

PROFIL DE RÉSISTANCE DES CANDIDA NON ALBICANS À ABIDJAN EN 2011

RESISTANCE OF CANDIDA NO ALBICANS IN ABIDJAN IN 2011

V BONOUMAN-IRA², E ANGORA², V DJOHAN¹, H VANGA-BOSSON^{1,2}, K SYLLA-THANON²,
S BEOUROU², AO TOURÉ², H FAYE-KETTÉ³, M DOSSO², M KONÉ^{1,2}

RÉSUMÉ

Objectifs : Déterminer la sensibilité des espèces de *Candida non albicans* isolées à certains antifongiques usuels.

Méthodologie : Il s'agit d'une étude transversale descriptive réalisée à l'unité de mycologie de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire de Janvier à Décembre 2011. Sur chaque prélèvement reçu, ont été réalisé un examen direct et une culture sur milieu Sabouraud. L'identification des espèces était basée sur les techniques de blastèse, chlamydosporulation et tests biochimiques et la sensibilité a été testée par la technique de diffusion de disques.

Résultats : L'espèce non *albicans* prédominante est *Candida glabrata*, 48,9%.

Dans la classe des polyènes, le genre *Candida* a une

sensibilité de 96,5% à l'amphotéricine B, et 81,1% à la 5 Fluorocytosine qui elle, présente une résistance de 34,4% liée à *Candida glabrata*. Pour les azolés, le genre *Candida* a montré une résistance de 23,3% au fluconazole, avec une sensibilité de 65,6% pour l'espèce *glabrata*.

Conclusion : L'espèce *glabrata* la plus isolée, présente une résistance surtout au fluconazole. Cette étude montre l'importance d'évaluer la concentration minimale inhibitrice et souligne la nécessité de bénéficier de recommandations sur l'indication, le choix et l'interprétation des techniques d'antifongogramme.

Mots-clés : CANDIDA – SENSIBILITÉ – ANTIFONGIQUES – CÔTE D'IVOIRE

ABSTRACT

Objective: The aim of the present study is to determine in the etiological agents of mycosis, the sensitivity of yeast *Candida no albicans* compared with some common antifungal.

Patients and methods: A transversal study from January to December 2011 on specimens received in Mycology Unit of the Institute Pasteur of Côte d'Ivoire. Etiological agents of fungi were identified by usual methods appropriated. Sensitivity tested by the disc method.

Results: The species most isolated in this study was *Candida glabrata*, 48.9%. The amphotericin B susceptibility of *Candida* species to 96.5% and the 5Fluorocytosine has a sensitivity of 81.1% with resistance at 5FC associated the species *glabrata* (34.4%).

There are strains of *Candida* resistant to fluconazole, 23.3% and sensitivity of 65.6% for the species *glabrata*.

Conclusion: The species most isolated *Candida glabrata* have resistance to fluconazole. This study shows the difficulty to evaluate MIC (minimum inhibitory concentration) of yeasts isolated from patients in our daily practice, and necessity to elaborate recommendations for guidelines in the choice and interpretation Antifungal.

KEY WORDS: CANDIDA – SENSITIVITY – ANTIFUNGAL – CÔTE D'IVOIRE

1- Laboratoire de parasitologie-mycologie, UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Abidjan (Côte d'Ivoire).

2- Département de Parasitologie-Mycologie, Institut Pasteur (Côte d'Ivoire)

3- Unité des Agents du Tractus Génital, Département de Bactériologie-Virologie, Institut Pasteur (Côte d'Ivoire)

1- INTRODUCTION

Les infections fongiques sont provoquées par deux types de micro-organismes, les champignons filamenteux et les levures. Parmi les levures, celles appartenant au genre *Candida* sont les plus représentées et à l'origine de tableaux cliniques variés.

L'augmentation de la fréquence des infections dues aux levures ces trois dernières décennies, s'est accompagnée de l'incidence d'espèces autrefois auparavant peu représentées (Vandeputte et coll).

Bien que *Candida albicans*, soit la plus fréquemment isolée (Sellami H et coll), ces autres espèces définies comme non *albicans* ont une prévalence plus importante liée à l'écologie (Piens MA et coll). L'espèce *glabrata* est devenue selon les études et le site de l'infection, la deuxième ou troisième plus fréquemment retrouvée après *albicans* (Vandeputte et coll).

Le traitement des infections fongiques repose actuellement sur l'utilisation de

quatre types de molécules (la 5 fluoro-cytosine, les polyènes, les azolés et les échinocandines). Dans les pays à ressources limitées, les échinocandines, classe récente ne sont pas accessibles.

L'utilisation intensive de ces molécules a conduit à une augmentation de l'incidence des résistances aux antifongiques (Vandeputte et coll).

Ouhon et coll en Côte d'Ivoire a montré une activité nette des polyènes et celle irrégulière des azolés sur l'espèce *albicans*. Et selon une étude réalisée en 2008 à Abidjan, *Candida albicans* représentait 72,6 % des souches d'origine vaginale isolées (Djohan et coll) et avait une sensibilité variable aux antifongiques usuels.

Il est apparu opportun de faire le point sur la répartition des espèces de *Candida* circulants et de tester la sensibilité de ces espèces par rapport aux antifongiques usuels.

2- MÉTHODOLOGIE

1-1-Prélèvements

Il s'agit d'une étude transversale descriptive qui s'est déroulée au laboratoire de mycologie de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire de janvier à décembre 2011. Ont été inclus dans cette étude, tout prélèvement reçu de patients externes, en provenance de l'unité de réception et d'accueil des patients mais aussi les prélèvements reçus des autres unités de l'Institut, dans le cadre de la collaboration interne. Au total 288 prélèvements ont été enregistrés durant cette période.

2-2- MÉTHODES

Sur chaque prélèvement, un examen direct et une culture sur deux milieux (milieu Sabouraud-chloramphénicol et Sabouraud-actidione-chloramphénicol de BIO-RAD) ont été réalisés. Après 24 à 48 heures d'incubation à 37°C, des tests d'indentification tels que la culture sur milieu chromogénique et/ou l'auxanogramme, ont été effectués sur les cultures positives. Le milieu chromogénique

(Candi-Select 4 de BIO-RAD) permet d'identifier en 24 heures à 37°C quatre (04) espèces de *Candida* telles que *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* et *C. krusei*. L'auxanogramme (Auxacolor 2 de BIO-RAD) a été utilisé pour les espèces qui n'ont pas pu être identifiées avec le milieu chromogénique.

L'antifongigramme a été réalisé selon la technique de diffusion des disques de DROUHET et DUPONT qui utilise les milieux semi-synthétique de Diagnostics Pasteur et Casitone. La lecture est faite après 24 heures d'incubation à 37°C.

Les disques antifongiques sont fournis par Diagnostics Pasteur avec la dose de 100 µg pour les polyènes (l'Amphotéricine B (AMB) et la Nystatine (NYS) ; 1µg pour la 5-fluoro-cytosine (5 FC) ; 50 µg pour les dérivés imidazolés (le Clotrimazole (CTR), le Miconazole (MIC) Et le Kétoconazole (KET) puis 25µg le Fluconazole (FLU).

L'interprétation des diamètres d'inhibition (technique de disques de DROUHET et

DUPONT) se fait selon le tableau I.

Tableau I : Interpretation de l'antifongogramme

Classe	Diamètre de la zone d'inhibition	Interprétation
Polyènes	>10	- Sensible
	≤10	- Intermédiaire ou Résistant
Pyrimidine fluorée	>10	- Sensible
	≤10	- Intermédiaire ou Résistant
Imidazolés	≥20	- Sensible
	<20 et 10>	- Intermédiaire
	≤10	- Résistant

3- RÉSULTATS

Nous avons reçu au cours de l'année 2011, 288 prélèvements pour recherche de mycoses dont 52 se sont révélés positifs, soit 18,05% ;

La majorité des isolats de levures réalisés au cours de la période 2011 provenait essentiellement des exsudats vaginaux (66,9%), aussi de liquide céphalo-rachidien, pus et abcès (29,8%) et rarement de liquide pleural (3,47%).

Dans le genre *Candida*, on note une prévalence de *Candida glabrata* par rapport à *Candida albicans* dans la totalité des souches isolées (tableau II).

Tableau II : Prevalence de candida selon l'espece

Levures	Effectif	%
<i>C albicans</i>	40	29,2
<i>C glabrata</i>	67	48,9
<i>C tropicalis</i>	19	13,9
<i>C zeylanoides</i>	4	2,9
<i>C parapsilosis</i>	6	4,4
<i>C dubliniensis</i>	1	0,7
Total	137	100

La sensibilité aux antifongiques se situe autour de 90 % quelque soit l'espèce en

cause ; à l'amphotericine B : 96,5% ; à la nystatine et au kétéconazole : 94,2%

La sensibilité varie de 89, 9% au clotrimazole à 82,6% au miconazole et 81,1% à la 5 fluorocytosine et elle baisse en dessous de 80 au fluconazole : 76,6% (Tableau III).

Tableau III : Pourcentage de sensibilité des antifongiques testés

	AMB	NYS	5FC	FLU	KET	CTR	MCZ
RESISTANT	2,8	5,1	18,9	23,3	5,1	4,3	6,5
INTERMEDIAIRE	0,7	0,7	0	0	0,7	5,8	10,9
SENSIBLE	96,5	94,2	81,1	76,6	94,2	89,9	82,6

Pour les espèces de *glabrata*, genre prédominant dans cette étude, une résistance de 34,4% portant sur la 5 fluorocytosine et le fluconazole a été identifiée.

Tableau IV : Sensibilité des antifongiques en fonction des espèces de *candida*

	AMB	NYS	5FC	FLU	KET	CTR	MCZ
<i>C glabrata</i>	98,5%	92,5	65,6	65,6	95,5	82	80,5
<i>C tropicalis</i>	94,7	94,7	94,7	68,4	84,2	94,7	78,9
<i>C zeylanoides</i>	75	100	100	100	100	100	100
<i>C parapsilosis</i>	83,3	83,3	100	-	-	-	-

COMMENTAIRES

L'espèce *glabrata* est ici prédominante (48,9%) contrairement à ce qui est classiquement retrouvée chez l'homme où *C. albicans* est la levure la plus souvent isolée soit, 66,5% de toutes les levures (Nsabimana et

coll, Richter et al).

Cependant la majorité de nos souches isolées proviennent des prélèvements issus de l'appareil génital et cela confirme la prédominance de *C. glabrata* dans les

voies génito-urinaire, à l'origine de vaginites (Delevoux M et coll).

Les données recueillies au cours de cette étude ne donnent aucun renseignement sur l'existence de traitement antérieur à l'examen réalisé, aussi n'est pas possible de préciser si les résistances sont primaires ou secondaires.

Bien que les cas de résistance aux polyènes soit de plus en plus fréquemment décrits chez les levures du genre *Candida*, la résistance à ces antifongiques est plus rare (Vandeputte et al).

La sensibilité de l'amphotéricine B quelque soit l'espèce en cause est de 96,5%, et cette sensibilité diminue pour les espèces *zeylanoïdes* 75% et *parapsilosis*, 83,3% ; il est également connu des résistances primaires à l'amphotéricine B pour les souches de *Candida guilliermondi* (Piens MA et coll) et la sensibilité in vitro de *C. parapsilosis* est souvent diminuée sans que cela semble avoir de traduction clinique (Delevoux et coll).

Nos résultats donnent en ce qui concerne la 5fluoro-cytosine, une résistance de presque 19% à cette pyrimidine fluorée, liée essentiellement à *C. glabrata* (34,4%), Piens et coll n'ont trouvé une résistance primaire que de 10% avec *C. glabrata* ; cependant, cette résistance élevée de *glabrata* semble rejoindre les travaux de Vandeputte qui recommandent désormais la 5-fluorocytosine

toujours en association avec un autre antifongique, car il s'agit d'un phénomène fréquent chez les levures exposées à cet antifongique.

L'utilisation préférentielle des azolés s'accompagne d'une fréquence élevée de résistance à ces antifongiques (Vandeputte et coll).

Concernant *C. glabrata*, s'il est clairement établi que cette espèce est moins sensible aux antifongiques azolés que la plupart des autres espèces du genre *Candida*, il semble également que l'acquisition d'une résistance aux autres classes d'antifongiques soit plus fréquente. Cette observation serait peut-être même en partie à l'origine de l'augmentation de l'incidence de cette espèce (Vandeputte et coll).

Pour le fluconazole, récente génération et triazolé, la prévalence des levures du genre *Candida* résistantes aux triazolés est faible (Piens et coll). Si des résistances primaires ont été décrites dans moins de 2.5 % pour le fluconazole, l'espèce *glabrata* est souvent dose dépendant (Delevoux, Sellami H et coll) ; notre étude s'est limitée à tester des antifongiques à une concentration unique, elle ne peut nous préciser si la sensibilité de *Candida glabrata* (65,6%) est dose dépendante.

Certaines études ont néanmoins montré que la résistance de *glabrata* au fluconazole existe, 15,2% (Sellami H et coll) et il s'agit de résistances croisées aux triazolés (Pappas PG). C'est une résistance connue.

CONCLUSION

Parmi les espèces isolées, *Candida glabrata* est la plus retrouvée surtout à l'origine de vulvo-vaginites. Après évaluation de la sensibilité in vitro, les antifongiques de la famille des polyènes demeurent efficaces. La

résistance variable des espèces de *Candida* aux azolés et celle de *C. glabrata* au fluconazole montre intérêt de l'antifongogramme avec détermination des CMI (concentration minimale inhibitrice).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1-Favel A, Lieberman M, Michel-Nguyen A, Regli P. Fluconazole susceptibility testing of *Candida* Species: a comparative study of RPMI, high resolution and casitone media. *J mycol med* 1995, 5(1): 7-12
- 2-Delevoux M, Bretagne S. Candidoses et levures diverses, *EMC Mal infect* 2005, 2 : 39-119
- 3-Dieng Y. Sensibilité aux antifongiques des souches de *Candida* responsables de candidose oropharyngée chez des sujets vivant avec le VIH. *Dakar med*, 2001 ; 2 (3) : 835
- 4-Djohan V, K. E. Angora, A. H. Vanga-Bosson et coll. Sensibilité in vitro des souches de *Candida albicans* d'origine vaginale aux an-

- tifongiques à Abidjan (Côte d'Ivoire). *J mycol med* 2011 ; 22 (2) : p129-133
- 5-Koeing H. Guide de Mycologie Médicale. Paris : Ellipses 1995, 22-47
- 6-Nsabimana JD, Twagirunurnukiza M, Claeys G, Verschraegen G. Détermination de la sensibilité de 45 souches de *Candida* au fluconazole : Analyse de deux techniques de référence proposées par NCCLS1 : papier à disque et la macrodilution. *Med Afr noire*, 2007 ; 5401 : 35-40
- 7-Eloy O, Blanc V, Mallié M, Decouster JW, Pina P, Allouch PY. Identification et sensibilité aux antifongiques de 2 souches de *Candida* dans 95 hôpitaux français, *J mycol med*, 2005, 15 (3) : p117-195
- 8-Montravers Ph, Cargeac A, Rezzaug A. Traitements antifongiques. *Conf actu*, 2003 : 673-692.
- 9-Ouhon J, Enoh JE, Adou-Bryn KD et coll. Intérêt thérapeutique de *Candida albicans* isolés des prélèvements vaginaux en côte d'ivoire- abidjan. *Med afr noire* 1996, 43(10), p 517-521
- 10-Pappas PG et coll. Clinical practice guidelines for the management of Candidiasis. *Infect dis soc Amer*, 2009, 48: 503-535
- 11-Piens MA, Monbrison de F, Picot S. Etude de la sensibilité des levures aux antifongiques en pratique médicale, *Let Infectio*, 2003, XVIII-n°6 : 222-226
- 12-Vandeputte P. Mécanismes moléculaires de la résistance aux antifongiques de *Candida glabrata*. Université d'Angers. Thèse de doctorat, 2008, N°930
- 13-Rex JH, Rinaldi MG, Pfaller MA. Resistance of *Candida* species to Fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother*, 1995, 39: 1-8
- 14-Richter et al. Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and Epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol*, 2005, 43 : 2155-2165
- 15-Sellami et H, Ayadi A. Etude de la sensibilité des différentes espèces de *Candida*. *Rev Tun Infectiol*, 2008 ; 2 (n°2) : 1-79