



ROYAUME DU MAROC  
Université Mohammed V -Rabat  
Faculté de Médecine et de Pharmacie  
RABAT



Année 2022

N° : MS125/2022

**Mémoire de fin d'études**  
Pour l'Obtention du Diplôme National de Spécialité  
en : «**Analyses Biologiques Médicales**»

Intitulé

**CANDIDOSES INVASIVES EN REANIMATION A L'HOPITAL  
MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V DE RABAT**

Présenté par :

**Docteur Mohamed EL-HAOUDI**

Sous la direction du

**Professeur Maryem IKEN**

Session : Septembre 2022

## **REMERCIEMENTS**

Tout d'abord je tiens à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la santé, la volonté, le courage et la patience pour mener à terme ma formation et pourvoir réaliser ce travail.

Je tiens à remercier, très sincèrement, mon maitre et rapporteur de ce travail, professeur IKEN Maryem, pour l'encadrement de qualité, la motivation professionnelle, les conseils et les critiques constructives, les corrections, la gentillesse et la patience ainsi pour le temps consacré pour la réalisation de ce travail. J'ai eu l'honneur et la chance de bénéficier de vos connaissances et compétences, de vos précieux conseils et de votre suivi tout au long de mon parcours. Je vous remercie infiniment.

Mes remerciements vont également à mon maitre et chef de service de Parasitologie-Mycologie de L'HMIMV de Rabat, professeur LMIMOUNI Badre Eddine, mon maitre professeur NAOUI Hafida et à toute l'équipe du laboratoire.

J'adresse également des remerciements à tous les enseignants de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat, qui ont déployé leurs efforts pour assurer une formation aussi complète.

Je remercie ma famille et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail ainsi qu'à la réussite de ce parcours universitaire.

## LISTE DES ABREVIATIONS

**Ac** : Anticorps

**Ag** : Antigène

**BG** : béta glucane

**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice

**CSH** : cellule souche hématopoïétique

**ED** : Examen direct

**ELISA** : Enzyme-Linked Immuno Assay

**H/F** : Homme / Femme

**HMIMV** : Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat

**IC** : Index de colonisation

**IDS**A: Infectious Diseases Society of America

**IFI** : Infections fongiques invasives

**IFICG** : Invasive Fungal Infection Cooperative Group

**ISS** : Injury Severity Score

**L'EORTC** : European Organization for Research and Treatment of Cancer

**LBA**: Lavage broncho-alvéolaire

**LCR** : Liquide céphalo-rachidien

**MALDI-TOF** : Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation/Time Of Flight

**MSG** : Mycoses Study Group

**PCR** : Polymerase Chain Reaction

**Score APACHE II** : Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation Scoring System II

**TNF $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor alpha

**UFC**: Unité Formant Colonie

**VPN** : valeur prédictive négative

**VPP**: valeur prédictive positive

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Répartition des patients inclus selon le service d'hospitalisation.....	7
Figure 2: Répartition des patients inclus selon l'âge.....	8
Figure 3: Répartition des patients inclus selon le motif d'hospitalisation. ....	9
Figure 4: Répartition des patients inclus selon la durée d'hospitalisation.....	12
Figure 5: Résultats de l'examen direct (ED) des écouvillons buccaux, des échantillons urinaires et des hémocultures. ....	13
Figure 6 : Résultats de la culture selon le site du prélèvement. ....	14
Figure 7: Répartition des espèces de <i>Candida</i> selon les sites prélevés. ....	15
Figure 8 : Fréquence des espèces de <i>Candida</i> dans l'ensemble des sites prélevés. ....	15
Figure 9 : Critères diagnostiques des infections fongiques invasives EORTC 2008.....	20
Figure 10: Physiopathologie des candidoses invasives.....	24
Figure 11 : (A) : Test de blastèse, (B) : test de chlamydosporulation.....	30
Figure 12 : Détection des anticorps anti- <i>Candida</i> par immunofluorescence indirecte .....	35
Figure 13 : Algorithme pour le traitement d'une candidose invasive.....	39

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition des patients selon les pathologies sous-jacentes. ....	10
Tableau 2 : Répartition des patients en fonction des facteurs de risque. ....	11
Tableau 3: Répartition des malades selon la valeur de l'index de colonisation. ....	16
Tableau 4 : Classification des infections fongiques invasives selon l'EORTC 2008 .....	19
Tableau 5 : Les principaux facteurs de risque associés au développement de candidoses invasives. ....	22
Tableau 6 : Formes cliniques d'une candidose invasive.....	26
Tableau 7: Modalités des prélèvements .....	27
Tableau 8 : Caractéristiques des différentes galeries biochimiques commercialisées. ....	31
Tableau 9 : Comparaison entre les méthodes d'étude du profil de sensibilité aux antifongiques .....	32
Tableau 10 : Interprétation des concentrations minimales inhibitrices pour les tests de sensibilité à la dilution en bouillon in vitro de <i>Candida</i> spp. après 24 h d'incubation.....	33
Tableau 11 : Principaux scores prédictifs .....	37
Tableau 12 : Méthodes du diagnostic rapide d'une candidose invasive. ....	37
Tableau 13 : Spectre d'activité des antifongiques systémiques disponibles .....	40
Tableau 14 : Age moyen et sexe-ratio H/F rapportés dans différentes études. ....	43
Tableau 15 : Les principaux motifs d'hospitalisation en réanimation.....	44
Tableau 16 : Les principaux facteurs de risque rapportés par différentes études. ....	46
Tableau 17 : : Fréquence (%) des espèces de <i>Candida</i> isolées dans les sites périphériques selon différentes études. ....	47
Tableau 18 : Fréquence (%) des espèces de <i>Candida</i> identifiées au cours des candidémies. ....	49

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET METHODES .....</b>	<b>2</b>
I. PERIODE ET TYPE D'ETUDE.....	3
II. CRITERES D'INCLUSION .....	3
III. RECUEIL DE DONNEES .....	3
IV. ETUDE MYCOLOGIQUE.....	3
1. Type de prélèvements et conditions de transport.....	3
2. Ecouvillons .....	4
3. Fongicures.....	4
<b>RESULTATS .....</b>	<b>6</b>
I. RESULTATS DESCRIPTIFS.....	7
1. Patients et prélèvements.....	7
2. Sexe ratio-Age .....	8
3. Motif d'hospitalisation.....	9
4. Pathologies sous-jacentes.....	10
5. Facteurs de risque .....	11
6. Durée d'hospitalisation .....	12
II. RESULTATS MYCOLOGIQUES .....	12
1. Examen direct .....	12
2. Culture.....	13
3. Identification des espèces .....	14

4. Index de colonisation .....	16
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>17</b>
I. RAPPEL THEORIQUE .....	18
1. Définitions.....	18
2. Epidémiologie .....	21
3. Pathogénie de la candidose invasive.....	23
4. Facteurs de virulence .....	24
5. Manifestations cliniques .....	25
6. Diagnostic biologique .....	27
7. Traitement .....	38
8. Prophylaxie .....	40
II. DISCUSSION DES RESULTATS .....	42
1. Age et sexe .....	42
2. Motif d'hospitalisation.....	43
3. Pathologies sous-jacentes.....	45
4. Facteurs de risque .....	45
5. Répartition des espèces .....	47
6. Intérêt de l'index de colonisation.....	50
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>51</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>53</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>57</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>60</b>

# **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

Les candidoses invasives sont des infections fongiques invasives causées par des levures du genre *Candida*. Elles regroupent les candidémies (isolement de *Candida spp.* à partir d'hémocultures) et les candidoses profondes (présence de *Candida spp.* dans des sites stériles tels que les cavités pleurale et péritonéale) avec ou sans candidémie secondaire [1].

En unités de soins intensifs, la candidose invasive représente entre 70 et 90 % des infections fongiques [2]. Des estimations mondiales récentes font état de 750 000 cas de candidose invasive par an et de plus de 50 000 décès [3]. La candidémie est associée à une mortalité attribuable de 15 à 40 % chez les adultes et le coût d'hospitalisation pour chaque épisode est d'environ 40 000 dollar [1].

De plus, les grands progrès de la médecine de réanimation avec un nombre toujours croissant d'interventions invasives, l'utilisation généralisée d'antibiotiques à large spectre, les traitements immunosuppresseurs de plus en plus agressifs, l'augmentation de la survie et de l'incidence des patients âgés admis en réanimation, ont contribué à l'augmentation des cas de candidoses invasives. Cela représente donc un problème sérieux pour les unités de soins intensifs, associé à un impact significatif sur la morbidité, la durée de séjour, la mortalité et les coûts des soins de santé [2]. Ce travail vise à :

- Décrire les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients prédisposés au développement d'une candidose invasive.
- Rapporter le rôle du Laboratoire de Parasitologie-Mycologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat dans le diagnostic d'une candidose invasive.

# **PATIENTS ET METHODES**

## **I. PERIODE ET TYPE D'ETUDE**

Il s'agit d'une étude prospective, descriptive et analytique, réalisée au sein du Laboratoire de Parasitologie-Mycologie en collaboration avec les services de réanimation chirurgicale et médicale de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat (HMIMV). La durée de notre étude était de 4 mois allant du 1<sup>er</sup> Juin jusqu'au le 30 Septembre 2021.

Les données des patients, collectées à l'aide de la fiche d'exploitation, ont fait l'objet d'une saisie informatique sur Microsoft Excel 2016 pour l'analyse statistique.

## **II. CRITERES D'INCLUSION**

Notre étude inclus tous les patients hospitalisés dans les services de réanimation chirurgicale et médicale de l'HMIMV de Rabat, ayant un facteur de risque prédisposant à une candidose invasive

## **III. RECUEIL DE DONNEES**

Les données cliniques et épidémiologiques ont été collectées prospectivement pour l'ensemble des patients screenés, en temps réel, en utilisant la fiche d'exploitation (ANNEXE1).

## **IV. ETUDE MYCOLOGIQUE**

### **1. Type de prélèvements et conditions de transport**

Les prélèvements ont été réalisés au niveau des service d'hospitalisation avant d'être acheminés au Laboratoire de Parasitologie-Mycologie. Deux types de prélèvements ont été effectués :

**Ecouvillons :** Prélèvements à l'aide des écouvillons stériles d'au moins cinq sites distincts (nasal, auriculaire, buccal, anal, rectal et vulvovaginal) et un prélèvement urinaire sur un flacon stérile.

Le calcul de l'index de colonisation a été fait de la manière suivante :

<b>Index de colonisation de Pittet = nombre de sites colonisés / nombre de sites prélevés</b>
---

**Fongicultures :** 10 ml de sang veineux recueilli sur milieu spécifique à la recherche de *Candida* : MYCOSIS-IC/F.

Le transport des prélèvements vers le laboratoire se fait dans l'heure qui suit le prélèvement dans des sacs isothermes.

## **2. Ecouvillons**

Une fois les prélèvements effectués et acheminés vers le laboratoire, on procède à une vérification de la conformité et ensuite un enregistrement sur le SIL.

Les écouvillons secs et/ou imbibés d'eau physiologique stérile, sontensemencés sur les milieux Sabouraud-Chloramphénicol et Sabouraud-Actidione, puis incubés à 37 °C pendant 24 à 48 heure.

En cas de culture positive, l'identification fait appel aux galeries biochimiques API 20C et au système VITEK®-2 compact.

## **3. Fongicultures**

Une fois le prélèvement effectué et acheminé vers le laboratoire, le flacon d'hémoculture est incubé à 37 °C dans l'automate Bactec® 9050 qui mesure les variations des émissions de CO<sub>2</sub> fluorescent pour détecter la croissance de levures. Une incubation de 7 jours suffit, au-delà de ce délai, les résultats sont rendus négatifs.

Le milieu de résine Bactec neutralise efficacement les antibiotiques : Pénicillines, céphalosporines et vancomycine.

Le flacon est détecté positif si la production de CO<sub>2</sub> augmente de façon exponentielle au cours du temps.

En cas de positivité de l'hémoculture, un examen à l'état frais entre lame et lamelle est effectué. La mise en culture par repiquage est faite sur les milieux Sabouraud-Chloramphénicol et Sabouraud-Actidione et incubé à 37 °C pendant 24 à 48 heure. L'identification est basée sur les galeries biochimiques API 20C et le système VITEK®-2 compact.

L'étude de la sensibilité aux antifongiques (fluconazole, SFC, voriconazole, amphotéricine B, micafungine, caspofungine) est réalisée par le système VITEK<sup>®</sup>-2 compact. Si besoin, l'E-test pour détermination de la CMI (Concentration Minimale Inhibitrice).

# **RESULTATS**

## I. RESULTATS DESCRIPTIFS

### 1. Patients et prélèvements

Durant la période d'étude, nous avons inclus 40 patients : 38 patients (95%) au niveau du service de la réanimation chirurgicale et 2 (5%) patients au niveau du service de la réanimation médicale (figure 1).

Durant la période d'étude, nous avons reçu 213 prélèvements dont 8 hémocultures fongiques.

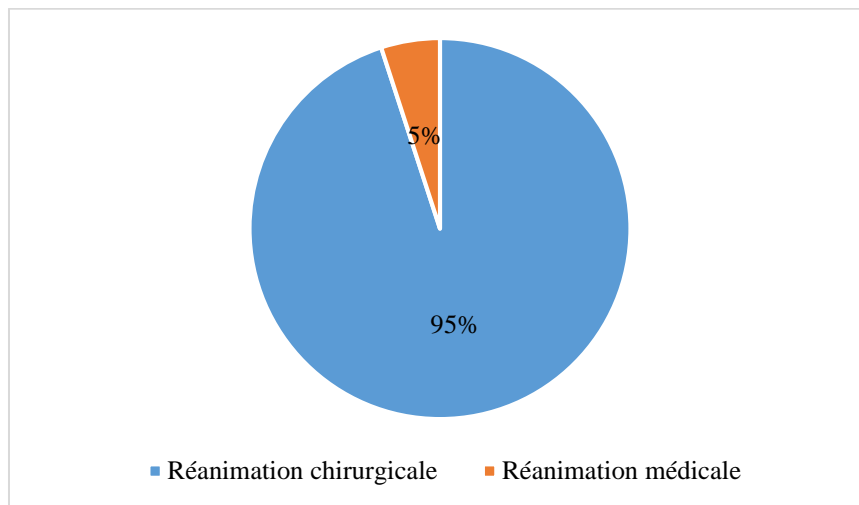


Figure 1: Répartition des patients inclus selon le service d'hospitalisation.

## 2. Sexe ratio-Age

La population d'étude est constituée de 27 hommes (67 %) et 13 femmes (33 %), soit un sexe-ratio H/F de 2.1.

Les patients avaient un âge compris entre 16 et 98 ans avec une moyenne d'âge à 63 ans.

La figure 2 montre la répartition des patients en fonction des tranches d'âge, par ordre croissant :

- 15 à 40 ans : 6 cas, soit 15 % des cas
- 41 à 65 ans : 12 cas, soit 30 % des cas
- > 65 ans : 22 cas, soit 55 % des cas

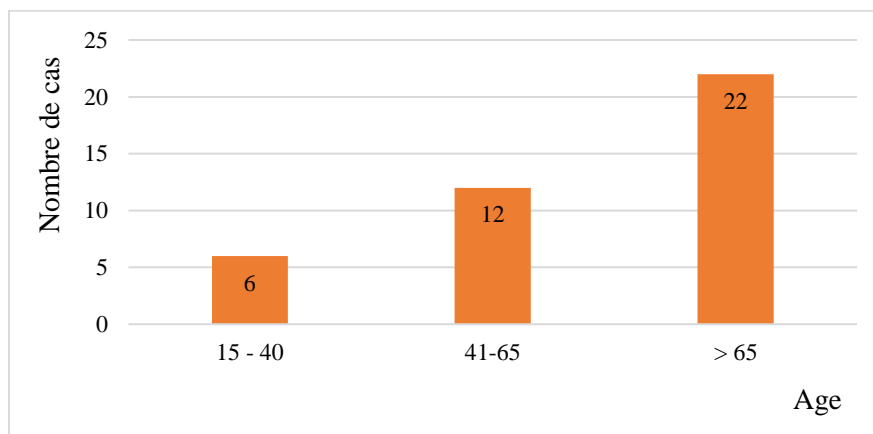


Figure 2: Répartition des patients inclus selon l'âge.

### 3. Motif d'hospitalisation

Les motifs d'hospitalisation les plus fréquents chez les patients inclus sont : le choc septique, les pneumopathies, les complications post-opératoires, et l'embolie pulmonaire, avec plus de 50% des hospitalisations aux services.

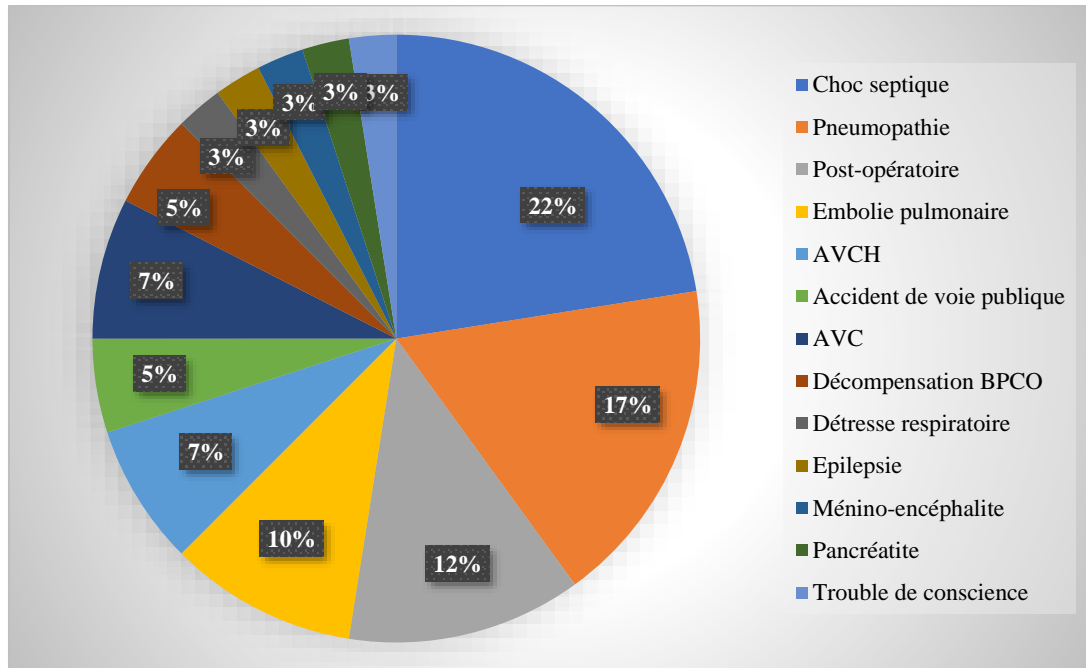


Figure 3: Répartition des patients inclus selon le motif d'hospitalisation.

#### 4. Pathologies sous-jacentes

Dans notre série, la présence d'une ou plusieurs pathologies sous-jacentes est rapportée chez les patients inclus :

Tableau 1 : Répartition des patients selon les pathologies sous-jacentes.

<b>Pathologies sous-jacentes</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>
Diabète	12	30
Cardiopathies	9	22,5
Hypertension artérielle	8	20
Immunodépression (VIH, chimiothérapie)	3	7,5
Insuffisance rénale	3	7,5
Démence	2	5
Dyslipidémie	2	5
Tumeurs solides	2	5
Rhumatisme articulaire aigu	1	2,5
Transplantation	1	2,5
Maladie de Parkinson	1	2,5
Épilepsie	1	2,5
Instabilité hémodynamique	1	2,5
pancréatite	1	2,5
Convulsion	1	2,5
Asthme	1	2,5

## 5. Facteurs de risque

Les patients de notre série avaient au moins un facteur de risque prédisposant à des candidoses invasives. Sur les 40 patients, 28 avaient une sonde urinaire (70 %), 27 avaient un cathéter (67.5 %) et 22 étaient sous ventilation mécanique (55 %).

Tableau 2 : Répartition des patients en fonction des facteurs de risque.

<b>Facteur de risque</b>	<b>Effectif</b>	<b>%</b>
Sonde urinaire	28	70
Cathéter	27	67,5
Ventilation	22	55
Age > 65 ans	22	55
Colonisation préalable ( IC $\geq$ 0.5 )	15	37,5
Antibiothérapie à large spectre	15	37,5
Corticothérapie au long cours	13	32,5
Diabète	12	30
Nutrition parentérale	8	20
Trachéotomie	8	20
Immunosupresseurs	5	12,5
Neutropénie	4	10
Insuffisance rénale	3	7,5
Tumeurs solides	2	5
Hémodialyse	2	5

## 6. Durée d'hospitalisation

Le séjour des patients dans les services de réanimation était variable entre 2 et 30 jours avec une moyenne de 10.65 jours. 70 % des patients avaient un séjour supérieur à 7 jours.

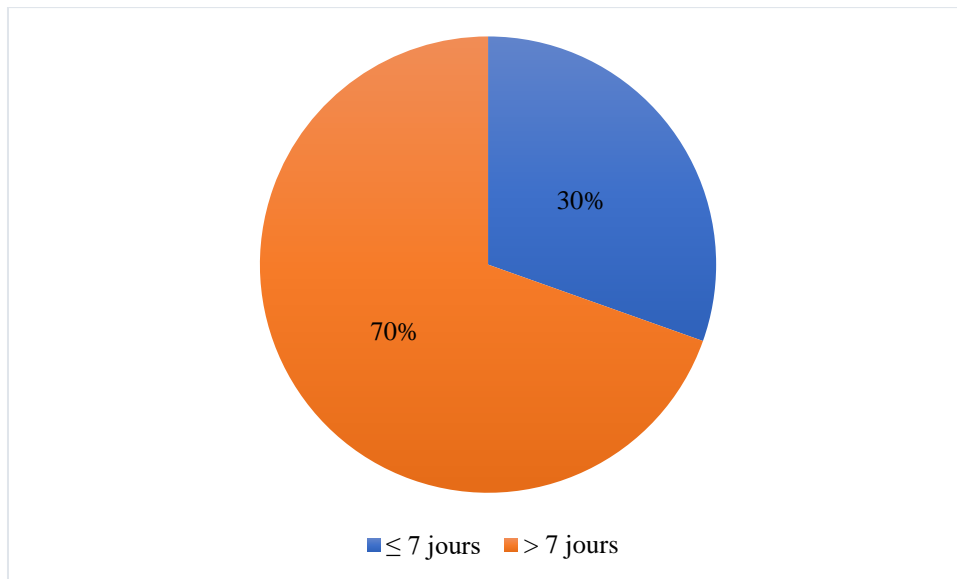


Figure 4: Répartition des patients inclus selon la durée d'hospitalisation.

## II. RESULTATS MYCOLOGIQUES

### 1. Examen direct

Sur les 40 écouvillons buccaux, 16 ont montré la présence de levures du genre *Candida* (40 %).

Sur les 40 échantillons urinaires, 11 ont révélé la présence des levures du genre *Candida* (27.5 %).

Sur les 8 hémocultures, 2 ont été détectées positives par le Bactec<sup>®</sup> 9050 (25%). L'examen direct a révélé la présence de levures du genre *Candida* dans les deux hémocultures.

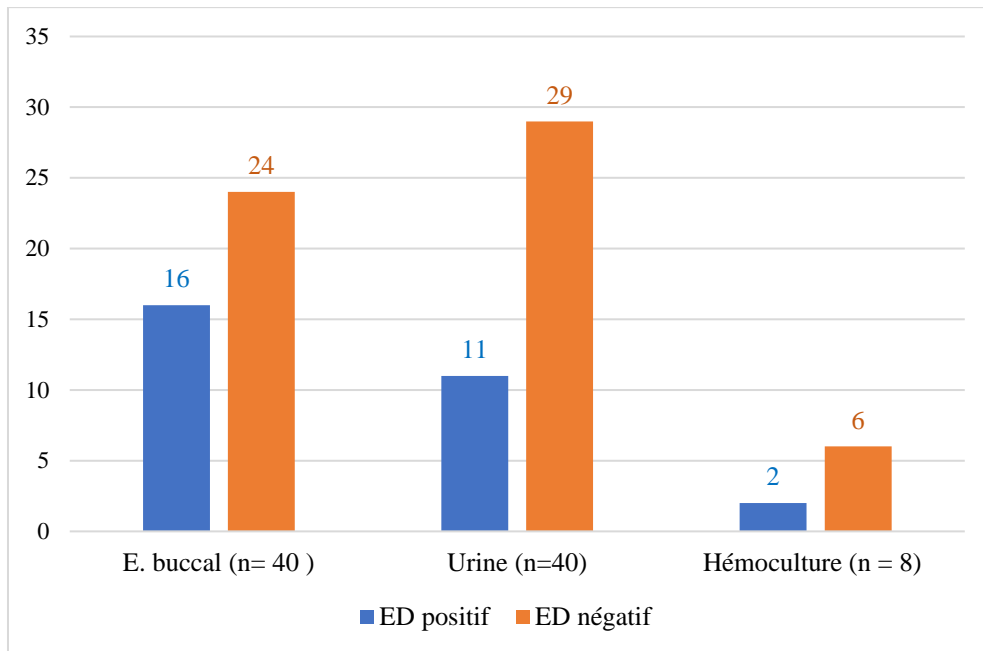


Figure 5: Résultats de l'examen direct (ED) des écouvillons buccaux, des échantillons urinaires et des hémocultures.

## 2. Culture

Durant la période d'étude, nous avons reçu 213 prélèvements dont 8 hémocultures, 73 ont montré la présence de levures du genre *Candida* (34.27%).

Les sites périphériques les plus colonisés étaient :

- La muqueuse vaginale avec 5 cultures positives sur 5 prélèvements reçus.
- La muqueuse buccale avec 23 cultures positives sur 40 prélèvements reçus.
- La muqueuse anale avec 14 culture positives sur 40 prélèvements reçus.

Pour les hémocultures, la culture était positive dans 2 cultures parmi 8, soit 25%.

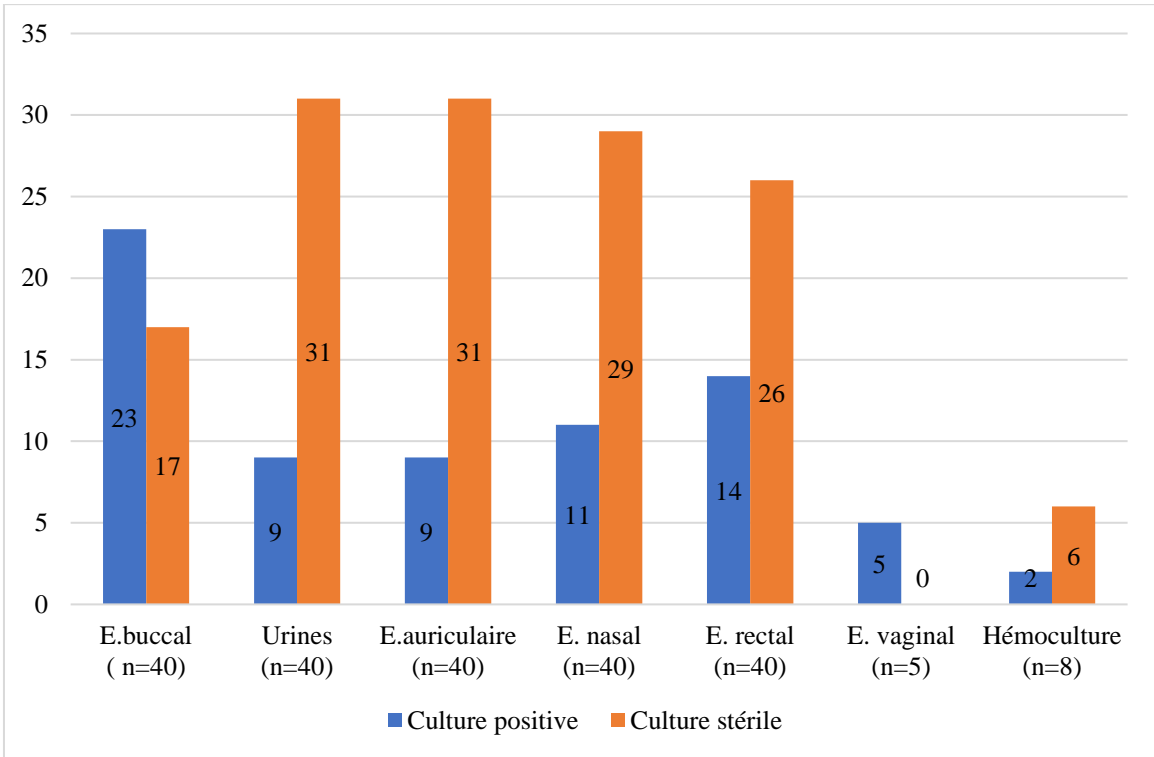


Figure 6 : Résultats de la culture selon le site du prélèvement.

E = écouvillon

n= nombre de prélèvement

### 3. Identification des espèces

#### a. Sites périphériques

L'identification des espèces de *Candida* a été réalisée par le test de filamentation, la galerie API 20C et l'automate VITEK<sup>®</sup>-2 compact. Au total, 71 sites parmi 211 ont été colonisés par des levures du genre *Candida*.

Dans l'ensemble des sites périphériques, *Candida albicans* et *Candida glabrata* représentent 2/3 de la totalité des espèces isolées : *Candida albicans* dans 31 sites (44%) et *Candida glabrata* dans 16 sites (22.54%).

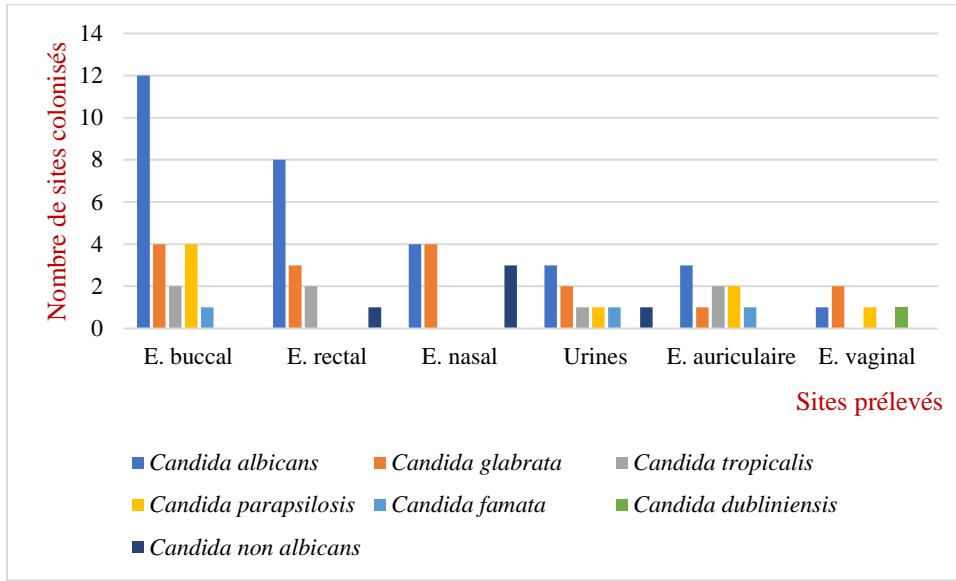


Figure 7: Répartition des espèces de *Candida* selon les sites prélevés.

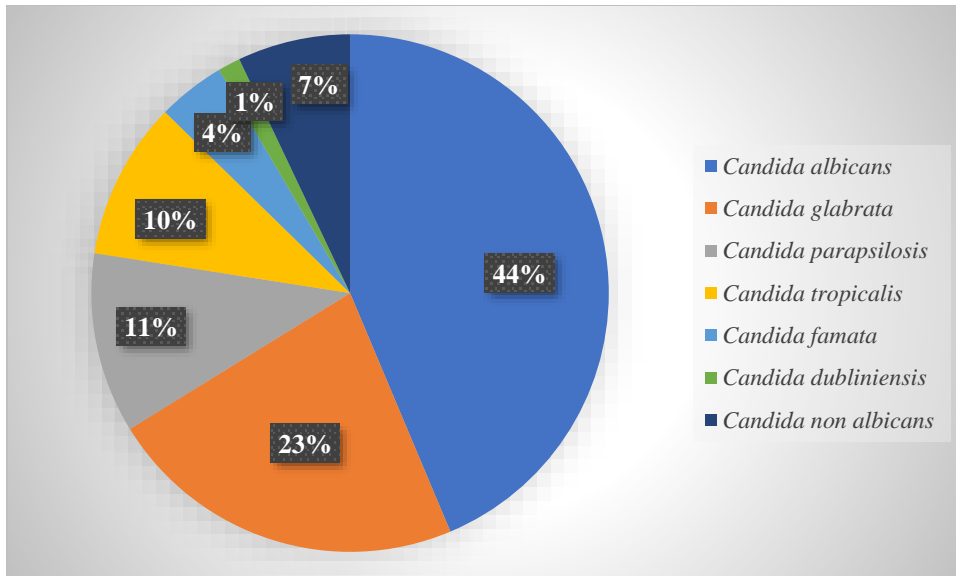


Figure 8 : Fréquence des espèces de *Candida* dans l'ensemble des sites prélevés.

## b. Hémoculture

L'identification est faite par la mise en culture sur milieu Sabouraud. Les isolats sont ensuite manipulés sur le système VITEK®-2 compact. Ainsi, 2 patients ont une hémoculture positive :

- Une hémoculture positive à *Candida glabrata*
- Une hémoculture positive *Candida tropicalis*

## 4. Index de colonisation

Au total, 40 index de colonisation (IC) ont été effectués. En fonction de la valeur de l'IC, les malades ont été répartis comme suit :

- 13 patients non colonisés (IC = 0), soit 32.5 % des cas
- 12 patients faiblement colonisés (IC < 0.5), soit 30 % des cas
- 15 patients fortement colonisés (IC ≥ 0.5), soit 37.5 % des cas

Tableau 3: Répartition des malades selon la valeur de l'index de colonisation.

Nombre de malades	Index de colonisation
13	0
12	< 0.5
15	≥ 0.5

# **DISCUSSION**

## I. RAPPEL THEORIQUE

### 1. Définitions

Les candidoses invasives sont des infections fongiques invasives causées par les levures du genre *Candida*. Plus de 200 espèces de *Candida* ont été identifiées dont 20 sont impliquées dans le processus pathologique. Ils sont responsables de 80% des infections fongiques. Les candidoses invasives sont des infections opportunistes favorisées par une immunosuppression souvent acquise. La population à risque comprend les patients immunodéprimés ainsi que les patients immunocompétents [4].

Les candidoses invasives regroupent les candidémies isolées et les candidoses disséminées aux organes profonds associées ou non à une candidémie. On distingue différentes formes de candidoses invasives :

- **Les candidémies** : une hémoculture positive affirme le diagnostic, avec ou sans localisation endocardique.
- **Les candidoses disséminées aiguës** : situation où une levure du genre *Candida* a été identifiée dans au moins deux viscères non contigus impliquant une dissémination hématogène, avec ou sans localisation endocardique
- **Les formes monoviscérales** : un seul organe est touché
- **La candidose hépatosplénique ou candidose disséminée chronique** est une forme particulière de candidose systémique évoluant sur le mode chronique ; elle se retrouve essentiellement chez les patients ayant une neutropénie sévère [5].

L'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), l'IFICG (Invasive Fungal Infection Cooperative Group) et le MSG (Mycooses Study Group) ont établi un consensus en 2002, révisé en 2008, afin de standardiser les définitions des infections fongiques invasives (IFI). Trois niveaux de probabilité ont été proposés : IFI prouvée, IFI probable et IFI possible. La classification EORTC concerne uniquement les patients immunodéprimés atteints de cancer et receveur de cellules souches hématopoïétiques. Sachant que la catégorie prouvée concerne tous les patients même les non immunodéprimés.

Pour les candidémies, les critères cliniques ne sont pas requis pour la catégorie probable. Il n'existe aucune définition pour la catégorie «candidémie possible» [4, 6].

Tableau 4 : Classification des infections fongiques invasives selon l'EORTC 2008 [4, 6].

Catégorie	Critères
<b>IFI « prouvée »</b>	<p><b>Critères pour champignons filamenteux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Soit présence d'hyphes à l'examen histologique, cytologique ou à l'examen direct microscopique de prélèvement obtenu par ponction ou biopsie, avec des signes de lésions tissulaires (microscopiques ou radiologiques)</li> <li>- Soit culture positive d'un échantillon provenant d'un site normalement stérile avec des signes cliniques et radiologiques compatibles avec une infection (hormis les prélèvements urinaires, des cavités sinusiennes et les sécrétions du liquide broncho-alvéolaire)</li> <li>- Soit développement de champignons filamenteux à l'hémoculture en association avec des signes et symptômes cliniques compatibles avec une infection.</li> </ul> <p><b>Critères pour les levures</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Soit présence de levures à l'examen histologique, cytologique ou à l'examen direct microscopique de prélèvements obtenus par ponction ou biopsie (hormis les muqueuses)</li> <li>- Soit culture positive d'un échantillon provenant d'un site normalement stérile avec des signes cliniques et radiologiques compatibles avec une infection (hormis les prélèvements urinaires, sinusiens et des muqueuses)</li> <li>- Soit présence de levures à l'hémoculture</li> <li>- Cas de la cryptococcose disséminée : mise en évidence d'antigène pour le genre <i>Cryptococcus</i> dans le LCR.</li> </ul>
<b>IFI « probable »</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence d'au moins un critère hôte <b>ET</b> un critère microbiologique <b>ET</b> un critère clinique</li> </ul>
<b>IFI « possible »</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence d'au moins un critère lié à l'hôte <b>ET</b> un critère clinique majeur (ou 2 critères cliniques mineurs) évoquant une mycose invasive.</li> <li>- Pas de critère microbiologique</li> </ul>

#### Critère d'hôte :

- Neutropénie < 500/mm<sup>3</sup> pendant plus de 10 jours ;
- Allogreffes de CSH ;
- Corticoïdes >0,3 mg/kg/jour pendant plus de 3 semaines ;
- Autres immunosuppresseurs cellulaires T dans les 90 jours avant (ciclosporine, anti TNF $\alpha$ , Ac monoclonal, analogue nucléosidique) ;
- Déficit immunitaire constitutionnel.

#### Critère clinique :

- Infection pulmonaire = un des trois signes suivants au scanner :
  - lésion dense, bien limitée, avec ou sans halo ;
  - croissant gazeux ;
  - cavité.
- Trachéobronchite = un des signes suivants vu en fibroscopie bronchique :
  - ulcération, nodule, pseudomembrane, plaque ou escarre.
- Sinusite = imagerie de sinusite + un des trois signes suivants :
  - Douleur aigue localisée ;
  - Ulcération nasale avec escarre ;
  - Extension du sinus para-nasal au-delà des limites osseuses, dont l'orbite.
- Infection du système nerveux central = un des deux signes suivants :
  - Lésion focale à l'imagerie ;
  - Prise de contraste méningée à l'IRM ou au scanner.
- Candidose disséminée (dont hépato-splénique)
  - un de ces deux signes survenant dans les suites d'une candidémie dans les 15 jours : micro abcès hépatiques +/- spléniques, exsudats rétinien.

#### Critère mycologique :

- Détection directe (cytologie, examen direct microscopique, culture) : présence d'un champignon filamenteux dans les crachats, le LBA, une biopsie de la muqueuse des VAS, une aspiration sinusienne.
- Détection indirecte :
  - *Aspergillus* : Ag galactomannane dans sérum, plasma, LBA, LCR ;
  - Mycoses invasives (hors zygomycoses et cryptococcoses) : BG sérique.
- Pas de place en routine pour :
  - Ac/Ag Candida ;
  - PCR.

Figure 9 : Critères diagnostiques des infections fongiques invasives EORTC 2008 [4, 6].

CSH : Cellule souche hématopoïétique

LBA : Lavage broncho-alvéolaire

LCR : Liquide céphalo-rachidien

BG : Béta glucane

## 2. Épidémiologie

Des estimations mondiales récentes font état de 750 000 cas de candidose invasive par an et de plus de 50 000 décès [3]. Dans le cadre d'une vaste enquête incluant les données de 22 hôpitaux des États-Unis, parmi 3 374 épisodes d'infections fongiques invasives, 1 862 cas de candidose invasive ont été identifiés. Une incidence de 15 cas/100 000 patients-années a été calculée [7].

Au cours des dernières décennies, un taux croissant de candidoses nosocomiales a été signalé dans le monde entier. La candidose figure parmi les quatre premières causes d'infection du sang aux États-Unis. Une récente étude multicentrique de prévalence ponctuelle a identifié *Candida spp.* comme l'agent pathogène le plus fréquent des infections du sang nosocomiales [8].

La plupart des cas surviennent dans l'unité de soins intensifs, où l'incidence est généralement 10 fois plus élevée que dans les autres services. La candidose invasive est une conséquence du progrès médical. Plusieurs facteurs de risque y sont associés : l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, le taux de survie plus élevé des nouveau-nés prématurés, le séjour prolongé en unité de soins intensifs, les immunosuppresseurs, la chimiothérapie, les procédures invasives, l'utilisation de dispositifs médicaux intravasculaires, l'augmentation des transplantations et les pathologies chroniques chez les personnes âgées [9]. Lorsque deux ou plusieurs de ces facteurs de risque sont présents, la probabilité d'infection augmente de manière exponentielle. Cela a incité le développement de la stratification du risque ou des règles de prédiction pour identifier les patients pour un diagnostic précoce et un traitement plus efficace [1].

Au moins 17 espèces de *Candida* sont à l'origine de maladies humaines, mais plus de 95 % des maladies invasives sont causées par cinq agents pathogènes : *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, et *Candida krusei*. *Candida albicans* reste l'agent étiologique le plus fréquent, mais des taux croissants d'espèces non albicans ont été notés dans le monde entier, très probablement liés à une augmentation de l'utilisation des antifongiques azolés [10]. Ces espèces sont susceptibles de provoquer des épidémies et de présenter une sensibilité réduite au fluconazole [1].

Tableau 5 : Les principaux facteurs de risque associés au développement de candidoses invasives [11].

Facteurs de risque majeurs	Facteurs de risque mineurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Colonisation de multiples sites corporels</li> <li>- Antibiothérapie à large spectre et prolongée</li> <li>- Immunosuppresseurs</li> <li>- Neutropénie (&lt; 500·/ mm<sup>3</sup>)</li> <li>- Brûlures étendues (&gt; 50 % de la surface corporelle)</li> <li>- Lésion du tractus digestif (perforation digestive)</li> <li>- Chirurgie digestive majeure</li> <li>- Chirurgie des voies urinaires en présence de candidurie (endoprothèse)</li> <li>- Traumatisme majeur (ISS &gt; 20)</li> <li>- Nutrition parentérale</li> <li>- Hémodialyse</li> <li>- Score APACHE II &gt; 20</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âges extrêmes (prématuré, sujet âgé)</li> <li>- Diabète</li> <li>- Insuffisance rénale</li> <li>- Chirurgie récente (digestive ou urologique)</li> <li>- Sondage urinaire</li> <li>- Multiples accès intravasculaires</li> <li>- Séjour prolongé en réanimation (&gt; 7 jours)</li> <li>- Transfusions multiples</li> <li>- Candidurie &gt; 10<sup>5</sup> UFC/ml</li> </ul>

**ISS** (Injury Severity Score) : score médical établi pour évaluer la gravité des traumatismes.

**Score APACHE II** (Acute Physiologic Assessment and Chronic Health Evaluation Scoring System II) : système de classification de la gravité appliqué dans les 24 heures suivant l'admission d'un patient dans une unité de soins intensifs.

Il existe d'importantes variations géographiques et démographiques dans les candidoses invasives. *Candida albicans* reste l'espèce dominante en Europe. Dans une étude de cohorte paneuropéenne sur les candidoses invasives, *Candida albicans* représente 57 % des cas, suivi de *Candida glabrata* et *Candida parapsilosis* [12]. En Inde, *Candida tropicalis* est la cause la plus fréquente de candidémie en unités de soins intensifs [13], tandis que *Candida albicans* et *Candida parapsilosis* prédominent en Amérique latine [14]. Aux États-Unis, la

proportion de cas *non albicans* est plus élevée (environ deux tiers), avec une incidence croissante de *Candida glabrata* [15].

Des cas de *Candida glabrata* résistant aux échinocandines sont signalés, alors que la prévalence européenne semble faible (< 1 %) [16]. Des études américaines font état d'une prévalence de 6 à 12% [17-19], avec une résistance croisée aux azolés dans jusqu'à un tiers des isolats [20]. Cette situation est préoccupante étant donné que les échinocandines sont recommandées comme traitement de première intention des candidoses invasives et que les azolés sont les antifongiques les plus utilisés dans le monde. De plus, l'émergence de *Candida auris* multirésistant a provoqué des épidémies dans les unités de soins intensifs du monde entier [21]. Il s'agit de la troisième cause de candidémie en Afrique du Sud, 88 % des cas étant associés à des séjours en unités de soins intensifs[22]. *Candida auris* est généralement résistant au fluconazole, avec une sensibilité variable à l'amphotéricine B et à l'échinocandine [23].

### **3. Pathogénie de la candidose invasive**

Les infections invasives résultent d'une charge fongique accrue, d'une perturbation de la peau et des muqueuses permettant la translocation intestinale ou l'accès à la circulation sanguine, et d'une altération des défenses de l'hôte. L'utilisation d'antibiotiques à large spectre modifie la flore bactérienne commensale, ce qui entraîne une prolifération des levures du genre *Candida* dans les muqueuses et le tractus gastro-intestinal. Les isolats exogènes de *Candida* colonisent la peau et adhèrent pour former des biofilms dans les surfaces corporelles et les dispositifs médicaux tels que les dispositifs intraveineux ou les cathéters urinaires. Les mucosités induites par les traumatismes ou la chimiothérapie contribuent aux maladies invasives. Après la translocation initiale, les espèces de *Candida* peuvent provoquer une candidémie, une infection profonde ou une maladie localisée. Après une candidémie initiale, des foyers d'infection métastatiques s'établissent dans les poumons, le foie, la rate, les reins, les os ou les yeux, chacun pouvant entraîner une candidémie secondaire. De même, les infections urinaires à *Candida* avec pyélonéphrite ascendante peuvent entraîner une candidémie. La candidurie et la candidémie concomitantes se produisent dans 6,2 % de tous les cas de candidémie [1].

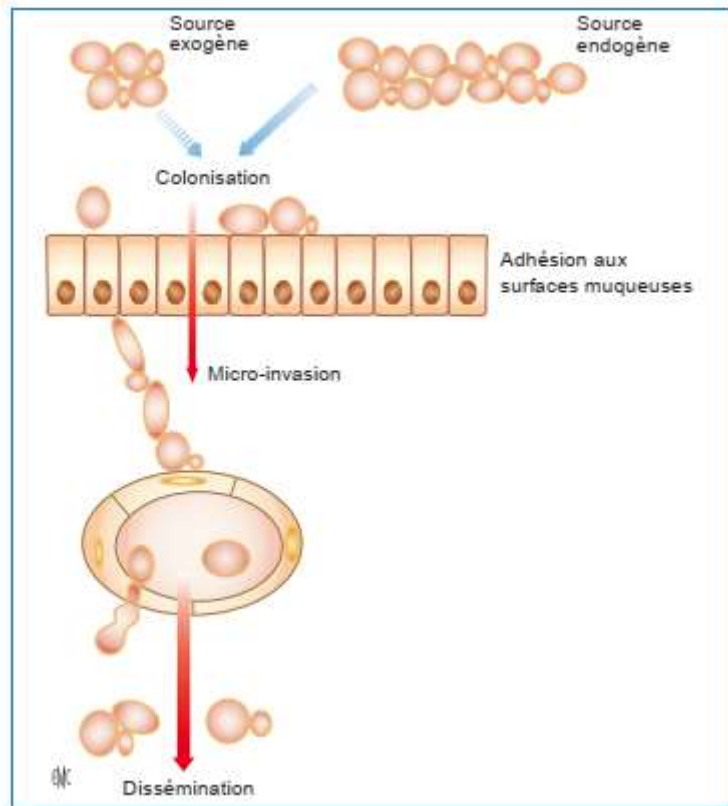


Figure 10: Physiopathologie des candidoses invasives [11]

#### 4. Facteurs de virulence

Plusieurs caractéristiques de virulence de *Candida* font partie intégrante de sa capacité à provoquer des infections opportunistes et représentent des cibles prometteuses pour le développement de vaccins et de médicaments antifongiques.

- **Dimorphisme** : *Candida albicans* est un champignon dimorphe capable d'exister à la fois sous forme de levure et sous forme filamenteuse (hyphe ou pseudohyphe). Des expériences sur des souris ont démontré que le fait de restreindre *Candida albicans* à l'état non filamenteux réduit largement sa virulence, peut-être en réduisant sa capacité à résister à la phagocytose. Le test de filamentation exploite le dimorphisme de *Candida albicans*.
- **Sécrétion de facteurs** : *Candida albicans* sécrète une variété de facteurs dans le contexte d'une infection invasive, y compris des aspartyl-protéases et des phospholipases sécrétées qui activent la réponse immunitaire innée mais sont

également importantes pour favoriser l'invasion des tissus et des organes. La candidalysine est une toxine peptidique cytolytique de *Candida spp.* qui induit des lésions des cellules épithéliales et active des signaux de danger pendant l'infection des muqueuses. Cependant, son rôle dans la promotion de l'invasion des *Candida spp.* colonisateurs des muqueuses vers la circulation sanguine et le développement ultérieur d'une infection profonde n'est pas bien défini.

- Adhésines : L'adhérence et l'invasion efficaces des *Candida spp.* dans les cellules endothéliales et épithéliales permettent leur dissémination dans la circulation sanguine. Parmi les protéines fongiques qui médient l'adhérence, la protéine 3 de type agglutinine, une adhésine et une invasine spécifique *Candida albicans*, a été ciblée dans le développement d'un vaccin contre *Candida* chez l'homme, qui a maintenant été testé avec succès dans un essai clinique de phase II. La capacité des *Candida spp.* à adhérer efficacement, facilite également la formation de biofilms sur les dispositifs médicaux implantés tels que les cathéters veineux centraux, qui représentent une source majeure de candidémie à long terme [24, 25].

## 5. Manifestations cliniques

La candidose invasive se manifeste par un syndrome de réponse inflammatoire systémique, allant d'une fièvre minime à un choc septique avec défaillance de plusieurs organes. Elle peut se propager par dissémination hématogène à plusieurs viscères, provoquant des micro-abcès hépatospléniques ou rénaux, une endocardite, une endophtalmie ou une atteinte du système nerveux central.

Les symptômes de l'atteinte oculaire chez les patients atteints de candidémie comprennent une vision floue et une photosensibilité.

Les manifestations cutanées de la candidose disséminée sont généralement rapportées comme des papules érythémateuses à violacées asymptomatiques avec des centres pâles et vésiculaires qui peuvent évoluer vers des plaques nécrotiques, plaques purpuriques et bulles hémorragiques tendues.

L'endocardite à *Candida* doit être suspectée lorsqu'un patient atteint de candidémie présente une fièvre persistante malgré un traitement antibiotique approprié, lorsqu'un nouveau souffle cardiaque, une insuffisance cardiaque ou des phénomènes emboliques apparaissent dans le cadre d'une candidémie persistante. La présentation clinique est similaire à celle de l'endocardite bactérienne. Des embolies importantes vers les vaisseaux principaux peuvent se produire. Les facteurs de risque de l'endocardite à *Candida* sont une chirurgie antérieure, une maladie cardiaque sous-jacente, des valves prothétiques, une immunosuppression et l'utilisation de médicaments par voie intraveineuse.

L'atteinte du système nerveux central dans la candidose systémique est généralement sous-estimée. Une méningite aiguë avec des micro-abcès ou une méningite chronique avec un exsudat dense à la base du crâne peuvent se produire. Des études autopsiques ont rapporté une atteinte parenchymateuse chez 50 % des patients atteints de candidose. Les nouveau-nés dont la barrière hémato-encéphalique est immature sont considérés comme étant à haut risque pour cette complication [1].

Lors de la dissémination hémotogène, de nombreux organes peuvent être touchés. Le tableau 6 illustre les différentes formes cliniques.

Tableau 6 : Formes cliniques d'une candidose invasive [4, 5].

Type d'infection	Organe touché
Candidémie	Sang
Péritonite à levures du genre <i>Candida</i>	Péritoine
Pneumonies	Poumons
Endophtalmite, chorioretinite	Yeux
Ostéoarthrite, ostéomyélite, spondylodiscite	Système ostéoarticulaire
Candidose hépatosplénique (candidose disséminée chronique)	Foie
Méningite	Système nerveux central
Pyélonéphrite	Rein
Endocardite	Cœur

## 6. Diagnostic biologique

### a. Diagnostic mycologique

#### ➤ Phase pré-analytique

Pour diagnostiquer une candidose invasive, différents types de prélèvements sont réalisés : Sang, tissus, fluides corporels stériles (liquide pleural, liquide péritonéal) et liquide céphalo-rachidien. La réalisation de prélèvements périphériques (oreille, nez, bouche, urines...) est utile chez les patients à risque. Le risque de développer une candidose invasive augmente si colonisation de plusieurs sites (index de Pittet).

Le prélèvement doit être recueilli dans un récipient stérile. Vu la multiplication rapide des levures et de la flore bactérienne, l'acheminement du prélèvement au laboratoire doit être rapide (< 2 h) ; à défaut, il est conservé à + 4 °C [26].

Tableau 7: Modalités des prélèvements [26].

Clinique et localisation	Prélèvement	Conditionnement	Conservation en cas d'acheminement différé
Pleurales	Liquide de ponction	Recueil en flacon stérile (1 mL)	Traitement immédiat (< 2 h)
Articulaires	Liquide de ponction	Recueil en flacon stérile (1 mL)	Traitement immédiat (< 2 h)
Péritonéales	Liquide de dialyse, redons, drains	Recueil en flacon stérile (1 mL)	Traitement immédiat (< 2 h)
Septicémies	Sang, cathéters	Hémocultures Flacons stériles (5 à 10 ml)	< 24 h à température ambiante
Cérébrale	LCR	Recueil en flacon stérile (1 mL)	Traitement immédiat (< 2 h)
Tissus profonds (foie, ...)	Biopsie	Partage en 2 flacons stériles : 1 pour la mycologie sans fixateur. 1 pour l'anatomo-pathologie avec fixateur.	< 24 h à + 4 °C

### ➤ Examen direct

Consiste à réaliser des étalements, des appositions sur lames ainsi que des spots de cyto centrifugation (liquide articulaire, pleural...). Ensuite, fixer les frottis (chaleur, alcool), puis les colorer par May-Grünwald-Giemsa ou par imprégnation argentique de Gomori-Grocott. La présence de levures bourgeonnantes dans les produits biologiques normalement stériles permet l'affirmation du caractère pathogène du champignon.

Pour les prélèvements tissulaires, la réalisation d'un examen anatomopathologique est indispensable. Habituellement, la coloration par l'acide périodique de Schiff et l'imprégnation argentique de Gomori-Grocott sont réalisées. L'immunohistochimie peut contribuer dans la précision de la nature du champignon.

### ➤ Culture

Les levures du genre *Candida* poussent sur plusieurs milieux de culture car elles sont peu exigeantes. Dans la pratique courante, les milieux de Sabouraud-Chloramphénicol ou Sabouraud -Gentamycine (inhibent la pousse des bactéries) et Sabouraud-Actidione (inhibe la pousse des moisissures mais freine la pousse de certaines espèces de *Candida* telles que *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* ou *C. famata*) sont les plus utilisés. Les milieux chromogéniques confèrent aux colonies une coloration particulière, variable en fonction de l'espèce permettant ainsi une identification directe des levures (les colonies de *C. albicans*, en bleu sur milieu *Candida ID*<sup>®</sup> 2). Les milieux fluorogéniques (Fluoroplate<sup>®</sup> *Candida*) sont également utiles mais nécessitent un équipement spécifique. Les hémocultures nécessitent l'utilisation d'un milieu spécifique favorisant la croissance fongique (Bactec<sup>®</sup> IC/F Mycosis, Becton-Dickinson). Ces milieux ne permettent pas de poursuivre directement l'identification, la réalisation d'un repiquage sur milieux standards et/ou chromogéniques est nécessaire en cas de positivité des hémocultures [26].

L'ensemencement se fait sur des boîtes de Pétri ou des tubes stériles. Les boîtes de Pétri sont faciles à ensemer et permettent de visualiser facilement les associations de levures. Cependant, les risques de contamination sont plus importants.

L'ensemencement se fait d'une manière stérile, par épuisement progressif de l'inoculum. L'inoculum calibré permet le dénombrement des levures présentes dans le prélèvement (urines). Pour les biopsies, la mise en culture s'effectue soit en frottant les fragments sur la gélose, soit en déposant sur la boîte 2 à 3 gouttes du produit de broyage en liquide physiologique. L'ensemencement du sang se fait directement dans des flacons d'hémocultures (Mycosis IC/F<sup>®</sup> (Bactec 9050), BACT / ALERT<sup>®</sup> FA (BioMerieux)).

L'incubation dans une étuve à 37°C pendant 24 à 72 heures permet l'isolement de la majorité des espèces de *Candida*. Les colonies de *Candida* sont blanchâtres, mesurent quelques millimètres de diamètre et ayant une surface lisse, brillante et luisante.

### ➤ **Identification**

En cas de présence de colonies bien individualisées. On procède à l'identification des espèces de *Candida* en se basant sur de caractères cultureux, biochimiques et immunologiques. La spectrométrie de masse MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation/Time Of Flight) et la biologie moléculaire sont réservées aux centres spécialisés.

**Identification de *Candida albicans* :** *Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment isolée, plusieurs tests sont utilisés pour l'identifier :

- Test de blastèse (ou test de filamentation, test de germination) : consiste à incuber l'isolat dans le sérum pendant 2 à 4h à 35-37°C. *Candida albicans* produit un tube germinatif de diamètre homogène sans constriction à sa base émergeant de la cellule mère ou par la production de chlamydo-spores. A noter que ce test ne permet pas de différencier entre *Candida albicans* et *Candida dubliniensis*.
- Test de chlamydo-sporeulation : Repose sur le fait que *Candida albicans* produit des chlamydo-spores à l'extrémité des pseudofilaments après subculture de 24 à 48h à 25-28°C de l'isolat dans un milieu PCB (pomme de terre, carotte, bile) ou RAT (riz, agar, tween 80). Il faut souligner que *Candida dubliniensis* produit également des chlamydo-spores.



Figure 11 : (A) : Test de blastèse, (B) : test de chlamydosporulation.

- Bichro-latex<sup>®</sup> albicans : Test d'agglutination sur lame. En présence de *Candida albicans*, les particules de latex, sensibilisées par un anticorps monoclonal interagissent avec l'antigène pariétal. La réaction se traduit par l'apparition d'un agglutinat rouge sur fond vert. La réaction est aussi positive avec *Candida dubliniensis* [27].
- Tests biochimiques (Murex *C. albicans*<sup>®</sup>), Albicans-Sure<sup>®</sup> et BactiCard Candida<sup>®</sup>) : Se basent sur la mise en évidence d'une double activité  $\beta$ -galactosaminidase et L-proline aminopeptidase, positive pour *Candida albicans*. Les autres espèces de *Candida* possèdent une seule activité parmi ces deux activités [28].

#### **Identification de *Candida non albicans* :**

- Réduction des sels de tétrazolium : Se base sur la réduction du 2,3,5 triphényltétrazolium chlorure incorporé dans le milieu de culture, en un produit insoluble coloré qui donne aux colonies une coloration allant du blanc au rouge, selon l'espèce de *Candida*.
- Tests immunologiques : Réaction d'agglutination entre les blastospores et les particules de latex sensibilisés par un anticorps monoclonal spécifique l'espèce de *Candida* (Krusei color<sup>®</sup> pour *Candida krusei* et le Bichrodubli<sup>®</sup> pour *Candida dubliniensis*). Candida Check<sup>®</sup> est un test d'agglutination sur lame utilisant un panel d'immunsérums polyclonaux de lapin.

- Tests enzymatiques : Le test Glabrata RTT® est un test rapide (15 min) qui se base sur la capacité de *Candida glabrata* à hydrolyser le tréhalose et pas le maltose. D'autres tests utilisent le même principe mais leur réalisation est plus longue.
- Tests biochimiques : Reposent sur l'étude de l'assimilation des carbohydrates (auxanogramme) et de leur fermentation (zymogramme). Le tableau 8 représente les différentes caractéristiques des dispositifs commercialisés.

Tableau 8 : Caractéristiques des différentes galeries biochimiques commercialisées [26].

Paramètres	API®20C AUX (bioMérieux)	Auxacolor®2 (Bio-Rad)	Candifast® (ElitechGroup)	Fungichrom® (ElitechGroup)	Fungifast® (ElitechGroup)	ID®32C (bioMérieux)	Vitek®YBC (bioMérieux)
Nombre de taxons	43	33	10	24	10	63	50
Nombre de tests	19	20	9	15	20	31	20
Sensibilité au cycloheximide	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Oui	Non
Recherche d'uréase	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
Recherche de la phénol-oxydase	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non	Oui
Inoculum	2 McF	1,5 McF	ND	2 McF	2 McF	2 McF	1,8-2,2 McF
Durée	48-72 h	24-72 h	24-72 h	24-48 h	24-72 h	48-72 h	18 h
Caractères morphologiques	Obligatoires	Obligatoires	Non obligatoires	Non obligatoires	Obligatoires	Non demandés	Obligatoires
Antifongigramme inclus	Non	Non	7 ATF testés: AmB, Nyst, 5-FC, Eco, Kéto, Mico, Fluco	Non	5 ATF testés : 2 concentrations pour AmB, 5-FC, Itra, Fluco ; 1 concentration pour Vori	Non	4 ATF testés: AmB, 5-FC, Fluco, Vori
Commentaires	Manipulation simple, mais test peu discriminant	Manipulation simple, mais test peu discriminant	Manipulation simple, mais test peu discriminant	Manipulation simple, mais test peu discriminant	Manipulation simple, mais nombre limité de taxon	Manipulation simple et test performant	Manipulation simple et test performant

### ➤ Détermination de sensibilité aux antifongiques

Pour les levures isolées à partir d'un site profond, l'antifongigramme est réalisé de manière systématique. Plusieurs méthodes sont utilisées pour déterminer la sensibilité des levures vis-à-vis des antifongiques, leurs caractéristiques sont représentées dans le tableau 9.

La valeur de CMI (Concentration Minimale Inhibitrice) permet de classer les levures dans l'une des catégories cliniques suivantes : sensible, sensible dose-dépendant, intermédiaire ou résistante (tableau 10).

Tableau 9 : Comparaison entre les méthodes d'étude du profil de sensibilité aux antifongiques [26].

Méthodes	CLSI	Eucast	E-test	Sensititre YeastOne	Diffusion du disque	Vitek 2
Principe	Microdilution ou macrodilution en milieu liquide	Microdilution en milieu liquide	Diffusion en gélose	Microdilution en milieu liquide	Diffusion en gélose (disques)	Microdilution en milieu liquide
Taille de l'inoculum	0,5 à $2,5 \times 10^3$ UFC/mL	0,5 à $2,5 \times 10^5$ UFC/mL	$1,10^6$ à $5 \times 10^6$ UFC/mL	$0,5 \times 10^3$ à $8 \times 10^3$ UFC/mL	$1 \times 10^6$ à $5 \times 10^6$ UFC/mL	$4 \times 10^6$ à $20 \times 10^6$ UFC/mL
Milieux	RPMI + MOPS, pH 7,0	RPMI + MOPS + 2 % glucose, pH 7,0	Casitone Agar, pH 7,0 RPMI1640, pH 7,0	RPMI1640 + 2 % glucose	Mueller-Hinton agar + 2 % dextrose + 0,5 g/mL de bleu de méthylène (MGM)	-
Température d'incubation	35 °C	35-37 °C	35 °C	35 °C	35 °C - 37 °C	35 °C
Durée d'incubation	48 h	24 h	24 à 48 h	24 à 48 h	48 h	12-14 h
Lecture	Visuelle	Spectrophotométrie	Ellipse d'inhibition	Coloration	Diamètre de zone d'inhibition	Spectrophotométrie
Pourcentage d'inhibition	50 % d'inhibition : azolés 100 % d'inhibition : AmphoB	50 % d'inhibition : azolés 100 % d'inhibition : AmphoB	80 % d'inhibition : azolés 100 % d'inhibition : AmphoB 95 % : 5-Fluorocytosine	-	80 % d'inhibition : azolés 100 % d'inhibition : Amphotéricine B	-
Avantages	Méthode de référence	Méthode de référence	Standardisée Commercialisée Simple Validée	Standardisée Commercialisée Contrôle qualité	Standardisée Commercialisée Économique	Standardisée Commercialisée Identification + sensibilité
Inconvénients	Non commercialisée Lourde	Non commercialisée Lourde	Coûteux Difficulté d'interprétation quelquefois	Kit	Difficulté de mesurer le diamètre de la zone d'inhibition	N'inclut pas les échinocandines et le posaconazole

Tableau 10 : Interprétation des concentrations minimales inhibitrices pour les tests de sensibilité à la dilution en bouillon in vitro de *Candida spp.* après 24 h d'incubation [29].

Espèces de <i>Candida</i>	Antifongique	Concentration minimale inhibitrice en µg/ml			
		Sensible	Intermédiaire	Sensible dose-dépendant	Résistant
<i>Candida albicans</i>	Fluconazole	≤2	-	4	≥8
	Voriconazole	≤0.12	0.25–0.5	-	≥1
	Anidulafungine	≤0.25	0.5	-	≥1
	Caspofungine	≤0.25	0.5	-	≥1
	Micafungine	≤0.25	0.5	-	≥1
<i>Candida glabrata</i>	Fluconazole	-	-	≤32	≥64
	Voriconazole	-	-	-	-
	Anidulafungine	≤0.12	0.25	-	≥0.5
	Caspofungine	≤0.12	0.25	-	≥0.5
	Micafungine	≤0.06	0.12	-	≥0.25
<i>Candida tropicalis</i>	Fluconazole	≤2	-	4	≥8
	Voriconazole	≤0.12	0.25-0.5	-	≥1
	Anidulafungine	≤0.25	0.5	-	≥1
	Caspofungine	≤0.25	0.5	-	≥1
	Micafungine	≤0.25	0.5	-	≥1
<i>Candida parapsilosis</i>	Fluconazole	≤2	-	4	≥8
	Voriconazole	≤0.12	0.25-0.5	-	≥1
	Anidulafungine	≤2	4	-	≥8
	Caspofungine	≤2	4	-	≥8
	Micafungine	≤2	4	-	≥8
<i>Candida krusei</i>	Fluconazole	-	-	-	-
	Voriconazole	≤0.5	1	-	≥2
	Anidulafungine	≤0.25	0.5	-	≥1
	Caspofungine	≤0.25	0.5	-	≥1
	Micafungine	≤0.25	0.5	-	≥1
<i>Candida guilliermondii</i>	Fluconazole	-	-	-	-
	Voriconazole	-	-	-	-
	Anidulafungine	≤2	4	-	≥8
	Caspofungine	≤2	4	-	≥8
	Micafungine	≤2	4	-	≥8

## **b. Recherche d'antigènes circulants**

Les antigènes de *Candida sp.* sont recherchés dans le sérum ou dans les liquides biologiques. Leur détection est limitée par leur faible concentration sérique et leur clairance rapide. Les cibles les plus efficaces sont les constituants abondants de la paroi cellulaire, tels que les mannanes et les  $\beta(1,3)$ -D glucanes.

**Mannanes** : Chez les patients atteints de candidose profonde, la détection des mannanes peut se positiver plusieurs jours avant l'isolement de *Candida* à partir d'un prélèvement de site stérile. Plusieurs tests sont commercialisés :

- Pastorex<sup>®</sup> *Candida* : Repose sur une réaction d'agglutination de particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal anti-mannane. Malgré sa spécificité excellente, sa faible sensibilité (seuil de détection = 2,5 ng/mL) limite son usage.
- Platelia<sup>®</sup> *Candida* Ag, Serion ELISA antigen *Candida*<sup>®</sup> : Les mannanes sont détectés par technique ELISA [26].

La détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn aurait de meilleures performances en termes de sensibilité et de spécificité que la détection de l'Ag Mn ou de l'Ac anti-Mn seuls [4].

**$\beta(1,3)$ -D glucane** : il s'agit d'un antigène panfongique, constituant majeur de la paroi cellulaire de *Candida* et de la plupart des champignons pathogènes, à l'exception des espèces du *Cryptococcus*, du *Blastomyces* et des *mucorales*. Selon les études, pour les patients à risque d'infection fongique invasive ou de pneumocystose, la sensibilité du test est évaluée entre 50 et 90% avec une spécificité de 75 à 100%. Le  $\beta$ -D glucane est un marqueur précoce, se positive jusqu'à 15 jours avant l'apparition des signes cliniques ou la détection d'agents fongiques dans le sang. Des fausses positivités sont décrites lors de bactériémies, d'hémodialyse sur membrane de cellulose, d'utilisation de compresses chirurgicales, de chirurgie digestive, d'injection d'albumine, d'immunoglobulines IV et de  $\beta$ -lactamines (amoxicilline-acide clavulanique et pipéracilline-tazobactam IV) [1].

**D-arabinitol** : toutes les espèces de *Candida* produisent le D-arabinitol à l'exception de *Candida glabrata* et *Candida krusei*. La détermination du rapport D-arabinitol (fongique) /L-arabinitol (humaine) dans le sérum ou les urines s'avère utile dans les candidoses

profondes. Le dosage se fait par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse ou par méthode enzymatique avec détection fluorimétrique [26].

### c. Sérologie

Au cours des candidoses invasives, l'isolement des levures n'est pas toujours facile à cause des difficultés de recours à des procédures invasives. Cela a conduit au développement de méthodes sérologiques permettant la détection des anticorps dirigés contre les antigènes de *Candida*. Plusieurs techniques sont utilisées et font appel à des antigènes solubles ou figurés. On distingue :

Techniques de dépistage : L'immunofluorescence indirecte (Candida-Spot IF<sup>®</sup>), l'hémagglutination indirecte (Candidose Fumouze<sup>®</sup>), ELISA (Platelia<sup>®</sup> Candida Ab, Serion<sup>®</sup> ELISA classic *Candida albicans* IgG/IgM/IgA).

Techniques de confirmation : L'immunoélectrophorèse, l'électrosynérèse et Western Blot [26].

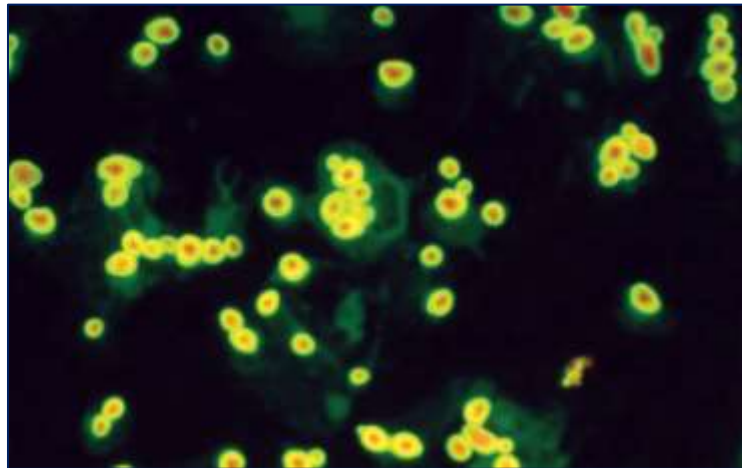


Figure 12 : Détection des anticorps anti-*Candida* par immunofluorescence indirecte

### d. Biologie moléculaire

La PCR (Polymerase Chain Reaction) est une technique d'amplification de l'ADN fongique. Elle est réalisée sur le sang ou les biopsies d'organes. Les tests de PCR multiplex ciblent généralement les cinq espèces de *Candida* les plus courantes (*Candida albicans*, *Candida*

*glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* et *Candida krusei*), et qui sont responsables de plus de 95 % des candidoses invasives rapportées [30].

Le kit Yeast Traffic Light PNA FISHTM est un test d'hybridation in situ permettant une identification rapide à partir d'une hémoculture positive (< 3 heures), des principales espèces de *Candida* rencontrées au cours des candidémies [26].

#### **e. Spectrométrie de masse MALDI-TOF**

La spectrométrie de masse MALDI-TOF est devenue un outil incontournable dans la conception actuelle d'un laboratoire de microbiologie. L'identification des levures par cette méthode repose sur la mise en évidence d'un profil spectral qui diffère d'une espèce à l'autre. Elle est effectuée sur des colonies issues de cultures pures obtenues après 24 à 48 heures d'incubation sur milieux chromogènes ou sur milieu de Sabouraud additionné d'antibiotiques [31].

#### **f. Scores prédictifs**

Ils permettent d'identifier les patients présentant le risque le plus élevé de développer une candidose invasive et qui bénéficieraient le plus d'une prophylaxie ou d'un traitement antifongique précoce [1]. Parmi ces scores, on trouve l'index de colonisation de Pittet, le score *Candida* et la règle de prédiction clinique d'Ostrosky-Zeichner [32].

Tableau 11 : Principaux scores prédictifs [32].

Score	Description	Performances
Index de colonisation de Pittet	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rapport du nombre de sites périphériques colonisés par <i>Candida spp</i>/nombre total de sites cultivés.</li> <li>- Seuil = 0,5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VPP = 66%</li> <li>- VPN = 100%</li> </ul>
Score <i>Candida</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Score <i>Candida</i> = nutrition parentérale totale (1 point), chirurgie (1 point), sepsis sévère (2 points), colonisation multifocale de <i>Candida</i> (1 point).</li> <li>- Seuil = 2,5</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilité = 81%</li> <li>- Spécificité = 74%</li> <li>- VPP = 16%</li> <li>- VPN = 98%</li> </ul>
Règle de prédiction clinique d'Ostrosky-Zeichner	<p>Ventilation mécanique <math>\geq</math> 48 heures <b>ET</b> antibiotique systémique <b>ET</b> cathéter veineux profond (à l'un des jours 1-3 de l'admission en unité de soins intensifs) <b>plus</b> <math>\geq</math>1 parmi :</p> <p>toute chirurgie majeure (0-7 j), pancréatite (0-7 j), utilisation de stéroïdes/autres agents immunosuppresseurs (0-7 j), utilisation de nutrition parentérale totale (1-3 j) ou dialyse (1-3 j).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilité = 50%</li> <li>- Spécificité = 83%</li> <li>- VPP = 10%</li> <li>- VPN = 97%</li> </ul>

Tableau 12 : Méthodes du diagnostic rapide d'une candidose invasive [32].

Outil	Description	Performances
$\beta$ -D-glucane	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détection du 1,3-<math>\beta</math>-D-glucane, un marqueur panfongique (y compris <i>Candida</i> et <i>Aspergillus</i>) de la paroi cellulaire, dans le sérum.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilité = 75 à 80 %</li> <li>- Spécificité = 60 à 85%</li> </ul>
Mannane et anti-mannane	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détection de l'antigène mannane (AgM) (un composant de la paroi cellulaire) et des anticorps IgG anti-mannane (Anti-Mn) dans le sérum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- AgM et Anti-Mn combinés</li> <li>- Sensibilité = 79 à 87 %</li> <li>- Spécificité = 80 à 90%</li> </ul>
Anticorps du tube germinatif de <i>Candida albicans</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détecte les anticorps contre les antigènes de la paroi cellulaire de <i>Candida albicans</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilité = 59 à 73 %</li> <li>- Spécificité = 58 à 88%</li> </ul>
PCR multiplex	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détection de l'ADN de <i>Candida</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilité = 61 à 95%</li> <li>- Spécificité = 92 à 99%</li> </ul>
Test <i>Candida</i> par résonance magnétique T2 ( <i>T2Candida</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Technologie de résonance magnétique miniaturisée pour identifier et spécifier les cellules <i>Candida</i> entières des cinq <i>Candida</i> les plus courants.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilité = 88 à 94%</li> <li>- Spécificité = 93 à 95%</li> </ul>

## 7. Traitement

En plus du diagnostic précoce, le traitement antifongique précoce et le contrôle de la source sont les interventions les plus importantes pour le traitement d'une candidose invasive. La sélection du médicament antifongique initial doit tenir compte de la gravité de la maladie, de l'épidémiologie locale, de l'exposition antérieure aux antifongiques, des comorbidités telles que la neutropénie et de la présence ou non d'une maladie disséminée des organes cibles. Le contrôle de la source fait référence à l'élimination du nidus suspecté de l'infection, comme le retrait des cathéters intravasculaires contaminés et le drainage efficace des collections de matériel infecté. Le retrait de ces prothèses vraisemblablement infectées, telles que les sondes de stimulateurs cardiaques, les prothèses articulaires ou d'autres dispositifs, lorsque cela est possible, est important pour une issue favorable [1, 24].

Un traitement initial par échinocandines est fortement recommandé chez les patients candidémiques neutropéniques ou non neutropéniques. Les échinocandines sont des lipopeptides cycliques qui inhibent le complexe glucane synthase transmembranaire, entraînant une perturbation de la synthèse du  $\beta$ -D-glucane et la mort cellulaire. Leur activité fongicide importante, leur profil d'innocuité favorable, leurs interactions médicamenteuses limitées et le souci d'augmenter la résistance au fluconazole appuient cette recommandation. Actuellement, seules des formulations IV sont disponibles pour la caspofungine, la micafungine et l'anidulafungine. Ils sont fongicides in vitro contre un large éventail d'espèces de *Candida*, y compris les espèces résistantes ou tolérantes aux azolés.

Le voriconazole peut être une option pour les isolats résistants au fluconazole de *Candida krusei*, *Candida guilliermondii* ou *Candida glabrata* pour les patients qui sont prêts à passer de l'échinocandine ou de l'amphotéricine B au traitement oral. L'amphotéricine B a une large activité contre les espèces de *Candida*, à l'exception de *Candida lusitanae*. Les directives de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) de 2016 envisagent la thérapie à l'amphotéricine B pour le traitement des patients présentant des isolats résistants au fluconazole et à l'échinocandine uniquement. Les formulations lipidiques sont préférées en raison de leur toxicité réduite [1].

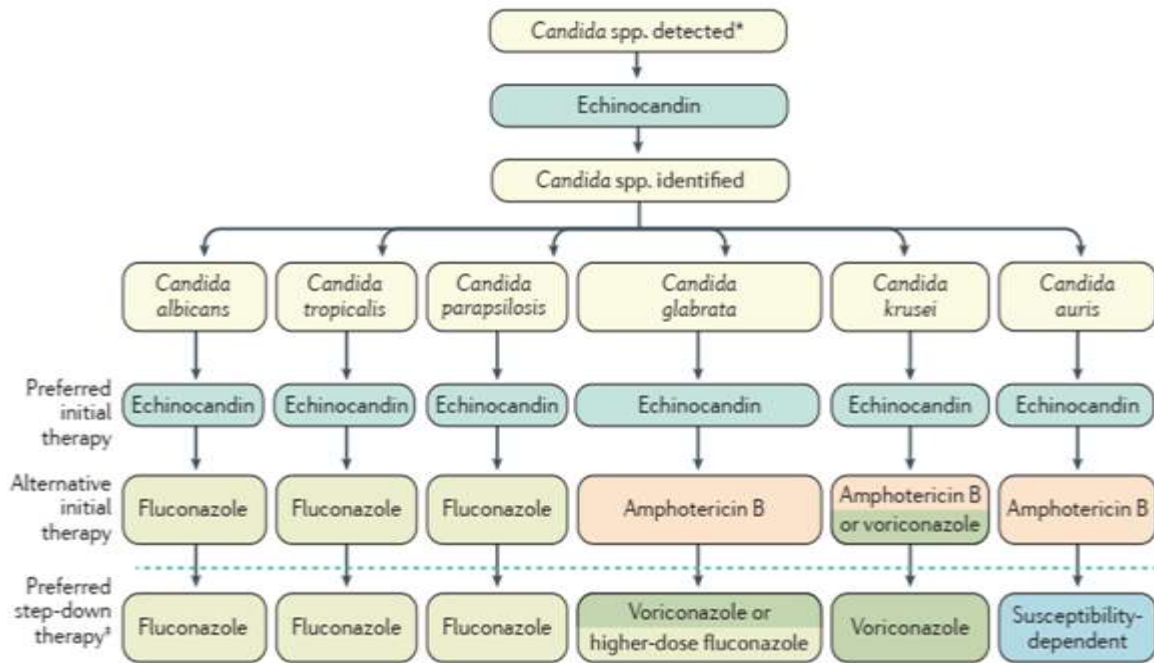


Figure 13 : Algorithme pour le traitement d'une candidose invasive [24]

Les isolats résistants aux échinocandines, en particulier les isolats de *Candida glabrata*, sont souvent résistants au fluconazole, et la résistance aux deux classes d'antifongiques semble être associée à des résultats cliniques plus mauvais. L'amphotéricine B est un antifongique de la classe des polyènes qui se lie à l'ergostérol sur la membrane fongique et possède une large activité contre toutes les espèces de *Candida*, mais pas contre *Candida lusitanae*, qui est fréquemment résistante [24]. Le tableau 13 rapporte le spectre d'activité des antifongiques vis-à-vis les espèces de *Candida*.

Tableau 13 : Spectre d'activité des antifongiques systémiques disponibles [33].

	Polyenes	FC	Triazoles					Echinocandins		
	AMB <sup>a</sup>	5FC <sup>a</sup>	FLU <sup>a</sup>	ITR	VOR <sup>a</sup>	POS	ISA	CAS	MICA	ANI
<i>Candida albicans</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>Candida glabrata</i>	++	++	+	+	++	++	++	+	+	+
<i>Candida parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>Candida tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
<i>Candida krusei</i>	++	+	-	+	++	++	++	++	++	++
<i>Candida lusitanae</i>	-	++	++	++	++	++	++	++	++	++

- AMB : Amphotéricine B      FC : Flucytosine      FLU : Fluconazole      ITR : Itraconazole  
 VOR : Voriconazole      POS : Posaconazole      ISA : Isavuconazole      CAS :  
 Caspofungine      MICA : Micafungine      ANI : Anidulafungine

- Fond vert : Activité antifongique puissante
- Fond orange : Augmentation de la résistance fongique
- Fond rouge : Résistance fongique définitive

## 8. Prophylaxie

La candidose invasive comporte un risque élevé de mortalité, et tout retard dans l'administration du traitement antifongique approprié peut entraîner une multiplication par deux du nombre de décès. On a constaté une augmentation des taux de survie lorsque le traitement antifongique approprié était administré dans les 12 à 24 heures suivant l'épisode de candidémie. C'est pourquoi les efforts se sont orientés vers une intervention précoce avec un traitement antifongique dans les populations à haut risque (à titre prophylactique ou empirique), y compris les patients non neutropéniques des unités de soins intensifs.

Compte tenu des preuves significatives de la réduction du taux des candidoses invasives grâce à l'utilisation d'un traitement antifongique prophylactique/empirique chez les patients gravement malades à haut risque qui ne répondent pas à un traitement antibactérien approprié, les auteurs estiment que le traitement antifongique empirique est recommandé et doit être poursuivi jusqu'à ce que le risque et/ou d'autres sources d'infections soient identifiés [34].

Pour prévenir la candidose invasive dans les unités de soins intensifs, la Société Américaine des Maladies Infectieuses (IDSA : Infectious Diseases Society of America) recommande :

- Le fluconazole, dose de charge de 800 mg (12 mg/kg), puis 400 mg (6 mg/kg) par jour, pourrait être utilisé chez les patients à haut risque dans les unités de soins intensifs adultes avec un taux élevé (> 5 %) de candidose invasive.
- Une alternative consiste à administrer une échinocandine (Caspofungine : dose de charge de 70 mg, puis 50 mg par jour ; Anidulafungine : dose de charge de 200 mg, puis 100 mg par jour ; ou Micafungine : 100 mg par jour).
- Le bain quotidien des patients des soins intensifs avec de la chlorhexidine, dont il a été démontré qu'il diminue l'incidence des infections du sang, y compris la candidémie, pourrait être envisagé [35] .

## II. DISCUSSION DES RESULTATS

### 1. Age et sexe

Les âges extrêmes (prématurés < 1 an et vieillards >65 ans) sont considérés comme facteurs de risque prédisposants au développement de candidoses sévères [36, 37]. Dans notre étude, l'âge moyen était de 63 ans et 55 % des patients avaient un âge supérieur à 65 ans et donc ils sont prédisposés aux candidoses invasives. L'âge moyen des patients reste variable en fonction des études. La majorité des auteurs ont trouvé un âge moyen inférieur à celui de notre étude [7, 38-46]. D'autres auteurs ont rapporté un âge moyen supérieur à celui de notre série [47, 48]. L'âge moyen de nos patients est proche de celui de l'étude de F. GUO et al. qui est de 61.5 ans [49].

La répartition de nos patients en fonction de leur sexe montre une prédominance masculine avec un sexe-ratio H/F de 2.1. Cette prédominance du sexe masculin a été confirmée par plusieurs études [38-44, 47-49]. Cependant, il existe des études américaines qui ont signalé une légère prédominance féminine [7, 45]. Notre résultat concorde avec celui de F. GUO qui a déclaré un sexe-ratio H/F de 2.19 [49].

Le tableau 14 rapporte l'âge moyen et le sexe-ratio H/F dans différentes études réalisées dans plusieurs régions du monde.

Tableau 14 : Age moyen et sexe-ratio H/F rapportés dans différente études.

Auteur	Lieu	Nombre de cas	Age moyen	Sexe-ratio H/F
S. ACHICH [38]	Maroc	209	58.45	2.66
S. MASSOU [39]	Maroc	73	55.8	2.45
L. ZOUITEN [40]	Maroc	34	42.29	4.6
M. RABI ANDALOUSSI [41]	Maroc	70	54.8	1.7
O. HAMOUDA [42]	Algérie	28	48.13	1.8
G. AGUILAR [47]	Espagne	22	66	2.66
PIERRE-YVES MACQ [43]	France	727	60	1.4
Y. KAWANO [48]	Japon	25	69	1.27
H.M. AL-DORZI [44]	Arabie Saoudite	162	58.4	1.10
F. GUO [49]	Chine	306	61.5	2.19
B. J. WEBB [7]	Etats-Unis	1862	55	0.96
Notre étude	Maroc	40	63	2.1

## 2. Motif d'hospitalisation

Les motifs d'admission en réanimation restent variables entre les patients de réanimation médicale et ceux de la réanimation chirurgicale. Dans notre étude, les causes d'hospitalisation les plus répandus étaient le choc septique (22 % des cas), les pneumopathies (17 % des cas) et les complications post-opératoires (12 % des cas).

Une étude réalisée par S. ACHICH dans les service de réanimation chirurgicale et médicale de l'HMIMV de Rabat, a montré que les motifs d'hospitalisation les plus courants étaient la détresse respiratoire (16 % des cas) , le choc septique (15 % des cas) , les troubles de conscience ( 12% des cas) et le polytraumatisme ( 12% des cas) [38].

Au service de réanimation chirurgicale du CHU Ibn Sina de Rabat, selon l'étude de M. RABI ANDALOUSSI, les motifs d'admission les plus fréquents étaient le détresse respiratoire ( 21.4% des cas), la duodéno-pancréatectomie ( 11.4 % des cas) et le pontage aorto-bi-fémorale (8.6 % des cas) [41].

En Algérie, selon une étude réalisée au niveau du service de la réanimation médicale au CHU de BATNA par O. HAMOUDA, le choc septique (31% des cas), le détresse respiratoire, la pathologie neurologique (15% des cas) et l'accident vasculaire cérébral (12% des cas) étaient les principaux motifs d'admission [42].

Le tableau 15 résume les principaux motifs d'hospitalisation dans différentes études.

Tableau 15 : Les principaux motifs d'hospitalisation en réanimation.

Auteur	Lieu d'étude	Principaux motifs d'hospitalisation
S. ACHICH [38]	Maroc	- Détresse respiratoire (16%) - Choc septique (15%) - Troubles de conscience (12%)
S. MASSOU [39]	Maroc	- Détresse neurologique (48%) - Détresse respiratoire (31%) - Détresse hémodynamique (7%)
F. AITDAOUD [50]	Maroc	- Traumatisme (37%) - Pathologies chirurgicales et post opératoires (17%) - Péritonite (17%)
M. RABI ANDALOUSSI [41]	Maroc	- Détresse respiratoire (21.4%) - Duodéno-pancréatectomie (11.4%) - Pontage aorto-bi-fémorale (8.6 %)
J. SINDAYGAYA [51]	Maroc	- Traumatisme (37%) - Pathologies chirurgicales et post opératoires (17%) - Péritonite (17%)
O. HAMOUDA [42]	Algérie	- Choc septique (31%) - Détresse respiratoire et pathologie neurologique (15%) - Accident vasculaire cérébral (12%)
<b>Notre étude</b>	<b>Maroc</b>	- <b>Choc septique (22%)</b> - <b>Pneumopathies (17 %)</b> - <b>Complications post-opératoires (12 %)</b>

### **3. Pathologies sous-jacentes**

La majorité des malades siégeant en réanimation ont des pathologies sous-jacentes. Ceci explique le taux des candidoses invasives en réanimation par rapport aux autres services. Leur fréquence diffère en fonction des études. Les patients inclus dans notre travail avaient de nombreuses pathologies sous-jacentes. Le diabète était l'affection la plus fréquente (30 % des cas) ce qui est cohérent avec certaines études [38, 44, 49, 52, 53]. La fréquence des autres pathologies varie en fonction des études.

### **4. Facteurs de risque**

De nombreux facteurs de risque prédictifs du développement ultérieur d'une candidose invasive ont été identifiés dans notre étude. Les principaux facteurs de risque étaient la sonde urinaire chez 70% des cas, le cathéter chez 67.5% des cas et la ventilation chez 55% des cas. Notre résultat est concordant avec celui de certaines études marocaines [38-40].

Dans les autres régions du monde, les principaux facteurs de risque qui ont été rapportés sont :

- En Algérie : la colonisation , suivi par l'antibiothérapie et le séjour prolongé (> 7 jours) en réanimation [42].
- En Espagne : le cathéter urinaire , le cathéter veineux central et la ventilation mécanique [47].
- En Arabie Saoudite : le diabète, l'antibiothérapie récente et la maladie rénale chronique nécessitant une hémodialyse [44].
- En Chine : Le cathétérisme, l'antibiothérapie et ventilation mécanique invasive [49].
- Etats-Unis: l'antibiothérapie à large spectre, le cathéter veineux central et la chirurgie [46]

La colonisation préalable et la neutropénie étaient les facteurs de risque associés aux candidoses systémiques prouvées ( $p < 0.05$ ) dans l'étude de S. MASSOU [39]. Selon l'étude de de F. AITDAOUD, en plus de ces trois facteurs de risque, le sondage urinaire et la ventilation mécanique ont été incriminés [50]. Dans l'étude de J. SINDAYGAYA, les

facteurs de risque incriminés dans les candidémies étaient l'antibiothérapie à large spectre, la pancréatite et le cathéter veineux central [51].

Le tableau 16 rapporte les 3 facteurs de risque (FR) les plus fréquents retrouvés dans différentes études. La fréquence du FR1 > FR2 > FR3.

Tableau 16 : Les principaux facteurs de risque rapportés par différentes études.

<b>Pays</b>	<b>FR 1</b>	<b>FR2</b>	<b>FR3</b>
Maroc [38]	Sondage	Voie veineuse centrale	Ventilation assistée
Maroc [39]	Sonde urinaire	Cathéter veineux central	Ventilation mécanique
Maroc [40]	Sonde urinaire	Cathéter veineux central	Ventilation assistée
Maroc [51]	Antibiothérapie	Sonde urinaire	Cathéter veineux central
Maroc [52]	Sonde urinaire	Cathéter veineux central	Antibiothérapie
Algérie [42]	Colonisation	Antibiothérapie	Séjour prolongé
Espagne [47]	Cathéter urinaire	Cathéter veineux central	Ventilation mécanique
Arabie Saoudite [44]	Diabète	Antibiothérapie	Maladie rénale chronique
Chine [49]	Cathétérisme	Antibiothérapie	Ventilation mécanique
Etats-Unis [46]	Antibiothérapie	Cathéter veineux central	Chirurgie
<b>Notre étude</b>	<b>Sonde urinaire</b>	<b>Cathétérisme</b>	<b>Ventilation assistée</b>

## 5. Répartition des espèces

Au niveau des sites périphériques, on n'arrivait pas à identifier la totalité des espèces de *Candida* à cause d'un nombre insuffisant des galeries biochimiques d'identification durant la période d'étude. Parfois, on faisait uniquement le test de filamentation pour différencier entre *Candida albicans* et *Candida non albicans*. La colonisation était fréquente dans la muqueuse vaginale (100% des cas), suivi par la muqueuse buccale (57.5% des cas) et la muqueuse anale (35% des cas).

Dans notre série, la répartition des espèces de *candida* montre une dominance de *Candida albicans* (43.66%), suivi par *Candida glabrata* (22.54%). Ceci concorde avec les résultats rapportés par la majorité des études marocaines [40, 41, 52].

Tableau 17 : : Fréquence (%) des espèces de *Candida* isolées dans les sites périphériques selon différentes études.

	S. MASSOU [39]	L.ZOUITEN [40]	S. EL MEDKOURI [52]	M. RABI ANDALOUSSI [41]	Notre étude
<i>C.albicans</i>	25.6	35	29.2	44.15	<b>43.66</b>
<i>C. glabrata</i>	11.5	31	22.9	15.58	<b>22.54</b>
<i>C. parapsilosis</i>	1.5	6	0	0	<b>11.27</b>
<i>C.tropicalis</i>	17	28	18.6	3.90	<b>9.86</b>
<i>C. famata</i>	3	0	0	0	<b>4.23</b>
<i>C. dubliniensis</i>	0	0	0	0	<b>1.41</b>
<i>C.krusei</i>	5.5	0	1.86	2.60	<b>0</b>
<i>C. guilliermondii</i>	1	0	0	0	<b>0</b>
<i>Candida sp</i>	7	0	27.3	33.77	<b>7.04</b>
Association de différents types	27.6	0	0	0	<b>0</b>

Dans les hémocultures, *Candida albicans* est souvent l'espèce la plus isolée. Au cours des dernières années, une émergence de souches de *Candida non albicans* a été constatée.

Au Maroc, une étude prospective réalisée dans les services de réanimation chirurgicale et médicale de HMIMV de Rabat, entre le 1<sup>er</sup> Mai 2015 et le 1<sup>er</sup> Avril 2016, *Candida albicans*

était l'espèce majoritaire (44.44% des cas), suivi par *Candida tropicalis* (22.22% des cas), *Candida lusitanae* (22.22% des cas) et *Candida glabrata* (11.11% des cas). Dans une autre étude prospective, réalisée dans le service de réanimation des urgences chirurgicales de l'hôpital Ibn Sina de Rabat, entre le 1<sup>er</sup> Septembre 2010 et le 31 Août 2012, la candidémie a été prouvée chez 4 patients. *Candida albicans* a été signalée chez 50% des cas, *Candida glabrata* chez 25% des cas et *Candida tropicalis* chez 25% des cas. Autres études marocaines ont rapporté une dominance de *Candida albicans* au cours des candidémies [39, 40]. Au contraire d'autres études ont confirmé la dominance de *Candida non albicans*, l'étude de F. AIT DAOUD au niveau du service de réanimation médicale de l'HMIMV de Rabat, entre Septembre 2010 et Février 2012, a signalé une dominance de *Candida glabrata* (2/3 des cas) par rapport à *Candida albicans* (1/3 des cas). De même, *Candida glabrata* a été isolée chez tous les cas dans l'étude de S. EL MEDKOURI, menée dans le service de réanimation médicale de l'HMIMV de Rabat, entre Mars et Décembre 2010 [52]. *Candida krusei* (1/2 des cas) et *Candida parapsilosis* (1/2 des cas) ont été les seules espèces isolées dans les hémocultures selon une étude prospective (Janvier-Mars 2012) effectuée au niveau du service de réanimation chirurgicale de l'hôpital Ibn Sina de Rabat par M. RABI ANDALOUSSI [41].

En Algérie, dans une étude prospective réalisée dans un service réanimation médicale au CHU de BATNA, durant 3 ans depuis Janvier 2016 au Décembre 2018, *Candida parapsilosis* a été identifiée chez 45% des cas, suivi par *Candida albicans* chez 40% des cas [42].

En France, *Candida albicans* a été identifiée chez 58.2% des cas, *Candida glabrata* chez 12.9% des cas et *Candida parapsilosis* chez 12.1% des cas, au cours d'une étude rétrospective de 6 ans, allant du 1<sup>er</sup> Janvier 2010 au 31 Décembre 2015, au CHU d'Amiens [43].

Entre Avril 2010 et Mars 2015, un travail rétrospectif a été fait au niveau d'une unité de soins intensifs au Japon. *Candida albicans* était l'espèce la plus courante (52% des cas), ensuite *Candida glabrata* (20% des cas) et *Candida tropicalis* (12% des cas)[48].

Dans les unités de soins intensifs de la Corée du Sud, une étude rétrospective a été menée entre 2006 et 2017. Selon les résultats de cette étude, *Candida albicans* était l'espèce la plus fréquente (39.9% des cas), suivi par *Candida tropicalis* (20.2% des cas) et *Candida parapsilosis* (18.2% des cas) [54].

Aux Etats-Unis, une enquête a été faite dans une unité de soins intensifs depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2003 jusqu'au 31 Juillet 2011. *Candida albicans* a été documentée chez la moitié des cas, *Candida tropicalis* chez 19% des cas et *Candida parapsilosis* chez 14% des cas [45].

Des résultats similaires ont été rapporté dans une étude rétrospective multicentrique menée dans Cinq hôpitaux du Royaume Uni, entre le 1<sup>er</sup> Janvier et le 31 décembre 2008. Selon cet enquête, *Candida albicans* a été isolée chez 53.76% des cas, *Candida glabrata* chez 25.81% des cas et *Candida parapsilosis* cher 10.75% des cas [55].

Dans notre série, on avait de cas de candidémies, *Candida glabrata* a été identifiée chez un cas et *Candida tropicalis* chez un second cas.

Le tableau 18 synthétise la fréquence des espèces de *Candida* incriminées dans les candidémies au cours des études réalisées dans différentes régions du monde.

Tableau 18 : Fréquence (%) des espèces de *Candida* identifiées au cours des candidémies.

	Maroc [38]	Algérie [42]	France [43]	Japon [48]	Etats-Unis [45]	Royaume-Uni [55]	Notre série
<i>C.albicans</i>	44.44	40	58.2	52	50	53.76	<b>0</b>
<i>C. glabrata</i>	11.11	2	12.9	20	19	25.81	<b>50</b>
<i>C. parapsilosis</i>	0	45	12.1	8	14	10.75	<b>0</b>
<i>C.tropicalis</i>	22.22	8	7.3	12	7	3.23	<b>50</b>
<i>C.lusitaniae</i>	22.22	0	0	8	1	2.15	<b>0</b>
<i>C. dubliniensis</i>	0	0	0	0	1	1.07	<b>0</b>
<i>C.krusei</i>	0	5	3	0	0	1.07	<b>0</b>
<i>C. guilliermondii</i>	0	0	0	0	1	2.15	<b>0</b>
<i>Candida sp</i>	0	0	6.5	0	7	0	<b>0</b>

## **6. Intérêt de l'index de colonisation**

La colonisation fongique est un facteur de risque majeur prédisposant au développement de candidoses systémiques. L'index de colonisation est un examen biologique permettant la recherche d'une éventuelle colonisation fongique. Cet examen est souvent utilisé en réanimation pour prévenir le développement d'une candidose invasive. Pour le suivi des patients, il est recommandé de pratiquer l'index de colonisation plusieurs fois au cours de la semaine. Malheureusement, dans la pratique courante, ce plan est difficile à respecter.

Au cours de notre étude, 67.5% des cas étaient modérément ou fortement colonisés par des levures du genre *Candida*. L'IC était supérieur à 0.5 pour les deux cas qui avaient une candidémie (0.80 pour le 1<sup>er</sup> patient et 0.83 pour le 2<sup>ème</sup> patient). Cependant, 2 cas avaient un IC supérieur à 0.5 mais les hémocultures étaient stériles.

En conclusion, l'IC permet la recherche et le suivi de la colonisation fongique, mais il ne peut constituer à lui seul une indication du traitement.

# CONCLUSION

## CONCLUSION

La candidose invasive constitue souvent un problème diagnostique et thérapeutique en réanimation, avec un impact significatif sur la morbidité, la mortalité et les coûts de santé. Cela est d'autant plus important que la charge globale des candidoses invasives s'aggrave et que l'épidémiologie évolue, notamment dans la population croissante de patients immunodéprimés et âgés présentant des comorbidités et hospitalisés en soins intensifs.

Le passage progressif de *Candida albicans* à des espèces non albicans présentant une sensibilité réduite aux azolés, l'émergence de *Candida glabrata* résistant aux échinocandines et de nouvelles espèces *Candida auris* pathogènes amplifient l'appel à la vigilance et plaident en faveur de la nécessité d'améliorer les techniques de diagnostic, les programmes de surveillance et les stratégies thérapeutiques dans les candidoses invasives telles que la prophylaxie antifongique ou le traitement préventif.

Le rôle du laboratoire est primordial dans le diagnostic et le suivi des candidoses invasives. La culture est la méthode de référence pour le diagnostic d'une candidose invasive mais elle est lente. Le mauvais pronostic des candidoses invasives en réanimation impose la mise en place d'outils diagnostiques rapides en particulier les tests non basés sur la culture tel que la PCR, la détection de  $\beta$ -D-glucane et la détection des antigènes de mannane et des anticorps anti-mannane.

# RESUMES

## RESUME

**Titre :** Candidoses invasives en réanimation à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

**Auteur :** Dr. Mohamed EL-HAOUDI

**Rapporteur :** Pr. Maryem IKEN

**Objectifs :** Connaitre les aspects épidémiologiques des candidoses invasives dans les services de réanimation et rapporter le rôle du laboratoire de Parasitologie-Mycologie dans de diagnostic d'une candidose invasive.

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude prospective menée au sein du laboratoire de Parasitologie-Mycologie en collaboration avec les services de réanimation chirurgicale et médicale de l'HMIMV de Rabat. Notre étude a inclus tous les patients hospitalisés dans les services de réanimation chirurgicale et médicale ayant un facteur de risque prédisposant à une candidose invasive, depuis le 1<sup>er</sup> Juin jusqu'au 30 Septembre 2021.

**Résultats :** Durant les 4 mois d'étude, 40 patients ont été inclus avec une moyenne de séjour de 10.65 jours. Le sexe-ratio H/F était de 2.1. L'âge moyen de nos patients était de 63 ans. 95% des malades étaient hospitalisés en réanimation chirurgicale. Les motifs d'hospitalisation les plus fréquents étaient le choc septique chez 22% des cas, les pneumopathies chez 17 % des cas et les complications post-opératoires chez 12 % des cas. Les principaux facteurs de risque étaient le sondage urinaire chez 70% des cas, le cathétérisme chez 67.5% des cas et la ventilation mécanique chez 55% des cas. Nous avons reçu 213 prélèvements dont 8 hémocultures. Dans les sites périphériques, *Candida albicans* était l'espèce la plus répandue (43.66% des souches isolées), suivie par *Candida glabrata* (22.54% des souches isolées) et *Candida parapsilosis* (11.27% des souches isolées). La candidémie a été prouvée chez 2 patients. Les espèces identifiées étaient *Candida glabrata* et *Candida tropicalis*. 37.5% des cas étaient fortement colonisés.

**Conclusion :** Le mauvais pronostic des candidoses invasives en réanimation impose la mise en place d'outils diagnostiques rapides, des programmes de surveillance et des stratégies thérapeutiques telles que la prophylaxie antifongique ou le traitement préventif.

## SUMMARY

**Title :** Invasive candidiasis in intensive care unit of Mohammed V Military Training Hospital of Rabat.

**Author :** Dr. Mohamed EL-HAOUDI

**Rapporteur :** Pr. Maryem IKEN

**Objectives :** To know the epidemiological aspects of invasive candidiasis in intensive care units and to report the role of the Parasitology-Mycolology laboratory in the diagnosis of invasive candidiasis.

**Patients and methods :** This is a prospective study conducted in the Parasitology-Mycolology laboratory in collaboration with the surgical and medical intensive care units of Mohammed V Military Training Hospital of Rabat. Our study included all patients hospitalized in the surgical and medical intensive care units, with a risk factor predisposing to invasive candidiasis, from June 1<sup>st</sup> to September 30<sup>th</sup> 2021.

**Results :** During the 4 months of study, 40 patients were included with an average stay of 10.65 days. The sex ratio M/F was 2.1. The mean age of our patients was 63 years. 95% of the patients were hospitalized in the surgical unit. The most frequent reasons for hospitalization were septic shock in 22% of the cases, pneumopathy in 17% of the cases and postoperative complications in 12% of the cases. The main risk factors were urinary catheterization in 70% of cases, catheterization in 67.5% of cases and mechanical ventilation in 55% of cases. We received 213 samples including 8 blood cultures. In the peripheral sites, *Candida albicans* was the most common species (43.66% of isolated strains), followed by *Candida glabrata* (22.54% of isolated strains) and *Candida parapsilosis* (11.27% of isolated strains). Candidemia was proven in 2 patients. The species identified were *Candida glabrata* and *Candida tropicalis*. 37.5% of the cases were heavily colonized.

**Conclusion :** The poor prognosis of invasive candidiasis in the intensive care unit requires the implementation of rapid diagnostic tools, surveillance programs and therapeutic strategies such as antifungal prophylaxis or preventive treatment.

## ملخص

**العنوان :** داء المبيضات الغازي في العناية المركزة بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط

**المؤلف :** الدكتور محمد الحوضي

**المشرف :** الأستاذة مريم إيكن

**الأهداف :** معرفة الجوانب الوبائية لداء المبيضات الغازي في وحدات العناية المركزة والإبلاغ عن دور مختبر علم الطفيليات والفطريات في تشخيص داء المبيضات الغازي.

**المرضى والأساليب :** هذه دراسة استطلاعية أجريت داخل مختبر علم الطفيليات والفطريات بالتعاون مع خدمات الإنعاش الجراحية والطبية في المستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط. تضمنت دراستنا جميع المرضى الذين تم نقلهم إلى المستشفى في وحدات العناية المركزة الجراحية والطبية، مع وجود عامل خطر يهيئ لداء المبيضات الغازي، ابتداء من 1 يونيو إلى 30 شتنبر 2021.

**النتائج :** خلال 4 أشهر من الدراسة، تم تضمين 40 مريضاً بمتوسط إقامة 10.65 يوماً. نسبة الجنس (ذ/أ) كانت 2.1. متوسط عمر مرضانا كان 63 عاماً. 95 % من المرضى أتوا من وحدة الإنعاش الجراحي. الأسباب الأكثر شيوعاً للاستشفاء كانت صدمة التعفن لدى 22% من الحالات، الالتهاب الرئوي لدى 17% من الحالات ومضاعفات ما بعد الجراحة لدى 12% من الحالات. عوامل الخطر الرئيسية تمثلت في القسطرة البولية لدى 70% من الحالات، القسطرة لدى 67.5% من الحالات والتهوية الميكانيكية في 55% من الحالات. تلقينا 213 عينة من بينها 8 مزارع دم. في المواقع المحيطة، كانت *Candida albicans* هي النوع الأكثر شيوعاً (43.66% من السلالات المعزولة)، تليها *Candida glabrata* (22.54% من السلالات المعزولة) و *Candida parapsilosis* (11.27% من السلالات المعزولة). في الدم تم عزل خميرة المبيضات لدى 2 من المرضى. الأنواع التي تم تحديدها هي *Candida glabrata* و *Candida tropicalis*. 37.5% من الحالات كانت مستعمرة بشدة.

**الخلاصة :** إن التكهن السيئ لداء المبيضات الغازي في العناية المركزة يتطلب وضع أدوات التشخيص السريع وبرامج المراقبة والاستراتيجيات العلاجية مثل الوقاية من الفطريات أو العلاج الوقائي.

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : Fiche d'exploitation des candidoses invasives.

### FICHE DE RENSEIGNEMENTS :

Nom & Prénom du patient .....IPP.....Sexe .....Age.....

Type de Réanimation :..... Date d'admission en réanimation : .....

#### PATHOLOGIES SOUS-JACENTES :

- Diabète
  - Pancréatite
  - Immunodépression « VIH, autres.... »
  - Polytraumatisme
  - Pathologie digestive
  - Tumeur solide opérés
  - Hémopathies malignes
  - Pathologie cardio-vasculaire
  - Transplantation /greffe
- Date :.....

#### FACTEURS DE RISQUE :

- ❖ Prise d'antibiotique à large spectre : famille..... Voie..... Durée.....
- ❖ Prise de corticothérapie : Durée..... Posologie.....
- ❖ Durée d'hospitalisation en réanimation : .....
- ❖ Immunosuppresseurs :  oui  non
- ❖ Brulures : oui  non
- ❖ Nutrition parentérale : oui  non
- ❖ Hémodialyse : oui  non
- ❖ Ventilation assistée : oui  non
- ❖ Trachéotomie : oui  non
- ❖ Sonde urinaire : oui  non
- ❖ KT voie : **veineuses centrale**  **artériel**
- ❖ Sepsis : oui  non
- ❖ Neutropénie : oui  non
- ❖

#### TRAITEMENT EVENTUEL :

Antifongique : famille..... Posologie..... Durée.....

Autres « ATB, chimiothérapie ».....

**ANNEXE 1 ( suite ) : Fiche d'exploitation des candidoses invasives.**

**EXPLORATION AU LABORATOIRE DE PARASITOLOGIE MYCOLOGIE :**

**Hémoculture fongique :**

- ✓ Site de prélèvement : KT voie :  veineuses  artériel  centrale  périphérique.
- ✓ Nombre de flacons : .....  
 Positif  Négatif
- ✓ Heure de positivité : ..... Date de sortie de résultats : .....
- ✓ Résultats : ED..... Culture : .....
- ✓ Dénombrement des colonies en UFC : ..... Identification:.....

**Indexe de colonisation « rythme bihebdomadaire »:**

**SITES :**

- Buccale
- Nasal
- Auriculaire
- Urinaire
- Rectale
- Pulmonaire  LBA  crachat induit autre :.....)
- Vaginale
- Urétrale
- Autres : .....

Résultats : ED..... Culture : .....

Dénombrement des colonies en UFC : ..... Identification:.....

Nombre de sites colonisés : ..... Indexe de colonisation : .....

**Examens supplémentaires :**

Recherche des Ag mannane / AC anti mannane  Positif  Négatif

Autres .....

.....

.....

# **BIBLIOGRAPHIE**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Gonzalez-Lara, M.F. and L. Ostrosky-Zeichner. *Invasive candidiasis*. in *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2020. Thieme Medical Publishers.
2. Soulountsi, V., T. Schizodimos, and S.C.J.I. Kotoulas, *Deciphering the epidemiology of invasive candidiasis in the intensive care unit: is it possible?* *Infection*, 2021. **49**(6): p. 1107-1131.
3. Bongomin, F., et al., *Global and multi-national prevalence of fungal diseases—estimate precision*. *Journal of fungi*, 2017. **3**(4): p. 57.
4. HAS, *Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic des candidoses invasives*. 2017.
5. HAS, *anidulafungine ECALTA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion : Nouvelle indication*. 2021.
6. De Pauw, B., et al., *Revised definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer/invasive fungal infections cooperative group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group (EORTC/MSG) consensus group*. *Clinical infectious diseases*, 2008. **46**(12): p. 1813-1821.
7. Webb, B.J., et al. *Epidemiology and clinical features of invasive fungal infection in a US health care network*. in *Open forum infectious diseases*. 2018. Oxford University Press US.
8. Magill, S.S., et al., *Multistate point-prevalence survey of health care–associated infections*. *New England Journal of Medicine* 2014. **370**(13): p. 1198-1208.
9. Pfaller, M.A. and D.J.C.m.r. Diekema, *Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem*. *Clinical microbiology reviews*, 2007. **20**(1): p. 133-163.
10. Guinea, J.J.C.M. and Infection, *Global trends in the distribution of C andida species causing candidemia*. *Clinical Microbiology and Infection*, 2014. **20**: p. 5-10.
11. Eggimann, P. and P.D.J.E.-A.-R.j. *Candidémie, candidose généralisée*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Anesthésie-Réanimation*, 2010. **7**(1): p. 1-25.
12. Bassetti, M., et al., *Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project*. *Critical Care*, 2019. **23**(1): p. 1-7.
13. Chakrabarti, A., et al., *Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India*. *Intensive care medicine*, 2015. **41**(2): p. 285-295.

14. Zurita Salinas, L.J., *Epidemiology of Candidemia in Latin America: A Laboratory-Based Survey*. PLoS ONE, 2013. **8(3)**: e59373.
15. Lockhart, S.R., et al., *Species identification and antifungal susceptibility testing of Candida bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011*. Journal of Clinical Microbiology 2012. **50(11)**: p. 3435-42.
16. Pfaller, M.A., et al., *Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for Candida species from 1997–2016*. Open forum infectious diseases, 2019. **6(Supplement\_1)**: p. S79-S94.
17. Alexander, B.D., et al., *Increasing echinocandin resistance in Candida glabrata: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations*. Clinical infectious diseases, 2013. **56(12)**: p. 1724-1732.
18. Pfaller, M., et al., *Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of Candida glabrata*. Journal of clinical microbiology, 2012. **50(4)**: p. 1199-1203.
19. Vallabhaneni, S., et al., *Epidemiology and risk factors for echinocandin nonsusceptible Candida glabrata bloodstream infections: data from a large multisite population-based candidemia surveillance program, 2008–2014*. Open forum infectious diseases, 2015. **2(4)**.
20. Pham, C.D., et al., *Role of FKS mutations in Candida glabrata: MIC values, echinocandin resistance, and multidrug resistance*. Antimicrobial agents and chemotherapy, 2014. **58(8)**: p. 4690-4696.
21. Cortegiani, A., G. Misseri, and A.J.I.C.M. Chowdhary, *What's new on emerging resistant Candida species*. Intensive Care Medicine, 2019. **45(4)**: p. 512-515.
22. Van Schalkwyk, E., et al., *Epidemiologic shift in candidemia driven by Candida auris, South Africa, 2016–2017*. Emerging Infectious Diseases 2019. **25(9)**: p. 1698.
23. Ostrowsky B, G.J., Adams E, et al., *Candida auris Isolates Resistant to Three Classes of Antifungal Medications — New York, 2019*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2020. **69**: p. 6–9.
24. Pappas, P.G., et al., *Invasive candidiasis*. Nature Reviews Disease Primers, 2018. **4(1)**: p. 1-20.
25. Epelbaum, O. and R.J.C.i.C.M. Chasan, *Candidemia in the intensive care unit*. Clin Chest Med, 2017. **38(3)**: p. 493-509.

26. Pihet, M. and A.J.r.f.d.l. Marot, *Diagnostic biologique des candidoses*. revue francophone des laboratoires, 2013. **2013**(450): p. 47-61.
27. Quindos, G., et al., *Evaluation of Bichro-latex albicans, a new method for rapid identification of Candida albicans*. Journal of clinical microbiology, 1997. **35**(5): p. 1263-1265.
28. Crist Jr, A.E., T.J. Dietz, and K.J.J.o.C.M. Kampschroer, *Comparison of the MUREX C. albicans, Albicans-Sure, and BactiCard Candida test kits with the germ tube test for presumptive identification of Candida albicans*. Journal of Clinical Microbiology, 1996. **34**(10): p. 2616-2618.
29. CLSI, *Performance Standards for Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 2nd ed. CLSI supplement M60.* . Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2020.
30. Clancy, C.J. and M.H.J.J.o.c.m. Nguyen, *Diagnosing invasive candidiasis*. Journal of clinical microbiology 2018. **56**(5): p. e01909-17.
31. Bougnoux, M.-E., et al., *Identification des levures par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF*. Revue francophone des laboratoires, 2013. **2013**(450): p. 63-69.
32. Logan, C., I. Martin-Loeches, and T.J.I.C.M. Bicanic, *Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions*. Intensive Care Medicine, 2020. **46**(11): p. 2001-2014.
33. O'Leary, R.-A., et al., *Management of invasive candidiasis and candidaemia in critically ill adults: expert opinion of the European Society of Anaesthesia Intensive Care Scientific Subcommittee*. Journal of Hospital Infection, 2018. **98**(4): p. 382-390.
34. Ostrosky-Zeichner, L. and M.J.I.D.C. Al-Obaidi, *Invasive fungal infections in the intensive care unit*. Infect Dis Clin North Am, 2017 **31**(3): p. 475-487.
35. Pappas, P.G., et al., *Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America*. Clinical Infectious Diseases, 2016. **62**(4): p. e1-e50.
36. Eggimann, P. and D.J.R. Pittet, *Candidoses en réanimation*. Réanimation, 2002. **11**(3): p. 209-221.
37. Gauzit, R.J.R., *Epidémiologie des candidoses invasives en réanimation: dernières données*. Réanimation 2008. **17**: p. 1-3.
38. ACHICH, S., *Epidémiologie et Incidence des candidémies dans les services de réanimations médicale et chirurgicale de l'HMIMV de Rabat de Mai 2015 à Avril 2016. Thèse de doctorat*. 2016.

39. Massou, S., et al., *Les candidoses systémiques en réanimation médicale: analyse des facteurs de risque et intérêt de l'index de colonisation*. Pathologie Biologie, 2013. **61**(3): p. 108-112.
40. ZOUTEN, L., *Les candidoses invasives en reanimation chirurgicale A L'hôpital militaire d'instruction mohamed v. Thèse de doctorat*. 2011.
41. RABI ANDALOUSSI, M., *La colonisation candidosique en réanimation: intérêt diagnostique et facteurs de risque-Etude prospective (Janvier–Mars 2012: réanimation chirurgicale CHU Ibn Sina)*. Thèse de doctorat. 2012.
42. Hamouda, O.J.B.J.O.M.S., *Épidémiologie des candidémies en réanimation médicale au CHU de Batna-Algérie*. J Med Sci, 2020. **7**(2): p. 114-116.
43. Macq, P.-Y., *Épidémiologie des infections invasives à candida, la consommation d'antifongiques et son impact sur la résistance au centre hospitalier universitaire d'Amiens*. . 2018. Thèse de doctorat.
44. Al-Dorzi, H.M., et al., *Invasive candidiasis in critically ill patients: a prospective cohort study in two tertiary care centers*. Journal of Intensive Care Medicine, 2020. **35**(6): p. 542-553.
45. Ng, K., et al., *Incidence and mortality of sepsis, severe sepsis, and septic shock in intensive care unit patients with candidemia*. Infectious Diseases, 2015. **47**(8): p. 584-587.
46. DiNubile, M.J., et al., *Invasive candidiasis treated in the intensive care unit: observations from a randomized clinical trial*. Journal of critical care, 2007. **22**(3): p. 237-244.
47. Aguilar, G., et al., *Epidemiology of invasive candidiasis in a surgical intensive care unit: an observational study*. BMC research notes, 2015. **8**(1): p. 1-6.
48. Kawano, Y., et al., *Prognostic factors for candidaemia in intensive care unit patients: a retrospective analysis*. Singapore medical journal, 2017. **58**(4): p. 196.
49. Guo, F., et al., *Invasive candidiasis in intensive care units in China: a multicentre prospective observational study*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2013. **68**(7): p. 1660-1668.
50. AITDAOUD, F., *Incidence et profil épidémiologique des candidémies en réanimation médicale de l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat*. Thèse de doctorat. 2012.
51. SINDAYIGAYA, J., *Epidémiologie des candidémies en réanimation des urgences chirurgicales Ibn Sina*.Thèse de doctorat. 2011.

52. EL MEDKOURI, S., *Epidémiologie des candidémies et des candidoses invasives en réanimation médicale de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat (Mars 2010-Décembre 2010).Thèse de doctorat.* 2011.
53. Kett, D.H., et al., *Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study.* Critical care medicine, 2011. **39**(4): p. 665-670.
54. Kim, E.J., et al., *Trends in the Epidemiology of Candidemia in Intensive Care Units From 2006 to 2017: Results From the Korean National Healthcare-Associated Infections Surveillance System.* Frontiers in Medicine, 2020. **7**: p. 606976.
55. Chalmers, C., et al., *Epidemiology and management of candidaemia--a retrospective, multicentre study in five hospitals in the UK.* Mycoses, 2011. **54**(6): p. e795-800.