

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2011

THESE N°: 59

**EPIDEMIOLOGIE DES CANDIDEMIES ET DES CANDIDOSES
INVASIVES EN REANIMATION MEDICALE
A L'HOPITAL MILITAIRE D'INSTRCTION MOHAMMED V
(MARS 2010 - DECEMBRE 2010)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Safaa EL MEDKOURI

Née le 30 Avril 1987 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Candidémie – Réanimation médicale – Hémoculture – Index de colonisation.

JURY

Mme. W. EL MELLOUKI

Professeur de Parasitologie

Mr. B. E. LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie

Mr. C. HAIMEUR

Professeur d'Anesthésie-Réanimation

Mr. A. BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Mr. J. LAMSAOURI

Professeur Agrégé de Chimie Thérapeutique

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ

سُبْحَانَكَ اللَّهُمَّ لَنَا إِلَهًا مَا حَلَمْنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

بِسْمِ اللَّهِ
الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

- 1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ**
- 1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

- Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb

Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed

Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam
Pr. MESBAHI Redouane

Neurochirurgie
Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed
7. Pr. HAMANI Ahmed*
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
9. Pr. SBIHI Ahmed
Pr. TAOBANE Hamid*

Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie – Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*
12. Pr. BENOMAR M'hammed
13. Pr. BENSOUA Mohamed
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
17. Pr. BALAFREJ Amina
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
25. Pr. NAJI M'Barek *
26. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima
28. Pr. BENSALID Younes
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
30. Pr. IHRAI Hssain *
31. Pr. IRAQI Ghali
- Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali
34. Pr. AMMAR Fanid
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE
36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
37. Pr. EL HAITEM Naïma
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
41. Pr. LACHKAR Hassan
42. Pr. OHAYON Victor*
- Pr. YAHYAOUY Mohamed

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
45. Pr. DAFIRI Rachida
46. Pr. FAIK Mohamed
47. Pr. HERMAS Mohamed
- Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed
50. Pr. AOUNI Mohamed
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
56. Pr. HACHIM Mohammed*
57. Pr. HACHIMI Mohamed

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie

58. Pr. KHARBACH Aïcha
 59. Pr. MANSOURI Fatima
 60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
 61. Pr. SEDRATI Omar*
 62. Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaitounia
 64. Pr. ATMANI Mohamed*
 65. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
 67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
 70. Pr. BENSOU DA Yahia
 71. Pr. BERRAHO Amina
 72. Pr. BEZZAD Rachid
 73. Pr. CHABRAOUI Layachi
 74. Pr. CHANA El Houssaine*
 75. Pr. CHERRAH Yahia
 76. Pr. CHOKAIRI Omar
 77. Pr. FAJRI Ahmed*
 78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 79. Pr. KHATTAB Mohamed
 80. Pr. NEJMI Maati
 81. Pr. OUAALINE Mohammed*
 82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
 83. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed
 85. Pr. BENOUDA Amina
 86. Pr. BENSOU DA Adil
 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
 89. Pr. CHRAIBI Chafiq
 90. Pr. DAOUDI Rajae
 91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 94. Pr. FELLAT Rokaya
 95. Pr. GHAFIR Driss*
 96. Pr. JIDDANE Mohamed
 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 98. Pr. TAGHY Ahmed
 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen
 101. Pr. AL BAROUDI Saad
 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie

103.	Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
104.	Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
105.	Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
106.	Pr. CAOUI Malika	Biophysique
107.	Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
108.	Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
109.	Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
110.	Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
111.	Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
112.	Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
113.	Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
114.	Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
115.	Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116.	Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117.	Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118.	Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119.	Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120.	Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121.	Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
122.	Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123.	Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124.	Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
125.	Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
126.	Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127.	Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128.	Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
129.	Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130.	Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131.	Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132.	Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
133.	Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
134.	Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135.	Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
136.	Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
137.	Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138.	Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139.	Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140.	Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

141.	Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142.	Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143.	Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144.	Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145.	Pr. BEDDOUCHE Amoqrane*	Urologie
146.	Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147.	Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148.	Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149.	Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation

- | | |
|-------------------------------------|--|
| 150. Pr. EL MESNAOUI Abbas | Chirurgie Générale |
| 151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 152. Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 153. Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène |
| 154. Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed | Urologie |
| 156. Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophthalmologie |
| 157. Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia | Ophthalmologie |
| 159. Pr. RZIN Abdelkader* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 160. Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |
| 161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali | Réanimation Médicale |

Décembre 1996

- | | |
|--|------------------------------------|
| 162. Pr. AMIL Touriya* | Radiologie |
| 163. Pr. BELKACEM Rachid | Chirurgie Pédiatrie |
| 164. Pr. BELMAHI Amin | Chirurgie réparatrice et plastique |
| 165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim | Ophthalmologie |
| 166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan | Chirurgie Générale |
| 167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae* | Parasitologie |
| 168. Pr. GAOUZI Ahmed | Pédiatrie |
| 169. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 171. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 172. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 173. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 174. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 175. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 177. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 178. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 179. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 180. Pr. BOULAICH Mohamed | O.R.L. |
| 181. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 182. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 183. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 184. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 186. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 187. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 188. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 191. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 192. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 193. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 194. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
198. Pr. ALOUANE Mohammed*
199. Pr. BENOMAR ALI
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam
201. Pr. ER RIHANI Hassan
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
203. Pr. KABBAJ Najat
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
206. Pr. KHATOURI ALI*
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
209. Pr. AIT OUMAR Hassan
210. Pr. BENCHERIF My Zahid
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
213. Pr. CHAOUI Zineb
214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
216. Pr. EL FTOUH Mustapha
217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
218. Pr. EL OTMANYAzzedine
219. Pr. GHANNAM Rachid
220. Pr. HAMMANI Lahcen
221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
222. Pr. ISMAILI Hassane*
223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
225. Pr. TACHINANTE Rajae
226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
229. Pr. AJANA Fatima Zohra
230. Pr. BENAMR Said
231. Pr. BENCHEKROUN Nabih
232. Pr. CHERTI Mohammed
233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
234. Pr. EL HASSANI Amine
235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
236. Pr. EL KHADER Khalid
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
239. Pr. HSSAIDA Rachid*

Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

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

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation

240. Pr. LACHKAR Azzouz
 241. Pr. LAHLOU Abdou
 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
 243. Pr. MAHASSINI Najat
 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 245. Pr. NASSIH Mohamed*
 246. Pr. ROUMI Abdelhadi

Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
 Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
 248. Pr. AOUAD Aicha
 249. Pr. BALKHI Hicham*
 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
 251. Pr. BENABDELJLIL Maria
 252. Pr. BENAMAR Loubna
 253. Pr. BENAMOR Jouda
 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
 255. Pr. BENNANI Rajae
 256. Pr. BENOUACHANE Thami
 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 258. Pr. BERRADA Rachid
 259. Pr. BEZZA Ahmed*
 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 261. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 263. Pr. CHAT Latifa
 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
 265. Pr. DAALI Mustapha*
 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 270. Pr. EL MADHI Tarik
 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 274. Pr. ETTAIR Said
 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 276. Pr. GOURINDA Hassan
 277. Pr. HRORA Abdelmalek
 278. Pr. KABBAJ Saad
 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 281. Pr. LEKEHAL Brahim
 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 283. Pr. MEDARHRI Jalil
 284. Pr. MIKDAME Mohammed*
 285. Pr. MOHSINE Raouf
 286. Pr. NABIL Samira
 287. Pr. NOUINI Yassine
 288. Pr. OUALIM Zouhir*
 289. Pr. SABBAAH Farid
 290. Pr. SEFIANI Yasser
 291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUIJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *
327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOU Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
335. Pr. AMRANI Mariam
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*

Urologie

- Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie

338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 340. Pr. BOULAADAS Malik
 341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 342. Pr. CHAGAR Belkacem*
 343. Pr. CHERRADI Nadia
 344. Pr. EL FENNI Jamal*
 345. Pr. EL HANCHI ZAKI
 346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 348. Pr. HACHI Hafid
 349. Pr. JABOUIRIK Fatima
 350. Pr. KARMANE Abdelouahed
 351. Pr. KHABOUZE Samira
 352. Pr. KHARMAZ Mohamed
 353. Pr. LEZREK Mohammed*
 354. Pr. MOUGHIL Said
 355. Pr. NAOUMI Asmae*
 356. Pr. SAADI Nozha
 357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 358. Pr. TARIB Abdelilah*
 359. Pr. TIJAMI Fouad
 360. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
 362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 364. Pr. ALLALI Fadoua
 365. Pr. AMAR Yamama
 366. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 367. Pr. AZIZ Nouredine*
 368. Pr. BAHIRI Rachid
 369. Pr. BARKAT Amina
 370. Pr. BENHALIMA Hanane
 371. Pr. BENHARBIT Mohamed
 372. Pr. BENYASS Aatif
 373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 374. Pr. BOUKLATA Salwa
 375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 378. Pr. HAJJI Leila
 379. Pr. HESSISSEN Leila
 380. Pr. JIDAL Mohamed*
 381. Pr. KARIM Abdelouahed
 382. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 383. Pr. LAAROUCI Mohamed
 384. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 385. Pr. NIAMANE Radouane*

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

- Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie

386. Pr. RAGALA Abdelhak
 387. Pr. SBIHI Souad
 388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 389. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 424. Pr. AFIFI Yasser
 425. Pr. AKJOUJ Said*
 426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 428. Pr. BENCHEIKH Razika
 429. Pr. BIYI Abdelhamid*
 430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 432. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 434. Pr. DOGHMI Nawal
 435. Pr. ESSAMRI Wafaa
 436. Pr. FELLAT Ibtiassam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *

Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie

465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
466. Pr. SELKANE Chakir *
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
469. Pr. EL ABSI Mohamed
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
473. Pr. GHARIB Noureddine
474. Pr. TABERKANET Mustafa *
475. Pr. ISMAILI Nadia
476. Pr. MASRAR Azlarab
477. Pr. RABHI Monsef *
478. Pr. MRABET Mustapha *
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
480. Pr. SEFFAR Myriame
481. Pr. LOUZI Lhoussain *
482. Pr. MRANI Saad *
483. Pr. GANA Rachid
484. Pr. ICHOU Mohamed *
485. Pr. TACHFOUTI Samira
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
487. Pr. MELLAL Zakaria
488. Pr. AMMAR Haddou *
489. Pr. AOUIFI Sarra
490. Pr. TLIGUI Houssain
491. Pr. MOUTAJ Redouane *
492. Pr. ACHACHI Leila
493. Pr. MARC Karima
494. Pr. BENZIANE Hamid *
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *
496. Pr. EL OMARI Fatima
497. Pr. MAHI Mohamed *
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*
499. Pr. KEBDANI Tayeb
500. Pr. SIFAT Hassan *
501. Pr. HADADI Khalid *
502. Pr. ABIDI Khalid
503. Pr. MADANI Naoufel
504. Pr. TANANE Mansour *
505. Pr. AMHAJJI Larbi *

Mars 2009

- Pr. BJIJOU Younes
- Pr. AZENDOUR Hicham *
- Pr. BELYAMANI Lahcen *
- Pr. BOUHSAIN Sanae *
- Pr. OUKERRAJ Latifa
- Pr. LAMSAOURI Jamal *
- Pr. MARMADE Lahcen

Biochimie

Chirurgie cardio vasculaire

Chirurgie cardio vasculaire

Chirurgie cardio vasculaire

Chirurgie générale

Chirurgie générale

Chirurgie générale

Chirurgie générale

Chirurgie plastique

Chirurgie vasculaire périphérique

Dermatologie

Hématologie biologique

Médecine interne

Médecine préventive santé publique et hygiène

Microbiologie

Microbiologie

Microbiologie

Virologie

Neuro chirurgie

Oncologie médicale

Ophtalmologie

Ophtalmologie

Ophtalmologie

ORL

Parasitologie

Parasitologie

Parasitologie

Pneumo phtisiologie

Pneumo phtisiologie

Pharmacie clinique

Pharmacie galénique

Psychiatrie

Radiologie

Radiologie

Radiothérapie

Radiothérapie

Radiothérapie

Réanimation médicale

Réanimation médicale

Traumatologie orthopédie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Biochimie

Cardiologie

Chimie Thérapeutique

Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Dermatologie
 Gastro-entérologie
 Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL

Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Ophthalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

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

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

DEDICACES

Je dédie cette thèse...

A ma tendre Mère Mama Bensoltane

*A celle qui m'a tant donné... Qui m'a donné la vie,
Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour et dévouement ;
Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours ;
Grâce a ton indulgence et ta sagesse tu m'as apporté équilibre et sérénité pour
être ce que je suis en ce jour ;
Aucun mot ne saurait exprimer tout mon amour, mon respect, ma reconnaissance
et toute ma gratitude qui dépassent toute description ;
Puisse Dieu le tout puissant t'accorder longue vie, santé et bonheur pour
illuminer notre vie.*

A mon admirable Père Mohammed El Medkouri

*Dont la vie est l'exemple du courage, du dévouement, de l'honnêteté, de la
persévérance, du sacrifice et de la militance ;
C'est à travers tes encouragements et tes critiques que je me suis réalisée ;
En ce jour j'espère réaliser l'un de tes plus grands rêves, et couronner tes années
de sacrifice consentis pour mon éducation et ma formation;
En témoignage des profonds liens qui nous unissent, veuillez cher père trouver
dans ce travail l'expression de mon grand amour, de mon attachement et de ma
profonde reconnaissance ;
Puisse Dieu te préserver et faire de moi une fille à la hauteur de ton espérance ;
Puisse ton existence pleine de sagesse et d'amour me servir d'exemple dans ma vie
et dans l'exercice de ma profession.*

A mon très cher frère Mohamed Amine

Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers toi ;

Tu es le frère, l'ami et le compagnon idéal ;

Malgré ton jeune âge, tu as toujours su m'apporter un soutien moral par tes jolis mots ;

A travers ce modeste travail, j'espère que tu trouveras un souffle de courage pour réaliser tes ambitions et aller jusqu'au bout de tes rêves ;

Puisse l'amour et la fraternité nous unir à jamais... Et tu pourras toujours compter sur moi.

A mon très cher petit frère Saâd

Tu es le dynamique de la maison, sans toi notre vie sera monotone ;

Tu nous témoigne à ta façon ton amour, et moi je t'aime énormément ;

Puisse Dieu te préserver de tout malheur, te procurer santé et longue vie, et te procurer le meilleur de ce monde.

A mon adorable petite sœur Yosra

Avec tout mon amour à ta joie de vivre, toi notre petit rayon de soleil ;

Toi la petite, mais grandissante jour après jour ;

Ces quelques lignes ne suffiront point pour t'exprimer toute mon affection ;

Que puis-je souhaiter sinon te voir tracer sereinement un bel avenir ;

Que Dieu te protège et nous garde, sœurs et amies pour la vie.

A la mémoire de ma grand-mère paternelle

A la mémoire de mon grand-père maternel

Le destin ne m'a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur avec vous et pour cueillir vos bénédictions interminables ;

Puisse Dieu tout puissant, assurer le repos de votre âme par sa sainte miséricorde.

A ma chère grand-mère maternelle

A mon cher grand-père paternel

Je ne peux exprimer à travers ces quelques lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous ;

Je vous souhaite santé, bonheur et prospérité ;

Que Dieu vous protège.

À mon oncle Moustapha, sa femme et leurs enfants

*Je vous dédie ce travail en vous souhaitant plein de bonheur et une longue vie ;
Que Dieu bénissent vos enfants.*

À tous les membres de la famille Jamil petits et grands

*À mes chères tantes Leïla, Salima, Naima et Fatima Zohra et mon
oncle Abdelkader.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour envers vous ;
Que Dieu vous protège.*

À mes cousins

Sofia et Hicham ;

Khalid et sa femme ;

Ahmed Mehdi

Ahmed et Zineb;

Mohamed Réda et l'adorable Imad

*Je vous souhaite tout le courage, un avenir brillant, plein de succès de bonheur et
de prospérité ;*

Puisse Dieu vous garder et vous protéger.

A l'amie de mon enfance Fatima Zohra, son mari et sa famille

Tu as été l'amie et la sœur ;

Aucun mot ne saurait te témoigner mes sincères sentiments ;

Que Dieu te garde ainsi que ta famille.

A ma très chère Mariam

Tes précieux conseils et ton oreille attentive m'ont porté soutien aux moments les plus difficiles ;

Je te souhaite une joyeuse et longue vie avec ton mari et que le tout puissant vous protège.

A la joyeuse Houda

Toutes les expressions ne suffiront point pour te remercier de ta présence et ton soutien ;

Tu es bien plus tendre qu'une vraie sœur ;

Puisse Dieu t'accorder une longue et heureuse pour ravir l'existence de tous tes proches.

A mes chères Ikhllass et Nada

Amies et camarades de ce long parcours ;

En témoignage de ma reconnaissance et mon amour ;

Je vous souhaite une vie pleine de réussite de santé et de joie.

*À tous mes amis de l'école Al Amana, de l'école Al Yakada, du collège Ibn
Abbad, du lycée Moulay Taib Alaoui, de la Faculté des Sciences de Rabat et de
la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat,*

Je ne vous oublierai jamais.

*À tous mes Maîtres et Professeurs
qui m'ont imbibé de leur Savoir, et particulièrement :*

Le Professeur Badre Eddine LMIMOUNI

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance et ma gratitude.

*Sans vous ce travail n'aurait pas vu le jour. Veuillez y trouver l'expression de
mon estime et de mon profond respect.*

*À tous le personnel du Service de Parasitologie et Mycologie
médicales de L'H.M.I.M.V RABAT*

*À toutes ces personnes qui me sont chers que j'ai omis de citer mais
qui ne sont pas les moindre,*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de
ce travail,*

*A tous ceux qui ont pour noble mission de soulager l'être humain et
d'essayer de lui procurer le bien être physique, psychique, et social,*

*A tous les collègues d'hier et de demain qui tiendront ce travail
entre leur mains,*

*Puisse Dieu faire de ce travail un apport, ne serait-ce que minime
dans l'océan du savoir.*

REMERCIEMENTS

*A notre Maître et Président de Thèse,
Madame Le Pharmacien Colonel
WAFÀ EL MELLOUKI
Professeur de Parasitologie
Chef de pôle des laboratoires de l'HMIMV*

C'est un grand honneur pour nous que vous acceptiez la présidence de notre jury ;

Nous garderons toujours un vif souvenir de votre enseignement clair ;

Nous avons été particulièrement sensibles à votre gentillesse et votre amabilité ;

Par votre simplicité et votre modestie, vous nous avez montré la signification morale de notre profession ;

Que ce travail soit le message de nos sentiments les plus respectueux et de notre sincère reconnaissance ;

Puisse le Bon Dieu tout puissant vous accorder bonne santé, bonheur et prospérité.

*A notre Maître et Rapporteur de Thèse,
Monsieur Le Pharmacien Commandant
BADRE EDDINE LMIMOUNI
Professeur de Parasitologie
Chef de service du laboratoire de Parasitologie – Mycologie
de l'HMIMV*

*Nous garderons toujours en mémoire le souvenir de vos grandes qualités
humaines et professionnelles ;*

*Votre dynamisme, la chaleur humaine que vous libérez autour de vous et votre
constante disponibilité nous ont énormément touchés ;*

*Nous avons eu l'honneur et le privilège d'élaborer ce travail en votre compagnie,
dans lequel vous y êtes grandement impliqué par vos directives, vos remarques et
suggestions et par vos encouragements dans les moments propices de son
élaboration ;*

*Qu'il nous soit permis de vous remercier de nous l'avoir confié et nous vous
prions de trouver ici, le témoignage de notre profond respect, notre haute
considération et nos sincères remerciements;*

*Puisse le Bon Dieu tout puissant vous accorder bonne santé, bonheur et
prospérité à vous et à votre famille.*

*A notre Maître et Juge de Thèse,
Monsieur le Médecin Colonel
CHARKI HAIMEUR
Professeur d'Anesthésie – Réanimation
Chef de service de Réanimation médicale de l'HMIMV*

Vous nous avez honoré en acceptant avec grande sympathie de nous aider à réaliser ce travail au sein de votre service et de siéger parmi les membres du jury ;

Permettez nous de vous exprimer et nos vifs remerciements, notre gratitude et notre profonde estime.

Puisse le Bon Dieu tout puissant vous accorder bonne santé, bonheur et prospérité.

*A notre Maître et Juge de Thèse,
Monsieur le Médecin Lieutenant colonel
ABDELKADER BELMEKKI
Professeur d'Hématologie*

Nous vous remercions pour la spontanéité et la bienveillance avec lesquels vous avez accepté de juger notre travail ;

Nous vous prions de trouver ici, le témoignage de notre grande reconnaissance et de notre profond respect ;

Puisse le Bon Dieu tout puissant vous accorder bonne santé, bonheur et prospérité.

*A notre Maître et Juge de Thèse,
Monsieur le Pharmacien Commandant
JAMAL LAMSAOURI
Professeur agrégé en Chimie Thérapeutique*

C'est pour nous un grand honneur de soumettre ce modeste travail à votre attention ;

Nous sommes très touchés par votre simplicité, par votre sens de l'organisation et par votre ardeur dans le travail qui resteront gravés dans notre mémoire à jamais ;

Veillez trouver ici, l'expression de notre gratitude, de notre profonde reconnaissance, de notre admiration et de notre haute considération ;

Puisse le Bon Dieu tout puissant vous accorder bonne santé, bonheur et prospérité.

A Madame le Médecin Commandant

HAFIDA NAOUI

Médecin biologiste

Laboratoire de Parasitologie et Mycologie médicales, HMIMV

Votre douceur et votre gentillesse nous ont beaucoup touchés et nous ont aidés à surmonter les moments de stress.

Puisse Dieu vous protéger et vous garder toujours aussi généreuse de vos sentiments et de bonté.

A Adnane El Wartiti, Sanae El Alami et Najat El Handor

Que je remercie infiniment pour votre collaboration à la réalisation de ce travail.

*A tout le personnel du service de réanimation médicale et du
laboratoire de parasitologie mycologie de l'hôpital militaire
d'instruction Mohammed V*

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. MATERIELS ET METHODES	4
II.1 Etude : type, période et lieu	5
II.2 Population étudiée	5
1. Critères d'inclusion.....	5
2. Données recueillies.....	5
II.3 Méthodes diagnostiques pour la recherche de <i>Candida</i>	7
1. Prélèvements	7
1.1 Types de prélèvements.....	7
1.2 Schéma de prélèvements.....	7
2. Méthodes directes	7
2.1. L'index de colonisation.....	7
2.2. L'hémoculture.....	8
3. Antifongigramme	10
3.1. Présentation	10
3.2. Mode opératoire	11
3.3. Lecture et interprétation	12
II. RESULTATS	14
II.1 Sex-ratio – Age	15
II.2. Motif d'hospitalisation	16
II.3. Pathologies sous-jacentes	17
II.4. Facteurs de risque	17
II.5. Index de colonisation	18
5.1. Site buccal	18
5.2. Site nasal	19
5.3. Site auriculaire	19
5.4. Site urinaire	20
5.5. Site rectal	20

5.6. Site vaginal	21
5.7. Site axillaire	21
II.6. Répartition des espèces	21
6.1. Fréquence des espèces <i>Candida</i> dans les cultures monomorphes et polymorphes...	21
6.2. Répartition des espèces selon les sites	23
II.7. Hémostures	26
II.8. Antifongigramme	26
III. DISCUSSION	27
III.1 Epidémiologie des infections systémiques à <i>Candida</i>	28
1. Fréquence de l'infection à <i>Candida</i>	28
2. Répartition des espèces.....	32
III.2 Pathogénie et Facteurs de risques	35
1. Pathogénie	35
2. Facteurs de risque	36
2.1. Colonisation fongique	36
2.2. Antibiothérapie à large spectre	38
2.3. Accès vasculaire	38
2.4. Autres facteurs de risque	39
3. Evolution	40
III.3 Particularité cliniques des candidoses en réanimation	42
1. Endophtalmies à <i>Candida</i>	42
2. Pneumopathie à <i>Candida</i>	42
3. Candidose intra-abdominale (péritonite)	42
4. Candiduries	43
III.4 Démarche diagnostique des candidoses invasives	44
1. Diagnostic mycologique	44
1.1. Prélèvements	44
1.2. Examen direct	47
1.3. Culture	47
1.4. Identification	47

2. Diagnostic immunologique	51
2.1. Détection d'anticorps	51
2.2. Détection d'antigènes circulants et de métabolites	52
3. Détection d'acides nucléiques	55
4. Antifongigramme	58
III.5 Stratégies préventives et thérapeutiques chez le patient admis en Réanimation Médicale	61
1. Les molécules antifongiques utilisées	62
1.1. Les polyènes	62
1.2. Les analogues nucléotidiques.....	62
1.3. Les dérivés azolés	63
1.4. Les échinocandines	65
2. Prophylaxie et approche préemptive	68
2.1 Prophylaxie antifongique.....	68
2.2. Approche préemptive.....	69
3. Traitement curatif	71
III.6 Arbres décisionnels de la prise en charge des candidoses invasives	74
CONCLUSION	79
RESUMES	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

INTRODUCTION

INTRODUCTION :

Les candidoses systémiques se situent au quatrième rang des infections nosocomiales avec un pourcentage de 10 à 15% ^[1,2]. Elles se rencontrent dans les unités de soins intensifs et dans les services d'oncohématologie. Elles représentent 70 à 90% des infections fongiques invasives. Ces infections entraînent une morbidité et une mortalité hospitalière importante et aussi un surcoût économique considérable. ^[3]

Candida sp. est un pathogène opportuniste qui n'exerce son pouvoir qu'en présence de facteurs favorisants. Certaines espèces de *Candida* sont des commensales du tube digestif et des voies urogénitales de l'homme (*Candida albicans* et *Candida glabrata*) et d'autres espèces sont des saprophytes de la peau (*Candida parapsilosis*). Les facteurs de risque les plus importants prédisposant à la candidémie et aux candidoses invasives chez les patients en réanimation sont la chirurgie abdominale antérieure, cathéters veineux, insuffisance rénale aiguë, la nutrition parentérale, les antibiotiques à large spectre, un séjour aux soins intensifs prolongée, l'utilisation de corticostéroïdes et la colonisation des muqueuses par *Candida*.

La gravité des candidoses systémiques est principalement liée à la difficulté du diagnostic, souvent tardif et rarement certain. En effet, la symptomatologie est celle d'un sepsis, polymorphe et non spécifique ; elle se présente habituellement par une fièvre isolée, persistante et ne répondant pas à une antibiothérapie à large spectre. Les hémocultures, quoique spécifiques, ont une sensibilité qui ne dépasse pas 50%.

Bien que *Candida albicans* soit l'espèce la plus fréquemment incriminée, on note que l'incidence croissante d'isolats de *Candida non-albicans* est de plus en plus décrite. Cet accroissement est attribué à l'usage des antifongiques en prophylaxie chez les patients et les techniques de soins de plus en plus invasives ^[4].

La prise en charge des candidoses systémiques a évolué avec le développement de nouveaux antifongiques : nouvelles formes galéniques de l'amphotéricine B, nouveaux azolés et nouvelles familles d'antifongiques, les échinocandines ^[5]. Mais tant que les moyens diagnostiques sont limités et peu fiables l'efficacité thérapeutique ne peut être garantie.

La prévalence des candidoses invasives varie selon la population de patients considérés. Au Maroc, les données sur cette pathologie sont peu nombreuses, en dehors de quelques travaux réalisés à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V [6, 7, 8, 9]. C'est dans la perspective de poursuivre la surveillance de l'évolution de l'épidémiologie de ces infections dans le temps afin d'adapter au mieux leur prise en charge que nous avons entrepris cette étude dans le service de réanimation médicale à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV) et dont les objectifs sont les suivants :

Objectif principal :

Etudier le profil épidémiologique des candidoses invasives et des candidémies dans le service de réanimation médicale de l' HMIMV.

Objectifs secondaires :

- Décrire les facteurs de risque.
- Décrire la distribution des espèces de levures.
- Evaluer les taux de résistance aux médicaments antifongiques parmi les souches de levures isolées dans les hémocultures.

*MATERIELS &
METHODES*

I. MATERIELS ET METHODES :

I.1 Etude : type, période et lieu :

Il s'agit d'une enquête prospective descriptive, conduite du 1er Mars 2010 au 31 Décembre 2010 en collaboration entre le laboratoire de Parasitologie et Mycologie Médicale et le service de réanimation médicale de l' HMIMV.

I.2 Population étudiée :

1. Critères d'inclusion :

Tous les patients hospitalisés en réanimation médicale sans autres critères de sélection.

2. Données recueillies :

Les données cliniques, épidémiologiques et prophylactiques ont été collectées prospectivement en temps réel en utilisant une fiche de renseignements standardisée. Celle-ci contient d'une part des informations sur le patient à savoir l'âge, le sexe, la date d'admission, la durée de séjour et les antécédents. D'autre part, des informations sur la candidémie détectée, ses manifestations cliniques et les mesures prophylactiques qui lui sont associées.

La saisie informatique des données a été réalisée au moyen du logiciel EXCEL MICROSOFT® 2007.

Fiche de renseignements

- 1.1 Date d'admission dans les unités de soins intensifs .../...../.....
- 1.2 Motif d'hospitalisation :
- 1.3 Présence de la candidose invasive avant l'admission dans l'ICU OUI NON date .../...../.....
- 1.5 Durée d'hospitalisation jusqu'à détection de l'infection fongique (jours) :
- 1.6 Sites de l'infection fongique :

LES PATHOLOGIES SOUS JACENTES

- 2.0 Diabète
- 2.1 Pancréatite
- 2.2 VIH
- 2.3 Transplantation d'organes solides :date .../...../.....
- 2.4 Les hémopathies malignesdate .../...../.....
- 2.5 Tumeur solide :date .../...../.....
- 2.6 Maladie rhumatologique :date .../...../.....
- 2.7 Autres :date .../...../.....

LES FACTEURS DE RISQUE

- 3.0 Antibiotique à spectre élargie Corticothérapie Neutropénie
- 3.1 Immunosuppresseurs Brûlures
- 3.2 Nutrition parentérale (jours) :
- 3.3 Dialyse Hémodialyse autre :
- 3.4 Ventilation assistée (jours) :
- 3.5 KT veineux central KT artériel Sonde urinaire autre :

FONGEMIE

- 4.0 Date de la première culture du sang positive : date .../...../.....
- 4.1 La culture du sang positive:
 - Avant après traitement antifongique systémique ; Le médicament :
- 4.2 Espèce(s) identifiée(s) :
- 4.3 Association fongique /bactérienne:.....
- 4.4 Date de la dernière culture positive du sang : date .../...../.....
- 4.5 Nombre total de cultures positives du sang / le nombre total des cultures du sang : /

INDEX DE COLONISATION

- | | | | | | |
|------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------|------------------|-------------|
| 5.1 Buccal | <input type="checkbox"/> positive | <input type="checkbox"/> négative | <input type="checkbox"/> non | Espèce(s): | Date :..... |
| 5.2 Nasal | <input type="checkbox"/> positive | <input type="checkbox"/> négative | <input type="checkbox"/> non | Espèce(s): | Date :..... |
| 5.3 Auriculaire | <input type="checkbox"/> positive | <input type="checkbox"/> négative | <input type="checkbox"/> non | Espèce(s): | Date :..... |
| 5.4 Urine | <input type="checkbox"/> positive | <input type="checkbox"/> négative | <input type="checkbox"/> non | Espèce(s): | Date :..... |
| 5.5 Rectal | <input type="checkbox"/> positive | <input type="checkbox"/> négative | <input type="checkbox"/> non | Espèce(s): | Date :..... |
| 5.6 Pulmonaire | <input type="checkbox"/> positive | <input type="checkbox"/> négative | <input type="checkbox"/> non | Espèce(s): | Date :..... |
| 5.7 Vaginale | <input type="checkbox"/> positive | <input type="checkbox"/> négative | <input type="checkbox"/> non | Espèce(s): | Date :..... |
| 5.8 Autre :..... | <input type="checkbox"/> positive | <input type="checkbox"/> négative | <input type="checkbox"/> non | Espèce(s): | Date :..... |

- 5.9 Nombre de sites colonisés 1 2 3 ≥3
- 5.10 Nombre de culture positive / Totale des cultures :/.....= index de colonisation.....

EVOLUTION

- Vivant Décédé date .../...../..... perdu de vue

I.3 Méthodes diagnostiques pour la recherche de *Candida* :

1. Prélèvements :

1.1 Types de prélèvements :

L'index de colonisation est réalisé par des écouvillonnages de 5 sites périphériques (buccal, nasal, auriculaire, rectal, urinaire). D'autres sites sont laissés à la discrétion des médecins traitants selon la présentation clinique du patient.

Les hémocultures sont réalisées par prélèvement de 8 à 10 ml de sang veineux dans un flacon contenant le milieu MYCOSIS-IC/F. Le transport des flacons d'hémocultures vers le laboratoire se fait dans l'heure qui suit.

1.2 Schéma des prélèvements :

L'index de colonisation est réalisé par des écouvillons stériles à l'admission puis en bihebdomadaire jusqu'à la sortie du patient du service ou son décès.

L'hémoculture est répétée durant 3 jours successifs chez un patient fébrile et en cas de positivité, deux fois par semaine jusqu'à négativation.

2. Méthodes directes :

2.1. L'index de colonisation :

Chacun des prélèvements ayant servi pour cet index a fait l'objet d'une mise en culture sur milieu chromogène « *CandiSelect* » incubé à 37°C pendant 48h. Ce milieu permet l'identification précise de *Candida albicans* et présomptive de *Candida glabrata*, *Candida krusei*, et *Candida tropicalis*. La confirmation pour ces espèces se fait par le RTT Glabrata® et le Krusei Color®.

La galerie d'identification pour les autres espèces n'est pas réalisée dans notre travail.

Le calcul de l'index de colonisation est établi par le rapport entre le nombre de sites positifs et le nombre total de sites prélevés.

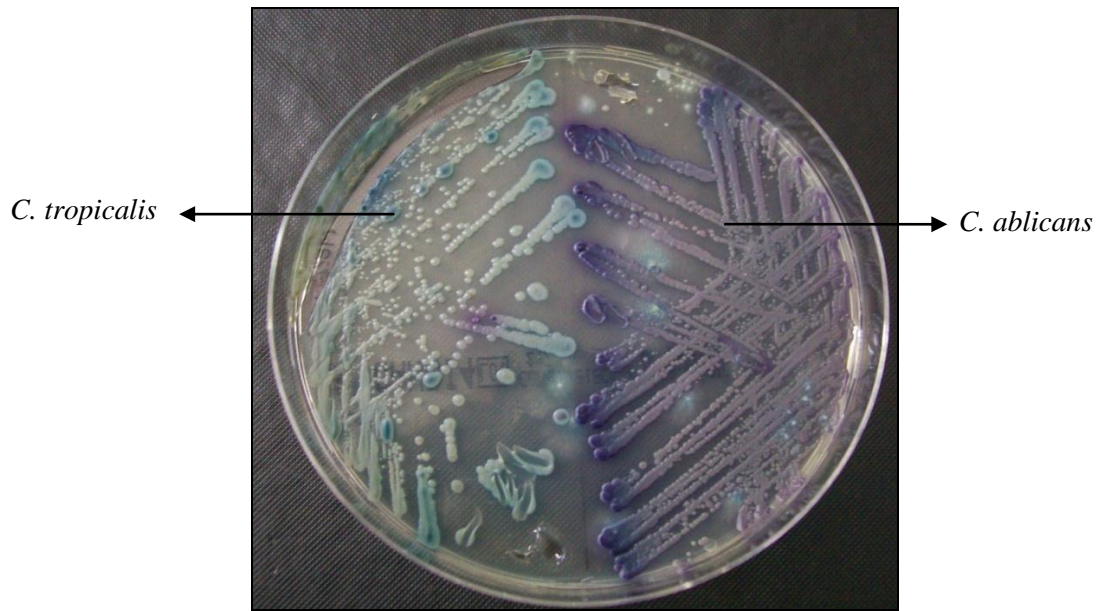


Figure n°1: Milieu Chromogène Candiselect ® [Photo du Laboratoire de Parasitologie Mycologie, HMIMV].

2.2. L'hémoculture :

Après ensemencement, chaque flacon est incubé à 37°C dans l'automate BACTEC 9050® pendant 7 jours en agitation. Cet automate permet de détecter l'augmentation de la production de CO₂ produite par la croissance des micro-organismes. Grâce à un capteur placé au fond de chaque flacon réagissant avec le CO₂ des organismes et produisant une fluorescence mesurée de façon non invasive toutes les 10 minutes, la fluorescence est détectée selon un seuil déterminé par le fabricant.

En cas de positivité de l'hémoculture, la mise en culture se fait sur milieu sélectif chromogénique pour identifier l'espèce selon la même démarche que pour l'index de colonisation.



Figure n° 2: Flacon d'hémoculture (milieu Mycosis) [Photo du Laboratoire de Parasitologie Mycologie, HMIMV].



Figure n°3: Automate BACTEC 9050 ® [Photo du Laboratoire de Parasitologie Mycologie, HMIMV].

3. Antifongogramme :

Il existe plusieurs méthodes pour la réalisation de l'antifongogramme. Celle utilisée dans notre étude est la procédure standardisée publiée par le Clinical and Laboratory Standards Institute/ National Committee for Clinical Laboratory Standards (CLSI/NCCLS). Les disques d'antifongogramme permettent de déterminer la sensibilité des levures du genre *Candida* aux agents antifongiques par une méthode de diffusion en milieu gélosé.

3.1. Présentation :

Les disques sont fabriqués à partir de papier absorbant de 6,5 mm de diamètre et sont imprégnés d'antifongiques à une concentration de 1 μ g. Ils sont clairement identifiés par un symbole comportant 3 lettres, suivi de la charge exprimée en μ g imprimé de chaque côté du disque (VCZ1).

Les disques Bio-Rad sont présentés en cartouche de 50 disques conditionnés en containers étanches contenant un déshydratant.

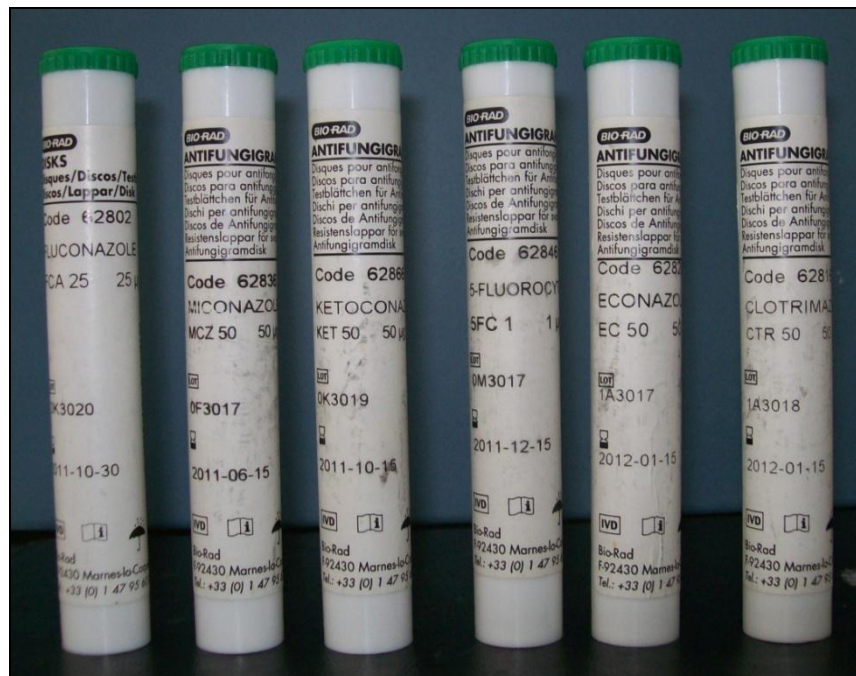


Figure n°4: Cartouches des disques de l'antifongogramme [Photo du Laboratoire de Parasitologie Mycologie, HMIMV].



Figure n°5: Disque de Voriconazole [Photo du Laboratoire de Parasitologie Mycologie, HMIMV].

3.2. Mode opératoire :

Le référentiel M44-A du CLSI/NCCLS recommande l'utilisation du milieu MHGBM : Muller-Hinton avec 2% de glucose et 0,5 µ/mL de bleu de méthylène en boîte de pétri de 90mm ou de 120 mm de diamètre. Le milieu n'est utilisé qu'après solidification et séchage.

L'inoculum est préparé par mise en suspension dans du sérum physiologique stérile l'équivalent de 5 colonies *Candida*, obtenues sur un milieu d'isolement (Sabouraud Chloramphénicol).

Un écouvillon de coton est plongé ensuite dans la solution de l'inoculum pour ensemercer la gélose. L'écouvillonnage est répété en tournant la boîte de 60° de manière à assurer une homogénéité de la répartition sur toute la surface de la gélose y compris les bords.

Après application des disques d'antifongiques, l'incubation se fait à 35 +/- 2°C dans un délai de 15 minutes. La lecture se fait après 24 heures.

3.3. Lecture et interprétation :

Pour mesurer les diamètres des zones d'inhibition, la boîte est placée sur un fond noir non réfléchissant et la lecture se fait sous une lampe. Au cas où la culture est insuffisante après 24 heures d'incubation, il est nécessaire de ré-incuber la boîte 24 heures supplémentaires avant d'effectuer la lecture à 48 heures.

Les diamètres des zones d'inhibition, sont mesurés jusqu'aux colonies de tailles normales. Il est possible d'observer sur les bords des zones d'inhibition, une inhibition partielle de la culture avec la présence de colonies de petite et de moyenne taille. Ces colonies ne correspondent pas à des mutants résistants et ne doivent pas être prises en compte pour la mesure des diamètres des zones d'inhibition.

La correspondance diamètre, concentration minimum inhibitrice (CMI) et catégorisation clinique est résumée dans le tableau suivant :

Tableau n°1 : Correspondance clinique des diamètres des zones d'inhibition à la CMI.

Diamètre de la zone d'inhibition en mm			Concentration minimale inhibitrice en µg/ml		
R	SDD	S	R	SDD	S
≤ 13	14 - 16	≥17	≥4	2	≤1



a. Sensible



b. Résistant

Figure n°6: Antifongigramme [Photo du Laboratoire de Parasitologie Mycologie, HMIMV].

RESULTATS

II. RESULTATS :

Durant la période de l'étude 73 patients sont inclus.

Nos résultats se présentent comme une analyse descriptive de la population étudiée.

II.1. Sexe-ratio – Age :

Tableau n°2: Répartition de la population selon le sexe.

Sexe	Effectif	Pourcentage
Masculin	51	69,86
Féminin	22	30,14
Total	73	100,00

Sexe-ratio (HF) = 2,31

Tableau n°3: Age de la population

Age	Statistique
Moyenne	54,6
Médiane	59
Écart-type	20,31
Minimum	16
Maximum	90

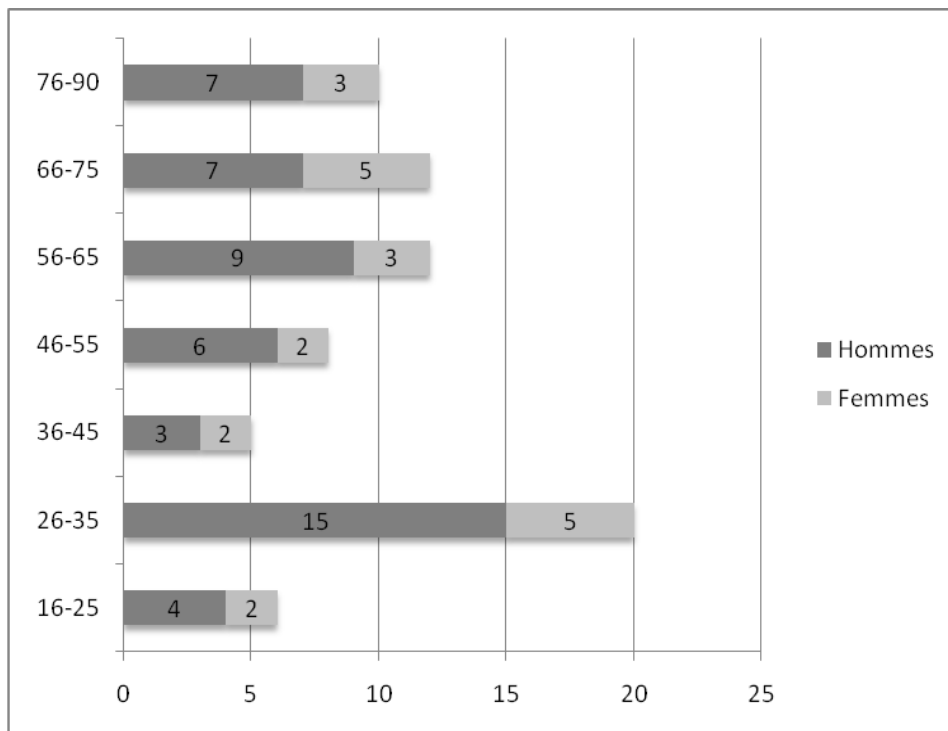


Figure n°7: Répartition de la population selon l'âge et le sexe.

II.2. Motifs d'hospitalisation:

Les troubles de conscience, les détresses respiratoires et les chocs septiques sont les motifs d'hospitalisation les plus rencontrés, les autres motifs sont détaillés dans la figure n°8.

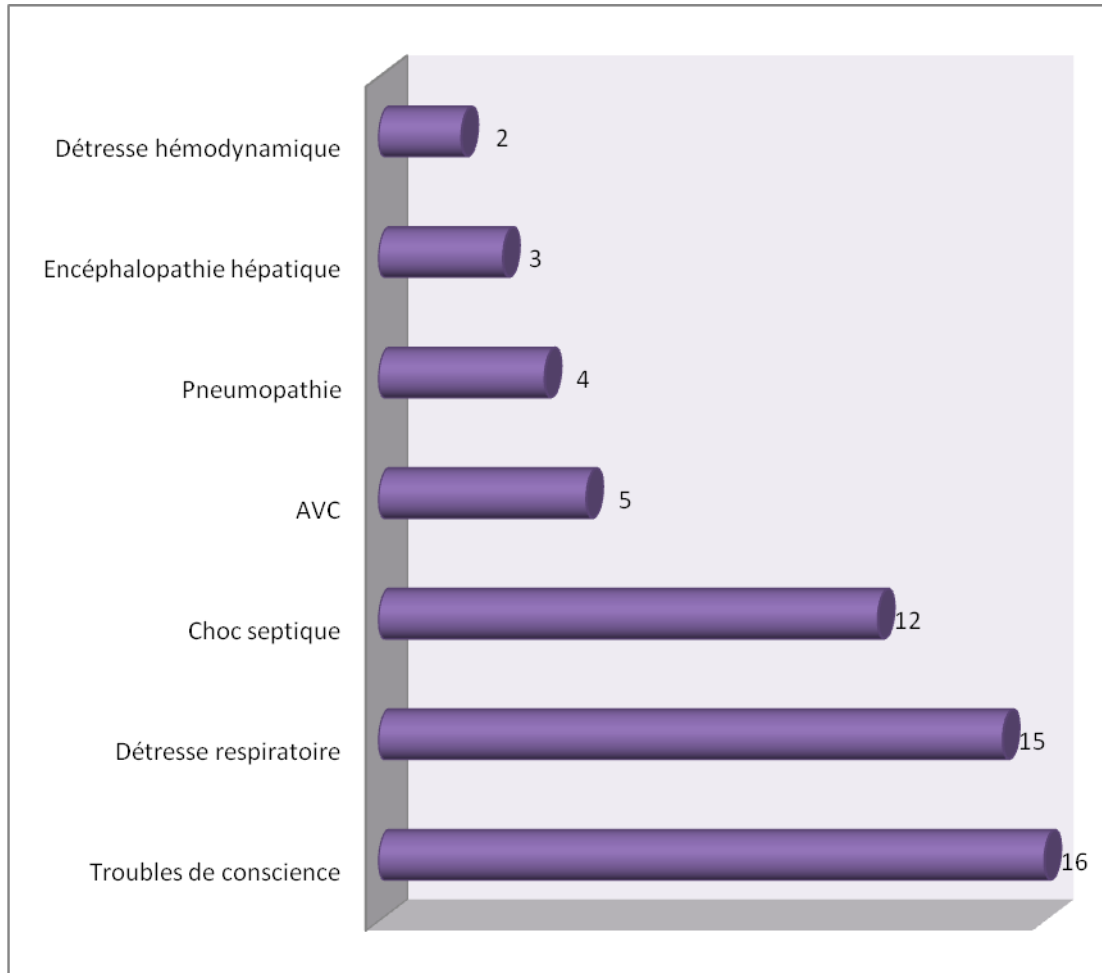


Figure n°8: Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation (N=57).

II.3. Pathologies sous-jacentes :

Parmi les 73 patients de notre étude, 41 avaient au moins une pathologie sous-jacente. Les pathologies renseignées sont présentées dans la figure n°9.

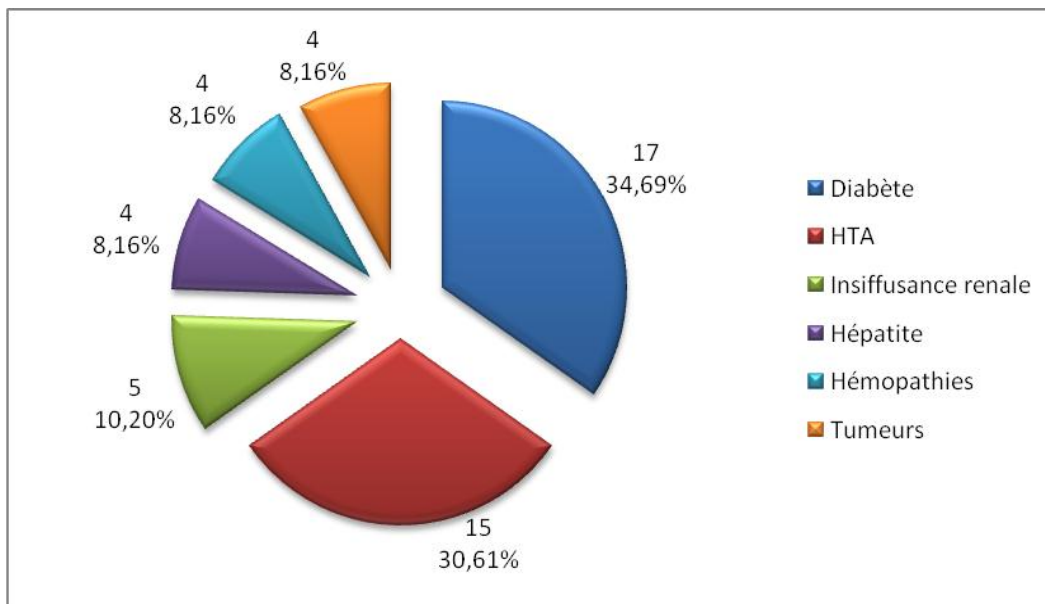


Figure n°9: Pathologies sous-jacentes.

II.4. Facteurs de risque :

La figure n°10 détaille tous les facteurs de risque colligés lors de notre étude.

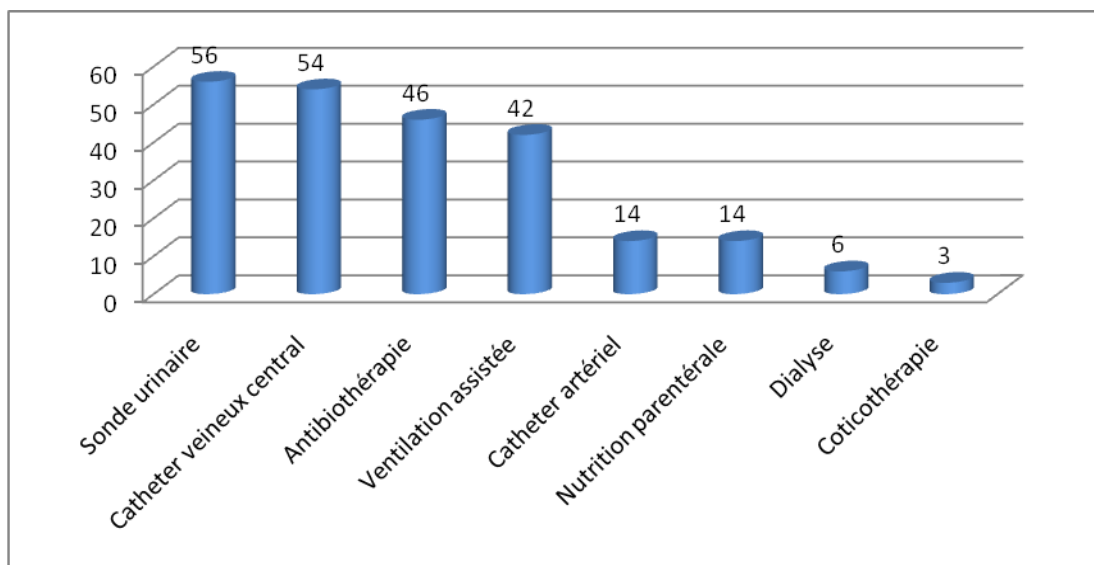


Figure n°10: Facteurs de risque.

II.5. Index de colonisation :

146 index de colonisation sont effectués sur l’ensemble des patients à partir de différents sites. Les valeurs de cet index sont variables au sein de notre groupe d’étude. Le tableau suivant résume les résultats obtenus.

Tableau n°4: Index de colonisation

Valeur de l'index	Nombre	Pourcentage
0	67	45,89
0,2	45	30,82
0,4	25	17,12
0,6	7	4,79
0,8	2	1,37
Total	146	100,00

5.1. Site buccal :

Sur les 146 prélèvements buccaux réalisés, 78 sont stériles. La répartition des espèces isolées est présentée dans la figure n°11.

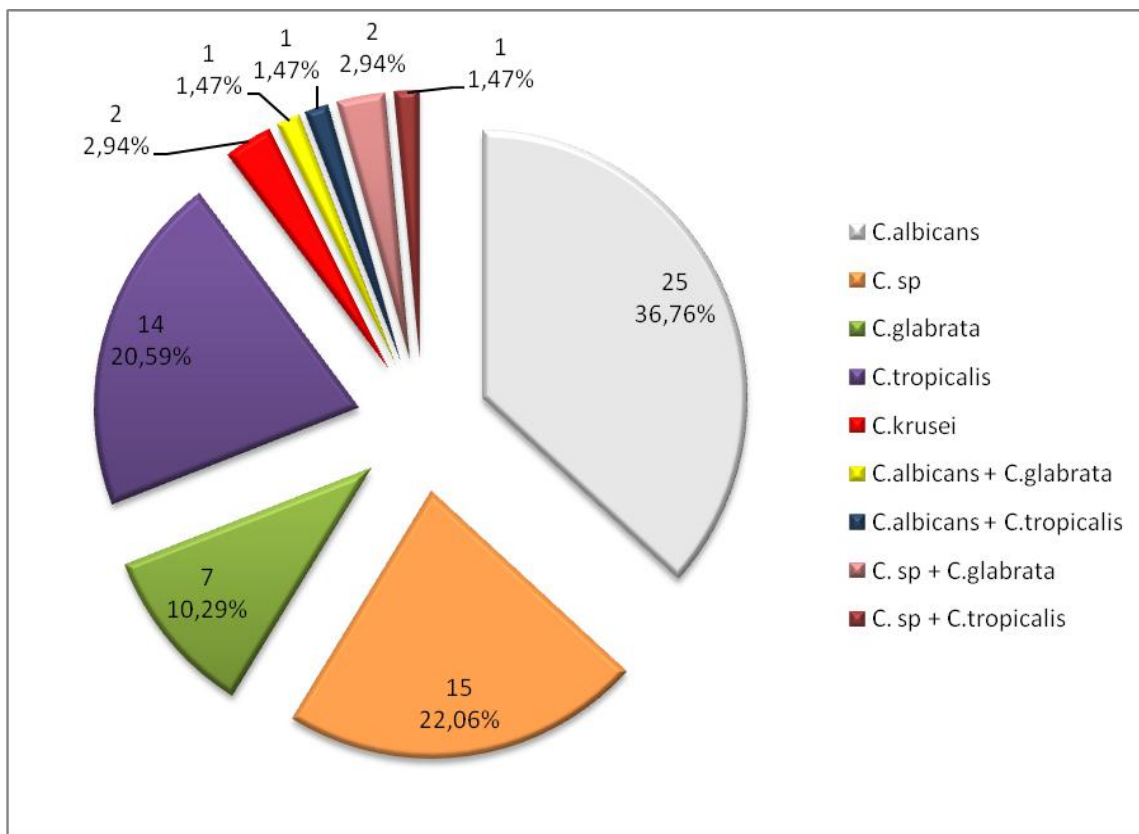


Figure n°11: Répartition des espèces au niveau du site buccal (N=68).

5.2. Site nasal :

Sur les 146 prélèvements nasals réalisés, 127 sont stériles. La répartition des espèces isolées est présentée dans la figure n°12.

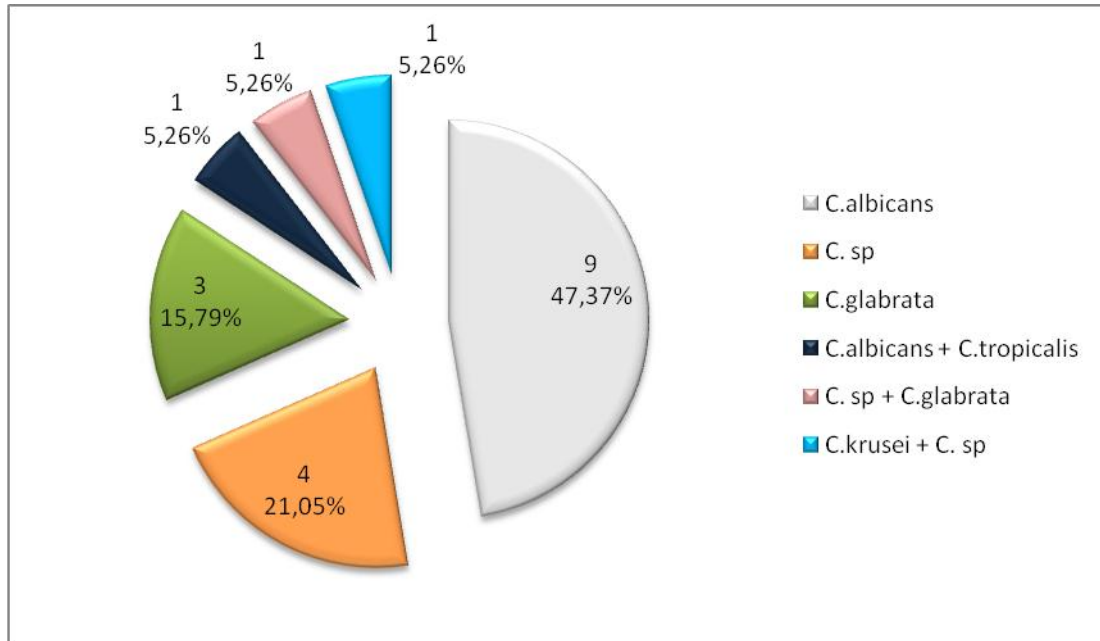


Figure n°12: Répartition des espèces au niveau du site nasal (N=19).

5.3. Site auriculaire:

Sur les 149 prélèvements auriculaires réalisés, 144 sont stériles. La répartition des espèces isolées est présentée dans la figure n°13.

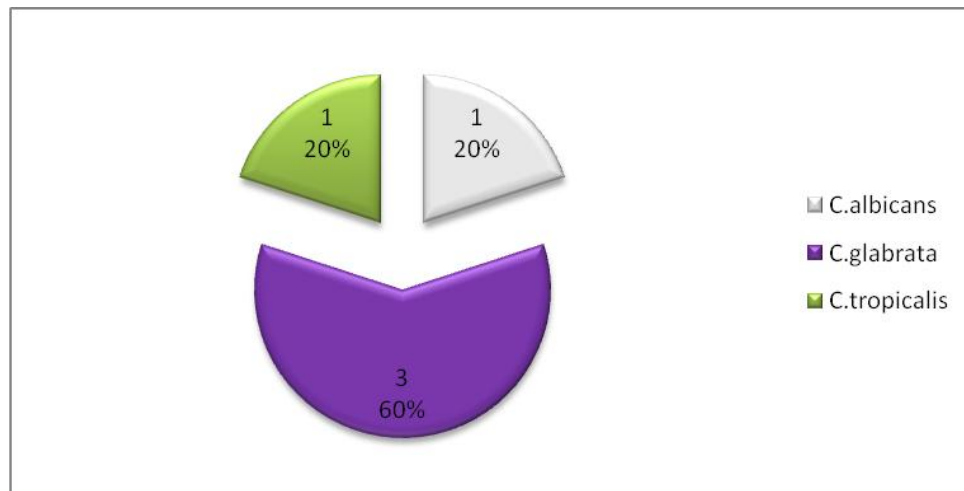


Figure n°13: Répartition des espèces au niveau du site auriculaire (N=5).

5.4. Site urinaire:

Sur les 120 prélèvements urinaires réalisés, 97 sont stériles. La répartition des espèces isolées est présentée dans la figure n°14.

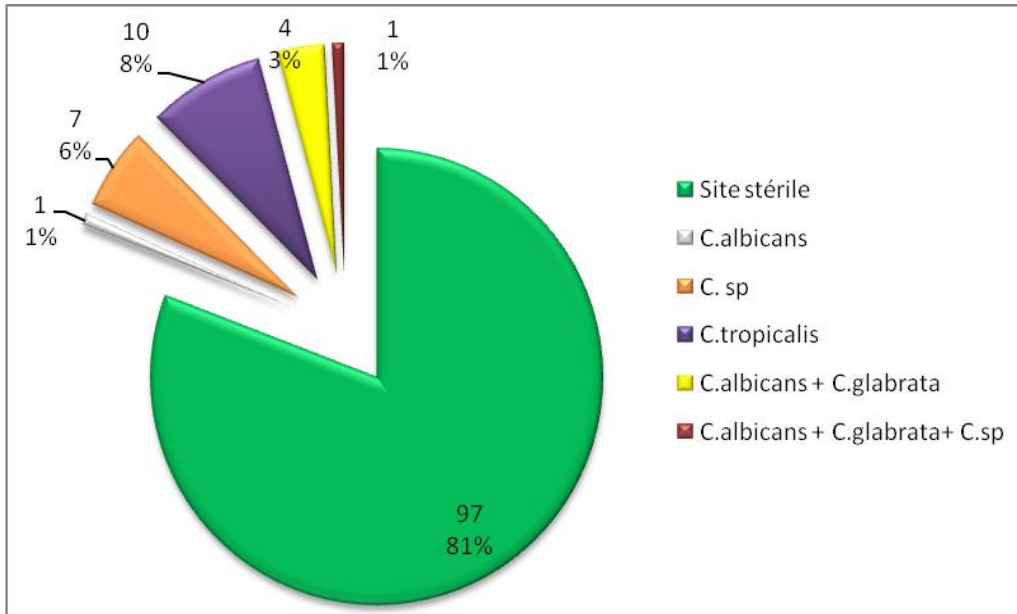


Figure n°14: Répartition des espèces au niveau du site urinaire (N=120).

5.5. Site rectal:

Sur les 22 prélèvements rectaux réalisés, 16 sont stériles. La répartition des espèces isolées est présentée dans la figure n°15.

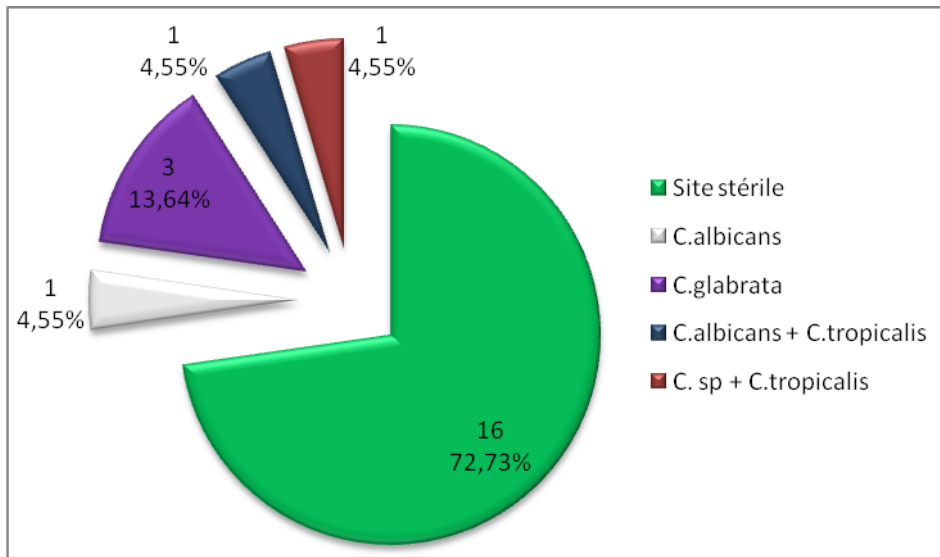


Figure n°15: Répartition des espèces au niveau du site rectal (N=22).

5.6. Site vaginal:

Nous n'avons effectué que 4 prélèvements vaginaux dont deux sont stériles. Nous avons identifié *C. albicans* dans un prélèvement, et *C. glabrata* dans l'autre.

5.7. Site axillaire:

Sur les 148 prélèvements axillaires réalisés, 137 prélèvements sont stériles. *Candida sp* est isolée dans deux prélèvements, un prélèvement à *Candida glabrata* et dans huit prélèvements nous avons obtenu une association de *C. glabrata* et *C. sp*.

6. Répartition des espèces :

6.1. Fréquence des espèces *Candida* dans les cultures monomorphes et polymorphes :

Au total, 735 prélèvements de sites périphériques sont réalisés et 134 sont positifs. Les cultures sont monomorphes (isolement d'une seule espèce de *Candida* au sein d'une culture) dans 82,10% cas (111/134). Elles sont polymorphes (association de plusieurs espèces au sein de la même culture) dans 17,16% des cas (23/134).

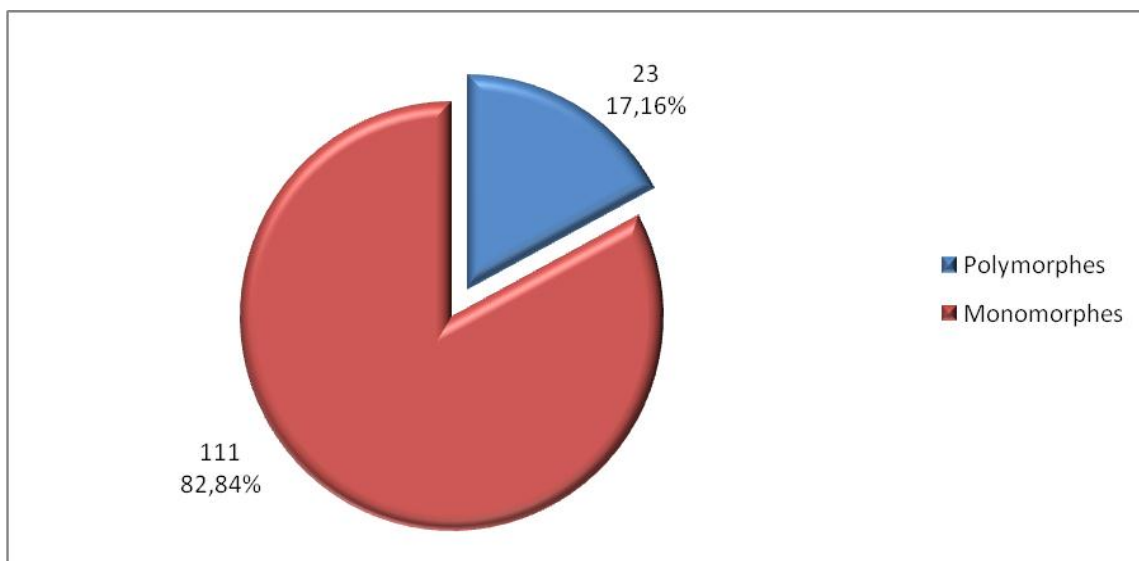


Figure n°16: Répartition des cultures monomorphes et polymorphes (N=134).

Sur les cultures monomorphes, *Candida albicans* est l'espèce dominante isolée dans 34,23% des cas (38/ 111). Les autres espèces sont isolées dans l'ordre suivant : *Candida sp* 25,23% (28/111), *Candida tropicalis* 22,52% (25/111), *Candida glabrata* 16,22% (18/111) et *Candida krusei* avec 1,80% (2/111).

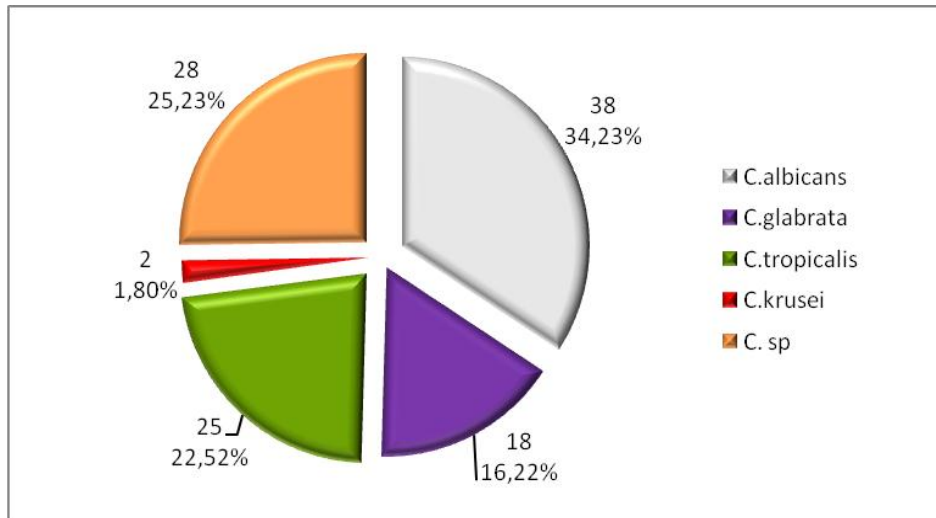


Figure n°17: Fréquence des différentes espèces de *Candida* dans les cultures monomorphes (N=111).

Les cultures polymorphes présentent une association de deux, voire de trois espèces de *Candida*. Les associations rencontrées sont :

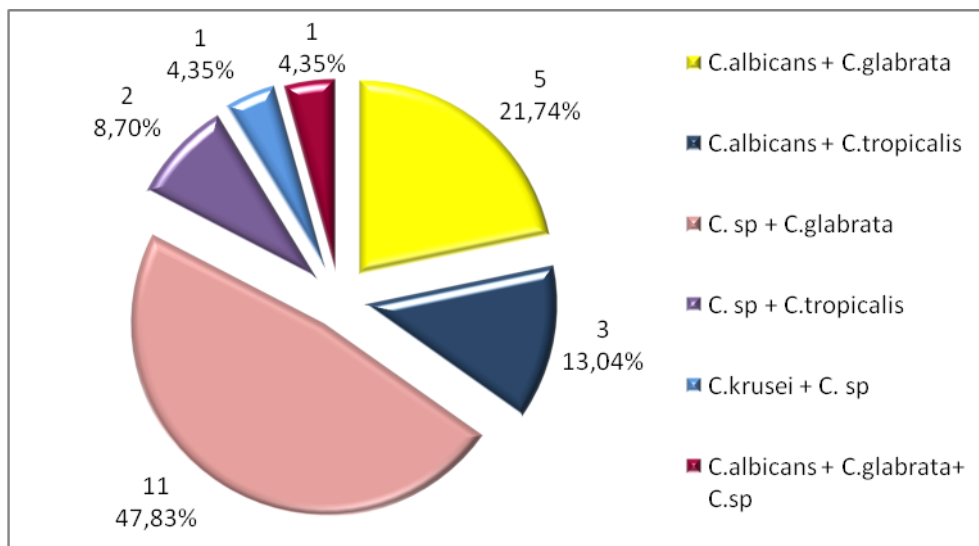


Figure n°18: Fréquence des différentes associations de *Candida* dans les cultures polymorphes (N=23).

6.2. Répartition des espèces selon les sites :

Sur les cultures monomorphes, le site buccal est le plus colonisé avec une prédominance de *Candida albicans*, deux isolats de *Candida krusei* ne sont retrouvés que dans ce site. Nous avons noté une prédominance de *Candida tropicalis* au niveau du site urinaire. La répartition des autres espèces selon les différents sites prélevés est détaillée dans la figure suivante.

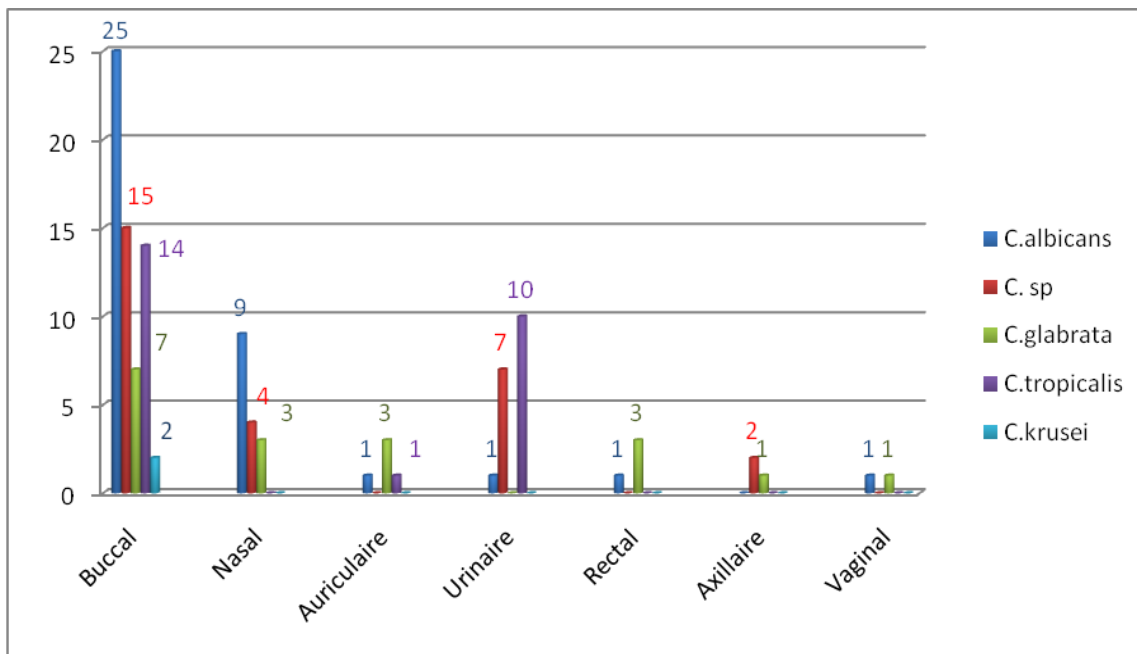


Figure n° 19: Répartition des espèces de *Candida* dans les cultures monomorphes selon les sites.

Dans les cultures polymorphes, nous avons noté l'exclusivité de l'association de *Candida sp* et *Candida glabrata* au niveau du site axillaire. Une association de 3 espèces (*Candida albicans*, *Candida glabrata* et *Candida sp*) est retrouvée au niveau du site urinaire. Les autres associations sont rapportées dans la figure suivante.

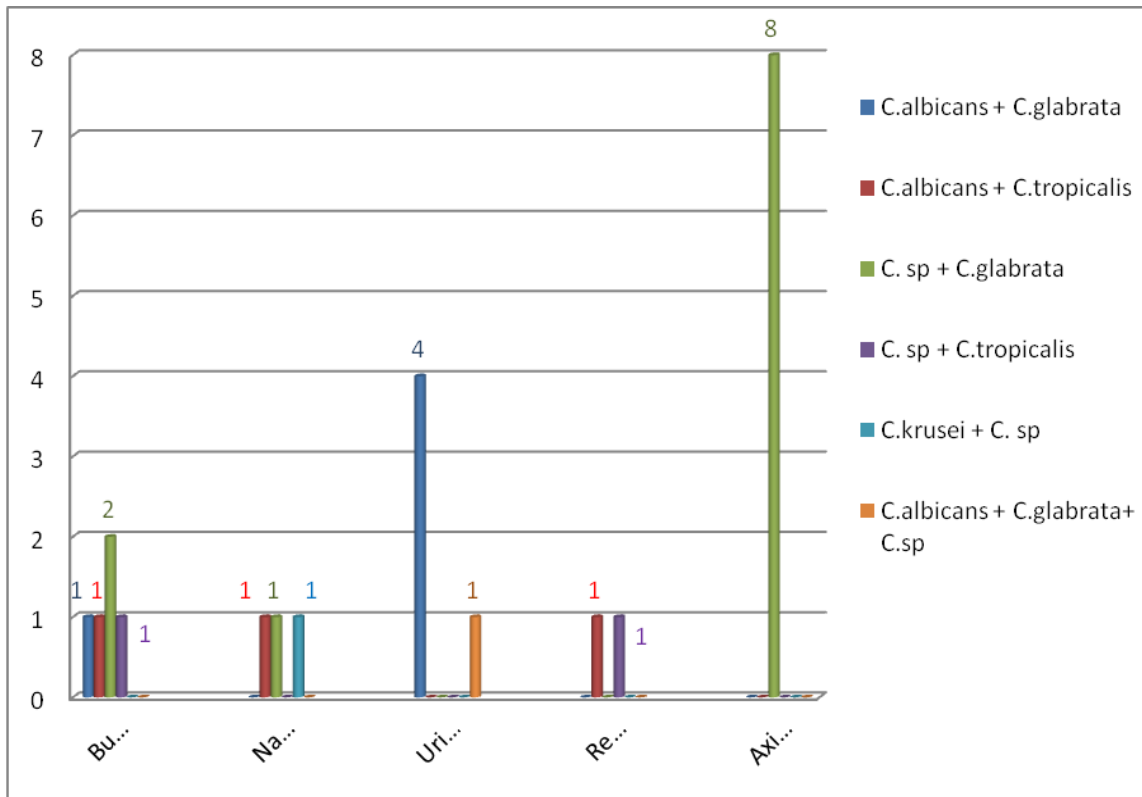


Figure n°20: Répartition des espèces de *Candida* dans les cultures polymorphes selon les sites.

La répartition totale des espèces provenant des cultures monomorphes et polymorphes selon les sites nous a révélé une forte colonisation au niveau du site buccal, avec la présence des 5 espèces isolées au cours de cette étude. Au niveau des urines *Candida tropicalis* et *Candida sp* sont majoritairement isolées. La répartition totale des espèces isolées est reportée dans la figure n°21.

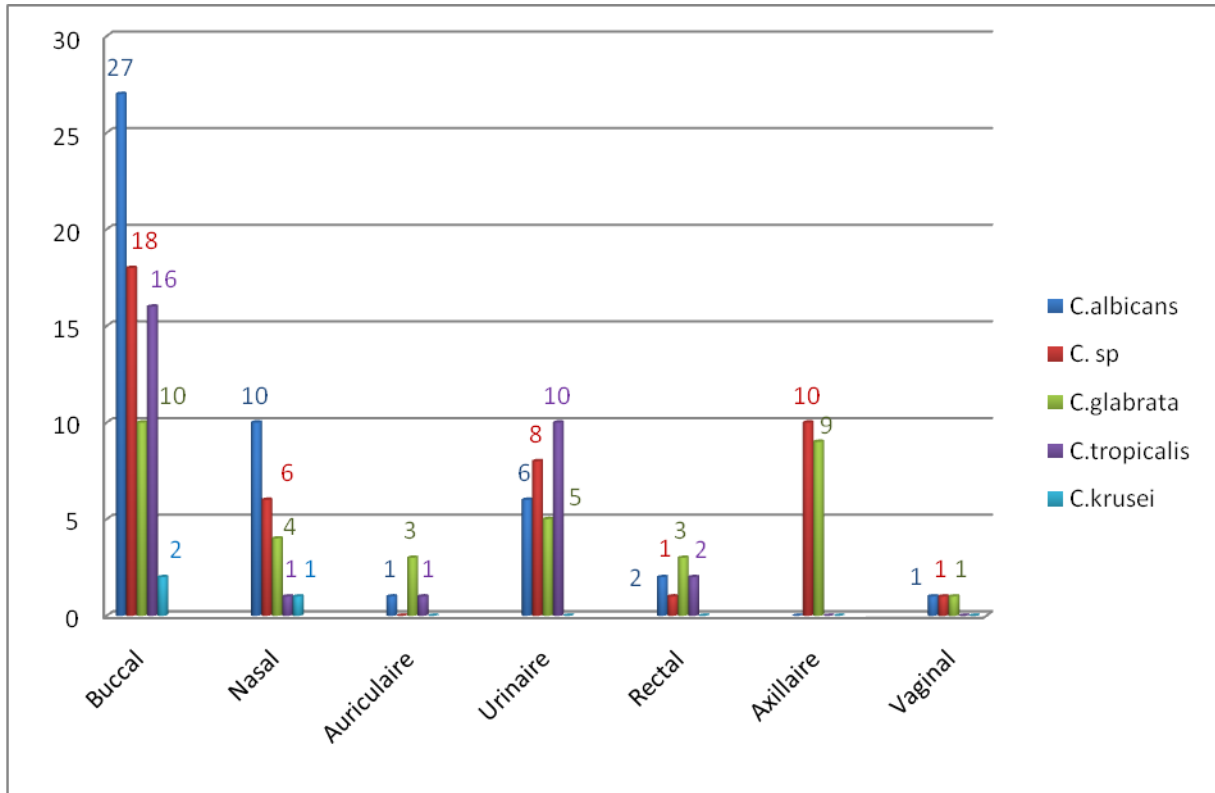


Figure n°21: Répartition totale des espèces selon les sites (Culture monomorphes + polymorphes).

7. Hémocultures :

Pour tous nos patients, seulement 3 hémocultures sont positives. Sur les 3 nous avons identifié *Candida glabrata*. Les hémocultures provenaient de 3 patients différents.

8. Antifongigramme :

Nous avons réalisé le profil de résistance des 3 espèces de *Candida glabrata* isolées dans les hémocultures. Les résultats obtenus sont présentés sur le tableau suivant :

Tableau n°5: Profil de résistance des espèces *C.glabrata* isolées.

	Diamètre de la zone d'inhibition	Profil
1	Disque contact (< 1 mm)	Résistant
2	Disque contact (< 1 mm)	Résistant
3	30 mm	Sensible

DISCUSSION

III. DISCUSSION :

III.1 Epidémiologie des infections à *Candida* :

1. Fréquence de l'infection à *Candida* :

Les signes cliniques des candidémies ou des candidoses systémiques ne sont pas spécifiques et dans la majorité de cas, ils sont identiques à ceux qui caractérisent une bactériémie ou un sepsis. En réanimation, il convient de considérer les candidoses des muqueuses et de la peau, habituellement peu importantes, comme le premier signe d'une colonisation qui peut potentiellement représenter un facteur de risque pour le développement ultérieur d'infections systémiques.

Les Candidémies sont devenues des infections de plus en plus importantes, principalement en raison de la forte augmentation du nombre d'infections dans le monde entier. Leur incidence chez la population globale va de 1,7 à 10 épisodes pour 100 000 habitants et *Candida* est l'une des dix principales causes d'infections septicémiques ^[10]. Ces valeurs estimées montrent des inégalités géographiques très marquées, elles sont également influencées par l'âge, variant de 4 épisodes pour 100 000 pour les sujets âgés de 20 à 44 ans, à 10 (de 45 à 64 ans), à 26 (au delà de 65 ans) et à 75 pour les nouveau-nés ^[11]. En Espagne, les espèces de *Candida* sont placées au sixième rang des agents pathogènes les plus isolés dans le sang, et les infections par ce microorganisme représentent 10% du total des infections, avec une estimation de 4,3 épisodes de la candidémie pour 100 000 habitants ^[12]. Une large étude de surveillance nord américaine sur 24 179 épisodes de bactériémies au sein de 49 hôpitaux entre 1995 et 2002 (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance [SCOPE]), a montré que les levures du genre *Candida* étaient responsables de 9% des cas. Elles se situaient au quatrième rang des agents étiologiques, après les staphylocoques à coagulase négative (31,3%), les staphylocoques dorés (20,2%) et les entérocoques (9,4%), mais largement avant les bacilles à Gram négatif tels que *Escherichia coli* (5,6%) ou *Pseudomonas aeruginosa* (4,3%) ^[13]. Cette étude a mis en évidence que les candidémies survenant en moyenne deux à trois semaines après le début de l'hospitalisation, se plaçaient au troisième rang (10,1%) des épisodes diagnostiqués en réanimation ^[14].

On estime que 33-55% de tous les épisodes de candidémie se produisent dans les unités de soins intensifs ^[10]. En réanimation, les candidoses représentent 80 % des infections fongiques, mais là encore l'analyse des données épidémiologiques montre des divergences. Les résultats de l'EPIC study (*Extended study of Prevalence of Infection in Intensive Care*), publiés en 1995, montrent que 17 % des germes responsables d'infections nosocomiales en réanimation sont des *Candida sp* ^[15].

Tableau n°6: Incidence des candidémies dans la population générale. ^[14]

Auteurs	Période observée	Région	Type de population	Nombre/10 000 personnes/an
Kao et al. <i>Clin Infect Dis</i> 1999	1992-1993	États-Unis	Générale	8,0
Kao et al. <i>Clin Infect Dis</i> 1999	1992-1993	États-Unis	0-12 mois	75,0
Kao et al. <i>Clin Infect Dis</i> 1999	1992-1993	États-Unis	13 mois-19 ans	2,0
Kao et al. <i>Clin Infect Dis</i> 1999	1992-1993	États-Unis	20-44 ans	4,0
Kao et al. <i>Clin Infect Dis</i> 1999	1992-1993	États-Unis	4-64 ans	10,0
Kao et al. <i>Clin Infect Dis</i> 1999	1992-1993	États-Unis	> 65 ans	26,0
Pfaller et al. <i>Clin Microbiol Rev</i> 2007	2003	États-Unis, général	Générale	29,0
Pfaller et al. <i>Clin Microbiol Rev</i> 2007	2001	États-Unis, général	Générale	22,0
Pfaller et al. <i>Clin Microbiol Rev</i> 2007	1999	États-Unis, général	Générale	24,0
Pfaller et al. <i>Clin Microbiol Rev</i> 2007	2003	États-Unis, général	Générale	22,0
Hajjeh et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2004	1998-2000	États-Unis	Générale	10,0
Hajjeh et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2004	1998-2000	États-Unis,	Générale	24,0
Hajjeh et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2004	1998-2000	États-Unis,	Générale	7,0
Diekema et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2002	1998-2001	États-Unis, Iowa	Générale	6,0
Almirante et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2005	2002-2003	Espagne, Barcelone	Générale	4,3
Almirante et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2005	2002-2003	Espagne, Barcelone	1-19 ans	1,5
Almirante et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2005	2002-2003	Espagne, Barcelone	20-44 ans	1,2
Almirante et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2005	2002-2003	Espagne, Barcelone	45-64 ans	4,6
Almirante et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2005	2002-2003	Espagne, Barcelone	> 65 ans	12,0
Laupland et al. <i>J Antimicrob Chemother</i>	1999-2004	Canada, Calgary	Générale d	2,9
Laupland et al. <i>J Antimicrob Chemother</i>	1999-2004	Canada, Calgary	1-19 ans	0,9
Laupland et al. <i>J Antimicrob Chemother</i>	1999-2004	Canada, Calgary	20-44 ans	1,2
Laupland et al. <i>J Antimicrob Chemother</i>	1999-2004	Canada, Calgary	45-64 ans	3,2
Laupland et al. <i>J Antimicrob Chemother</i>	1999-2004	Canada, Calgary	65-74 ans	4,8
Laupland et al. <i>J Antimicrob Chemother</i>	1999-2004	Canada, Calgary	74-84 ans	17,5
Sandven et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2006	1991-2003	Norvège	Générale	2,4
Sandven et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2006	1991-2003	Norvège	10-19 ans	0,4
Sandven et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2006	1991-2003	Norvège	40-49 ans	1,9
Sandven et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2006	1991-2003	Norvège	60-69 ans	5,2
Sandven et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2006	1991-2003	Norvège	> 80 ans	8,4
Asmundsdóttir et al. <i>J Clin Microbiol</i>	1980-1984	Islande	Générale	1,4
Asmundsdóttir et al. <i>J Clin Microbiol</i>	1985-1989	Islande	Générale	3,1
Asmundsdóttir et al. <i>J Clin Microbiol</i>	1990-1994	Islande	Générale	3,7
Asmundsdóttir et al. <i>J Clin Microbiol</i>	1995-1999	Islande	Générale	4,9

Tableau n°7: Incidence des candidémies chez les patients hospitalisés. ^[14]

Auteurs	Période observée	Type de patients	Taux/1 000	Taux/10 000 jours-
Richet et al. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2002	1995	Tout l'hôpital	0,17	0,17
Poikonen et al. <i>Emerg Infect Dis</i> 2003	1995-1999	Tout l'hôpital	0,17	4,0
Chen et al. <i>Emerg Infect Dis</i> 2006	2001-2004	Tout l'hôpital	0,21	
Klingspor et al. <i>Scand J Infect Dis</i> 2002	1998-1999	Tout l'hôpital	0,32	
Rennert et al. <i>Infection</i> 2000	1994	Médecine interne	0,36	
Tortorano et al. <i>Hosp Infect</i> 2002	1997-1998	Tout l'hôpital	0,38	0,44
Richet et al. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2002	1995	Tout l'hôpital	0,38	0,52
Luzzati et al. <i>Eur Clin Microbiol Infect Dis</i>	1997	Tout l'hôpital	-	1,2
Rennert et al. <i>Infection</i> 2000	1994	Chirurgie générale	0,47	
Arendrup et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2005	2003	Hôpitaux danois	0,49	
Almirante et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2005	2002-2003	Tout l'hôpital	0,53	0,73
Garbino et al. <i>Medicine</i> 2002	1990-1999	Tout l'hôpital	0,62	0,27
Alonso-Valle et al. <i>Eur J Clin Microbiol Infect</i>	1995-1999	Tout l'hôpital	0,81	
Richet et al. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2002	1996	Centre	0,71	0,16
Ellis et al. <i>Med Mycol</i> 2003	1995-2001	Tout l'hôpital	0,77	
Hajjeh et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2004	1998-2000	Tout l'hôpital	0,80	1,50
Pittet et al. <i>DAMA</i> 1994	1983-1992	Tout l'hôpital	0,96	0,11
Garbino et al. <i>Medicine</i> 2002	1990-1999	Réanimation,	1,12	2,8
Lagrou et al. <i>Eur Clin Microbiol Infect Dis</i>	2001-2005	Tout l'hôpital	-	1,52
Nolla-Salas et al. <i>Intensive Care Med</i> 1997	1995	Réanimation,	2,0	
Charles et al. <i>Intensive Care Med</i> 2003	1990-2000	Réanimation,	2,1	
Colombo et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2006	2003-2004	Tout l'hôpital	2,49	3,7
Leleu et al. <i>J Critical Care</i> 2002	1998	Réanimation,	3,1	22,0
Bougnoux et al. <i>Intensive Care Med</i> 2008	2001-2002	Réanimations méd.	5,3	5,9
Rennert et al. <i>Infection</i> 2000	1994	Réanimation,	6,06	
Bougnoux et al. <i>Intensive Care Med</i> 2008	2001-2002	Réanimation,	6,7	6,9
Bougnoux et al. <i>Intensive Care Med</i> 2008	2001-2002	Réanimations chir.	7,3	6,0
Rennert et al. <i>Infection</i> 2000	1994	Néonatalogie	8,29	
Rangel-Frausto et al. <i>Clin Infect Dis</i> 1999	1993-1995	Réanimation chir.	9,8	9,9
Saiman et al. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2001	1993-1995	Néonatalogie	12,3	6,4
Petri et al. <i>Intensive Care Med</i> 1997	1989-1990	Réanimation,	20,0	
Fridkin et al. <i>Pediatrics</i> 2006	1995-2004	Néonatalogie	-	14,6
Bougnoux et al. <i>Intensive Care Med</i> 2008	2001-2002	Réanimation,	38,2	15,5

Tableau n°8: Evolution de l'incidence des candidémies, séries choisies 1980-2008. ^[14]

Auteurs	Période d'observation	Type d'hôpital, pays	Taux/10 000 Début de la période	Taux/10 000 Fin de la période
Wey et al. <i>Arch Intern Med</i> 1988	1983-1985	Universitaire, États-Unis	5,1	10,3
Banerjee et al. <i>Am J Med</i> 1991	1980-1989	Universitaire, États-Unis	1,6	6,1
Richet et al. <i>Clin Microbiol Infect</i>	1983-1987	Centre anticancéreux,	10,0	32,0
Debusk et al. <i>Scand J Infect Dis</i>	1986-1988	Universitaire, États-Unis	2,0	13,0
Debusk et al. <i>Scand J Infect Dis</i>	1989-1991	Universitaire, États-Unis	13,0	8,0
Pittet et al. <i>Arch Intern Med</i> 1995	1983-1992	Universitaire, États-Unis	0,15	1,75
Bregenzer et al. <i>Schweiz Med</i>	1987-1992	Universitaire, Suisse	1,2	6,7
Voss et al. <i>Eur J Clin Microbiol</i>	1987-1995	Universitaire, Hollande	0,37	0,72
Girmania et al. <i>Clin Infect Dis</i> 1996	1983-1986 et 1991-1994	Centre anticancéreux, Italie	34,0	63,0
Girmania et al. <i>Clin Infect Dis</i> 1996	1983-1986 et 1991-1994	Centre anticancéreux, Italie	7,5	74,0
Voss et al. <i>Eur J Clin Microbiol</i>	1987-1994	Réanimation, Hollande	4,7	7,4
MacDonald et al. <i>Clin Infect Dis</i> 1996	1989-1993	Universitaire, pédiatrique, États-Unis	0,12	0,28
Sandven et al. <i>J Clin Microbiol</i>	1991-1996	Tous les hôpitaux,	0,29	0,27
Garbino et al. <i>Medicine</i> 2002	1989-2000	Universitaire, Suisse	0,32	0,24
Macphail et al. <i>Mycoses</i> 2002	1992-2002	Universitaires, Canada	4,5	7,6
Marchetti et al. <i>Clin Infect Dis</i>	1991-2000	Universitaires et de	0,37	0,48
San Miguel et al. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 2005	1988-94 et 1995-2000	Universitaire, Espagne	5,0	6,0
San Miguel et al. <i>Infect Control Hosp Epidemiol</i> 2005	1988-94 et 1995-2000	Universitaire, réanimations, Espagne	18,0	23,0
Asmundsdóttir et al. <i>J Clin</i>	1980-1999	Universitaire, Islande	1,5	5,5
Fridkin et al. <i>Pediatrics</i> 2006	1995-2004	Réanimations (nouveaux-nés)	3,37	2,56
		< 1 000 g), États-Unis		
Honderlick et al. <i>Pathol.Biol</i> 2007	2000-2006	Hôpital Foch, Paris	0,87	1,25
Girao et al. <i>Medical Mycology</i> 2008	1999-2006	Universitaire, Sao Paolo, Brésil	3,9	5,3

2. Répartition des espèces :

En général, *Candida albicans* est l'espèce isolée dans 60 à 80 % des cas. Mais dans les dix dernières années, un changement progressif dans les espèces de *Candida* responsables de candidémie s'est installé et on assiste à une émergence de souches de *Candida non albicans*.

Dans une étude rétrospective portant sur les infections superficielles et profondes à levures, réalisée au CHU de Sfax entre 1993 et 2006, 9712 cas de candidoses ont été colligés sur 35026 prélèvements mycologiques suspects, soit 27,7%, avec une augmentation remarquable de leur nombre au fil des années passant de 246 cas en 1993 à 2030 cas en 2006.

Les candidoses invasives ont été diagnostiquées dans 326 cas, soit 3,4% des cas de candidoses. Ces patients provenaient surtout des services de réanimation (35,2%). *C. albicans* était l'espèce majoritaire (51,9%), suivie par *C. tropicalis* (19,8%) et *C. glabrata* (17%). La candidurie a été décelée dans 50,7% des cas. Au niveau des sites profonds, la prévalence des *Candida non albicans* a augmenté légèrement, passant de 59,4% à 68,8% ($p=0,094$), avec une augmentation significative de celle de *Candida parapsilosis*, passant de 5 à 17% ($p=0,0032$). Au niveau des sites superficiels, la prévalence des *C. non albicans* a augmenté significativement, passant de 39,7 à 44,5% ($p<0,0001$)^[16].

L'enquête multicentrique du Collège de bactériologie virologie hygiène (ColBVH) menée dans des hôpitaux non universitaires français en 2004 pendant un mois a situé *Candida sp* en septième position des agents infectieux responsables des septicémies et la répartition des espèces au cours de ces 46 épisodes de candidémies est la suivante : *C. albicans* (50 %), *C. glabrata* (28,3 %), *C. tropicalis* (10,9 %), *C. parapsilosis* (6,5 %), *C. krusei* (2,2 %) et *C. kefyr* (2,2 %) ^[17].

Des résultats similaires sont retrouvés au cours de l'enquête française AmarCand, qui sur un total de 210 isolats de *Candida sp*. les espèces étaient réparties comme suit : *C. albicans* 54 %; *C. glabrata* 18 %; *C. parapsilosis* 19,9 %; *C. tropicalis* 14,7 %; *C. kefyr* 9,4 %; *C. krusei* 6,3 % ^[18].

Plus récemment, une étude prospective menée au service de réanimation chirurgicale de l'HMIMV, a démontré encore une fois la prédominance de *Candida albicans*. Sur les 248 cultures positives, 86% étaient des cultures monomorphes, et les espèces retrouvées étaient dans l'ordre suivant : *Candida albicans* 35%, *Candida glabrata* 31%,

Candida tropicalis 28 et *Candida parapsilosis* 6%^[8]. *Candida krusei* n'est pas retrouvé dans cette étude, à la différence d'une autre^[7] où cette espèce était majoritaire.

Certains facteurs de risque de survenue d'une candidémie avec une espèce non *albicans* ont été identifiés^[19]. *Candida glabrata* est l'une des principales espèces isolée en réanimation surtout chez les patients âgés de plus de 65ans, *Candida parapsilosis* s'observe en présence de procédures invasives ou de nutrition parentérale. *Candida tropicalis* est prépondérant dans les services d'hématologie et chez les patients atteints de mucoviscidose. Enfin, *Candida krusei* est le plus souvent observé dans les services d'hématologie et en cas de traitement antérieur par antibiotique à large spectre^[15]. Globalement, *Candida albicans* reste le plus souvent prédominant et des différences géographiques importantes existent.

Le tableau suivant, illustre la répartition des espèces de *Candida* dans différentes études récentes, en comparaison avec ceux de notre travail.

Tableau n°9: Répartition des espèces *Candida*.

	E.Gürçüoğlu [20]	F.Makni [16]	JP.Talarmin [21]	O.Leroy [18]	O.Éloy [17]	L.Zouiten [8]	Notre série
	Turquie	Tunisie	France	France	France	Maroc	Maroc
	2010	2010	2009	2008	2006	2011	2011
<i>C. albicans</i>	46,8%	51,9%	54,9%	54 %	50%	35%	29,2%
<i>C. parapsilosis</i>	27%	-	12,9%	19,9 %	6,5%	6%	-
<i>C. glabrata</i>	3,8%	17%	18,7%	18 %	28,3%	31%	22,9%
<i>C. tropicalis</i>	-	19,8%	4,7%	14,7 %	10,9%	28%	18,6%
<i>C. krusei</i>	-	-	4,1%	6,3 %	2,2%	-	1,86%
<i>C. lusitaniae</i>	-	-	1,6%	-	-	-	-
<i>C. kefyr</i>	-	-	1%	9,4 %	2,2%	-	-
<i>C. sp</i>	-	-	-	-	-	-	27,3%

Tableau n°10: Distribution des espèces *Candida* sp. Surveillance fondée sur les données de laboratoire, 1997-2005 ^[14].

Auteurs	Période d'observation	Etude	Pays	Nbr de souches	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	Autres <i>Candida</i>
Pfaller et al. <i>J Clin Microbiol</i> 1998	1997	SENTRY	Mondial	306	53%	8%	16%	15 %	2%	6%
			États-Unis	203	56%	7%	9%	19 %	3%	6%
			Canada	61	53%	8%	23 %	12%	2%	2%
			Amérique du Sud	42	41%	12%	38%	2%	0%	8%
Pfaller et al. <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> 1999	1997-1998	SENTRY	États-Unis	409	56%	7%	9%	19 %	2%	7%
			Canada	118	53%	8%	23 %	11%	2%	3%
			Amérique du Sud	107	41%	12%	38%	2%	0%	7%
			Europe	170	53%	6%	21%	12%	1%	7%
Edmond et al. <i>Clin Infect Dis</i> 1999	1995-1998	SCOPE	États-Unis Nord-Est	288	46%	16%	8%	26 %	4%	1%
			États-Unis Sud-Est	351	51%	12%	13 %	18%	4%	3%
			États-Unis Nord-Ouest	121	56%	10%	12%	17%	3%	2%
			États-Unis Sud-Ouest	164	70%	9%	5%	15 %	1%	1%
Rangel-Frausto et al. <i>Clin Infect Dis</i> 1999	1993-1995	NEMIS	États-Unis	42	48%	19%	7%	24 %	0%	2%
			États-Unis	35	63%	0%	29%	6 %	0%	3%
Blumberg et al. <i>Clin Infect Dis</i> 2001	1993-1995	NEMIS	Mondial	1 184	55%	9%	15%	15%	2%	4%
			États-Unis	589	55%	9%	11%	21%	2%	2%
			Canada	161	60%	6%	16%	12%	2%	4%
			Amérique	132	45%	16%	25 %	6%	1%	7%
			Europe	302	58%	7%	19%	10%	1%	5%
Pfaller et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2002	1997-2000	SENTRY		273	60%	7%	24%	3%	0%	6%
Pfaller et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2007	1997-2000	ARTEMIS	Mondial	55 229	71%	5%	5%	10%	2%	7%
	2001			21 804	65%	7%	7%	11%	2%	7%
	2002			24 680	61%	7%	7%	11%	3%	11%
	2003			33 002	62%	8%	7%	12%	3%	8%
	2004			33 046	63%	8%	7%	12%	2%	9%
	2005			28 387	66%	8%	6%	11%	2%	7%

III.2 Pathogénie et Facteurs de risques :

1. Pathogénie :

Au plan physiopathologique, les levures du genre *Candida* sont intégrées dans la microflore des tractus gastro-intestinaux et oropharyngés de l'hôte humain normal constituant ainsi une flore commensale endogène. Les modifications de l'écologie de la microflore résidente ou l'altération des mécanismes de défense en cas d'hospitalisation, de diabète, de traumatisme ou de maladie résultant d'un déficit immunitaire, sont associés à une colonisation grandissante par *Candida*. Principalement, la suppression de la flore bactérienne habituelle du tube digestif par l'administration d'antibiotiques à large spectre favorise la prolifération de levures du genre *Candida*. Une fois colonisées, les muqueuses lésées autorisent la translocation microbienne à travers la barrière intestinale digestive facilitée par des conditions telles que la rupture de la barrière muqueuse résultant d'actes chirurgicaux, médicaments modifiant le pH intestinal et le drainage ^[22]. Ainsi, l'origine de l'infection est le plus souvent endogène à partir de souches dont le patient est porteur à l'admission. Une dissémination hématogène secondaire peut alors survenir à l'occasion d'une baisse transitoire de l'immunité ^[23].

Bien que ce mécanisme soit probablement à l'origine de la majorité des épisodes de candidoses invasives, la transmission croisée est cependant possible comme l'atteste la description de nombreuses épidémies liées la plupart du temps à des contaminations des liquides de perfusion ou de nutrition parentérale ^[24] ou par transmissions manuportées ^[25]. Ces infections ont été causées non seulement par *C. albicans* mais aussi par d'autres levures, comme *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*. La plupart des infections épidémiques ont eu lieu dans les secteurs de réanimation où l'importance de ces phénomènes était sous-estimée ^[26].

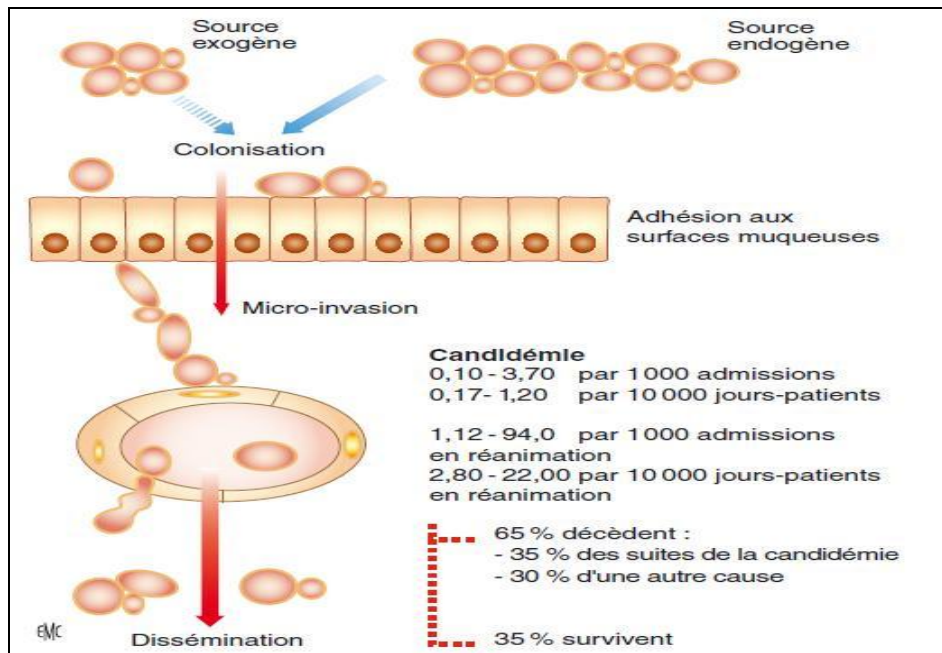


Figure n°22 : Physiopathologie des candidoses invasives ^[27].

2. Facteurs de risque:

L'incidence d'infections à levures du genre *Candida* étant élevée en réanimation. On comprend que les facteurs généraux tels que les âges extrêmes (vieillard, prématuré), la maladie sous-jacente, la présence de comorbidités nombreuses, la convalescence d'une opération chirurgicale majeure ou la présence de dysfonction(s) organique(s), soient considérés dans la plupart des études comme des facteurs de risque de l'infection à *Candida*. Parmi ces facteurs, certains sont toutefois plus spécifiques et méritent une attention particulière.

2.1. Colonisation fongique :

La colonisation par des levures du genre *Candida* représente le facteur de risque le plus important. Plusieurs auteurs ont suggéré que face à une suspicion de candidose invasive, la présence de levures dans plus de deux sites corporels était suffisante pour justifier un traitement antifongique empirique ^[28]. Cette dynamique de colonisation est plus finement appréciée par la détermination d'un index de colonisation. Cet index de colonisation est significativement plus élevé chez les patients qui développent une candidose hématogène (en moyenne 0,70), comparé aux patients qui demeurent colonisés sans développer d'infection

(en moyenne 0,47) ^[29]. La sensibilité de cet index, aujourd'hui utilisé par nombreux réanimateurs, est de 100% et sa valeur prédictive positive est de 66%.

Dans une étude rétrospective portant sur 51 épisodes de candidémies en réanimation, Charles et al. rapportent une forte colonisation préalable avec un index de colonisation supérieur ou égal à 0,5 chez 21 des 46 patients évalués (46,6%) ^[30]. Au moment de la candidémie, la valeur de l'index était significativement plus élevée chez les patients chirurgicaux (0,74+/- 0,31) que chez les patients médicaux (0,45+/- 0,40) (p= 0,01). Une étude ultérieure montre la dynamique de la colonisation évaluée prospectivement par la détermination hebdomadaire de l'index chez 92 patients non neutropéniques admis en réanimation médicale pour une durée de plus de sept jours ^[31]. L'index a augmenté significativement de 0,1 au cours du séjour (p= 0,016) et le seuil de 0,5 a été atteint chez 36 patients. Dans ce collectif, un traitement antifongique a été administré chez 14 des 36 patients (61,1%) avec un index supérieur ou égal à 0,5 comparés à 7 des 56 autres patients (12,5%). Une hémopathie maligne, la durée d'exposition des antibiotiques à large spectre, la présence d'une colonisation fongique à l'admission et celle d'une candidurie, constituaient les facteurs prédictifs d'une élévation de l'index de colonisation. Au contraire, la durée de l'exposition aux antifongiques était significativement associée à une diminution de sa valeur ^[14].

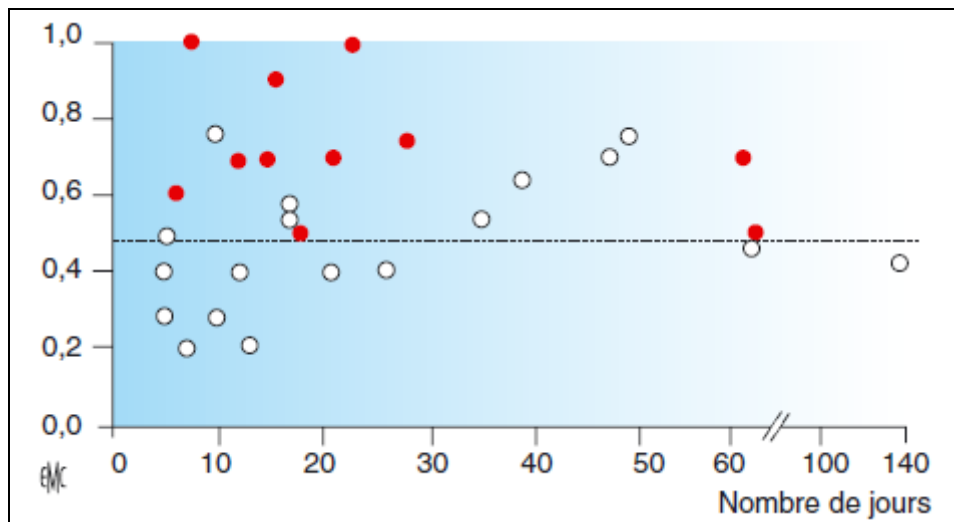


Figure n°23: Index de colonisation par *Candida spp* ^[27].

2.2. Antibiothérapie à large spectre :

Une exposition préalable ou concomitante aux antibiotiques est un facteur de risque important d'autant plus élevé que le spectre antimicrobien est large, que la durée d'exposition est prolongée et que le nombre d'antibiotiques différents utilisés est élevé.

Tout antibiotique à large spectre, par son effet de destruction de la flore intestinale autorisant la croissance de levures du genre *Candida*, peut être associé à une augmentation du risque d'infection sévère secondaire. L'impact de certaines céphalosporines pourrait être plus important que celui d'autres classes d'antibiotiques, mais cet effet est surtout marqué avec les composés à activité anti-anaérobies^[32].

Dans une étude de Wey et al, le nombre d'antibiotiques utilisés constituait un facteur de risque important de candidémie^[33]. C'est également le cas dans une série de Fraser et al. qui ont rapporté que 94 % des patients ayant présenté une candidémie avaient été préalablement exposés à des antibiotiques et que plus de quatre composés différents avaient été administrés chez plus de 61 % d'entre eux^[34].

2.3. Accès vasculaires :

Les accès vasculaires souvent indispensables à la surveillance hémodynamique et au maintien des fonctions vitales des patients en réanimation, représentent l'origine d'une proportion importante des candidémies.

Dans une étude observationnelle prospective d'un an conduite dans l'Ouest de la France en 2004, cent trente-cinq des 186 patients (72,6 %) étaient porteurs d'un cathéter veineux central au moment de l'épisode de candidémie. Quatre-vingt-dix de ces cathéters ont été ôtés (66,7%), dont 77 ont été mis en culture ; la culture était positive dans 58,4% des cas. Par rapport à la population globale de l'étude, la répartition des espèces de *Candida* était sensiblement différente en cas d'infection de la voie centrale authentifiée par la culture de l'extrémité du cathéter : si *C. albicans* restait prédominant (71,7% des espèces isolées), *C. parapsilosis* passait au deuxième rang (19,6% des espèces), *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae* et *C. tropicalis* représentant chacune 2,2% des espèces^[21].

Bien que cette attitude n'ait jamais fait l'objet d'une étude prospective spécifique, et qu'elle soit à l'origine de controverses, le retrait systématique et précoce de tous les accès vasculaires en présence d'une candidémie fait partie de toutes les recommandations. Cette proposition se

fonde sur les résultats indirects de 14 séries dans lesquelles l'impact du délai de retrait de l'accès vasculaire a été étudié. Dans neuf d'entre elles, le retrait précoce de l'accès vasculaire a été corrélé avec un pronostic moins défavorable ^[35].

2.4. Autres facteurs de risque:

D'autres facteurs de risque prédictifs du développement d'une candidose invasive ont été identifiés. Il s'agit, entre autres, des interventions chirurgicales, particulièrement celle du tractus digestif, de l'insuffisance rénale aiguë ou chronique, des traitements par corticostéroïdes, d'un score de gravité élevé à l'admission ou un séjour prolongé en réanimation ^[27].

Tableau n°11: Facteurs de risque ^[34].

<i>Facteurs majeurs</i>	<i>Facteurs mineurs</i>
Colonisation de sites corporels multiples.	Âges extrêmes (nouveaux nés et vieillards)
Antibiothérapie à large spectre préalable ou concomitante.	Co-morbidité (diabète, insuffisance rénale)
Brûlures étendues (>50%)	Multiplés accès vasculaires
Perforation digestive.	Séjour prolongé en réanimation (> 7jours)
Chirurgie abdominale majeure.	Ventilation mécanique
Chirurgie de l'appareil urinaire (endoprothèse)	Corticothérapie
Traumatisme majeur	Altération sévère du transit
Candidurie > 105 UFC*/ ml	
Nutrition parentérale	
Score APACHE II > 20	
Neutropénie	
Dialyse, Hémodialyse	

*UFC : Unité formant colonie

3. Evolution :

Le pronostic des candidoses invasives ne s'est pas amélioré. Dans l'étude historique cas-témoin de Wey et Coll. entre 1983 et 1986, sur 88 candidémies la mortalité globale était de 57% et la mortalité attribuable était de 38 %^[37]. L'équipe de Gudlaugsson a réalisé une étude prospective cas-témoin entre 1997 et 2001 dans le même hôpital^[38], elle a recueilli 108 candidémies et observé une mortalité globale de 61 % avec une mortalité attribuable de 49 %. Plus récemment, dans une étude observationnelle prospective d'un an conduite à l'Ouest de la France en 2004, le taux de mortalité globale à j30 pour les 186 patients était de 48,9 %.^[21] Ainsi, en trois décennies, le pronostic des patients avec une candidémie ne s'est pas amélioré.

En analyse univariée de l'étude française (tableau n°12), la présence d'un choc septique, d'un âge avancé, et d'une hémodialyse étaient statistiquement associés à une surmortalité. La présence d'un cathéter central au moment de la candidémie n'augmentait pas le risque de décès ; en revanche, la non-ablation de ce cathéter était associée à un taux de décès significativement augmenté (mortalité 71% avec cathéter en place versus 36% en cas d'ablation du cathéter, $p < 0,001$). La mortalité n'était pas différente que la fongémie soit due à *C. albicans* (mortalité 45,3 %) ou à une espèce non *albicans* (mortalité 51,7 %).

En analyse multivariée (tableau n°13), l'âge et l'existence d'un choc septique étaient associés de manière significative à une surmortalité. En cas de présence d'un cathéter central, le retrait de celui-ci était associé à un moindre risque de décès avec un OR à 0,24 (0,10–0,57)^[21].

Pour améliorer le pronostic, il faut donc une prise en charge précoce et énergique des patients avec une candidémie. Le diagnostic doit donc être le plus précoce possible, quoiqu'il soit aujourd'hui difficile de différencier la colonisation de l'infection.

Tableau n°12: Analyse univariée des possibles facteurs de risque de décès chez les patients atteint de candidémie [21].

Facteurs de risque	Pronostic		
	Décès (%) n = 91	Survie (%) n = 95	p
Sexe (homme) ^a	62 (52)	58(48)	0,249
Âge (années) ^b	56,7 ± 19,6	66,6±15,7	<0,001
Hémopathie	16 (46)	19(54)	0,673
Grefe moelle	2 (29)	5 (71)	0,445
Transplantation d'organe	3 (60)	2 (40)	0,677
Cancer solide	29 (55)	24 (45)	0,318
Diabète	18 (64)	10 (36)	0,076
Neutropénie	16 (57)	12 (43)	0,345
<i>Candida albicans</i>	48 (45)	58 (55)	0,253
Autres espèces	44 (51)	42 (49)	0,571
Choc septique	44 (71)	18 (29)	<0,001
Atteinte viscérale	19 (44)	24 (56)	0,478
Chirurgie	36 (46)	43 (54)	0,431
Cathéter central	64 (47)	71(53)	0,501
Ablation	32 (36)	58 (64)	<0,001
Hémodialyse	22 (69)	10 (31)	0,013
Sondage urinaire	42 (50)	42 (50)	0,790
Nutrition parentérale	31 (44)	39 (56)	0,325
Antibiotiques large spectre	66 (47)	75 (53)	0,307
Corticoïdes	27 (50)	27 (50)	0,851
Autres immunodépresseurs	14 (45)	17 (55)	0,646

^a Cinq données manquantes.
^b Deux données manquantes.

Tableau n°13: Analyse multivariée des facteurs de risque de décès chez les patients atteint de candidémie (test d'Hosmer – Lemeshow) [21].

	OR	IC	p
Âge	1,03	1,01–1,05	0,004
Choc septique	4,36	2,13–8,92	<0,001
Cathéter central présent et laissé en place (référence)	1		
Ablation versus référence	0,24	0,10–0,57	0,001
Pas de cathéter versus référence	0,39	0,15–0,98	0,046

OR : Odds ratio ajusté ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %.

III.3 Particularité cliniques des candidoses en réanimation :

Les signes cliniques de candidémie ou de candidose systémique manquent de spécificité et sont dans la majorité des cas identiques à ceux qui caractérisent les épisodes de bactériémie ou de sepsis clinique. La colonisation de certains sites, habituellement stériles, constitue un élément de diagnostic à prendre en considération.

1. Endophtalmies à *Candida* :

La présence de larges exsudats blancs d'aspect cotonneux à l'examen du fond d'œil est un signe évocateur d'une candidose systémique, dont elle peut être la seule manifestation. L'examen du fond d'œil doit être systématiquement effectué. Le développement d'une véritable endophtalmie pathognomonique, qui est une complication, rare n'est toutefois rencontré que chez 8 à 25 % des patients inclus dans les séries où une telle atteinte a été systématiquement recherchée ^[34].

2. Pneumopathie à *Candida* :

La colonisation des voies aériennes supérieures par *Candida* (trachée et bronches jusqu'au niveau segmentaire) est fréquente chez les patients sous ventilation mécanique ^[39]. Cependant, l'invasion des voies respiratoires inférieures est une complication qui est mise en doute par de nombreux experts. Une dissémination hématogène à partir d'un autre foyer infectieux peut néanmoins être responsable d'une pneumopathie à *Candida* qui se présente alors sous la forme d'abcès multiples ^[40].

3. Candidose intra-abdominale (péritonite):

Le développement d'une candidose intra-abdominale après une intervention chirurgicale est une complication sérieuse dont la mortalité se situe entre 22 et 77 % ^[41]. Bien que certains auteurs considèrent que tout *Candida* isolé de prélèvements abdominaux est pathogène, il ne s'agit que d'un contaminant dans la grande majorité des cas ^[42]. Dans une série rapportée par Calandra et al. c'est la présence initiale d'une forte quantité de levures, ou leur augmentation progressive au cours de cultures séquentielles, qui permettait de prédire l'évolution vers une candidose (péritonite à *Candida*) ^[43].

4. Candiduries :

Bien que les urines soient normalement stériles, une candidurie peut être présente chez 0,2 à 6% de la population générale. En milieu hospitalier, cette proportion s'échelonne entre 1,3 et 11 %, pour atteindre 20 à 25 % en réanimation. Cependant, la candidurie disparaît spontanément sans traitement antifongique dans la majorité des cas et la morbidité qui lui est associée reste faible. Ces éléments expliquent pourquoi la signification précise d'une candidurie reste un sujet de controverse ^[44].

Dans un groupe de patients en réanimation chez lesquels une candidurie était mise en évidence, Neumann et al. ont observé une mortalité globale de 50 % comparée à 19% seulement pour le reste du collectif ^[45]. Il n'y a cependant dans cette étude aucun élément permettant d'attribuer directement cet excès de mortalité à la candidurie. Dans une autre étude portant sur 861 épisodes de candidurie, la mortalité globale des patients candiduriques est de 20 %, alors qu'une candidémie ne s'était développée que chez sept d'entre eux (1,4 %) et que deux seulement en sont directement décédés (0,4 %) ^[46]. Dans ce collectif, 90 % des patients présentaient des comorbidités, suggérant que celles-ci soient responsables de l'essentiel de la mortalité. La candidurie a disparu chez 288 patients (33 %), sans traitement antifongique dans 117 cas (41 %), alors que le retrait de la sonde était suffisant dans 41 cas (14 %). L'efficacité du traitement au fluconazole (200 mg/j) par rapport à celle d'un placebo a été comparée en double insu auprès d'une partie de ces patients. La candidurie a été éradiquée chez 79 des 159 patients du groupe fluconazole (50 %), comparés à 46 des 157 patients du groupe placebo (29 %) ($p < 0,001$). Toutefois, les cultures de contrôle effectuées deux semaines plus tard ne montraient plus de différence significative entre les deux groupes ^[47].

III.4 Démarche diagnostique des candidoses invasives

La confirmation du diagnostic d'infection invasive à *Candida* demeure problématique compte tenu du manque de spécificité de la présentation clinique et de la faible sensibilité des hémocultures en cas de maladie disséminée. L'examen direct du prélèvement est suivi d'une mise en culture permettant d'avoir des colonies. Les colonies de levures peuvent être identifiées par la suite par des tests variés reposant sur des critères morphologiques, biochimiques, immunologiques ou même génotypiques.

1. Diagnostic mycologique :

1.1. Prélèvements :

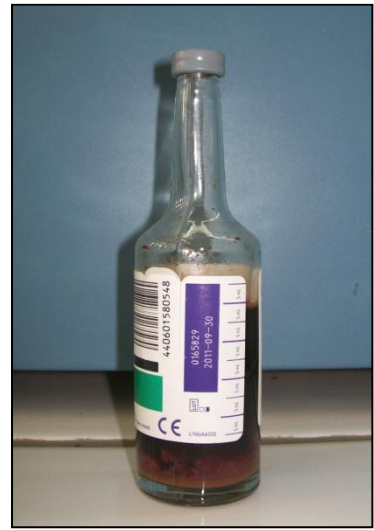
Les prélèvements doivent être faits avant tout traitement antifongique, d'une façon stérile et acheminés le plus rapidement au laboratoire pour éviter une éventuelle multiplication des levures^[48].

a) Hémocultures :

C'est un prélèvement sanguin stérile pour mise en culture immédiate, qui permet de mettre en évidence le passage sanguin des microorganismes. C'est un examen clé dans le diagnostic des candidoses systémiques de sensibilité faible (40 à 60%) malgré le développement des systèmes récents pour améliorer sa sensibilité (système Isolator [lyse-centrifugation], automates). Ceci implique qu'une hémoculture négative n'élimine pas le diagnostic d'une candidose systémique. Cependant, une seule hémoculture positive confirme le diagnostic.^[71]

Chaque flacon d'hémoculture est un milieu spécifique Mycosis IC/F qui contient des antibiotiques évitant la prolifération bactérienne et du bouillon Trypticase soja enrichi, avec des agents lytiques permettant la pousse fongique.

Les hémocultures sont réalisées en première intention, le volume recommandé est de 10 ml. Cet examen a un intérêt capital pour explorer un tableau infectieux potentiellement d'origine fongique. Il a connu un progrès considérable depuis les années 1990. Cependant, les résultats souvent tardifs, retardent le diagnostic et l'instauration d'un traitement antifongique.



a. Flacons stériles

b. Flacon ensemencé

Figure n°24: Flacons d'hémoculture (milieu Mycosis) [Photo du Laboratoire de Parasitologie Mycologie, HMIMV].

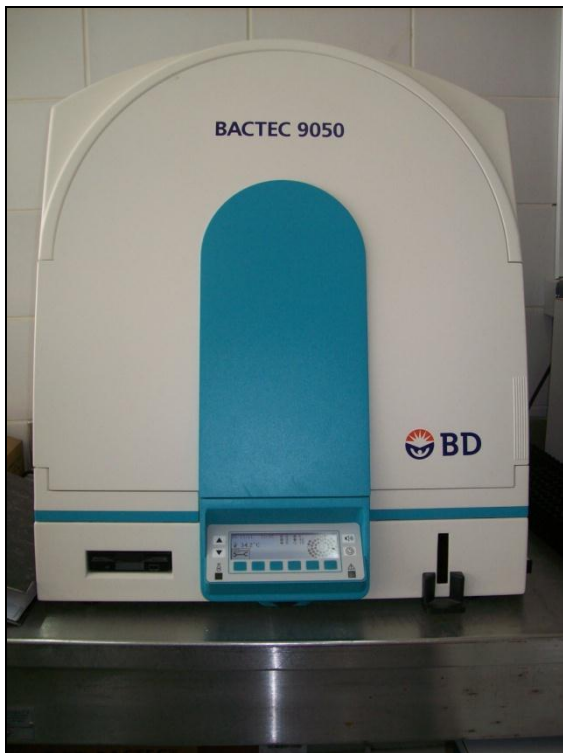


Figure n°25: Automate BACTEC 9050 ©[Photo du Laboratoire de Parasitologie Mycologie, HMIMV].

b) l'index de colonisation :

En 1994, Pittet et al. ^[29] ont montré, dans une étude prospective, qu'un lien existe entre la colonisation et l'infection à *Candida sp.* Ils ont établi un index de colonisation dont ils ont démontré la valeur prédictive vis-à-vis du risque d'infection à *Candida sp.* L'objectif de l'index de Pittet et de sa surveillance longitudinale est l'identification et le traitement précoce des patients à haut risque pour éviter la dissémination de l'infection et tenter d'améliorer un pronostic sévère ^[49].

La détermination de l'index de colonisation tel que défini par Pittet est le rapport entre le nombre de sites positifs et le nombre total de sites prélevés. Cet index nécessite des prélèvements réguliers d'au moins cinq sites par patient et cela deux fois par semaine. Le suivi de l'évolution de la colonisation permettra l'identification et le traitement précoce des patients à haut risque. Les prélèvements à pratiquer sont : écouvillonnage endobuccal, nasal, auriculaire, écouvillonnage rectal, sécrétions trachéales (aspiration), tout liquide de drainage (estomac, cavité péritonéale, voies biliaires...) et les urines.

Le traitement antifongique est prescrit dès que l'index de colonisation atteint ou dépasse 0,5 ^[29].



Figure n°26: Ecouvillons stériles [Photo du Laboratoire de Parasitologie Mycologie, HMIMV].

c) Autres prélèvements :

D'autres prélèvements peuvent être nécessaires: des prélèvements aux portes d'entrées possibles (cathéters, sondes, valves...); des prélèvements de divers liquides biologiques (liquide céphalorachidien, liquide bronchoalvéolaire...); des fragments de biopsies (cutanée, hépatique, pulmonaire...) qui sont réalisés selon des arguments cliniques et radiologiques. ^[50].

1.2. Examen direct :

Il consiste à la recherche des levures bourgeonnantes associées ou non à des pseudofilaments. Il est pratiqué directement, après humidification de l'écouvillon avec l'eau physiologique stérile, une goutte est déposée entre lame et lamelle pour l'observation au microscope optique. Pour l'examen direct des hémocultures, un frottis est réalisé puis coloré au Giemsa, les levures apparaissent colorées en bleu violet.

1.3. Culture :

L'ensemencement se fait habituellement sur milieu Sabouraud–chloramphénicol avec et sans actidione. L'incubation se fait à 37 °C. La lecture se fait au bout de 24 à 48 heures. L'examen macroscopique des cultures montrera des colonies blanches, humides de surface lisse et brillante. Les associations sont difficilement détectables.

1.4. Identification :

a) Identification de *C. albicans* :

Cette espèce est la plus fréquemment isolée, son identification repose sur des tests morphologiques et biochimiques.

* Test de filamentation sur sérum : Il consiste à réaliser une suspension de levures dans du sérum de lapin et l'incuber à 37 °C pendant trois heures. La détection des tubes germinatifs, ne présentant aucune constriction au niveau de la base, affirme la présence de *C. albicans*.

Ce test a longtemps était considéré comme méthode de référence du fait que sa spécificité et sa sensibilité sont respectivement de 100 % et de 86,3 %. Ses principaux inconvénients sont l'impossibilité de détection des éventuelles associations dans deux tiers des cas ^[51] et la capacité de certaines espèces à produire des « tubes germinatifs - like ». De plus

C. dubliniensis est également capable de produire des tubes germinatifs, raison pour laquelle il a été longtemps confondu avec *C. albicans*.

* Test de chlamydosporulation : il consiste à ensemencer les levures en anaérobie sur des milieux pauvres : riz–agar–tween (RAT), pomme de terre–carotte–bile (PCB). L'incubation se fait à 25 °C pendant 48 heures. La présence de chlamydospores terminales qui sont des spores globuleuses, à paroi épaisse, mesurant environ 10 à 15 µm, est caractéristique de l'espèce *C. albicans* ^[51].

b) Identification des autres espèces :

* Milieux de primo-isolement : Les milieux de primo-isolement permettent à la fois l'isolement et l'identification des espèces de *Candida*. Ce sont des milieux chromogènes ou fluorogènes selon les substrats utilisés, grâce à quoi une réaction colorée ou fluorescente particulière est attribuée aux colonies qui s'y développent.

Différents kits sont commercialisés, on citera :

- *Candida* ID ® : (BioMérieux) : les colonies de *C. albicans* se colorent en bleu alors que celles de *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* et de *C. lusitaniae* se colorent en rose ^[52].

- CHROMagar *Candida* ®: (Becton-Dickinson). Les colonies de *C. albicans* sont vertes, ceux de *C. tropicalis* sont en bleu métallique et les colonies de *C. krusei* sont d'un rose pâle ^[53].

- Candi Select ® BioRad: Les colonies de *C. albicans* sont du rose au pourpre. Les colonies de *C. tropicalis* apparaissent comme turquoise intenses, ceux de *C. glabrata* semblent turquoise pâles, les colonies de *C. krusei* apparaissent bleu turquoise ^[54], et c'est ce dernier qui est utilisé à l'HMIMV au cours de notre étude.

Ces milieux chromogènes permettent l'identification sélectif de *C. albicans*, et présomptif de *C. glabrata*, *C. krusei* et *C. tropicalis*. L'identification formelle des autres espèces nécessite des tests complémentaires.

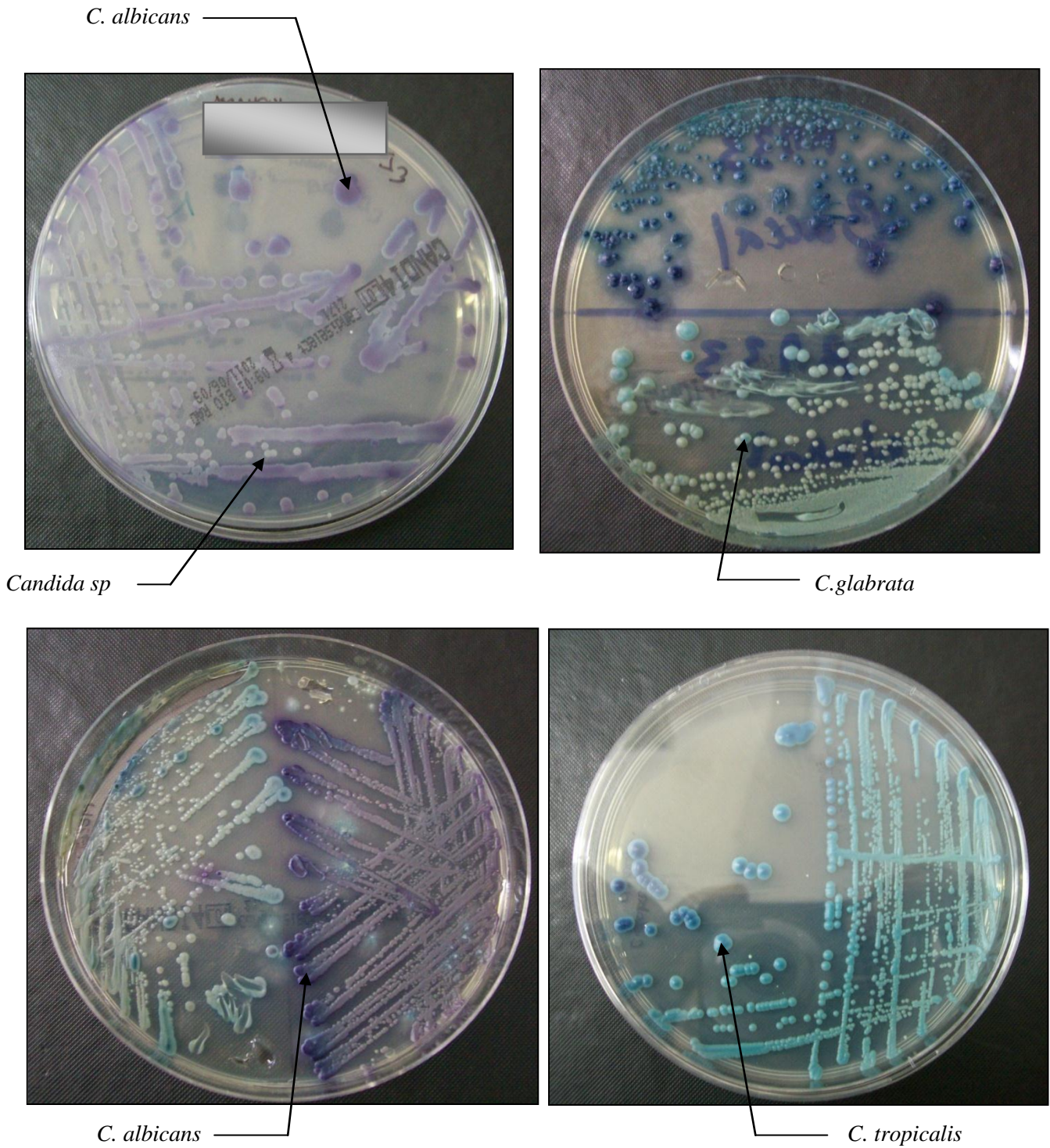


Figure n°27: Milieu Chromogène *Candidselect* ®[Photo du Laboratoire de Parasitologie Mycologie, HMIMV].

* Etude de l'assimilation des sucres : cette étude se fait par les galeries commercialisées. Parmi les plus utilisées nous citerons : API 20C Aux, ID 32 C, Auxacolor, Fungichrom

- API 20C Aux (BioMérieux) : elle est fondée sur l'assimilation de 19 sucres différents, elle permet d'identifier 43 levures différentes.

- ID 32C (BioMérieux) : elle comporte une étude de l'assimilation de 29 sucres et de la résistance à l'actidione ainsi qu'un test à l'esculine. Soixante-trois levures différentes sont référencées.

Ces deux galeries donnent un résultat en 48 à 72 heures. La croissance de la levure se traduit par une opacité de la cupule contenant le sucre^[50].

* Tests enzymatiques : le Fongiscreen 4H (BioRad) permet d'identifier en quatre heures les quatre levures les plus pathogènes et les plus fréquentes : *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* et *Cryptococcus neoformans*. Cette méthode est fondée sur la recherche de cinq enzymes spécifiques, la réduction du tétrazolium et l'assimilation du tréhalose. Ce test a une sensibilité de 93,6 % et une spécificité de 98,7 %.

* Krusei color test: (Fumouze) : il est fondé sur l'agglutination des particules de latex et permet d'identifier *C. krusei*^[55].



Figure n°28: Kit Krusei - Color® [Photo du Laboratoire de Parasitologie Mycologie, HMIMV].

* Glabrata RTT: (Fumouze Diagnostics) : il est fondé sur l'hydrolyse du tréhalose et non du maltose. Il permet d'identifier *C. glabrata* en 20 minutes. Il est caractérisé par une très bonne sensibilité comprise entre 95,8 et 98,4 % et une excellente spécificité variant de 98,9% à 100 % [50,56].

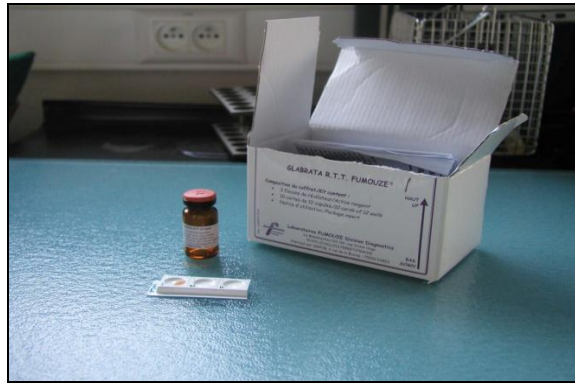


Figure n°29: Kit RTT - Glabrata® [Photo du Laboratoire de Parasitologie Mycologie, HMIMV].

2. Diagnostic immunologique :

2.1. Détection d'anticorps :

La recherche d'anticorps spécifiques se heurte à une difficulté d'interprétation. En effet, la distinction entre colonisation et invasion est difficile vu la fréquence d'une sérologie positive chez des porteurs asymptomatiques même à des taux élevés.

Par ailleurs, la sérologie est souvent faiblement négative chez les patients neutropéniques. Cela donne toute la valeur à l'étude de la cinétique des anticorps. En effet, une séroconversion ou une ascension significative, entre deux ou plusieurs prélèvements du taux d'anticorps quelle que soit la méthode utilisée, a une valeur diagnostique beaucoup plus importante qu'un titre isolé. Plusieurs méthodes sérologiques ont été décrites pour le diagnostic de candidoses systémiques. Chacune d'entre elles réalise un compromis plus ou moins réussi entre sensibilité, spécificité, rapidité et coût. Schématiquement, on peut distinguer deux types de méthodes :

* Les méthodes utilisant des antigènes totaux figurés ou solubles, riches en mannanes (immunofluorescence indirecte (IFI), enzyme linked immunosorbent assay (Elisa), hémagglutination passive, électrosynérèse). Ces méthodes proposent un seuil quantitatif discriminant au-delà duquel la candidose est probable. Elles sont généralement simples et peu

onéreuses fournissant un élément de surveillance des patients à risque. La méthode Platelia qui est une technique immunoenzymatique utilisant le mannane comme antigène, est la plus appropriée ^[57]. Elle est caractérisée par une sensibilité variant de 50 à 53 % et une spécificité allant de 80 à 94 % ;

* Les méthodes utilisant des antigènes exprimés au cours du processus invasif : plusieurs antigènes essentiellement cytoplasmiques ont été décrits. Les anticorps dirigés contre ces antigènes sont mis en évidence par la méthode Western Blot ou Elisa. Ils permettent un diagnostic de candidose plus spécifique. Par ailleurs, il existe d'autres tests sérologiques qui visent à détecter les anticorps envers les tubes germinatifs par un test d'IFI.

* Les méthodes en cours d'évaluation : des études ont été faites sur la recherche des anticorps dirigés contre des fragments natifs de la paroi cellulaire (Ac anti-CW) et des anticorps dirigés contre la phosphopeptidomannane qui est une fraction de la paroi cellulaire (Ac anti-PPM). Ces études rapportent que les patients ayant une candidose systémique ont un taux élevé d'immunoglobulines de type G anti-CW et anti-PPM en les comparant à un groupe témoin ^[58]. Par ailleurs, Les IgG1 anti-CW et les IgG2 anti-PPM sont des marqueurs précoces des candidoses systémiques. L'élévation associée du taux de ces deux types d'anticorps a une sensibilité de 92 % et une spécificité de 100 % ^[59].

2.2. Détection d'antigènes circulants et de métabolites:

Face aux difficultés d'interprétation que soulèvent les hémocultures et la recherche d'anticorps, la détection d'antigènes circulants paraît une bonne solution. Cependant, elle est caractérisée par un défaut de sensibilité.

a) La recherche des mannanes :

L'antigène mannane est l'un des constituants majeurs des parois de *C. albicans*. Les mannanes sont fortement immunogènes et impliqués dans la réponse immune.

La détection de l'antigène Mannane (AgMn) a été proposée, il y a de nombreuses années pour le diagnostic des candidoses. Ce n'est qu'à la suite d'améliorations techniques avec en particulier, le développement d'anticorps monoclonaux que les performances des tests ont pu être évaluées avec une certaine reproductibilité des résultats ^[60].

Les tests permettant de le détecter sont :

- Pastorex *Candida* : il est fondé sur le principe d'agglutination des particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal antimannane (Ac anti-Mn) pariétal de *C. albicans*. Il nécessite un traitement préalable du sérum à 100 °C pour dissocier les complexes immuns évitant ainsi les faux négatifs. Il est d'excellente spécificité variant de 95 à 100 %. Cependant, sa sensibilité est faible (20 %). Cela est dû au caractère transitoire de l'antigénémie ^[61].
- Platelia *Candida* : c'est un test Elisa qui utilise un anticorps monoclonal EB-CA1 qui reconnaît le mannane. Son seuil de détection est de 0,25 ng/ml. Sa sensibilité est de 40% et sa spécificité est de 98 % ^[50].

Dans une étude publiée en 2004 menée au service de réanimation du CHU de Nantes l'antigénémie a été positive chez 41 patients dont 6 sur 10 patients (60 %) présentant une candidose invasive prouvée, probable ou possible ; 27 sur 63 patients (43 %) uniquement colonisés et 8 sur 32 patients (25 %) non infectés et non colonisés. La positivité de l'antigénémie en rapport avec une simple colonisation (43 %) et le taux non négligeable de faux positifs (20 %) pose un véritable problème quant à la spécificité de l'antigénémie dans le diagnostic des candidoses invasives. Quoiqu'il en soit, il apparaît évident que l'antigénémie ne permet pas à elle seule de différencier candidose invasive et colonisation. La faible sensibilité de l'antigénémie en cas de candidose invasive peut s'expliquer soit par le caractère très précoce et transitoire de l'apparition de l'antigénémie, soit par la formation de complexes immuns qui empêchent la détection des antigènes, soit par les traitements antifongiques qui peuvent entraîner une diminution de l'antigénémie. Un seul patient a eu un résultat d'antigénémie supérieure à 2 ng/ml. Ce patient est décédé dans un état de choc avec fièvre persistante résistant aux antibiotiques et au fluconazole. ^[62].

L'idée de certains auteurs a été de coupler la recherche d'Ag Mn et d'Ac anti-Mn. Une étude prospective sur 105 patients de réanimation médicale a retrouvé dix patients avec candidose prouvée, probable ou possible suivant les critères EORTC. Les recherches couplées d'Ag (Platelia®*Candida* Ag) et d'anticorps (hémagglutination Fumouze) sont plus souvent positives chez les patients avec un index de colonisation > 0,5 (p = 0,0003). Compte tenu du

fort taux de positivité chez les patients colonisés (43 %) et chez les patients non colonisés et non infectés (20 %), les auteurs concluent à l'inutilité de la recherche isolée de l'Ag Mn^[62].

La recherche d'anticorps anti-*Candida* est plus fréquemment positive que l'antigénémie aussi bien dans les cas de colonisation que dans les cas de candidose invasive. Ceci a été constaté dans plusieurs études. Au cours de l'étude du CHU de Nantes, lorsque la recherche d'anticorps a été associée à l'antigénémie, le taux de positivité des patients colonisés a augmenté à 79%, par contre la spécificité vis-à-vis de la colonisation a diminué à 44 %. La positivité de l'antigénémie et des anticorps anti- *Candida* chez les patients ayant un IC > 0,5, qui sont les plus à risque de développer une candidose invasive, est plus importante que chez ceux ayant un IC < 0,5. La réalisation simultanée de l'antigénémie mannane et de la recherche d'anticorps anti- *Candida* semble être une bonne stratégie pour pallier à la mauvaise sensibilité de la détection de l'antigène mannane et permettre le diagnostic précoce des candidoses invasives^[63].

Une troisième étude sur 214 patients de réanimation dont 36 ont développé une infection candidosique conclut à un très faible intérêt des techniques sérologiques^[64].

L'apport des techniques de détection d'antigènes circulants, de composants de parois ou leurs anticorps spécifiques ne donne pour l'instant pas satisfaction. Les seuils de détection permettant de différencier une colonisation d'une infection restent à définir.

b) La recherche d'énolase :

L'énolase est un antigène cytoplasmique de *Candida* sp de 48 kDa. Il est détecté par la méthode Western Blot qui met en évidence la bande 48 kDa. Sa sensibilité varie de 71,8 à 75% et sa spécificité est comprise entre 96 et 100 %. Cependant, son coût est très élevé^[65].

c) $\beta(1-3)$ -D-glucane :

C'est un métabolite existant dans la paroi fongique. Sa recherche se fait par une méthode colorimétrique commercialisée sous le nom du Fungitec G test qui nécessite deux heures pour être réalisé. Ce test a été évalué au cours de plusieurs études qui ont montré la présence d'une concentration élevée de (1-3)-D-glucane chez les patients atteints de candidoses systémiques. Ce test est très sensible puisqu'il permet de détecter 20 pg/ml. Cependant, un taux positif

n'indique pas la nature du champignon en cause puisque le glucane est un composant pariétal de la plupart des champignons pathogènes. Il peut donc être présent dans le sang des patients atteints des mycoses invasives notamment à *Aspergillus sp* ^[66].

3. Détection d'acides nucléiques:

La détection des acides nucléiques est basée sur les méthodes d'amplification génique PCR (polymerase chain reaction). Elle peut être réalisée sur le sang, le sérum ou les biopsies d'organes. L'extraction d'ADN à partir du sérum est la plus recommandée puisqu'elle est la plus facile. Récemment, plusieurs techniques utilisant la PCR ont été mises au point pour amplifier et mettre en évidence l'ADN des espèces de *Candida* pathogènes. La majorité des études amplifie les régions ITS (internal transcribed spaces) des gènes cibles ADNr. Ces gènes ont la particularité d'être multirépétés, spécifiques d'espèce et très conservés ^[67].

Les meilleurs résultats sont obtenus avec la PCR nichée et la PCR en temps réel. La sensibilité de la méthode évaluée varie de 1 à 500 levures/ml de sang selon la méthode et la cible amplifiée.

- La PCR en temps réel semble prometteuse. Ces principaux avantages sont la diminution du risque de contamination d'où la diminution de faux positifs et la quantification de l'ADN fongique dans l'échantillon. Cela rend possible l'évaluation des effets thérapeutiques sur la charge de l'agent fongique. Dans une étude évaluant la PCR en temps réel chez 122 patients ayant une candidose systémique suspectée ou confirmée, la sensibilité était de 100 % et la spécificité de 97 % ^[68].

- La PCR nichée est caractérisée par une bonne spécificité (98 %) et d'une très bonne sensibilité ^[68]. Cependant, cette méthode qui consiste à ré-amplifier des produits déjà amplifiés n'est pas en mesure de contrôler les contaminations par des produits préalablement amplifiés, ce qui est l'origine majeure de faux positifs.

Au cours d'une étude d'une année à l'hôpital Habib-Bourguiba en Tunisie ^[69], un total de 157 échantillons d'hémoculture de 76 patients et 20 volontaires sains ont été analysés. Les patients ont été inclus dans l'étude avant de recevoir un traitement antifongique empirique et ont été suivis par PCR nichée et par les méthodes classiques en même temps.

Les échantillons ont été prélevés sur des patients hospitalisés suspectés d'une infection systémique à *Candida*. Les échantillons des patients et des volontaires sains ont été testés simultanément avec une culture de *Candida* et une PCR nichée. Le nombre d'échantillons prélevés chez chaque patient variait de un à six. Une amplification positive avec des amorces β -globine ont été obtenues pour tous les échantillons testés. La limite de détection de la PCR nichée a été de 1 fg pour les cinq espèces de *Candida*.

Quarante-neuf patients ont été positifs à la PCR nichée. Dix-neuf ont eu des cultures positives. Trente-neuf échantillons de 19 patients ont été positifs pour la PCR nichée et pour l'hémoculture et un échantillon d'un patient ayant une hémoculture positive a été négatif à la PCR nichée. Quarante-sept échantillons obtenus à partir de 56 patients ont été négatifs à plusieurs reprises à l'hémoculture tandis que 30 patients étaient positifs à la PCR nichée.

Tableau n°14 : Comparaison entre les résultats de la PCR et l'hémoculture ^[69]

	Nombre d'échantillons	Nombre de patients
Culture + / PCR +	39	19
Culture + / PCR -	1	1
Culture - / PCR -	40	26
Culture - / PCR +	57	30
TOTAL	137	76

Dans 16 des 20 patients ayant une hémoculture positive, l'identification moléculaire a été concordante pour le diagnostic d'une candidémie. Toutefois, dans les quatre autres cas, les résultats obtenus par PCR nichée ont fait preuve d'une association d'espèces de *Candida*. Dans trois cas: deux patients ayant une infection par *C. glabrata* identifiée par méthodes phénotypiques montrent une infection par *C. glabrata* et *C. albicans* à la PCR, un patient chez qui *C. parapsilosis* a été identifié par des méthodes phénotypiques, *C. parapsilosis* et *C. albicans* ont été identifiés par PCR. Ces échantillons ont été confirmés par repiquage sur milieu Candiselect (Bio-Rad). Un patient qui avait une candidémie due *Candida guilliermondii* n'a pas été identifié par la PCR nichée.

Tableau n°15: Comparaison entre la détection et l'identification de *Candida* sp. par méthodes phénotypiques et la PCR nichée. ^[69]

Culture (C) /PCR (P)	Nombre de patients	Identification phénotypique	Identification à la PCR nichée	Nombre de patients	Diagnostic retenu
C (+) /P (+) (19/76)	7	<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i>	7	<i>C. albicans</i>
	4	<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>	2	<i>C. glabrata</i>
		<i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i> + <i>C. albicans</i>	2	<i>C. glabrata</i> + <i>C. albicans</i>
	5	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. tropicalis</i>	5	<i>C. tropicalis</i>
	3	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	2	<i>C. parapsilosis</i>
<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. parapsilosis</i> + <i>C. albicans</i>	1	<i>C. parapsilosis</i> + <i>C. albicans</i>	
C (+)/P (-) (1/76)	1	<i>C. guilliermondii</i>	(-)	1	<i>C. guilliermondii</i>
C (-)/P (+) (30/76)	25	(-)	<i>C. albicans</i>	25	<i>C. albicans</i>
	4	(-)	<i>C. tropicalis</i>	4	<i>C. tropicalis</i>
	1	(-)	<i>C. albicans</i> + <i>C. glabrata</i>	1	<i>C. glabrata</i> + <i>C. albicans</i>
C (-)/P (-) (26/76)	26	(-)	(-)	26	(-)
Total	76			76	

Les possibilités d'analyse génomique des souches offertes par les techniques de biologie moléculaire ouvrent de nombreuses perspectives dans l'épidémiologie des candidoses. Grâce à ces techniques, il est possible d'identifier avec une totale précision une souche donnée parmi les multiples variantes existant au sein d'une même espèce. Bien que l'origine d'une infection à *Candida* sp. soit dans la majorité des cas endogène, on sait aujourd'hui qu'il existe d'authentiques cas de transmission croisée, dont le manuportage est le chaînon essentiel. Selon Rangel- Frausto ^[70], en unité de soins intensifs, la prévalence de *Candida* sp. sur les mains du personnel médical et paramédical atteint 38 % en réanimation des adultes et 45 % en pédiatrie. Cette contamination augmente au cours du temps de travail et intéresse de façon préférentielle les souches de *Candida* non *albicans*.

Le recours aux tests d'amplification par PCR semble être plus prometteur, cependant ils n'ont pour l'instant pas d'application clinique et la valeur de cette approche diagnostique doit encore faire l'objet d'études contrôlées.

4. Antifongigramme :

L'antifongigramme est la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) permettant de détecter *in vitro* l'existence d'une résistance aux antifongiques. Quoiqu'il soit difficile d'établir de bonnes corrélations entre une valeur de CMI *in vitro* et la réponse clinique au traitement, l'antifongigramme a été réalisé au cours de notre étude. Les méthodologies sont difficiles à standardiser. Actuellement, il existe deux techniques de référence en milieu liquide : EUCAST (Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee) et CLSI (Clinical Laboratory Standards Institute). Toutes les deux sont des méthodes de détermination des CMI standardisées avec une bonne reproductibilité. La CMI est la plus faible concentration d'antifongique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une souche donnée après une certaine période d'incubation. Cependant, il est difficile d'établir de bonnes corrélations entre une valeur de CMI *in vitro* et la réponse clinique au traitement.

La méthode E-test est la meilleure technique. Elle utilise des bandelettes imprégnées d'un gradient d'antifongiques et permet de déterminer en milieu gélosé les CMI des antifongiques testés ^[50]. La CMI d'une souche donnée est déterminée par le point d'intersection de l'ellipse d'inhibition avec une bandelette imprégnée d'un gradient exponentiel d'antifongique et sur laquelle il y a une échelle pour la lecture qui rend l'interprétation immédiate. C'est une technique par dilution-affusion utilisée avec la caspofungine et l'anidulafungine.

Pour ce qui est du fluconazole, voriconazole, itraconazole, 5fluoro-cytosine et amphotéricine B, on utilise la technique par diffusion pour déterminer la sensibilité de *Candida*. Cette technique est comparable à l'antibiogramme bactérien. Des disques ou des comprimés chargés avec une concentration connue d'antifongique à tester sont déposés sur un milieu de culture gélosé, ensemencé par inondation ou écouvillonnage. L'antifongique diffuse dans la gélose créant une zone d'inhibition de croissance du germe autour du disque. En fonction du diamètre de cette zone d'inhibition les souches peuvent être classées en sensibles, résistantes ou intermédiaires. ^[10]

La méthode NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) est difficile à mettre en œuvre, de sorte qu'à l'heure actuelle les laboratoires ont recours aux systèmes commerciaux, dont les plus souvent utilisés sont :

*ATB Fungus (BioMérieux, France) qui teste la flucytosine (5FC), l'amphotéricine B (AMB), la nystatine, le miconazole (MCZ), l'éconazole et le kétoconazole (KTZ) et dont la version ATB Fungus 2 permet de tester la 5FC, l'AMB, l'ITZ et le fluconazole (FCZ) ;

*Fungitest (Bio-Rad, France) testant la 5FC, l'AMB, le FCZ, l'ITZ, le MCZ et le KTZ

*Etest, (AES, France), pouvant tester la 5FC, l'AMB, le FCZ et l'ITZ ;

*les disques Eurobio (Les Ulysses, France) sont utilisés pour tester en particulier la sensibilité à la 5FC, à l'AMB, au FCZ et à l'ITZ. ^[71]

Selon le système utilisé, les résultats sont exprimés en valeur de CMI et/ou en termes de sensible (S), intermédiaire (I) ou résistant (R).

Sensible (S) : Il s'agit de souches pour lesquelles la probabilité de succès thérapeutique, dans le cas d'un traitement à dose habituelle est acceptable.

Intermédiaire (I) : Il s'agit de souches pour lesquelles le succès thérapeutique est imprévisible. L'action de l'antifongique sur la souche n'est pas garantie.

Résistante (R) : Il s'agit de souches pour lesquelles il existe une forte probabilité d'échec thérapeutique. L'antifongique n'inhibe pas la croissance de la souche in vitro.

CMI : Plus faible dilution d'antifongique montrant une inhibition de croissance de 80 à 100% par rapport à un contrôle de pousse sans antifongique.

En pratique, l'antifongigramme doit être réservé aux candidoses graves, telle qu'une candidémie ou infection d'un organe profond, et aux situations cliniques particulières, à savoir un échec thérapeutique inexplicé ou en cas de traitement antifongique préalable.

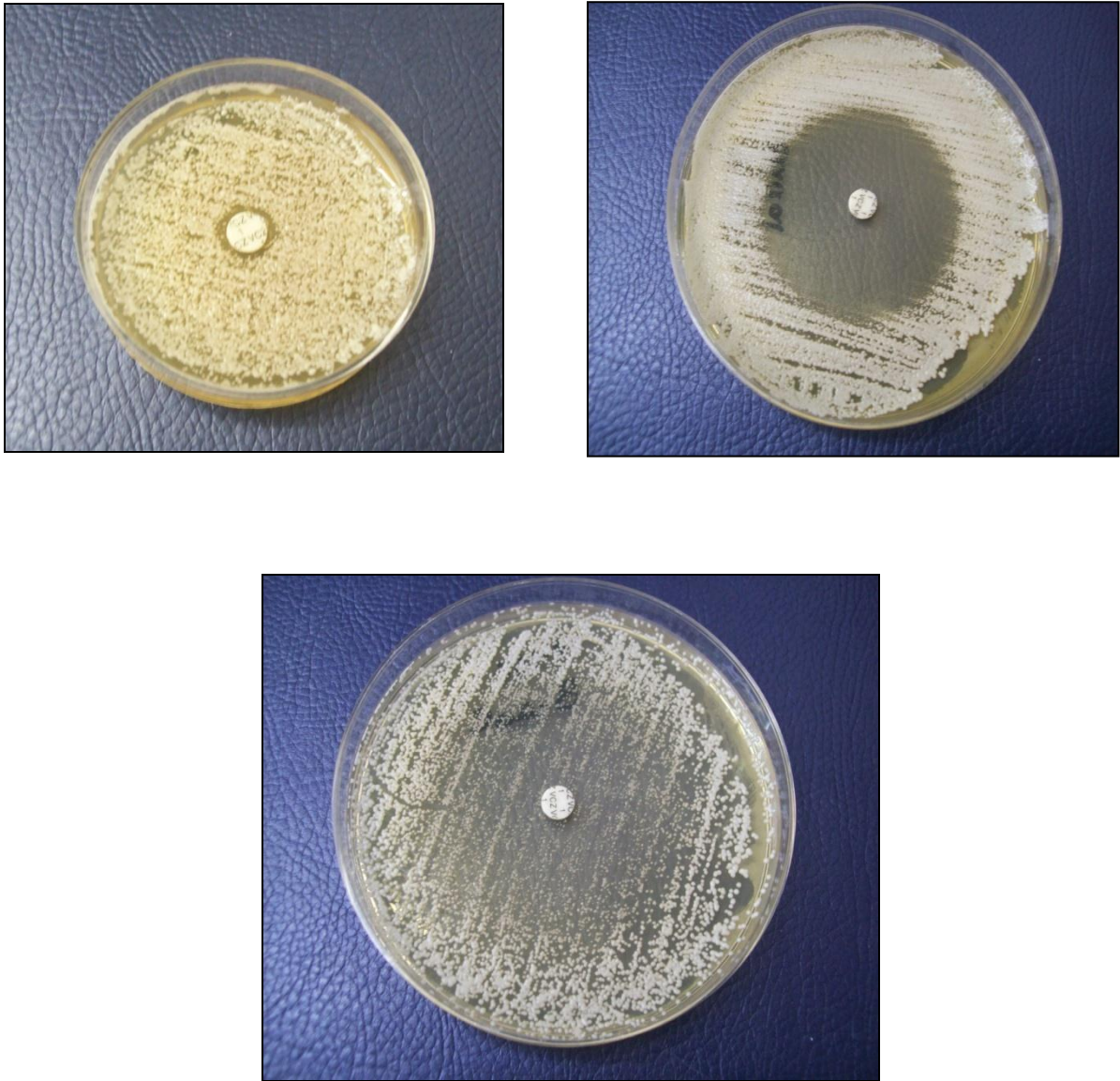


Figure n°30: Antifongigamme [Photo du Laboratoire de Parasitologie Mycologie, HMIMV].

III.5 Stratégies préventives et thérapeutiques chez le patient admis en Réanimation Médicale :

Il est difficile de définir une stratégie globale de prévention et de traitement des candidoses invasives en réanimation. Cette difficulté est liée à l'hétérogénéité des malades, notamment en termes de nature de la maladie sous jacente, de degré d'immunodépression et d'écologie fongique des services.

Il existe une certaine confusion dans les définitions utilisées pour décider de la mise en route d'un traitement antifongique avant d'avoir la certitude d'être en présence d'une infection fongique invasive. Trois types de terminologie sont utilisés avec des définitions différentes : le traitement prophylactique, le traitement probabiliste (préemptif et empirique) et le traitement curatif.

*la prophylaxie vise à prévenir l'infection fongique, il s'agit du traitement systématique des patients sans infection à *Candida*, mais qui présentent les facteurs de risque de développement d'une candidose sévère ;

*le traitement probabiliste n'est pas standardisé. Pour Eggimann et al ^[27], il se définit comme un traitement antifongique précoce donné chez des patients fortement colonisés en présence de multiples facteurs de risque (traitement préemptif). Pour Segal et al. ^[72], il a pour but de traiter précocement tout patient suspect d'une infection fongique invasive à partir de marqueurs biologiques ou d'examens radiologiques, dans une population particulièrement à risque de développer une telle infection (traitement empirique).

*le traitement curatif est le traitement d'une candidose documentée avec une preuve mycologique ou histologique.

Quatre classes majeures d'antifongiques sont actuellement disponibles pour le traitement des candidoses invasives. Chaque molécule présente un mode d'action, un spectre d'activité propre, une efficacité et un profil de tolérance permettant de choisir le traitement en fonction du profil du patient et de l'épidémiologie locale.

1. Les molécules antifongiques utilisées :

1.1. Les polyènes:

Le principal représentant est l'Amphotéricine B (AMB), isolé de *Streptomyces nodosus* dont le spectre d'action comprend pratiquement tous les champignons levuriformes et filamenteux ^[14]. Certaines souches de *Candida lusitaniae* et *Candida guilliermondii* sont connues résistantes. *C. glabrata* et *C. krusei* tendent à avoir des concentrations minimales inhibitrices supérieures à celle de *C. albicans*. Fongistatique, il forme des complexes irréversibles au niveau des pores des ergostérols de la membrane fongique, entraînant des troubles de la perméabilité du sodium et du potassium responsables de la mort de la cellule. L'emploi d'AMB est largement documenté, elle a été longtemps le traitement de référence pour les infections dues aux levures du genre *Candida*, mais ses effets secondaires (principalement l'insuffisance rénale) en limitent l'indication. En présence d'une instabilité hémodynamique, l'addition de 5-flucytosine (5-FC) est parfois discutée compte tenu d'un effet synergique associé et d'un possible meilleur pronostic ^[14].

Au début des années 1980, de nouvelles formes galéniques sont apparues afin d'améliorer l'index thérapeutique et de diminuer les effets secondaires associés. De nombreuses formulations ont été proposées ; il en résulte l'AMB associée à des complexes lipidiques ou encore enrobée dans des liposomes. Bien que les effets secondaires soient effectivement moins fréquents avec ces composés comparés à ceux de l'AMB conventionnelle, pour une efficacité identique, les coûts considérables de ces préparations ont conduit la plupart des experts à recommander de restreindre leur utilisation aux situations dans lesquelles les patients sont soit réfractaires, soit intolérants aux traitements conventionnels.

1.2. Les analogues nucléotidiques :

La 5-Flucytosine (5-FC) est une pyrimidine fluorée transformée en 5 fluoro-uracile après pénétration dans la cellule fongique par une enzyme cytoplasmique fongique, la cytosine désaminase. La fluoro-uracile est alors incorporée dans l'ARN à la place de l'uracile, altérant ainsi le codage des protéines fongiques. Fongistatique, La 5FC est active sur la plupart des *Candida*. Cependant, 30% des souches de *C. tropicalis* et de *C. krusei* sont résistantes. Sa biodisponibilité et sa diffusion sont excellentes, y compris dans le liquide céphalo-rachidien. Une dysfonction hépatique survient chez près de 5% des cas et des cas de

myélotoxicité létale ont été rapportés. En cas de candidémie, l'administration de 5-FC en monothérapie est associée à un taux élevé d'échec thérapeutique lié à l'émergence rapide de résistance. Certains experts préconisent son emploi en combinaison avec l'amphotéricine B ou le fluconazole mais en dehors de quelques rapports de cas isolés, il n'existe pas d'étude randomisée démontrant l'avantage de telles associations ^[1].

1.3. Les dérivés azolés :

Le développement des triazolés remonte aux années quatre-vingt. Disponibles pour administration orale ou parentérale, ils sont caractérisés par une biodisponibilité de 90%, une faible liaison aux protéines plasmatiques, une demi-vie plasmatique d'environ 30 heures, une bonne pénétration au niveau du liquide céphalo-rachidien et par une élimination rénale sous forme inchangée. Les dérivés utilisés dans les candidoses profondes sont principalement le Fluconazole, l'Itraconazole et le Voriconazole. Le mécanisme d'action commun des azolés est l'inhibition préférentielle des enzymes du cytochrome P450 fongique responsables de la conversion du lanostérol en ergostérol. Il s'ensuit une déplétion de l'ergostérol de la membrane fongique entraînant des anomalies de la perméabilité membranaire et une accumulation des stérols toxiques ^[30]. Leurs effets indésirables sont peu fréquents. Il s'agit d'intolérances gastro-intestinales, d'éruptions cutanées, d'élévations des transaminases ainsi que de thrombopénies et de rares réactions de Stevens-Johnson chez des patients souffrant d'une infection à VIH ^[1].

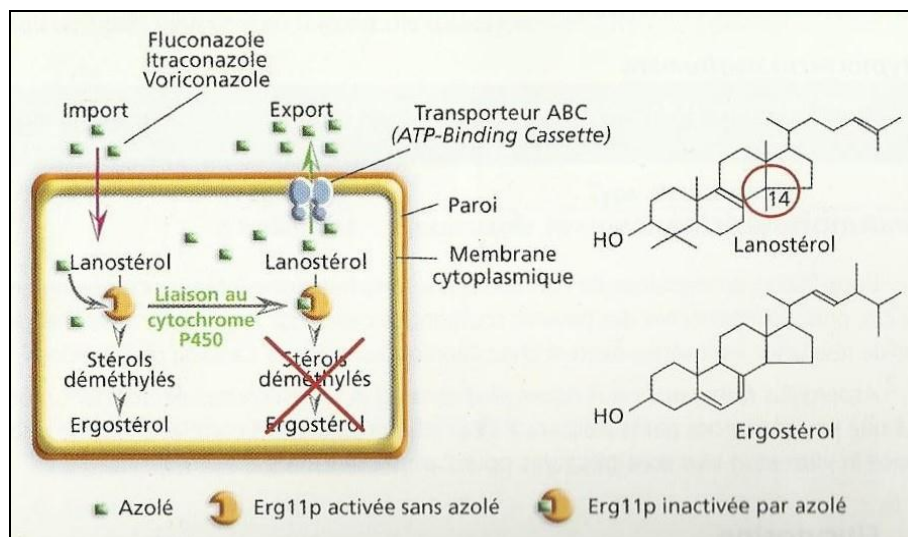


Figure n°31: Mode d'action des azolés ^[73].

a) Fluconazole :

Malgré le développement de nouveaux agents à plus large spectre, c'est le dérivé azolé le plus utilisé dans le traitement de l'infection sévère à levures du genre *Candida*. Les espèces connues par leur résistance sont *C. krusei* et certaines souches de *C. glabrata*.

Rex et collaborateurs ont montré que l'administration de fluconazole (400 mg/jour) chez des patients candidémiques non neutropéniques (79%) était aussi efficace et moins toxique que celle d'amphotéricine B (70%) à la dose de 0,5–0,6 mg/kg/jour ^[42]. D'autres études comparatives ont confirmé ces résultats dans le traitement des candidoses sévères. En l'absence d'exposition préalable, le fluconazole est actuellement admis par de nombreux experts comme le traitement de choix des infections à *Candida albicans* ou d'autres espèces démontrées sensibles. En cas d'infection sévère ou d'instabilité hémodynamique associée, certains auteurs proposent d'augmenter la posologie, alors que d'autres recommandent la prescription d'amphotéricine B avec ou sans administration parallèle de 5-FC. Le fluconazole est par ailleurs efficace dans le traitement des candidoses hépatospléniques ^[1].

b) Voriconazole :

Disponible par voie orale ou parentérale, c'est un dérivé triazolé de seconde génération, structurellement proche du fluconazole. Son mécanisme d'action est celui des azolés, il agit en plus par inhibition de la déméthylation du 24-méthylène-dihydrolanostérol. Ce second mode d'action serait à l'origine de son activité sur les souches résistantes au fluconazole. Au cours d'une étude, le voriconazole s'est montré aussi efficace et moins toxique que l'AMB avec un relais par le fluconazole dans le traitement des candidoses invasives ^[74]. Chez les patients traités par le voriconazole, des effets secondaires visuels transitoires, entièrement réversibles sont survenus dans 20% à 40% des cas, et une perturbation des tests hépatiques dans 5% à 15% ^[75].

c) Itraconazole :

C'est un dérivé qui possède un large spectre antifongique comprenant la plupart des levures et champignons filamenteux. Cependant, les biodisponibilités non prédictibles des formes encapsulées et la mise à disposition tardive d'une forme parentérale ont largement contribué à limiter son utilisation ^[76].

1.4. Les échinocandines :

C'est une nouvelle classe d'antifongiques nouvellement développée, ayant un effet fongicide sur la majorité de champignons y compris les espèces de *Candida* résistants aux triazolés. Cette classe est représentée par : la Caspofungine, l'Anidulafungine et la Micafungine.

a) Caspofungine :

Elle agit en inhibant la synthèse des glycanes composants essentiels de la paroi fongique. Ce mode d'action a deux avantages évidents : une toxicité sélective vu que ces éléments sont absents des cellules des mammifères et une absence théorique de résistance croisée avec les autres familles car le site d'action cellulaire diffère de celui des autres antifongiques, qui agissent sur la membrane fongique. La caspofungine est disponible pour usage parentéral uniquement et a l'avantage d'avoir une excellente tolérance. Dans le cadre d'une étude en double aveugle, la caspofungine s'est avérée aussi efficace que l'AMB dans le traitement des candidoses invasives. Son efficacité étant bien établie ; cet agent figure au premier plan des recommandations de traitement des candidoses invasives chez les patients instables en réanimation. Toutefois, la généralisation de son usage pourrait faciliter l'émergence de souches moins sensibles telles que *Candida parapsilosis*^[77].

b) Anidulafungine :

C'est une nouvelle échinocandine ayant une excellente activité sur la plupart des espèces de *Candida*. Ses propriétés pharmacocinétiques lui permettent d'être administrée sans ajustement posologique chez les insuffisants rénaux et hépatiques. Elle a démontré son efficacité et sa bonne tolérance dans les candidoses systémiques chez l'adulte non neutropénique. L'état actuel des connaissances de cette molécule explique l'absence d'interactions médicamenteuses.

In *vitro*, l'Anidulafungine présente une excellente activité fongicide sur la plupart des espèces de *Candida*, notamment *C. krusei* intrinsèquement résistant au fluconazole et *C. lusitaniae* fréquemment résistant à l'AMB. Cette activité fongicide est similaire à celle de l'AMB et supérieure à celle du fluconazole^[78].

Tableau n°16 : Sensibilité des espèces *Candida* aux principaux agents antifongiques. [30].

Espèces	AMB	5FC	fluconazole	voriconazole	caspofungine
<i>C. albicans</i>	S	S/R	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S/I	S	SDD/R	S/ ?	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S/ ?
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S/SDD	S	S
<i>C. krusei</i>	S/I	I/R	R	S	S
<i>C. lusitaniae</i>	S/R	S	S	S	S

S : sensible R : résistant I : intermédiaire SDD : sensibilité dépendent de la dose

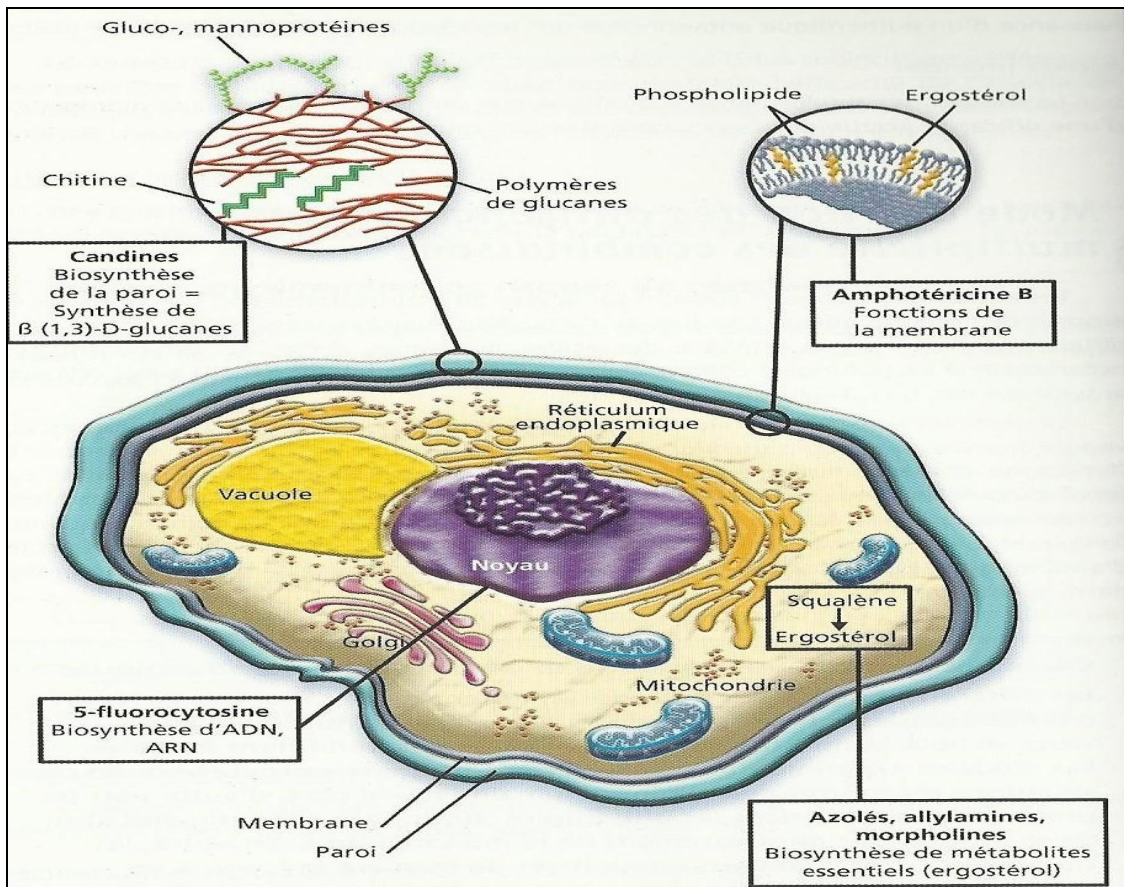


Figure n°32: Les cibles cellulaires des familles des antifongiques [79].

Tableau n°17 : Caractéristiques des principaux antifongiques recommandés en cas de suspicion ou de confirmation de candidose.

Produit	Fluconazole	Amphotéricine B	Flucytosine (5-FC)
Demi-vie	30 heures	24 heures	3-6 heures
Élimination	Rénale rapide	Rénale lente	Rénale rapide
Liaison aux protéines plasmatiques	12 %	> 90 %	Pas de liaison aux protéines sériques
Spectre d'action	<i>C. albicans</i> La plupart des <i>C. non-albicans</i> <i>C. glabrata</i> montrent une sensibilité diminuée <i>C. krusei</i> est naturellement résistant	Actif contre toutes les levures du genre <i>Candida</i> Cas particuliers de résistance acquise chez <i>C. guilliermondii</i> et <i>C. lusitaniae</i>	Développement rapide de résistance en cas d'utilisation en monothérapie
Mode d'action	Triazolé à action inhibitrice de la synthèse des stérols fongiques, action spécifique sur les enzymes fongiques dépendants du cytochrome P450.	Endommage les structures stéroliques fongiques membranaires par liaison à l'ergostérol.	Désamination en 5-fluorouracile par une cytosine désaminase spécifique et altération du codage des protéines.
Principaux effets secondaires	- Nausées, douleurs abdominales, flatulence diarrhées (5 %) - Éruption cutanée (éosinophilie toxique, prurit - Allergie (rare) - Perturbations possibles des fonctions hépatiques et rénales	- Insuffisance rénale. - Intolérance de degré variable entre les patients ; 0,25 mg/kg en 6 heures est considérée comme dose-test - Fièvre, frissons, malaise, perte de poids, inappétence, rash, nausées, diarrhées, crampes épigastriques - Anémie, thrombopénie, leucopénie - Phlébite, thrombophlébite - Troubles de la fonction rénale : hypokaliémie, oligurie, acidose tubulaire.	- Leucopénie, thrombopénie, anémie aplastique, agranulocytose qui nécessitent le contrôle de la formule sanguine tous les jours en début de traitement, tous les 2 jours ensuite - Éruption cutanée, prurit, urticaire, photosensibilité. - Élévation des enzymes hépatiques - Apnée, douleurs thoraciques, dyspnée - Nausées, vomissements, douleurs abdominales - Insuffisance rénale aiguë, cristallurie - Trouble du rythme, défaillance cardiaque
Principales interactions	- warfarine - sulfonilurées - phénytoïne - théophylline - ciclosporine - rifampicine - midazolam/ triazolam	- flucytosine - diurétiques - substances néphrotoxiques - forscarnet, ganciclovir	- tous les médicaments qui abaissent la filtration glomérulaire augmentent la demi-vie de 5-FC - ne pas administrer simultanément amphotéricine B

2. Prophylaxie et approche préemptive :

La première ligne de prévention des infections sévères à *Candida*, comme toute infection nosocomiale est le respect des règles de l'hygiène de base. Des données récentes insistent sur la promotion de la désinfection des mains au moyen d'une solution hydroalcoolique. Le lavage journalier des mains en réanimation peut aller jusqu'à deux tiers du temps de travail.

2.1 Prophylaxie antifongique :

La prophylaxie antifongique chez les patients non immunodéprimés séjournant en réanimation n'est pas établie avec suffisamment d'évidence pour faire l'objet de recommandations définitives. Cependant, plusieurs études ont été menées dans ce sens et au moins 18 études cliniques suggèrent que la prophylaxie antifongique est bénéfique chez un groupe de patients bien définis ^[80]. Todd et al. ont conduit une étude observationnelle et mesuré l'impact de l'introduction d'une prophylaxie par fluconazole dans un service de réanimation pour tous les patients bénéficiant d'une antibiothérapie à large spectre ^[81]. L'incidence des candidoses invasives nosocomiales a diminué de 24,2% à 2%. Elle a ensuite augmenté à 14,5% durant les 4 mois suivant l'arrêt de la prophylaxie, pour diminuer à nouveau à 1,9% après sa réintroduction. Dans un groupe de patients chirurgicaux victimes d'un lâchage d'anastomose ou d'une perforation récurrente après chirurgie digestive, l'efficacité d'une prophylaxie par fluconazole a été prospectivement comparée en double aveugle à celle d'un placebo ^[82]. Les cultures de surveillance ont montré que chez les patients non colonisés au moment de la randomisation, l'infection fongique s'est développée chez 62% du groupe placebo versus à 15% du groupe sous prophylaxie ($p < 0,05$). Une péritonite à *Candida* s'est développée chez 35% des patients du groupe placebo, versus à 4% du groupe fluconazole ($p = 0,02$). Dans un groupe de patients sous ventilation mécaniques depuis 48h au moins et chez lesquels il était attendu qu'elle se poursuive pendant 72h au moins, Garbino et al. ont comparé, en double aveugle, l'efficacité d'une prophylaxie par le fluconazole par rapport à celle d'un placebo ^[83]. Une candidose invasive s'est développée chez 5,8% des patients du groupe fluconazole, versus à 15,8% dans le groupe placebo. La prophylaxie était par ailleurs associée à une réduction voisine de 90% du risque de candidémie.

A ce jour, les méta-analyses existantes concordent toutes sur l'existence d'une réduction effective des candidoses invasives dans les sous groupes de patients bien sélectionnés ayant

reçus un traitement prophylactique. Cette approche sélective limite l'usage des antifongiques à une faible proportion des patients séjournant en réanimation et doit permettre de diminuer la pression de sélection possible de souches résistantes.

2.2. Approche préemptive :

La décision de débiter un traitement antifongique avant d'avoir la certitude d'une infection prouvée est difficile ; cette proposition constitue cependant l'attitude à prendre, il s'agit d'administrer un traitement le plus précocement possible. En effet, un traitement trop tardif a un impact négatif sur l'évolution de l'infection et le devenir du patient. Une étude rétrospective d'une cohorte de 157 patients atteints de candidémie a notamment montré que retarder la mise en place d'un traitement empirique pouvait potentiellement augmenter la mortalité à l'hôpital ^[84]. Dans cette étude où des taux de mortalité élevés ont été observés (>30%), seuls 5 patients avaient reçu un traitement approprié, efficace contre les souches concernées et administré dans les 12 h. L'analyse multivariée des résultats a révélé que retarder de plus de 12h l'instauration d'un traitement antifongique multipliait par 2 le risque de mortalité à l'hôpital [$r = 2,09$ (IC95 % : 1,53-2,84), $p < 0,02$]. Ce résultat a été confirmé dans une autre étude rétrospective d'une cohorte de 230 patients atteints de candidémie et traités en empirique par du fluconazole ^[85]. Dans cette étude, le taux de mortalité à l'hôpital était significativement plus élevé chez les patients où l'initiation du traitement était retardée de 3 jours ou plus, comparativement à ceux où le traitement était initié le premier jour (41 % vs 15 % ; $p < 0,001$). En analyse multivariée, le risque de décès était augmenté de 1,4 fois ($p < 0,05$) par le retard d'initiation du fluconazole.

D'autre part le traitement antifongique doit être actif sur la majorité des espèces, *albicans* et *non albicans*, d'autant plus qu'il existe des variabilités régionales concernant les espèces responsables des infections à *Candida*, ce qui complique encore la sélection d'un antifongique spécifique. Une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés de ce traitement préventif a conclu que, bien qu'il puisse diminuer de moitié l'incidence des infections fongiques ($p < 0,001$), il n'apportait pas d'amélioration significative en termes de mortalité. De plus, l'utilisation de traitements azolés pourrait induire un déplacement des candidémies vers les espèces *non albicans* et favoriser le développement de résistances aux composés azolés ^[86].

Le choix du traitement antifongique à utiliser dépend de plusieurs facteurs. Avant l'identification de la souche de *Candida*, il doit être envisagé en fonction du terrain, notamment la stabilité, les antécédents de traitements antifongiques et les fonctions rénale et hépatique. La notion d'« instabilité » est habituellement utilisée pour décrire des patients dont les fonctions vitales, notamment hémodynamiques et respiratoires sont altérées ou en cours d'aggravation. L'amphotéricine B est classiquement préconisée. Mais dans les consensus récents, la tendance actuelle est à la généralisation de l'utilisation du fluconazole même chez le malade instable : dans la conférence de 1997, 15 experts sur 20 préconisaient l'AMB chez le malade instable (seule pour quatre experts, associée à la 5FC pour quatre experts, au fluconazole pour quatre autres et deux dans sa forme liposomale) contre cinq experts pour le fluconazole seul. En 2000, dans les « guidelines » de Rex et son équipe, la préférence va à l'AMB pour son spectre plus large mais le fluconazole a été utilisé avec succès. Enfin dans le consensus allemand de 2002, 11 experts sur 16 préconisent le fluconazole, contre deux pour l'association AMB avec 5FC, et trois pour ses formulations lipidiques.

*Gestion des accès vasculaires :

L'un des éléments parmi les plus discutés en cas de prise en charge d'infection sévère à *Candida*, est celui du maintien ou du retrait du (ou des) cathéter(s) intravasculaire(s). Plusieurs études ont montré l'avantage, en termes de complications secondaires, d'un retrait immédiat du cathéter intraveineux en cas de candidémie. Dans une analyse à *posteriori* effectuée auprès de 206 patients candidémiques, Rex et collaborateurs ont montré que le retrait ou le remplacement des cathéters au moment de la candidémie diminuait la durée de la fongémie de 5,5 à 4,2 jours ^[1]. Ces résultats ont été confirmés par Nguyen et collaborateurs qui ont montré dans une série de 427 candidémies consécutives, que le maintien de l'accès vasculaire était associé à un moins bon pronostic vital (42/102 [41%] décès vs 54/258 [21%] p <0,001) ^[1]. Anaissie et collaborateurs ont montré que sur 363 épisodes de candidémie, l'évolution a été favorable chez 80% (97/121) des patients chez lesquels le cathéter a été retiré ou échangé au moment du début du traitement antifongique, alors que cela n'était le cas que pour 54% (131/243) de ceux chez lesquels le retrait était intervenu plus tard (p <0,01) ^[1].

Plusieurs études ont été menées donc pour évaluer l'influence de l'ablation du cathéter sur l'évolution de la maladie, cependant, aucune étude au pouvoir statistique suffisant n'est disponible pour répondre définitivement à cette question. Le retrait (ou l'échange) immédiat de toutes les voies d'accès vasculaires en cas de candidémie est vivement recommandé. Cette attitude pragmatique prend toute sa valeur également en termes thérapeutiques puisque les accès vasculaires sont à l'origine d'une proportion importante des épisodes de candidémie ^[14].

3. Traitement curatif :

Tous les auteurs s'accordent sur la nécessité de démarrer un traitement antifongique chez le patient à risque en cas de preuve mycologique. Un examen direct positif au niveau d'un site normalement stérile, une seule hémoculture positive ou une candidurie importante chez un malade présentant un tableau septique suffisent pour instaurer un traitement antifongique.

La souche de *Candida* isolée et sa sensibilité aux antifongiques jouent un rôle important dans le choix de l'antifongique. Les consensus vont dans le sens de l'adaptation du traitement au profil de la sensibilité supposé ou constaté de l'espèce isolée, ainsi :

- dans les « guidelines » de Rex en 2000 ^[28], en cas d'infection à *C. albicans*, *C. tropicalis* ou *C. parapsilosis*, l'AMB ou le fluconazole sont préconisés mais le fluconazole est privilégié à cause de sa meilleure tolérance. Si la souche incriminée est *C. glabrata*, les deux molécules peuvent être utilisées indifféremment mais en augmentant les doses. Enfin s'il s'agit de *C. krusei*, seule l'AMB est indiquée ;
- dans le consensus allemand de 2002 ^[87]: en cas de candidémies dues à une espèce autre que *C. krusei* : 13 experts sur 17 utilisent le fluconazole. En cas d'apparition de *C. krusei* au cours d'un traitement au fluconazole avec une bonne évolution clinique : 10 experts sur 16 passent à l'AMB. En cas d'apparition de *C. glabrata* pendant un traitement au fluconazole avec une bonne évolution clinique : 14 experts sur 17 préconisent de continuer le fluconazole ;
- dans le consensus français de 2004 ^[88]: devant l'isolement d'une souche sensible au fluconazole, celui-ci est préconisé en première intention. Si *C. glabrata* ou *C. krusei* sont isolées en l'absence d'insuffisance rénale l'AMB est utilisée en première intention, avec relais par le voriconazole oral.

Tableau n°18: Doses recommandées pour le traitement des candidoses en réanimation.

Produit	Dose
Amphotéricine B	0,7 à 1 mg/kg/j [29] ou 0,5 à 0,7 mg/kg/j [39, 40] Augmenter les doses si : - malade instable : 1 à 1,5 mg/kg/j - infection à <i>C. krusei</i> : 1 mg/kg/j - infection à <i>C. glabrata</i> : > 0,7 mg/kg/j
Fluconazole	Dose de charge : 800 mg le premier jour, après une dose de 400 mg
5 flucytosine	100 mg / j avec une surveillance des taux sériques
Voriconazole	6 mg/j le premier jour, puis 4 mg/j
<i>Caspofungine</i>	70 mg /j, puis 50 mg/j

Coût des traitements antifongiques :

Lors d'une étude rétrospective de la prise en charge des candidémies dans un centre hospitalier universitaire français en 2004, 19 candidémies ont été colligées. Le coût direct de ces candidémies était environ 190 000 €. Ce chiffre représente 17% du coût total des antifongiques systémiques utilisés dans cet établissement au cours de la même année. Il a été estimé qu'une économie de 24 000 € (13%) aurait pu être réalisée en suivant les recommandations de la conférence de consensus ^[89].

Au Maroc, L'estimation du coût journalier des colonisations fongiques s'élève à 18 000 dhs par patient, tandis que l'estimation du coût des infections fongiques peut aller jusqu'à de 21 000 dhs pour un patient.

Le coût du traitement est un élément important dans la stratégie thérapeutique. Il ressort que l'AMB est le traitement le moins onéreux, cela plaide en faveur de sa large utilisation malgré sa toxicité. Le coût du traitement par le fluconazole est plus élevé, mais peut se justifier en vue du bénéfice attendu en terme d'innocuité.

Le voriconazole et la caspofungine coûtent approximativement trois fois plus cher mais la résistance au fluconazole peut justifier leur utilisation.

Enfin, le prix des formes lipidiques se place bien au dessus (jusqu'à 90 fois plus cher que l'AMB), pour un bénéfice par rapport aux nouveaux agents antifongiques qui n'est pas évident.

Tableau n°19: Prix des antifongiques disponibles au Maroc.

Produit		Nom commercial	Dosage	Prix	
				PPM	PHM
Amphotéricine B	Orale	FUNGIZONE	Suspension buvable 10%	52,50	34,70
	Solution pour perfusion	FUNGIZONE	50 mg	54,60	36,10
Fluconazole	Orale	CANAFLOCAN	50 mg	136,00 *	90,00 *
			150 mg	33,00 **	21,80 **
		CANDICID	50 mg	130,00 *	86,00*
			150 mg	30,00 **	19,80 **
		DERZOL	150 mg	23,00 **	15,20 **
		DIFLOCAN	50 mg	300,00 *	198,50 *
			150 mg	89,00 **	58,90 **
		FLUCAZOL	50 mg	114,00 *	75,40*
			150 mg	35,00 **	23,10 **
		FLUCONAZOLE WIN 150	150 mg	19,90 **	13,20 **
		FLUGIZOL	50 mg	143,00 *	-
			150 mg	66,00 *	-
		IMIDAZOL	150 mg	27,00 **	17,90 **
		MYCOFLU	50 mg	80,00 *	52,80 *
			150 mg	30,00 **	19,80 **
		MYNAZOL	50 mg	87,00 *	57,50 *
			150 mg	24,00 **	15,90 **
		NOMYC	50 mg	85,00 *	56,20 *
			150 mg	25,00 **	16,50 **
		STARZOL	50 mg	76,40 *	50,54 *
150 mg	26,55 **		17,56 **		
SUPRIMASE	50 mg	94,90 *	62,80*		
	150 mg	29,90 **	19,80 **		
Solution pour perfusion	FLUCONAZOLE GT	2 mg (flacon 50 ml)	143,00	-	
	TRIFLOCAN	2 mg (flacon 50 ml)	218,70	144,70	
	TRINOMYC	2 mg (flacon 50 ml)	150,00	99,20	
Voriconazole	Orale	VFEND	50 mg (boite 28 Cp)	1810,00	-
		VFEND	200 mg (boite 14 Cp)	3652,00	-
	Solution injectable	VFEND	200 mg (flacon 30ml)	982,00	-
Flucytosine	Solution pour perfusion	ANCOTIL	2.5 g (4 flacons 250 ml)	533,80	-
Caspofungine	poudre pour solution à diluer pour perfusion	CANCIDAS	50 mg et 70 mg	-	-

* 1 Boite de 7 Gélules

** 1 Boite d'une Gélules.

III.6 Arbres décisionnels de la prise en charge des candidoses invasives:

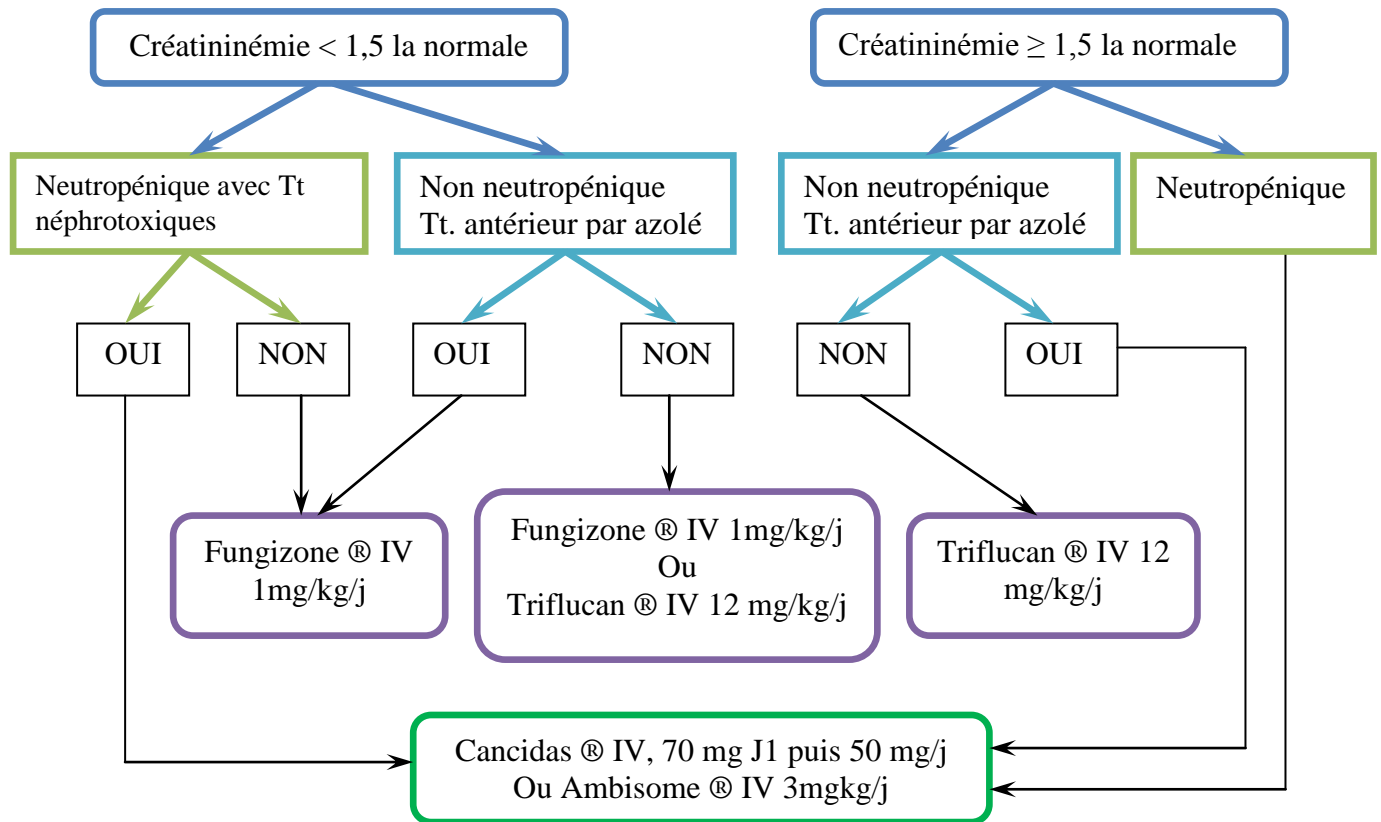


Figure n°33: Recommandations de la conférence de consensus française sur la prise en charge des candidoses invasives de l'adulte : Traitement après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce^[89].

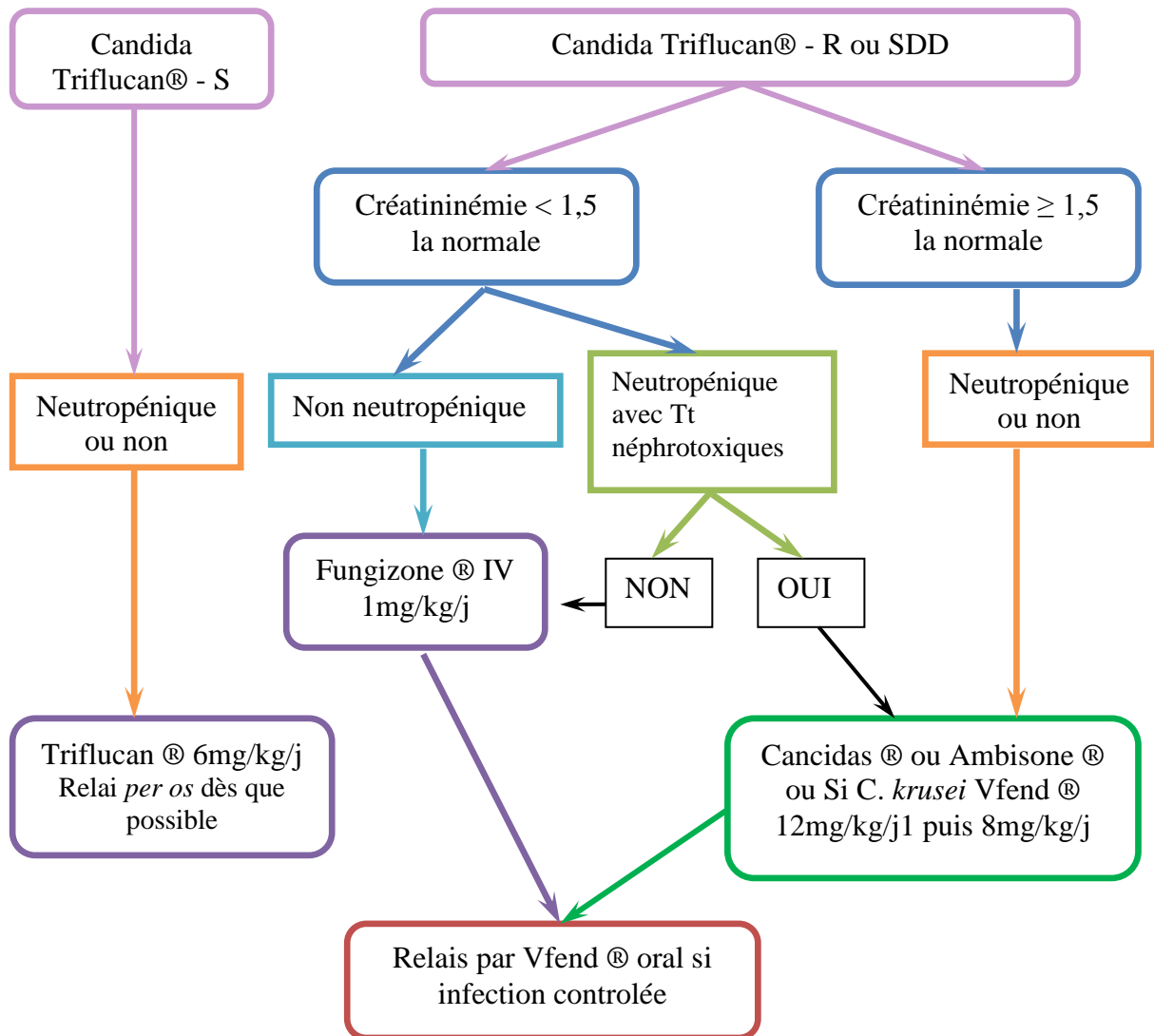


Figure n°35: Recommandations de la conférence de consensus française sur la prise en charge des candidoses invasives de l'adulte : Traitement après identification de l'espèce ^[89].

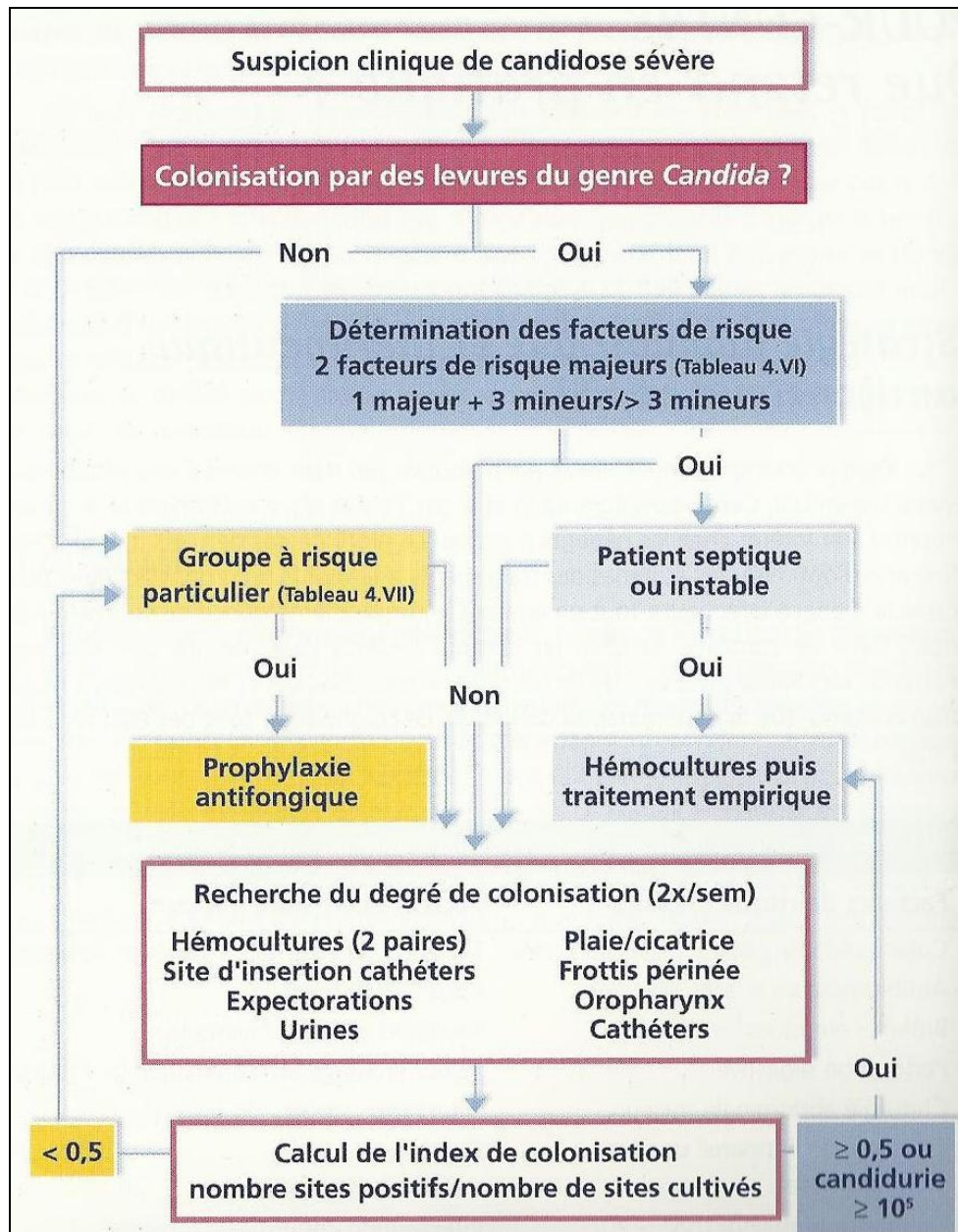
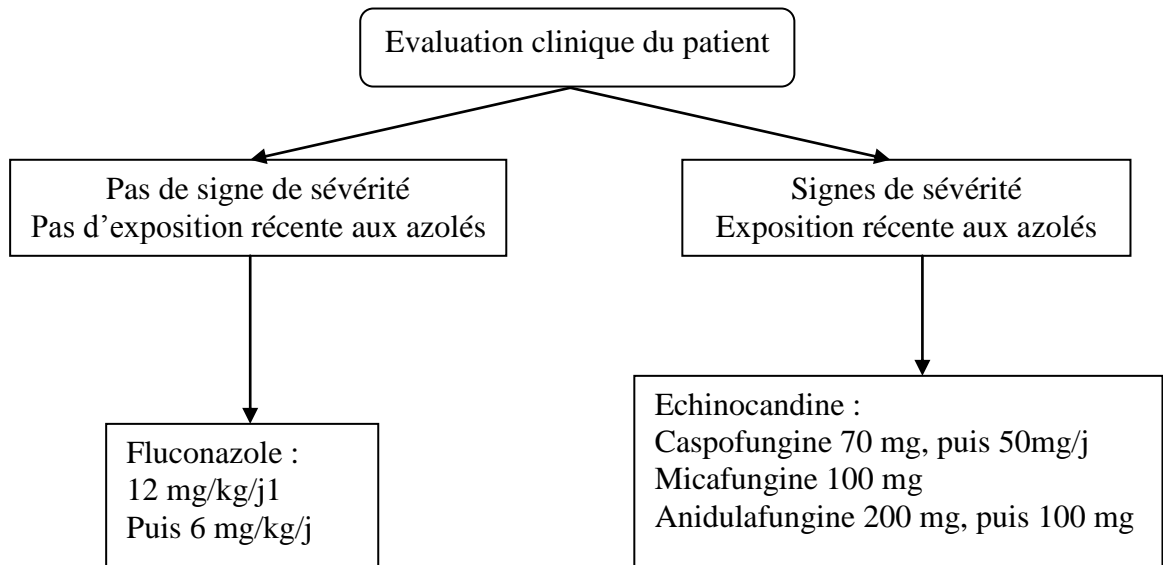


Figure n°36: Stratégie diagnostique de la prise en charge des candidoses invasives en unité de soins intensives ^[90].

Les recommandations « récentes »^[80]:***Sujet non neutropénique :***

Le relais par le fluconazole est possible si cliniquement le patient est stable et si l'espèce isolée est sensible au fluconazole, si *C. glabrata*, utiliser une échinocandine, si *C. parapsilosis* utiliser le fluconazole. Le voriconazole a peu d'avantage par rapport au fluconazole, sauf en cas d'isolement de *C. krusei*.

Il faut surveiller la stérilisation des hémocultures et faire un fond d'œil dans les 7 jours, l'ablation du cathéter est fortement recommandée.

Sujet neutropénique :

Seuls les échinocandines ou l'amphotéricine B lyophilisée sont recommandés. S'il n'y a pas eu d'exposition récente aux azolés et pas de signes de gravité l'utilisation du fluconazole est possible. Le voriconazole peut aussi être utilisé si un traitement anti-filamenteux est souhaité.

* Avant identification de l'espèce :

- soit fluconazole (800 mg à J1 puis 400 mg/j),
- soit une échinocandine : caspofungine (70 mg à J1 puis 50 mg/j), ou micafungine (100 mg/j), ou anidulafungine (200 mg à J1 puis 100 mg/j).

* Une échinocandine est préférable pour les infections modérées à sévères et chez les patients récemment exposés à un antifongique azolé.

* Remplacer l'échinocandine par le fluconazole si le patient est stable et infecté par une espèce sensible.

* En cas de candidémie à *Candida glabrata*, une échinocandine est recommandée.

Si le choix initial était un triazolé et que l'état du patient est satisfaisant, on peut ne pas modifier le traitement.

* En cas de candidémie à *C.parapsilosis*, le fluconazole est recommandé.

Si le choix initial était une échinocandine et que l'état du patient est satisfaisant, on peut ne pas modifier le traitement

* Dans les pays ou établissements où les échinocandines ne sont pas disponibles, le traitement initial peut être l'amphotéricine B chez les patients en état grave

* Le voriconazole n'est pas recommandé comme traitement initial. Il peut être utilisé par voie orale après changement de traitement en cas de candidémie à *C.krusei*.

CONCLUSION

Conclusion :

Notre étude s'est déroulée sur 10 mois dans le service de réanimation médicale de l'HMIMV. Nous avons pu recenser les différentes espèces *Candida* fréquentes dans ce service ainsi que les facteurs de risque prédisposant à contracter cette infection.

Les candidémies et les candidoses invasives sont des infections sévères dont l'incidence est en augmentation, en raison d'une augmentation de la population à risque et de l'allongement de la survie de cette population. Leur pronostic reste très mauvais, non seulement en raison de la gravité des affections sous-jacentes, mais surtout du fait de leur gravité propre. Le processus d'infection implique une colonisation initiale par les levures du genre *Candida* se compliquant d'une infection dont l'origine est le plus souvent endogène. Bien que le diagnostic soit difficile, du fait du tableau clinique qui n'est pas spécifique, il est important de le faire le plus tôt possible. La précocité de la mise en route d'un traitement étant un élément capital dans l'évolution des candidoses systémiques. Mais du fait de la fréquence des colonisations à *Candida* sp, deux situations s'opposent : le diagnostic risque d'être porté par excès (d'où un coût élevé de traitement, des risques toxiques et l'apparition de résistances), et à l'opposé un retard diagnostic qui se traduit par une morbidité et une mortalité élevées. La connaissance des facteurs de risque et du profil des patients les plus fortement exposés au risque d'infection fongique systémique est l'un des moyens d'appréhender le diagnostic ou du moins un diagnostic de présomption.

Résumé

Titre : Epidémiologie des candidémies et des candidoses invasives en réanimation médicale de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat (Mars 2010- Décembre 2010)

Auteur : SAFAA EL MEDKOURI

Directeur de Thèse : BADREDDINE LMIMOUNI

Mots clé : Candidémie – Réanimation médicale – Hémoculture - Index de colonisation

Introduction : Les candidoses invasives sont responsables d'une importante morbidité chez les patients fragilisés ou immunodéprimés. Leur gravité est liée à la difficulté du diagnostic, ce qui retarde la prise en charge thérapeutique. L'objectif de notre étude est de décrire l'épidémiologie des candidoses invasives dans le service de réanimation avec une analyse descriptive de la distribution des espèces.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective descriptive réalisée au service de réanimation médicale durant une période de 10 mois (1^{er} mars 2010 au 30 décembre 2010). Les patients inclus sont ceux hospitalisés dans ce service ayant dépassé une durée d'hospitalisation de 48h. Pour l'ensemble, des prélèvements de sites périphériques ont été réalisés pour le calcul de l'index de colonisation à l'admission puis en bihebdomadaires jusqu'à la sortie du patient ou son décès. Une hémoculture a été réalisée 3 jours successifs en cas de fièvre. L'identification des espèces isolées est faite avec le milieu chromogène.

Résultats : 73 patients sont inclus, le sexe ratio H/F = 2,31. Les principaux motifs d'hospitalisation étaient les troubles de conscience dans 23,53% des cas, les détresses respiratoires (22,06%) et les chocs septiques (17,65%). Sur les 735 prélèvements réalisés 134 étaient positifs, soit 18,23%. Une hémoculture a été positive dans 3 cas soit 4,1%. Sur l'ensemble des souches isolées, *Candida albicans* représente 29,19%, suivie de *Candida sp* (27,33%), *Candida glabrata* en 3^{ème} position (22,98%). En 4^{ème} rang *Candida tropicalis* (18,64%) et enfin *Candida krusei* dans 1,86% dans cas. Tous nos patients avaient plusieurs facteurs de risque associés, les plus retrouvés sont la sonde urinaire, le cathéter veineux central, l'antibiothérapie à large spectre et la ventilation assistée.

Conclusion : Les facteurs de risque de survenue de candidoses invasives associés à une valeur de l'index de colonisation supérieur à 0,5 dans un service de réanimation constituent un facteur prédictif de candidose systémique. La prise en charge thérapeutique doit être instaurée pour éviter les complications liées à ces infections.

Abstract

Title: Epidemiology of candidemia and invasive candidiasis in medical intensive care in military instruction hospital Mohammed V of Rabat (March 2010 December 2010).

Author: SAFAA EL MEDKOURI

Supervisor: BADREDDINE LMIMOUNI

Keywords: Candidiasis - Medical Intensive Care - Blood culture - Colonization index.

Introduction: The invasive candidiasis are responsible for an important morbidity especially in patients with weakness or immunosuppressed. Their severity is related to the difficulty of diagnosis, delaying the therapeutic management.

Objectives: Describe the epidemiology of invasive candidiasis in the intensive care unit with a descriptive analysis of the distribution of species.

Patients and methods: It is about a prospective descriptive study in medical intensive care unit during a period of 10 months (March 1, 2010 to December 30, 2010). The patients included are hospitalized for a hospital stay more than 48 hours. For all patients specimen from peripheral sites have been made to calculate the index of colonization at admission and then twice weekly until discharge or death. A blood culture was performed in case of fever for 3 successive days. The identification of isolated species is made with the chromogenic medium.

Results: During the study period, 73 patients were included, the sex ratio M/F= 2.31. The main causes of hospitalization were the disorders of consciousness in 23.53% of cases, respiratory distress in 22.06% cases and septic shock in 17.65% of cases. Of the 735 samples taken, 134 were positive (18.23%). A blood culture was positive in 3 cases (4.1%). Of all strains, *Candida albicans* accounts for 29.19%, followed by *Candida sp* (27.33%), *Candida glabrata* is in 3rd position (22.98%), in the 4th place *Candida tropicalis* (18.64%) and finally *Candida krusei* in 1.86% cases. All patients had multiple risk factors, most are found urinary catheter, central venous catheter, broad-spectrum antibiotics and assisted ventilation.

Conclusion: The risk factors for occurrence of invasive candidiasis associated with a value of the colonization index higher than 0.5 in an intensive care unit is predictive of systemic candidiasis. The therapeutic management must be introduced to avoid complications related to these infections.

ملخص

العنوان: وبائيات تعفن الدم بالمبيضات التي تغزو المرضى في مصلحة الإنعاش الطبي بالمستشفى العسكري التعليمي محمد الخامس بالرباط (مارس 2010- دجنبر 2010).

الكاتب: المذكوري صفاء.

المشرف: بدر الدين الميموني

الكلمات الأساسية: المبيضات - الإنعاش - زرع الدم الطبي - مؤشر الإحتلال.

المقدمة: تعتبر عدوى المبيضات عاملا مسؤولا عن كثير من المضاعفات لدى المرضى الذين يعانون من ضعف في المناعة و ترتبط خطورة المرض بصعوبة التشخيص الذي يؤخر العلاج.

الأهداف: تقييم الوضع الوبائي للمرض بمصلحة الإنعاش مع تحليل وصفي لتوزيع الأنواع.

المرضى و المناهج المعتمدة: يتعلق الأمر بدراسة قبلية وصفية بمصلحة الإنعاش الطبي امتدت ل 10 أشهر (من 1 مارس 2010 إلى 30 دجنبر 2010). شملت الدراسة جميع المرضى الراقدين بهذه المصلحة و الذين تزوجت مدة إستشفائهم 48 ساعة. تم أخذ عينات من المواقع الهامشية لجميع المرضى من أجل حساب مؤشر إحتلال في اليوم لأول لدخول المريض، ثم مرتين كل أسبوع إلى حين خروجه أو وفاته.

عملية زرع الدم تمت في الحالات المصحوبة بارتفاع درجة الحرارة لمدة 3 أيام.

حددت أنواع الفطريات المعزولة بواسطة وسط زرع مولد للألوان (milieu chromogène).

النتائج: شملت الدراسة 73 مريضا بنسبة الجنس ذكر/ أنثى = 2.31. من بين الأسباب الرئيسية للإستشفاء الإضطرابا في الوعي بنسبة %23.53، حالات ضيق التنفس بنسبة %22.06 و %17.65 من حالات صدمة التعفن. تم إختبار 735 عينة، كانت إجابية منها 134 أي بنسبة %18.23. تم إختبار 735 عينة، كانت إجابية منها 134 عينة إي بنسبة %18.23. عينات زرع الدم كانت إجابية في 3 حالات أي %4.1. بعد تحديد السلالات المعزولة تبين أن (*candida albicans*) تشكل %29.19 تليها (*candida sp*) بنسبة %27.33، أما (*candida glabrata*) فاحتلت المرتبة الثالثة بنسبة %22.98 متبوعة ب (*candida tropicalis*) بنسبة %18.64 وأخيرا (*candida krusei*) في %1.86 من الحالات. لدى جميع المرضى تم إحصاء عدة عوامل الخطورة تجلت أساسا في استعمال المسبار البولي و القسطرة الوريدية المركزية و كذا التداوي بالمضادات الحيوية واسعة الطيف.

الخاتمة: إن ارتباط عوامل الخطورة للإصابة بداء المبيضات بقيمة مؤشر الإحتلال تفوق 0.5 في وحدة العناية المركزة يوحي بجاهزية الإصابة بالداء، مما يستلزم وضع منهج للعلاج لتفادي المضاعفات التي تصاحب هذه الإلتهابات.

*Références
bibliographiques*

- [1] **Eggimann P, Pittet D.** Candidoses invasives en Réanimation *Schweiz Med Wochenschr* **2000**;130:1525–37.
- [2] **Yera H, Sendid B, François N, Camus D, Poulain D.** Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2001**; 20: 864 -70.
- [3] **Lamagni TL, Evans BG, Shigematsu M, Johnson EM.** Emerging trends in the epidemiology of invasive mycosis in England and Wales (1990- 1999). *Epidemiol Infect* **2001**; 126:397-414.
- [4] **Da Matta DA, De Almeida LP, Machado AM, Azevodo AC, Kusano EJU, Travassos NF, et al.** Antifungal susceptibility of 1000 *Candida* bloodstream isolates to 5 antifungal drugs: results of a multicenter study conducted in Sao Paulo Brazil, 1995-2003. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2007**; 57:399-404.
- [5] **Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ.** Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* **2004**; 64(18):1999-2020.
- [6] **Ifezouane J.** Colonisation ou infection à *Candida* en réanimation médicale à l'HMIMV Résultats préliminaires *Thèse Doctorat en Pharmacie N° 73/2007*.
- [7] **Bouroumiya O.** Expérience du laboratoire de parasitologie mycologie dans le diagnostic et le suivi des candidoses systémiques en réanimation. *Thèse Doctorat en Pharmacie N° 103/2008*.
- [8] **Zouiten L.** Les candidoses invasives en réanimation chirurgicale à l'Hôpital Militaire. *Thèse Doctorat en Pharmacie N° 3/2011*.
- [9] **Abdelatifi R.F.** Incidence des candidémies dans les services de réanimation chirurgicale du CHU de Rabat. *Thèse Doctorat en Pharmacie N° 43/2011*.
- [10] **Bouza E, Munoz P.** Epidemiology of candidemia in intensive care units *International Journal of Antimicrobial Agents* **2008**; 32 Suppl. 2: S87–S91

- [11] **Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, et al.** The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. *Clin Infect Dis* **1999**;29:1164–70.
- [12] **Picazo J.J, Gonzalez-Romo F, Javier Candel F.** Candidemia in the critically ill patient *International Journal of Antimicrobial Agents* **2008**; 32 Suppl. 2: S83–S85
- [13] **Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB.** Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24 179 cases from a prospective nationwide study. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:309-17.
- [14] **Eggimann P, Pittet D** Candidémie et candidoses généralisée. *Encyclopédie Médico- Chirurgicale Anesthésie Réanimation* **2000** 36-983-D-10 (mise à jour 2010)
- [15] **Gauzit R.** Epidémiologie des candidoses invasives en réanimation : dernières données *Réanimation* **2008** ; Hors série 4 :1-3
- [16] **Makni F, Sellami A, trabelsi H, Sellami H, Cheikhrouhou F, Ayadi A.** Evolution de la flore des levures isolées au CHU de Sfax, Tunisie. *Journal de Mycologie Médicale* **2010** ; 20 : 42 – 47
- [17] **Éloy O, Blanc V, Pina P, Gaudart A, Bressolle M.L, Plainvert C, Decousser J.W, Pagon B, Allouch P.Y.** Épidémiologie des fongémies dans les hôpitaux français non universitaires en 2004 : enquête multicentrique ColBVH. *Pathologie Biologie* **2006** ; 54 :523–530.
- [18] **Leroy O, Mira JP, Montravers P, Gangneux JP, Gouin F, Sollet JP, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Régnier B, Lortholary O.,** Candidoses invasives en réanimation : analyse des traitements antifongiques au cours de l'enquête française AmarCand *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **2008** ; 27 :999–1007

- [19] **Davis SL, Vazquez JA, McKinnon PS.** Epidemiology, risk factors, and outcomes of *Candida albicans* versus *non-albicans* candidemia in non neutropenic patients. *Ann Pharmacother* **2007**; 41:568-73.
- [20] **E. Gürçüoğlu, et al.** Nosocomial candidemia in adults: Risk and prognostic factors. *Journal de mycologie médicale* **2010** ; 40 : 269- 278
- [21] **Talarmin JP, Boutoille D, Tattevin P, Dargère S, Weinbreck P, Ansart S, Chennebault JM, Hutin P, Léautez-Nainville S, Gay-Andrieu F, Raffi F.** Épidémiologie des candidémies : étude observationnelle prospective d'un an dans l'Ouest de la France. *Médecine et maladies infectieuses* **2009** ; 39 :877–885
- [22] **Garbino J, Pittet D.** *Candida* infections in the ICU. *Clin Int Care* **1997** ; 8 : 187-200.
- [23] **Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, et al.** National epidemiology of mycoses survey : variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* **1999**; 29: 253-8.
- [24] **Romano F, Ribera G, Giuliano M.** A study of a hospital cluster of systemic candidosis using DNA typing methods. *Epidemiol Infect* **1994** ; 112 : 393-398
- [25] **Reagan DR, Pfaller MA, Hollis RJ, Wenzel RP.** Evidence of nosocomial spread of *Candida albicans* causing bloodstream infection in a neonatal intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1995** ; 21 : 191-194
- [26] **Harbarth S, Pittet D.** Identification and management of infectious outbreaks in the critical care unit. *Curr Opin Crit Care* **1996** ; 2 : 352-360
- [27] **Eggimann P, Garbino J, Pittet D.** Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patient. *Lancet Infect Dis* **2003**; 3: 685-702.

- [28] **Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD.** Practice guidelines for treatment of candidiasis infection Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2000**; 30: 662-78.
- [29] **Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R.** *Candida* colonization and subsequent infection in critically ill surgical patients. *Ann Surg* **1994**; 220: 751-8.
- [30] **Charles PE, Doise JM, Quenot JP.** Medical and surgical patients difference of outcome between Candidemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* **2003**; 29: 2162-9.
- [31] **Charles PE, Dalle F, Aube H.** *Candida* spp. colonisation significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med* **2005**; 31: 393-400.
- [32] **Samonis G, Gikas A, Anaissie EJ, Vrenzos G, Maraki S, Tselentis Y, et al.** Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans. *Antimicrob Agents Chemother* **1993** ; 37 : 51-3.
- [33] **Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP.** Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case- control study. *Arch Intern Med* **1989**; 220: 751-8.
- [34] **Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC.** Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* **1992**; 15: 414-21
- [35] **Nucci M, Anaissie E.** Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia ? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* **2002**; 34: 591-9.
- [36] **Kettani A, Belkhadir ZH, Mosadik A, Faroudy M, Ababou A, Lazreq C, Sbihi A.** Traitement antifongique des candidoses systémiques en réanimation. *Journal de Mycologie Médicale* **2006** ; 16 :16-25

- [37] **Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP.** Hospital acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* **1988**; 148:2642-5.
- [38] **Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K et al.** Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* **2003**; 37:1172-7.
- [39] **Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J.** The role of *Candida* sp isolated from bronchoscopic samples in non-neutropenic patients. *Chest* **1998**; 114: 146-9.
- [40] **El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, de la Bellacasa JP, Gonzalez J, Ramirez J.** Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* **1997**; 156: 583-90.
- [41] **Sawyer RG, Rosenlof LK, Adams RB, May AK, Spengler MD, Pruett TL.** Peritonitis into the 1990s: changing pathogens and changing strategies in the critically ill. *Am Surg* **1992**; 58: 82-7.
- [42] **Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al.** A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med* **1994**; 331: 1325-30.
- [43] **Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P.** Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* **1989**; 2: 1437-40.
- [44] **Harris AD, Castro J, Sheppard DC, Carmeli Y, Samore MH.** Risk factors for nosocomial candiduria due to *Candida glabrata* and *Candida albicans*. *Clin Infect Dis* **1999**; 29: 926-8.

- [45] **Neumann PR, Rakower SR.** The risk of positive cultures for *Candida* in the critically ill patient. *Crit Care Med* **1978**; 6: 73-6.
- [46] **Voss A, de Pauw BE.** High-dose fluconazole therapy in patients with severe fungal infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1999**; 18: 165-74.
- [47] **Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey D, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, et al.** Candiduria : a randomized, double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *Clin Infect Dis* **2000**; 30: 19-24
- [48] **Chabasse D, Guiguen CP, Contet-Audonneau N.** Mycologie Médicale. Paris : Masson **1999**.
- [49] **Dubau B, Triboulet C, Winnock S.** Utilisation pratique de l'index de colonisation. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **2001** ; 20 : 418-20
- [50] **Anane S, Khalfallah F.,** Diagnostic biologique des candidoses systémiques : difficultés et perspectives. *Pathologie Biologie* **2007** ; 55 : 262-276
- [51] **Waller J, Koenig H, Chambet M, Kermer M.** Limites du test de filamentation en sérum pour l'identification de *Candida albicans*. *J Mycol Med* **1991**; 1: 144-5.
- [52] **Fricker-Hidalgo H, Orenga S, Lebeau B, Pelloux H, Brenier Pinchart MP, Ambroise Thomas P, et al.** Evaluation on *Candida* ID, a new chromogenic medium for fungal isolation and preliminary identification of some yeast species. *J Clin Microbiol* **2001**; 39(4): 1647-9.
- [53] **Willigner B, Hillowoth C, Selitich B, Manafi M.** Performance of *Candida* ID, a new chromogenic medium for fungal isolation and preliminary identification of some yeast species *J Clin Microbiol.* **2001**; (36): 3793-5.
- [54] Notice du CandiSelect TM 4

- [55] **Granier F.** Les infections fongiques invasives : épidémiologie et nouvelle thérapeutiques. *Presse Med.* **2000**; 29(37): 2051-6.
- [56] **Freydiere AM, Robert R, Ploton C, Marot-Lebond A, Monerau F, Vandenesch F.** Rapid identification of *Candida glabrata* with a new commercial test, Glabrata RTT. *J Clin Microbiol.* **2003**; 41(8):3861-3.
- [57] **Sendid B, Caillot D, Baccouch-Humbert B, Klingspor L, Grandjean M, Bonnim A, et al.** Contribution of the platelia *Candida* –specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults. *J Clin Microbiol.* **2003**; 41(10): 4551-8.
- [58] **Kondori N, Edebo L, Mattsby-Baltez I.** Circulating β -(1,3)-D-Glucan and immunoglobulin G subclass antibodies to *Candida albicans* cell wall antigens in patients with systemic candidiasis. *Clin Diagn Lab Immunol.* **2004**; 11(2): 344-50.
- [59] **Odabazi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al.** β -D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff, development and performance in patients with acute myelogenous leukemia and nesoplastic syndrome. *Clin Infect Dis* **2004**; 39(2): 199-205.
- [60] **Bretagne S.** Antigènes fongiques en réanimation : tests disponibles et état des lieux. *Réanimation* **2007** ; 16 :232–239.
- [61] **Poulain D.** Physiopathologie et diagnostic des candidoses systémiques. *La lettre de l'infectiologue* **2000** ; 15(5) : 182-90.
- [62] **Ibara A-S, Morin O, Renard B, Millet S, Struillou L, Villers D.** Surveillance mycologique des patients à haut risque de candidose invasive: place de l'antigénémie mannane. *Journal de Mycologie Médicale* **2004**;14:34–42.

- [63] **Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, Bonnin A, Caillot D, Camus D, et al.** Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol* **2002**;51:433-42.
- [64] **Pallavicini F, Izzi I, Pennisi MA, Morace G, Portaccio GG, et al.** Evaluation of the utility of serological tests in the diagnosis of candidemia. *Minerva Anesthesiol* **1999**; 65:637-9.
- [65] **Richardson MD, Kokki MH.** New perspectives in the diagnosis of the systemic fungal infections. *Ann Med* **1999**; 31: 927-33
- [66] **Takesue Y, Kakehashi M, Ohge H, Imamura Y, Murakami Y, Sasaki M et al.** Combined assessment of β -(1-3)-D-glucane and degree of *Candida* colonization before starting empiric therapy for candidiasis in surgical patients. *World J Surg* **2004** ; 28 : 625-30.
- [67] **Hanna S, Blancard A, De la Roziere JC, Dumon J, Manelli JC.** Diagnostic des candidémies par PCR nichée et comparaison avec les hémocultures. *J Mycol Med* **2003**; 13: 61-6.
- [68] **Maaroufi Y, Ahariz N, Husson M, Crokaet F.** Comparaison of different methods of isolation of DNA of commonly encountered *Candida* species and its quantitation by using a real time PCR based assay. *J Clin Microbiol* **2004**; 42(7): 3159-63.
- [69] **Khlif M, Sellami H, Sellami A, Makni F, Cheikhrouhou F, Chelly H, Bouaziz M, Ayadi A.** Detection and identification of *Candida* sp by PCR in candidemia diagnosis. *Journal de Mycologie Médicale* **2007**; 17: 256-260.
- [70] **Rangel-Frausto MS, Houston AK, Bale MJ, Fu C, Wenzel RP.** An experimental model for study of *Candida* survival and transmission in human volunteers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1994** ; 13 : 590-5.

[71] **Eloy O, Blanc V, Mallié M, Decousser JW, Pina P, Allouch PY.** Identification et sensibilité aux antifongiques de deux souches de *Candida* dans 95 hôpitaux français. *Journal de Mycologie Médicale* **2005** ; 17 : 117-126.

[72] **Segal BH, Almyroudis NG, Battiwalla M, Herbrecht R, Perfect JR, Walsh TJ, et al.** Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad-spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* **2007**; 44: 402-9.

[73] **Aldebert D, Anaissie EJ, Bille J et al.** *JDIF Infections fongiques invasives : Résistance, nouvelles modalités thérapeutiques* Editions OPTIMED **2003**.

[74] **Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M.** Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* **2005**; 366: 1435-42.

[75] **Boyd AE, Modi S, Howard SJ, Moore CB, Keevil G, Denning DW.** Adverse reactions to voriconazole. *Clin Infect Dis* **2004**; 39: 1241-4.

[76] **Winston DJ, Maziarz RT, Chandrasekar PH,** Intravenous and oral itraconazole versus intravenous and oral fluconazole for long-term antifungal prophylaxis in allogeneic hematopoietic stem-cell transplant recipients. A multicenter, randomized trial. *Ann Intern Med* **2003**; 138: 705-13.

[77] **Forrest GN, Weeks E, Johnson JK.** Increasing incidence of *Candida parapsilosis* candidemia with caspofungin usage. *J Infect* **2008**; 56: 126-9.

[78] **Lanternier F, Lortholary O.** Anidulafungine : une nouvelle option thérapeutique dans les candidoses systémiques. *Médecine et Maladies Infectieuses* **2010** ; 40 : 440-448.

[79] **Eggiman Ph, Pittet D.** Prophylaxie des candidoses en réanimation. p 104 in *JDIF Infections fongiques invasives : Résistance, nouvelles modalités thérapeutiques* Editions OPTIMED **2003**.

[80] **Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamain Jr.DK, Calandra TF, Edwards Jr.JE et al.** Clinical practice guidelines for the management of candidiasis : 2009 update by the infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2009**; 48: 503-35.

[81] **Todd TC, O'Neal VG, Grady KP, Fallon WFJ, Laneve L, Derousie PJ.** Reduction of secondary mycotic infections in the trauma intensive care with fluconazole. *J Trauma* **1991**; 31: 1722-7.

[82] **Eggimann P, Francioli P, Bille J.** Fluconazole prophylaxis prevents intra abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* **1999**; 27: 1066-72.

[83] **Garbino J, Lew PD, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D.** Prevention of severe *Candida* infections in non-neutropenic, high-risk, critically ill patients. A randomized, double-blind, placebo controlled trial in SDD-treated patients. *Intensive Care Med* **2002**; 28:1708-17.

[84] **Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH.** Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**; 49: 3640-5.

[85] **Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS et al.** Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infec Dis* **2006**; 43: 25-31.

[86] **Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, Kroeger J, Messer SA, Tendolkar S, Diekema DJ.** In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida spp.* to

anidulafungin, caspofungin, and micafungin:six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* **2008**; 46:150-6.

[87] **Buchner T, Fegeler W, Bernhardt H, Brockmeyer N.** Treatment of severe *Candida* infections in high-risk patients in Germany: consensus formed by a panel of interdisciplinary investigators. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2002**; 21: 337-52.

[88] Conférence de consensus commune organisée conjointement par la SFAR, la SPILF et la SRLF. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. *J Mycol Med* **2004** ; 14 : 142-6.

[89] Société française d'anesthésie et de réanimation, Société de pathologie infectieuse de langue française, Société de réanimation de langue française. Conférence de Consensus commune. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. *Ann Fr Anesth Reanim* **2004**:1–118 (n° spécial).

[90] **Lortholary O, Dromer F.** Associations d'antifongiques p 152 in *JDIF Infections fongiques invasives : Résistance, nouvelles modalités thérapeutiques* Editions OPTIMED **2003**.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis
fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes
confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَأَسْأَلُ اللَّهَ الْعَظِيمَ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

أطروحة رقم: 59

سنة : 2011

وبائيات تعفن الدم بالمبيضات التي تغزو المرضى
في مصلحة الإنعاش الطبي بالمستشفى العسكري التعليمي
بالرباط
(مارس 2010 - دجنبر 2010)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : صفاء المذكوري
المزودة في: 30 أبريل 1987 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: المبيضات - الإنعاش الطبي - زرع الدم - مؤشر الإحتلال.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيدة: وفاء الملوكي
أستاذة في علم الطفيليات
السيد: بدر الدين الميموني
أستاذ في علم الطفيليات
السيد: شرفي حيمر
أستاذ في الإنعاش والتخدير
السيد: عبد القادر بلمكي
أستاذ في علم الدم
السيد: جمال لمصاوري
أستاذ مبرز في الكيمياء العلاجية