle peut se faire à l'officine avec de simples mesures hygiéno-diététiques. En effet, une mycose vaginale est particulièrement gênante pour une femme, et le pharmacien d'officine est souvent la première personne sollicitée pour ses conseils. Cependant, il doit pouvoir orienter la patiente chez son médecin car le diagnostic mycologique est parfois nécessaire avant d'initier un traitement antifongique, ceci afin d'assurer son efficacité et d'éviter toute résistance au traitement.

Les traitements antifongiques sont généralement bien tolérés, mais certains sont tératogènes. Ainsi, seuls les traitements utilisés par voie locale sont conseillés chez la femme enceinte. Les antifongiques les plus rencontrés pour traiter ces candidoses sont les dérivés imidazolés. En cas de récives, il faut rechercher une pathologie sous-jacente, et vérifier que l'espèce responsable est bien sensible au traitement.

Actuellement, les probiotiques sont de plus en plus demandés à l'officine. Ils permettent de restaurer la flore vaginale, et ainsi de lutter contre les récives. Ils sont utilisés en relais d'un traitement antifongique ou antibiotique, et représentent une alternative fréquente chez la femme enceinte. Cependant, très peu d'études ont été réalisées sur ces probiotiques. Quel est leur mode de fonctionnement ? Sont-ils bien tolérés ? Peuvent-ils être utilisés au long cours ? Et qu'en est-il chez la femme enceinte ?

Le Président de la thèse,
Nom : Rodriguez-Nava Veronica

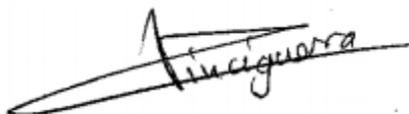
Signature :



Vu et permis d'imprimer, Lyon, le **21 NOV. 2014**
Vu, la Directrice de l'Institut des Sciences
Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie

Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA



Références bibliographiques

Agbo-Godeau S, Guedj A. Mycoses buccales. EMC – Stomatologie 1. 2005 ; 30-41.

Amouri I, Abbes S, Sellami H, Makni F, Sellami A, Ayadi A. La candidose vulvovaginale : revue. Journal de Mycologie Médicale. 2010 ; 20 : 108-15.

Anane S, Kaouech E, Zouari B, Belhadj S, Kallel K, Chaker E. Les candidoses vulvovaginales : facteurs de risque et particularités cliniques et mycologiques. Journal de Mycologie Médicale. 2010 ; 20 : 36-41.

Antoine J-M. Conduite à tenir en cas de mycoses récidivantes. Les entretiens de Bichat. 2011 ; 142-3.

Aujard Y, Farnoux C, Lefevre S, Maury L, Delezoide A.L, Mariani-Kurkdjian P. Infections néonatales à *Candida*. Archives de Pédiatrie. 2003 ; 10 : 569s-74s.

Balaka B, Agbèrè A, Dagnra A, Baeta S, Kessie K, Assimadi K. Portage génital bactérien au dernier trimestre de la grossesse et infection néonatale précoce. Archives de Pédiatrie. 2005 ; 12 : 514-9.

Beguïn A. L'érythème fessier : toujours d'actualité ? Archives de Pédiatrie. 2006 ; 13 : 6-9.

Benchellal M, Guelzim K, Lemkhente Z, Jamili H, Dehainy M, Rahali Moussaoui D, El Mellouki W, Sbai Idrissi K, Lmimouni B. La candidose vulvo-vaginale à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V (Maroc). Journal de Mycologie Médicale. 2011 ; 21 : 106-12.

Bergogne-Bérézin E. Flores vaginales normales, vaginites et vaginoses bactériennes : diagnostic et thérapeutique. Antibiotiques. 2007 ; 9 : 139-44.

Beylot G. L'érythème fessier du nourrisson. Actualités pharmaceutiques. 2009 ; 485 : 57-9.

Blond M.H, Poulain P, Gold F, Bingen E, Watier H, Quentin R. Infection bactérienne maternofoetale. EMC – Gynécologie Obstétrique 2. 2005 ; 28-90.

- Bohbot J-M. Infections génitales basses. La Revue du Praticien. 2007 ; 21 : 831-3.
- Bohbot J-M. Les sécrétions vaginales. In : Pelvi-périnéologie. Paris : Springer ; 2008 ; 3 : p.19-24.
- Boudou-Sébastien C. Les médicaments pendant l'allaitement. Le Moniteur des Pharmacies. 2004 ; 2521 (II) : 1-15.
- Brissaud O, Tandonnet O, Guichoux J. Candidoses invasives en réanimation néonatale. Archives de Pédiatrie. 2011 ; 18 : S22-S32.
- Carbonnel M, Kayem G, Luquet-Besson I, Sinico M, Abirached F, Haddad B. Chorioamniotite à *Candida glabrata* après fécondation in vitro. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2007 ; 36 : 705-8.
- CNGOF. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Vaginose bactérienne. Extrait des mises à jour en gynécologie médicale. 2007 ; 141-7.
- CEDEF. Collège des enseignants en dermatologie de France. Item 87 – Infections cutanéomuqueuses bactériennes et mycosiques : *Candida albicans*. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2012 ; 139 : 40-6.
- Chabasse D. *Candida*. Avant-propos. Revue Francophone des Laboratoires. 2013 ; 450 : 25-6.
- Chabasse D, Pihet M, Bouchara J-P. Emergence de nouveaux champignons pathogènes en médecine. Revue Francophone des Laboratoires. 2009 ; 416 : 71-86.
- Chapman R-L. Prevention and treatment of *Candida* infections in neonates. Seminar in perinatology. 2007 ; 31 : 39-46.
- Cissoko H, Bernard N, Jonville-Béra A-P, Vial T. Gynécologie. In : Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2012. p.99-105.
- Cocho H. Prélèvement vaginal positif à *Candida albicans* pendant la grossesse. Mémoire Sages-femmes, Clermont-Ferrand ; 2012.

Collège hospitalo-universitaire français de chirurgie maxillo-faciale et stomatologie. Items 343, 84, 87 : Pathologie non tumorale de la muqueuse buccale. Université Médicale Virtuelle Francophone. 2010 ; 1-20.

Coudoux S. Les mycoses superficielles cutanéomuqueuses. Th D Pharm, Grenoble ; 2006.

Couteau C, Haumonté J-B, Bretelle F, Capelle M, D'Ercole C. Pratiques en France de prise en charge des ruptures prématurées des membranes. La Revue Sage-Femme. 2013 ; 12 : 56-62.

Cravello L. Infections génitales de la femme. Leucorrhées. La Revue du Praticien. 2001 ; 51 : 2255-61.

Dannaoui E. Résistance des *Candida* aux antifongiques : détection et mécanismes. Revue Francophone des Laboratoires. 2013 ; 450 : 71-6.

Delevoux M, Bretagne S. Candidoses et levures diverses. EMC Maladies infectieuses. 2005 ; 2 : 119-39.

Donders G, Bellen G, Byttebier G, Verguts L, Hinoul P, Walckiers R, Stalpaert M, Vereecken A, Van E-J. Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2008 ; 199 : 613-9.

Dupont H. Levures en réanimation. In : Congrès national d'anesthésie et de réanimation 2007. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2007. p.415-32.

Emile C. Examens bactériologiques des prélèvements vaginaux à visée diagnostique. OptionBio. 2009 ; 411 : 19-21.

Faure S, Pubert C, Rabiller J, Taillez J, Yvain A-L. Les probiotiques, quel intérêt en prévention ? Actualités pharmaceutiques. 2013 ; 528 : 18-30.

Gagnon Nathalie. Candidose mammaire chez la femme allaitante. Québec pharmacie. 2011 ; 58 : 6-7.

- Gremmo-Féger G, Dobrzynski M, Collet M. Allaitement maternel et médicaments. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2003 ; 32 : 466-75.
- Grillot R, Bost-Bru C, Brion J-P, Lebeau B, Favier M. Infections fongiques et transmission mère-enfant. In : *Bactéries, champignons et parasites transmissibles de la mère à l'enfant*. Paris : John Libbey Eurotext ; 2002. p.397-414.
- Guilloux D, Bontemps F. L'allaitement. *Le Moniteur des Pharmacies*. 2010 ; 2856 (II) : 1-16.
- Hot A, Mittaine B, Dupont B. Infections fongiques invasives du grand prématuré. *Journal de Mycologie Médicale*. 2007 ; 17 : 33-41.
- Jonville-Béra A, Vial T. Médicaments et grossesse : prescrire et évaluer le risque. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2012.
- Judlin P. Infections en gynécologie. Paris : Masson ; 2002.
- Kah N. Dermatophyties, candidoses et autres mycoses superficielles : rôles du pharmacien d'officine. *Th D Pharm, Nancy 1* ; 2011.
- Kurth Aviles L. Place du médecin généraliste dans l'accompagnement de l'allaitement maternel. *Th D Méd, Nancy 1* ; 2006.
- Lansac J, Blanc B, Carbonne B. Flores vaginales normales et pathologiques : diagnostic et prise en charge. In : *Gynécologie et obstétrique pour les médecins généralistes*. Paris : Vigot ; 2005. p.137-41.
- Laviolette M, Meunier P. Erythème fessier chez l'enfant. *Québec Pharmacie*. 2005 ; 52 : 301-5.
- Leblanc R-M. Détecter des infections génitales basses chez la femme. *OptionBio*. 2009 ; 424 : 19-20.
- Lepargneur J-P, Rousseau V. Rôle protecteur de la flore de Doderleïn. *Journal de Gynécologie, Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2002 ; 31 : 485-94.

Machet L, Vaillant L. Dermatologie en gynécologie obstétrique. 2^{ème} éd. Paris : Elsevier Masson ; 2006.

Marcel L. L'érythème fessier. Comment bien conseiller ? Cahier de Formation Continue de l'Actualité Pharmaceutique. 2010 ; 1-3.

Mercier J-C, Fortin C, Santerre M-J. Guide pratique en allaitement pour les médecins. Québec. Direction régionale de santé publique. 2010 ; 1-68.

Michel B, Pulvermacker B, Bertolus C, Couly G. Stomatites du nourrisson et de l'enfant. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 2003 ; 16 : 267-80.

Moulonguet-Michau I. Dermites du siège chez le nourrisson. Journal de Pédiatrie et de Puériculture. 1990 ; 5 : 285-91.

Moutaj R, Tligui H, Sbai M, Lmimouni B, Elmellouki W. La candidose cutanée congénitale : à propos d'une observation et revue de la littérature. Bulletin de la Société de pathologie exotique. 2005 ; 98 : 354-8.

Nouri-Merchaoui S, Mahdhaoui N, Fekih M, Adouani M, Zakhama R, Methlouthi J, Ghith A, Seboui H. Candidose congénitale systémique, forme rare de candidose néonatale : à propos d'une observation chez un nouveau-né prématuré. Archives de Pédiatrie. 2011 ; 18 : 303-7.

Ogouyèmi-Hounto A, Adisso S, Djamal J, Sanni R, Amangbegnon R, Biokou-Bankole B, Kinde Gazard D, Massougbdji A. Place des candidoses vulvo-vaginales au cours des infections génitales basses et facteurs de risque associés chez les femmes au Bénin. Journal de Mycologie Médicale. 2014 ; 24 : 100-5.

Petit E, Abergel A, Dedet B, Subtil D. Prématurité et infection : état des connaissances. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2012 ; 41 : 14-25.

Pihet M, Marot A. Diagnostic biologique des candidoses. Revue Francophone des Laboratoires. 2013 ; 450 : 47-61.

Poulain D. *Candida albicans*, plasticité et pathogénie. Revue Francophone des Laboratoires. 2013 ; 450 : 37-46.

Prescrire Rédaction. Fluconazole monodose (Béagyne®). Vaginites à *Candida* : la voie orale est parfois utile. La Revue Prescrire. 2001 ; 21 (223) : 805-7.

Prescrire Rédaction. Vigilance. Fluconazole : tératogène. La Revue Prescrire. 2011 ; 31 (337) : 827.

Ripert C. Mycologie médicale. Paris : Lavoisier ; 2013.

Saint-Jean M, Tessier M-H, Barbarot S, Billet J, Stalder J-F, la société française de dermatologie pédiatrique. Pathologie buccale de l'enfant. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2010 ; 137 : 823-83.

Sobel J-D, Wiesenfeld H-C, Martens M, Danna P, Hooton T-M, Rompalo A, Sperling M, Livengood C III, Horowitz B, Von T-J, Edwards L, Panzer H, Chu T-C. Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. The New England Journal of Medicine. 2004 ; 351 : 876-83.

Touyar N, Abilkassim R, Naoui H, El Mellouki W, Lmimouni B. Candidose cutanée congénitale : à propos d'un cas. Journal de Mycologie Médicale. 2010 ; 20 : 116-9.

Ventolini G, Baggish M-S. Recurrent vulvovaginal candidiasis. Clinical Microbiology Newsletter. 2006 ; 28 : 93-5.

Vexiau-Robert D, Viraben R, Janier M, Derancourt Ch, Timsit F-J, Chartier C. Leucorrhées. Annales de Dermatologie et de Vénérologie. 2006 ; 133 : 247-8.

Vidal 2014 : le Dictionnaire. 90^{ème} éd. Paris : Editions du Vidal ; 2014.

Vuylsteker L. Prise en charge des complications maternelles de l'allaitement par les médecins généralistes de la région Nord-Pas-de-Calais en 2009. Th D Méd, Lille 2 ; 2010.

Sitographie

Site Internet n° 1 : Microbiologie médicale. Prélèvements génitaux. <http://www.microbiologie-medecale.fr/produits-pathologiques/prelevement-genitaux.html>, consulté le 25 octobre 2013.

Site Internet n° 2 : Amiform. Association Médicale Indépendante de Formation. Conduite à tenir devant des leucorrhées. <http://www.amiform.com/documents%20consultation%20preconceptionnelle/leucorrhées.ppt>, consulté le 25 juillet 2014.

Site Internet n° 3 : Dr Safia Taieb Gynécologue obstétricienne. Cancer du col utérin. <http://www.dr-safia-taieb.tn/specialites/gynecologie/depistage-en-gynecologie/cancer-du-col-uterin/>, consulté le 14 décembre 2013.

Site Internet n° 4 : Pr Ag Anane Sonia. Faculté de médecine de Tunis. Diagnostic des mycoses superficielles. http://www.infectiologie.org.tn/pdf/cmi/pasteur18-02/pasteur_diagnostic_biologique.pdf, consulté le 14 décembre 2013.

Site Internet n° 5 : Soins de nos enfants. De l'information pour les parents par des pédiatres canadiens. Société canadienne de pédiatrie. L'érythème fessier. http://www.soinsdenosenfants.cps.ca/handouts/diaper_rash, consulté le 17 juin 2014.

Site Internet n° 6 : Dermatology Information System. L'érythème fessier. <http://www.dermis.net/dermisroot/fr/15645/diagnose.htm>, consulté le 17 juin 2014.

Site Internet n° 7 : L'Assurance Maladie. Ameli Santé. Erythème fessier du nourrisson. <http://www.ameli-sante.fr/erytheme-fessier-du-nourrisson/que-faire-en-cas-d-erytheme-fessier.html>, consulté le 17 juin 2014.

Site Internet n° 8 : La Leche League. Allaitement et maternage. La candidose mammaire. <http://www.lllfrance.org/Feuillets-pour-les-professionnels-de-sante/La-candidose-mammaire.html>, consulté le 19 juin 2014.

Site Internet n° 9 : Thériaque. Monographie. http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#, consulté le 09 juillet 2014.

Site Internet n° 10 : ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses, http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf , consulté le 09/07/2014.

Site Internet n° 11 : HAS. Avis de la commission de transparence. Fluconazole Majorelle 150 mg. 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13001_FLUCONAZOLE_MAJORELLE_Avis1_CT13001.pdf, consulté le 09/07/2014.

Site Internet n° 11 : CRAT. Centre de Référence sur les Agents Tératogènes. Traitement de la mycose vaginale en cours de grossesse et d'allaitement. http://www.lecrat.org/articleSearch.php3?id_groupe=16, consulté le 25 juillet 2014.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

BONOLA Elodie

Principales candidoses rencontrées chez les femmes enceintes et les femmes allaitantes, conséquences d'une transmission mère/enfant, traitements et conseils.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2014, 104 p.

RESUME

Les candidoses vaginales se développent fréquemment chez les femmes enceintes, et sont souvent associées à une candidose mammaire. Les *Candida* peuvent alors être transmis au nourrisson au cours de la grossesse ou après l'accouchement.

Quelques généralités concernant les champignons microscopiques, la symptomatologie et les méthodes de diagnostic des candidoses vulvo-vaginales seront abordées au sein de la première partie. Les conséquences d'une transmission mère-enfant sont multiples : les candidoses congénitales sont rares mais gravissimes et sont ainsi prises en charge à l'hôpital. Les candidoses néonatales sont quant à elles plus fréquentes et de gravité moindre. Elles sont généralement associées à une candidose mammaire chez la mère allaitante. Elles seront traitées dans la seconde partie. Le traitement simultané de la mère et de son enfant est indispensable pour limiter le risque de transmission et de récurrences. Il passe par de simples mesures hygiéno-diététiques et par l'utilisation d'antifongiques adaptés.

Le pharmacien d'officine doit pouvoir apporter les conseils nécessaires à une bonne prise en charge de la patiente et doit pouvoir l'orienter chez son médecin en cas de besoin.

MOTS CLES

Mycose
Candida
Grossesse
Nourrisson
Antifongique

JURY

M. BOIRON Patrick, Professeur des Universités
Mme RODRIGUEZ-NAVA Veronica, Maître de Conférences des Universités
M. BLAHA Didier, Maître de Conférences des Universités
Mme MASSON Stéphanie, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

15 décembre 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR

110 route du périmètre – 74940 Annecy-le-vieux