

ANNEE: 2012

THESE N°:264

**LA COLONISATION CANDIDOSIQUE EN RÉANIMATION :
INTÉRÊT DIAGNOSTIQUE ET FACTEURS DE RISQUE
ETUDE PROSPECTIVE (JANVIER-MARS 2012) :
RÉANIMATION CHIRURGICALE CHU IBN SINA -RABAT-**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr RABI ANDALOUSSI Mohammed

Né le 06 Octobre 1987 à Rabat

(Médecin Interne du CHU Ibn Sina Rabat)

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Candidoses systémiques, Index de colonisation, facteurs de risque.

JURY :

Pr. A. AZZOUZI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Pr. B.E. LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie

Pr. R. EL MOUSSAOUI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Pr. R. MOUTAJ

Professeur de Parasitologie

Pr. M.ALILOU

Professeur d'Anesthésie Réanimation

PRESIDENT & RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة الآية ٢١

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLIHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie - Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie

- | | | |
|-----|------------------------------|-----------------------------|
| 12. | Pr. BENOMAR M'hammed | Chirurgie-Cardio-Vasculaire |
| 13. | Pr. BENSOUHA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

- | | | |
|-----|-------------------------------|---------------------|
| 16. | Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* | Pneumo-phtisiologie |
| 17. | Pr. BALAFREJ Amina | Pédiatrie |
| 18. | Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 19. | Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia | Rhumatologie |
| 20. | Pr. SRAIRI Jamal-Eddine | Cardiologie |

Décembre 1984

- | | | |
|-----|----------------------------------|-------------------------|
| 21. | Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 22. | Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 23. | Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |
| 24. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 25. | Pr. NAJI M'Barek * | Immuno-Hématologie |
| 26. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|---|
| 27. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. | Pr. BENSAD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. | Pr. IHRAI Hssain * | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 32. | Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|---------------------------------------|------------------------------|
| 33. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. | Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. CHAHED OUAZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. | Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 37. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. | Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. | Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |

49. Pr. TOLOUNE Farida*

Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- 50. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 51. Pr. AOUNI Mohamed
- 52. Pr. BENAMEUR Mohamed*
- 53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 54. Pr. CHAD Bouziane
- 55. Pr. CHKOFF Rachid
- 56. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
- 57. Pr. HACHIM Mohammed*
- 58. Pr. HACHIMI Mohamed
- 59. Pr. KHARBACH Aïcha
- 60. Pr. MANSOURI Fatima
- 61. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 62. Pr. SEDRATI Omar*
- 63. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Médecine Interne
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

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

Décembre 1992

- 85. Décembre 1992
- 86. Pr. AHALLAT Mohamed
- 87. Pr. BENOUDA Amina
- 88. Pr. BENSOUDA Adil
- 89. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 90. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie

91. Pr. CHRAIBI Chafiq
92. Pr. DAOUDI Rajae
93. Pr. DEHAYNI Mohamed*
94. Pr. EL HADDOURY Mohamed
95. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
96. Pr. FELLAT Rokaya
97. Pr. GHAFIR Driss*
98. Pr. JIDDANE Mohamed
99. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
100. Pr. TAGHY Ahmed
101. Pr. ZOUHDI Mimoun

Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

102. Pr. AGNAOU Lahcen
103. Pr. AL BAROUDI Saad
104. Pr. BENCHERIFA Fatiha
105. Pr. BENJAAFAR Noureddine
106. Pr. BENJELLOUN Samir
107. Pr. BEN RAIS Nozha
108. Pr. CAOUI Malika
109. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
110. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
111. Pr. EL AOUAD Rajae
112. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
113. Pr. EL HASSANI My Rachid
114. Pr. EL IDRISI LAMGHARI Abdennaceur
115. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
116. Pr. ERROUGANI Abdelkader
117. Pr. ESSAKALI Malika
118. Pr. ETTAYEBI Fouad
119. Pr. HADRI Larbi*
120. Pr. HASSAM Badredine
121. Pr. IFRINE Lahssan
122. Pr. JELTHI Ahmed
123. Pr. MAHFOUD Mustapha
124. Pr. MOUDENE Ahmed*
125. Pr. OULBACHA Said
126. Pr. RHRAB Brahim
127. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
128. Pr. SLAOUI Anas

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

129. Pr. ABBAR Mohamed*
130. Pr. ABDELHAK M'barek
131. Pr. BELAIDI Halima
132. Pr. BRAHMI Rida Slimane
133. Pr. BENTAHILA Abdelali

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

134. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
135. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
136. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
137. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
138. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
139. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
140. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
141. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
142. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie
143. <u>Mars 1995</u>	
144. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
145. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
146. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
147. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
148. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*	Urologie
149. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
150. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
151. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
152. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
153. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
154. Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
155. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
156. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
157. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
158. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
159. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
160. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
161. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
162. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
163. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
164. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale
<u>Décembre 1996</u>	
165. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
166. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
167. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
168. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
169. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
170. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
171. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
172. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
173. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
174. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
175. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
176. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
177. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie

178. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie

Novembre 1997

- 179. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
- 180. Pr. BEN AMAR Abdesslem
- 181. Pr. BEN SLIMANE Lounis
- 182. Pr. BIROUK Nazha
- 183. Pr. BOULAICH Mohamed
- 184. Pr. CHAOUIR Souad*
- 185. Pr. DERRAZ Said
- 186. Pr. ERREIMI Naima
- 187. Pr. FELLAT Nadia
- 188. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
- 189. Pr. HAIMEUR Charki*
- 190. Pr. KANOUNI NAWAL
- 191. Pr. KOUTANI Abdellatif
- 192. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
- 193. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
- 194. Pr. NAZI M'barek*
- 195. Pr. OUAHABI Hamid*
- 196. Pr. SAFI Lahcen*
- 197. Pr. TAOUFIQ Jallal
- 198. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

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

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

Novembre 1998

- 208. Pr. BENKIRANE Majid*
- 209. Pr. KHATOURI ALI*
- 210. Pr. LABRAIMI Ahmed*
- 211.

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

- 212. Pr. ABID Ahmed*
- 213. Pr. AIT OUMAR Hassan
- 214. Pr. BENCHERIF My Zahid
- 215. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie

216. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
217. Pr. CHAOUI Zineb
218. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
219. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
220. Pr. EL FTOUH Mustapha
221. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
222. Pr. EL OTMANYAzzedine
223. Pr. GHANNAM Rachid
224. Pr. HAMMANI Lahcen
225. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
226. Pr. ISMAILI Hassane*
227. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
228. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
229. Pr. TACHINANTE Rajae
230. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

Novembre 2000

231. Pr. AIDI Saadia
232. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
233. Pr. AJANA Fatima Zohra
234. Pr. BENAMR Said
235. Pr. BENCHEKROUN Nabih
236. Pr. CHERTI Mohammed
237. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
238. Pr. EL HASSANI Amine
239. Pr. EL IDGHIRI Hassan
240. Pr. EL KHADER Khalid
241. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
242. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
243. Pr. HSSAIDA Rachid*
244. Pr. LACHKAR Azzouz
245. Pr. LAHLOU Abdou
246. Pr. MAFTAH Mohamed*
247. Pr. MAHASSINI Najat
248. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
249. Pr. NASSIH Mohamed*
250. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

251. Pr. ABABOU Adil
252. Pr. AOUAD Aicha
253. Pr. BALKHI Hicham*
254. Pr. BELMEKKI Mohammed
255. Pr. BENABDELJLIL Maria
256. Pr. BENAMAR Loubna
257. Pr. BENAMOR Jouda

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie

258. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
259. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
260. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
261. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
262. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
263. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
264. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
265. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
266. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
267. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
268. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
269. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
270. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
271. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
272. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
273. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
274. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
275. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
276. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
277. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
278. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
279. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
280. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
281. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
282. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
283. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
284. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
285. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
286. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
287. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
288. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
289. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
290. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
291. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
292. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
293. Pr. SABBABH Farid	Chirurgie Générale
294. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
295. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
296. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

297. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
298. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
299. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
300. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
301. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
302. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques

303. Pr. BENBOUAZZA Karima
304. Pr. BENZEKRI Laila
305. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
306. Pr. BERNOUSSI Zakiya
307. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
308. Pr. CHOHO Abdelkrim *
309. Pr. CHKIRATE Bouchra
310. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
311. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
312. Pr. EL BARNOUSSI Leila
313. Pr. EL HAOURI Mohamed *
314. Pr. EL MANSARI Omar*
315. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
316. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
317. Pr. HADDOUR Leila
318. Pr. HAJJI Zakia
319. Pr. IKEN Ali
320. Pr. ISMAEL Farid
321. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
322. Pr. KRIOULE Yamina
323. Pr. LAGHMARI Mina
324. Pr. MABROUK Hfid*
325. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
326. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
327. Pr. MOUSTAINE My Rachid
328. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
329. Pr. OUJILAL Abdelilah
330. Pr. RACHID Khalid *
331. Pr. RAISS Mohamed
332. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
333. Pr. RHOU Hakima
334. Pr. SIAH Samir *
335. Pr. THIMOU Amal
336. Pr. ZENTAR Aziz*
337. Pr. ZRARA Ibtisam*

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

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

338. Pr. ABDELLAH El Hassan
339. Pr. AMRANI Mariam
340. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
341. Pr. BENKIRANE Ahmed*
342. Pr. BENRAMDANE Larbi*
343. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
344. Pr. BOULAADAS Malik

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

345. Pr. BOURAZZA Ahmed*
346. Pr. CHAGAR Belkacem*
347. Pr. CHERRADI Nadia
348. Pr. EL FENNI Jamal*
349. Pr. EL HANCHI ZAKI
350. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
351. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
352. Pr. HACHI Hafid
353. Pr. JABOUIRIK Fatima
354. Pr. KARMANE Abdelouahed
355. Pr. KHABOUZE Samira
356. Pr. KHARMAZ Mohamed
357. Pr. LEZREK Mohammed*
358. Pr. MOUGHIL Said
359. Pr. NAOUMI Asmae*
360. Pr. SAADI Nozha
361. Pr. SASSENOU ISMAIL*
362. Pr. TARIB Abdelilah*
363. Pr. TIJAMI Fouad
364. Pr. ZARZUR Jamila

Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

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

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

390. Pr. RAGALA Abdelhak
 391. Pr. SBIHI Souad
 392. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam
 393. Pr. ZERAIDI Najia

Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

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

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation

460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

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

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

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie

Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie
 Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

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

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

 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

**** * * Enseignants Militaires***

Je dédie cette thèse....

A Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

A

La mémoire de Feu SA MAJESTÉ LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait son âme dans son Saint Paradis

A

SA MAJESTÉ LE ROI

MOHAMED VI



*Chef suprême et chef d'état major général
des forces armées royales.*

Que dieu le glorifie et préserve son royaume.

A

SON ALTESSE ROYALE LE PRINCE HÉRITIÉR

MOULAY EL HASSAN



Que dieu le garde.

A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A Monsieur le Médecin Général de Brigade

ALI ABROUQ :

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces Armées Royales.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A Monsieur le Médecin Colonel Major

MOHAMMED HACHIM :

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

*Monsieur le Médecin Colonel Major
KHALID LAZRAK :*

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
MOHAMMED JANATI IDRISI :*

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

*A Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA ABDELHAMID:*

Professeur de Cardiologie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération.*

A la mémoire de mon père,

Qui m'a inculqué les bonnes valeurs, qui m'a donné le sens de l'honneur, qui m'a toujours orienté dans la vie, qui a fait de moi la personne que je suis.

En ce jour ton fils espère réaliser l'un de tes plus grands rêves, et couronner tes années de sacrifice et d'espoir.

Ni ce travail ni ce qu'il ya de plus cher dans cette vie ne pourra exprimer ma reconnaissance pour ce que tu as fait et sacrifié pour moi jusqu'aux derniers moments de ta vie.

Tu es toujours présent dans mon cœur, tu étais et tu resteras mon idole.

Le destin ne m'a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur avec toi et pour cueillir tes bénédictions interminables.

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

A ma très chère mère,

Qui m'a donné naissance, qui a attendu avec impatience les fruits de ce long parcours d'endurance.

Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.

Tu étais toujours mon refuge qui me prodigue sérénité, soutien et conseil.

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite et dépassent toute description.

J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices.

Je ne te remercierai jamais assez pour ce que tu as fait et ce que tu continues à faire pour moi.

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi un fils à la hauteur de ton espérance.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.

A ma chère sœur Zanouba,

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

Je te remercie de m'avoir toujours soutenu. Je n'oublierai jamais tes sacrifices pour moi.

Puisse ce travail témoigner de mon attention, mon respect et ma gratitude.

Je te souhaite beaucoup de bonheur et de réussite dans ta carrière d'ophtalmologiste.

A ma grand-mère paternelle Lalla Mina et
ma grand-mère maternelle Lalla Zahra,

Aucun mot ne pourra exprimer l'amour et le respect que j'éprouve pour
vous.

Je vous remercie pour votre soutien et vos prières qui m'ont toujours
apporté soutien moral et affectif lors des épreuves difficiles de ma carrière.

Je vous souhaite longue vie et une très bonne santé.

A tous les membres de ma famille :
Les Rabi Andaloussi, les Diouri, les Idrissi,
les Yaccoubi, les Taleb, les Saaf,
Bouabid, Benjelloun et Soury.

Je profite de cette occasion pour vous remercier de m'avoir entouré
depuis toujours par votre amour, votre attention, vos prières et vos
encouragements. Il est clair qu'aucune dédicace ne pourrait exprimer la
profondeur des sentiments que j'éprouve pour vous.

Au professeur Al Mahdí Awab,

Je te remercie pour ton soutien, ton aide et tes encouragements.

Je te dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et du grand respect que j'éprouve à ton égard.

A mon cher ami
Docteur Moncef El Mansouri

Tu as toujours été un grand frère pour moi, je ne te remercierai jamais assez pour ton soutien et ton aide considérable dans la réalisation de ce travail.

Je te dédie cette thèse en témoignage de ma reconnaissance et ma gratitude.

A tous mes amis :

Youssef Garwal, Abderahmane El Moatassim, Youness Jabbour, Anass Rochdi, Hamza El Jadi, Yassine Rachidi,

Tarik Sasbou, Mouad Antari, Ihab Idrissi, Mohamed Sahli, Othmane Zahdi, , Mokhlis Anouar, Mohamed Rabboune, Anass Ayad, Bilal Benhima, , Abdellah Tazi, Othman Yddousalah, Youssef Motiaa, Faycal Azhari, Imad Jaaouni, Hakim El Yajouri

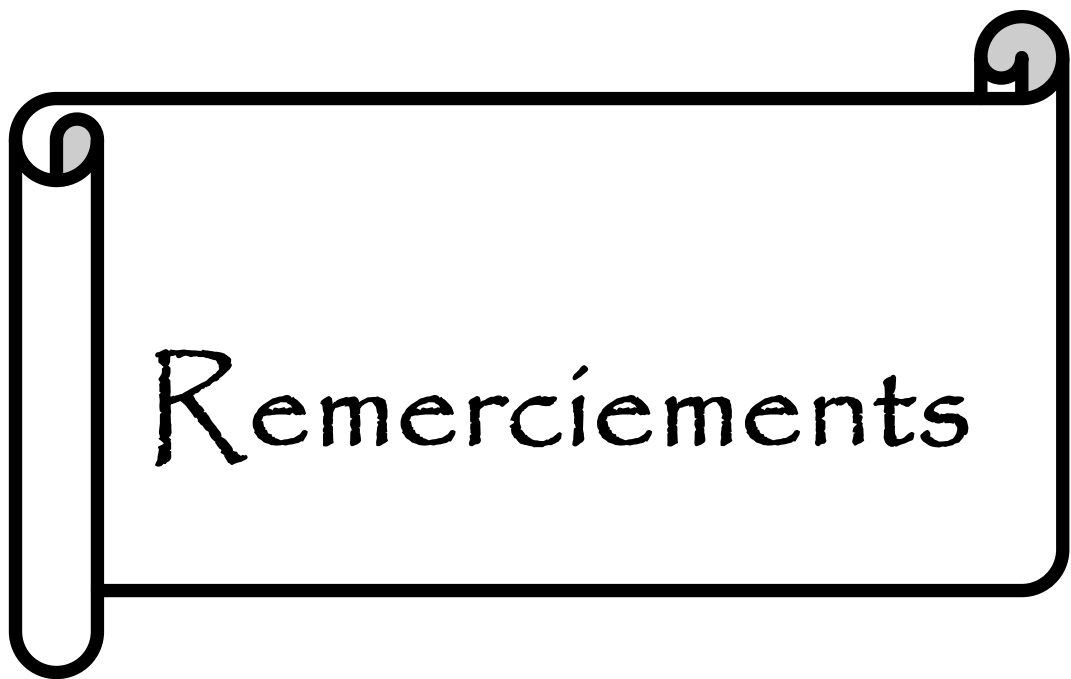
Maria Zerkaoui, Wifaq Bengari, Lamiaa El Kabbaj, Oumama Benjelloun, Soukaina Raiss, Hasna Drissi

Dr Mounir Khalil, Dr Allaoui, Mohamed, , Dr Wafae El Otmani

A tout le personnel de la réanimation chirurgicale

A tous les internes du CHU Ibn Sina Rabat-Salé

A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer



Remerciements

A MON MAITRE RAPPORTEUR ET
PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR
Abderrahim AZZOUZI

Pour vos propositions judicieuses, inhérentes
au choix du sujet de cette thèse.

Pour les efforts inlassables que vous avez
déployés pour que ce travail soit élaboré.

Pour votre douceur, votre soutien indéfectible
et votre compétence à toutes les étapes de ce
travail. Veuillez accepter mes sincères
remerciements de même que le témoignage de
mon profond respect.

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR
Badredine LMIMOUNI

C'est un grand honneur pour moi de vous avoir parmi les membres de mon jury de thèse.

Votre compétence, votre gentillesse et votre modestie font de vous un exemple à suivre.

Que ce travail soit la reconnaissance de mon grand respect.

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR

Rachid EL MOUSSAOUI

C'est un grand plaisir pour moi de vous voir juger ma thèse.

Lors de mon passage en réanimation chirurgicale, votre compétence et vos qualités professionnelles m'ont beaucoup impressionné.

Je vous remercie de m'avoir accueillie avec gentillesse et sympathie.

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de mon respect.

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR
REDOUANE MOUTAJ

C'est une grande joie de vous compter parmi les juges de ma thèse.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

C'est pour moi l'occasion de vous témoigner estime et respect.

A MON MAITRE ET JUGE DE THESE
MONSIEUR LE PROFESSEUR
MUSTAPHA ALILLOU

J'ai eu le privilège d'apprécier votre compétence, et vos qualités durant mon stage d'internat au service de réanimation chirurgicale.

Vous nous avez toujours accueillis avec bienveillance, gentillesse et sympathie.

Vous me faites un grand honneur en acceptant de juger mon travail.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et mon immense gratitude.

Au Professeur EL ARBI BOUAIATI du service d'Hygiène
et de Médecine de collectivité de l'hôpital militaire
d'instruction Mohamed V de Rabat

Je vous remercie de m'avoir aidé à mener à bien l'étude
statistique de ce travail.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance
et de ma gratitude.

SOMMAIRE :

Introduction.....	1
Patients et méthodes.....	6
I- Patients.....	7
A- Présentation de l'étude.....	7
B- Critères d'inclusion.....	7
II- Méthodes.....	7
A- Protocole de l'étude.....	7
1- Prélèvements.....	7
a. Types de prélèvements.....	7
b. Schéma des prélèvements.....	8
c. Organisation des prélèvements.....	8
2- Traitement des prélèvements au laboratoire de mycologie.....	9
a. Les prélèvements périphériques par écouvillonnage.....	9
b. Les hémocultures.....	10
B- Recueil des données.....	12
1- Données épidémiologiques.....	12
2- Score de gravité.....	12
3- Données cliniques.....	12
4- Défaillances viscérales.....	13
5- Données évolutives.....	13
6- Données mycologiques.....	13
C- L'analyse statistique.....	16
Résultats.....	17
I- Caractéristiques des patients.....	18
A- Age.....	18
B- Sexe.....	18
C- Score de gravité.....	19
D- Etat de santé antérieur.....	19
E- Durée du séjour.....	20
F- Répartition en fonction des services d'origine.....	20
G- Motifs d'admission.....	21
H- Pathologies sous jacentes.....	23
I- Facteurs de risque.....	24

J- Types de chirurgie.....	26
K- Respect du protocole de l'étude.....	26
L- Durée de réalisation des prélèvements.....	27
M- Mortalité.....	27
N- Résultats mycologiques.....	27
N-1 Espèces en cause.....	27
N-2 Site buccal.....	28
N-3 Site nasal.....	29
N-4 Site urinaire.....	29
N-5 Site rectal.....	30
N-6 Site auriculaire.....	30
N-7 Site vaginal.....	30
N-8 L'index de colonisation.....	32
N-9 Les hémocultures.....	33
II-Les facteurs de risque associés à la colonisation.....	34
A- Résultats de l'analyse univariée.....	34
1- Le sexe, l'âge et le service de provenance.....	35
2- Le score de gravité IGSII et la classification de Mac Cabe.....	36
3- Le diabète, La BPCO, l'obésité, les cancers solides et l'HTA.....	37
4- La ventilation mécanique.....	38
5- L'antibiothérapie à large spectre.....	39
6- Le KT veineux central, le KT artériel, les sondes vésicale et gastrique.....	40
7- La corticothérapie/Immunosuppresseurs, la nutrition parentérale et entérale.....	42
8- Le sepsis, la chirurgie et les défaillances viscérales.....	42
B- Résultats de l'analyse multivariée	43
Discussion.....	44
A- Définitions.....	45
B- Epidémiologie.....	49
1- Espèces en cause.....	49
2- Place de Candida spp dans les infections nosocomiales.....	53
3- Facteurs de risque d'acquisition.....	56
C- Mycologie.....	59
1- Caractères généraux des levures.....	59
2- Organisation cellulaire.....	60
a- Les organites cytoplasmiques.....	60
b- La membrane plasmique.....	61
c- La paroi.....	61
d- La chitine et les β -glucanes.....	62
e- Les mannoprotéines.....	63

D- Manifestations cliniques.....	65
1- Candidoses superficielles.....	65
1-1 Stomatite candidosique.....	65
1-2 Candidoses oesophagiennes.....	66
1-3 Candidoses gastriques et intestinales.....	67
1-4 Candidoses génitales.....	67
1-5 Candidoses cutanées.....	68
2- Candidoses profondes.....	70
2-1 Candidoses septicémiques.....	70
2-2 Manifestations cutanées des candidoses systémiques.....	71
2-3 Candidoses oculaires.....	72
2-4 Candidoses rénales.....	72
2-5 Candidoses cardiaques.....	73
2-6 Candidoses neuroméningées.....	74
2-7 Candidoses ostéo-articulaires.....	75
2-8 Candidoses pulmonaires.....	75
2-9 Péritonites à <i>Candida</i>	76
2-10 Candidoses des voies biliaires.....	76
2-11 Candidoses pancréatiques.....	77
2-11 Candidoses hépatiques et spléniques.....	77
E- Apport des techniques de laboratoire au diagnostic.....	79
1- Les prélèvements.....	80
2- L'examen direct.....	80
3- La culture.....	82
4- L'examen anatomo-pathologique.....	83
5- L'identification.....	83
6- Test de sensibilité in vitro aux antifongiques.....	86
7- Diagnostic immunologique.....	87
7-1 Recherche des anticorps sériques.....	87
7-2 Recherche des antigènes circulants.....	89
8- Apport de la biologie moléculaire.....	91
F- Complications et pronostic des candidoses systémiques.....	94
G- De la colonisation à la dissémination.....	97
1- Etiopathogénie.....	97
a. Colonisation des muqueuses.....	99
b. La colonisation et l'infection.....	100
c. Lymphocytes Th17 et défensines.....	103

d. Les levures, les hyphes et le caractère invasif.....	107
2- Qu'en est-il sur le terrain ? faut-il monitorer la colonisation ?.....	111
2-1 L'incidence de la colonisation.....	114
2-2 Les espèces en cause.....	115
2-3 Le délai de colonisation.....	116
a- Les antibiotiques à large spectre.....	117
b- la ventilation mécanique, le KT veineux central, le KT artériel, et les sondes gastrique et vésicale.....	119
2-4 Les hémocultures.....	122
2-5 l'intérêt diagnostique.....	124
2-6 Durée du séjour et mortalité.....	127
3- Place du traitement préventif.....	129
a- Définitions.....	129
b- Données disponibles.....	130
H- Traitement des candidoses systémiques.....	133
Conclusion.....	145
Résumés.....	147
Bibliographie.....	151

Liste des Tableaux :

- Tableau 1 : Classification de Mac Cabe.....14
- Tableau 2 : Score de gravité IGS II (indice de gravité simplifié).....15
- Tableau 3 : Répartition des malades en fonction des services de provenance.....20
- Tableau 4 : Répartition des malades en fonction des motifs d'admission.....22
- Tableau 5 : Répartition des malades en fonction des pathologies sous jacentes.....23
- Tableau 6 : Répartition des malades en fonction des facteurs de risque.....24
- Tableau 7 : Répartition des espèces de *Candida* isolées dans l'ensemble des sites.....27
- Tableau 8: Répartition des espèces de *Candida* selon les différents sites.....31
- Tableau 9 : Valeurs calculées de l'index de colonisation chez l'ensemble des malades.....32
- Tableau 10 : Résultats de l'analyse univariée des paramètres : Sexe, âge, service de provenance..... 35
- Tableau 11 : Résultats de l'analyse univariée des paramètres :IGSII, Classification de Mac Cabe.....36
- Tableau 12 : Résultats de l'analyse univariée des paramètres : Diabète, BPCO, obésité, cancer solide, HTA.....37
- Tableau 13 : Résultats de l'analyse univariée du paramètre : Ventilation mécanique.....39
- Tableau 14: Résultats de l'analyse univariée du paramètre : Antibiothérapie à large spectre.....39
- Tableau 15 : Résultats de l'analyse univariée du paramètre : Cathéter veineux central.....40
- Tableau 16 : Résultats de l'analyse univariée du paramètre : Cathéter artériel.....40
- Tableau 17 : Résultats de l'analyse univariée des paramètres : Sonde vésicale et sonde gastrique.....41
- Tableau 18 : Résultats de l'analyse univariée des paramètres : Corticothérapie/IS, Nutrition parentérale et N.entérale.....42
- Tableau 19 : Résultats de l'analyse univariée des paramètres : Sepsis, défaillances viscérales et chirurgie.....42
- Tableau 20 : Facteurs de risque associés à la colonisation selon l'analyse multivariée.....43
- Tableau 21 : Critères diagnostiques d'une infection invasive à *Candida*47
- Tableau 22 : Classification des infections à *Candida* sp. en fonction de leur mode de dissémination48
- Tableau 23 : Résumé des études récentes sur l'épidémiologie des candidémies51
- Tableau 24 : Répartition géographique des candidémies selon l'espèce52
- Tableau 25 : Facteurs de risque d'acquisition des candidoses.....58
- Tableau 26 : Principales méthodes de diagnostic biologique des candidoses systémiques.....93

- Tableau 27 : Taux de mortalité des candidémies selon les études.....96
- Tableau 28 : Corrélation entre la valeur de l'IC et la survenue d'une candidémie.....124
- Tableau 29 : Performances de l'IC dans la prédiction de la survenue d'une candidémie selon les études124

- Tableau 30: Performances comparées du nombre de sites colonisés par *Candida*, de l'index de colonisation (IC) et de l'index de colonisation corrigé (ICC) à *Candida* dans la prédiction de la survenue secondaire d'une infection disséminée.....126
- Tableau 31 : Durée de séjour en fonction de la présence ou non d'une colonisation.....127
- Tableau 32: Principales études publiées à propos du traitement préventif des candidoses systémiques chez le patient non immunodéprimé.....132
- Tableau 33 : Sensibilité présumée des *Candida* spp. aux antifongiques139
- Tableau 34 : Recommandations américaines et françaises concernant le traitement des candidémies.....140

Introduction

Introduction :

Autrefois très rares, les candidoses systémiques ne concernaient que des sujets débilisés et ponctuaient l'évolution terminale de leur maladie.

A partir de 1940, avec l'avènement des antibiotiques et l'essor de la chirurgie abdominale, on a assisté à une augmentation progressive de la fréquence des candidémies et des candidoses viscérales d'origine essentiellement digestive.

Depuis 40 ans, cette tendance s'est accentuée en raison, d'une part de l'extension de la chirurgie avec implantation de corps étrangers, des greffes d'organes, des thérapies immunosuppressives, de la chirurgie cardiaque et d'autre part du développement de la réanimation et de ses techniques invasives prolongeant la survie des sujets à haut risque infectieux.

Elles représentent 70 à 90 % des infections fongiques invasives [1].

Aux Etats-Unis d'Amérique et en Europe, les levures du genre *Candida sp.* arrivent respectivement aux quatrième et septième rangs des pathogènes isolés dans les hémocultures réalisées dans un contexte d'infection nosocomiale [2,3]. L'incidence des candidémies est comprise entre 0,5 et 1,4 pour 10 000 patient-jour en milieu hospitalier et elle s'accroît en milieu de réanimation [3,4].

Dans les études spécifiquement dédiées aux patients de réanimation, il est évalué que deux patients pour 1000 admissions développent une candidémie [5,6].

La mortalité de ces candidoses invasives reste élevée, notamment en réanimation [7] et seul un traitement antifongique efficace et rapidement instauré permet de la réduire. [8–9].

Il n'existe quasiment aucune particularité clinique des candidoses systémiques. Le critère le plus fréquemment retrouvé est la fièvre $> 38^{\circ}$, mais qui peut manquer chez l'immunodéprimé.

Les critères cliniques et biologiques conventionnels sont donc insuffisants pour établir le diagnostic et justifient la réalisation d'hémocultures et de prélèvements microbiologiques. Les sérologies et les biomarqueurs ne sont pas utilisables en routine.

Malgré cela les candidoses systémiques restent difficiles à diagnostiquer et dans plusieurs cas ne sont identifiées que lors de l'autopsie.

En raison des difficultés à porter un diagnostic définitif, un intérêt croissant a été porté sur la relation entre la colonisation des sites superficiels ou des liquides biologiques non stériles par *Candida* et la candidose invasive franche. La colonisation est relativement facile à mesurer dans les dépistages et peut constituer une sorte de système d'alarme pour une candidose invasive.

C. albicans est l'espèce dominante, responsable depuis plusieurs années d'environ deux tiers de toutes les candidoses invasives.

Toutefois, il s'est progressivement produit une modification de la répartition des différentes espèces de *Candida*, avec l'émergence d'espèces non-*albicans*, notamment *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* et *Candida tropicalis* [10–11]. Certaines de ces espèces peuvent être résistantes ou de sensibilité diminuée aux différentes classes d'antifongiques, et donc être responsables d'un retard à l'administration d'un traitement adapté [12,13–14].

Cet accroissement a notamment été attribué à l'usage extensif du fluconazole en prophylaxie chez les patients neutropéniques et aux techniques de soins de plus en plus invasives [15]. Chez les patients de réanimation, l'incidence croissante des *Candida non albicans* demeure mal expliquée [16–17].

Au cours des dernières années, de nouveaux antifongiques sont apparus, et des recommandations sur la prise en charge des candidoses invasives ont été édictées [18,19–20]. Malgré cela, les candidémies ont toujours un impact majeur sur la mortalité et la morbidité, ainsi que sur la durée et le coût de l'hospitalisation [10,12,21–22].

Il est donc primordial de surveiller prospectivement l'épidémiologie des candidémies, à la fois aux échelons national et international, mais aussi sur un plan local, des différences importantes pouvant exister entre différentes régions [23]. Les études de surveillance permettent de connaître précisément la répartition des espèces fongiques impliquées et leur sensibilité aux différents antifongiques, dans le but d'adapter au mieux la prise en charge initiale de ces infections au pronostic sombre.

L'objectif de l'index de Pittet et de sa surveillance longitudinale est l'identification et le traitement précoce des patients à haut risque, pour éviter la dissémination de l'infection et tenter d'améliorer un pronostic sévère. Cependant son application en réanimation nécessite de la part des équipes soignantes une forte motivation et une longue période d'apprentissage ainsi qu'une bonne collaboration avec le laboratoire de Mycologie. Il est important de se rapporter à un protocole écrit précis et veiller à la formation permanente des nouveaux personnels.

En pratique la découverte de levures dans les différents sites périphériques (buccal, nasal, auriculaire, urinaire, rectal, vulvo-vaginal) peut être le témoin d'une contamination, d'une simple colonisation ou du premier signe d'une infection invasive. En partant de cette constatation clinique et mycologique, nous avons entrepris une étude prospective chez les patients hospitalisés en réanimation dont les objectifs ont été :

- d'analyser les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients présentant un index de colonisation positif avec analyse descriptive de la répartition des espèces,
- tester la faisabilité et l'intérêt de cet index dans la pratique quotidienne de notre unité de réanimation,
- rechercher une éventuelle corrélation entre l'importance de la colonisation et les facteurs de risque d'une candidose invasive,

- répondre aux questions suivantes : **sélections des malades à suivre, durée de la surveillance, modalités optimales des prélèvements, signification à accorder la présente d'une forte colonisation**, conséquences sur la charge en soins.

Patients et méthodes

I- Patients :

A- Présentation de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective observationnelle réalisée sur une période de 03 mois (Janvier 2012 à Mars 2012) chez les patients du service de réanimation chirurgicale du centre hospitalier universitaire Ibn Sina en collaboration avec le laboratoire de Parasitologie et Mycologie médicale de l'Hôpital militaire d'Instruction Mohamed V.

Ce service de réanimation comprend 12 lits avec en moyenne 500 admissions / année.

B- Critères d'inclusion :

L'Index de colonisation de Pittet était calculé chez tous les patients hospitalisés en réanimation chirurgicale sans autres critères de sélection.

Une recherche de candidémie par réalisation d'hémocultures était réalisée chez les malades présentant une fièvre $> 38,5$ persistante plus de 3 jours malgré une antibiothérapie adaptée.

Au total 70 patients ont été inclus dans l'étude, dont 12 ont bénéficié d'une recherche de candidémie.

II- Méthodes :

A- Protocoles de l'étude :

1- Prélèvements :

a- Types de prélèvements :

L'index de colonisation de Pittet a été établi à partir des prélèvements par des écouvillons d'au moins 4 sites périphériques distincts (buccal, nasal, auriculaire, rectal, vulvo-vaginal) et un prélèvement urinaire sur un flacon stérile. D'autres sites ont été laissés à la discrétion des médecins traitants selon la présentation clinique du patient. **(figure 1)**

Les hémocultures ont été réalisées par prélèvement de 8 à 10 ml de sang veineux dans un flacon contenant le milieu MYCOSIS-IC/F.



Figure 1 : Matériel stérile pour écouvillonnage

b- Schéma des prélèvements :

Durant la période de l'étude, l'index de colonisation a été établi le jour de l'admission, à 48h heures, puis en bihebdomadaire jusqu'à positivité.

L'hémoculture a été répétée durant 3 jours successifs, chez un patient présentant une fièvre $> 38,5$ persistante plus de 3 jours sous antibiothérapie adaptée, et en cas de positivité, deux fois par semaine jusqu'à négativation.

c- Organisation des prélèvements :

L'organisation du suivi, depuis le chevet du malade jusqu'au retour des résultats, en passant par l'étude mycologique, a fait l'objet d'un protocole.

La technique de prélèvement a été standardisée et expliquée oralement au personnel du service.

Une attention particulière a été portée à l'identification claire des prélèvements avant leur transmission au laboratoire de mycologie, tenu informé de l'identité des patients inclus dans le protocole de suivi.

Les prélèvements liquides ne pouvant être utilisés immédiatement on été conservés au réfrigérateur pendant quelques heures à l'exception du sang, toujours mis en culture sans délai.

Les temps de transfert des prélèvements jusqu'au laboratoire ont été les plus brefs possibles, pour éviter l'envahissement par une flore saprophyte et la dessiccation, nuisible au rendement des cultures mycologiques. (le transport des flacons d'hémocultures vers le laboratoire se faisait dans l'heure qui suit).

Les prélèvements bihebdomadaires ont tous été réalisés le même jour de la semaine. Le lundi et le jeudi on été choisi de façon à faciliter l'observance du protocole par le personnel médical, et à permettre au laboratoire de mycologie de s'organiser pour la réception et le traitement de ces prélèvements.

2- Traitement des prélèvements au laboratoire de Mycologie :

a- Les prélèvements périphériques par écouvillonnage :

Chacun des prélèvements ayant servi pour calculer l'index de colonisation a fait l'objet d'une mise en culture sur milieu chromogène « CandiSelect » incubé 37° pendant 48h. Ce milieu permet l'identification précise de *Candida Albicans* et présomptive de *Candida Glabrata*, *Candida Krusei*, et *Candida Tropicalis*. **Figure 2**

La confirmation pour ces espèces se fait par le RTT Glabrata® et le Krusei Color®.

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

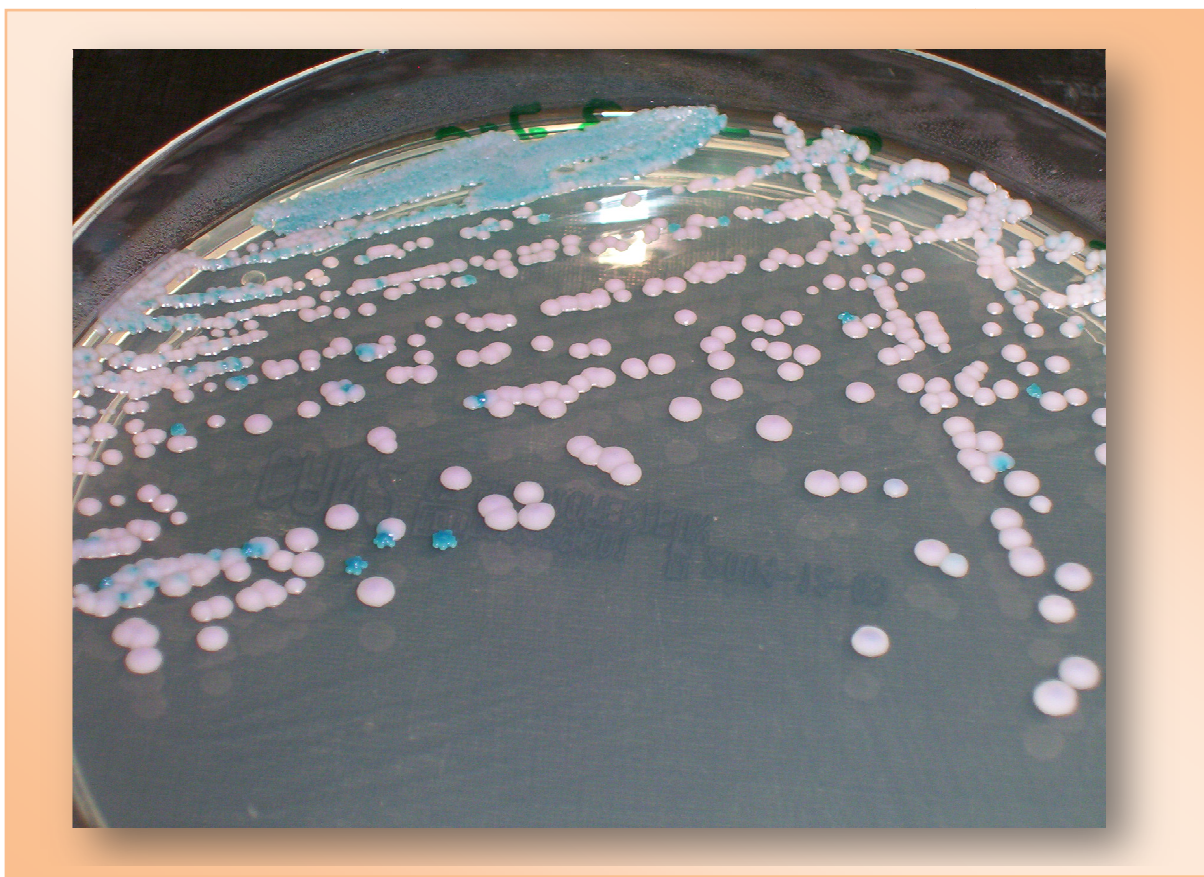


Figure 2 : Milieu chromogène CandiSelect

b- Les hémocultures : (Figure 3a)

Après ensemencement, chaque flacon est incubé à 37°C dans l'automate BACTEC 9050[®] pendant 7 jours en agitation. Cet automate permet de détecter l'augmentation de CO₂ produit par la croissance des micro-organismes. **(Figure 3b)**

Grâce à un capteur placé au fond de chaque flacon réagissant avec le CO₂ des organismes et produisant une fluorescence mesurée de façon non invasive toutes les 10 minutes, la fluorescence est détectée selon un seuil déterminé par le fabricant.

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

Figure 3a : Flacon d'hémoculture

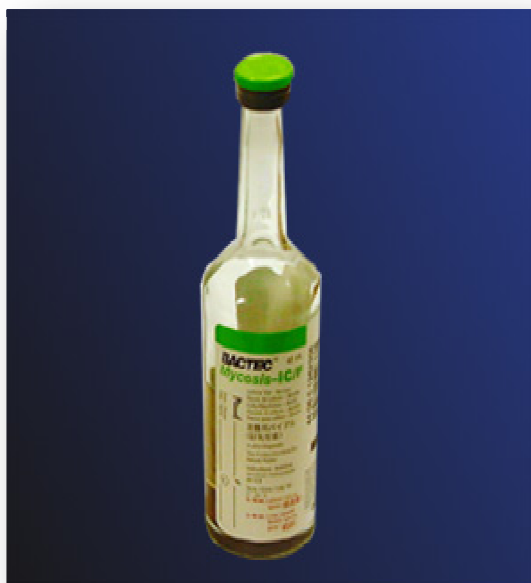


Figure 3b : Automate BACTEC 9050®

B- Recueil des données :

Différents paramètres ont été recueillis prospectivement en temps réel, pour chaque malade dès son admission au service de réanimation chirurgicale, en utilisant une fiche d'exploitation standardisée.

Ces paramètres comprennent des variables d'ordre épidémiologiques, cliniques, mycologique et évolutif en plus d'un score de gravité : l'indice de gravité simplifié (IGSII) et d'un score de défaillances viscérales ainsi qu'une analyse de l'état de santé antérieur par la classification de Mac Cabe.

On a également mesuré le surcroît de la charge en soins représentée par la durée nécessaire à la réalisation des prélèvements, et précisé si le protocole de l'étude était respecté ou pas.

1- Données épidémiologiques :

Elles comprennent l'âge, le sexe, l'état de santé antérieur basé sur la classification de Mac Cabe (**Tableau 1**), les services de provenances et la durée d'hospitalisation.

2- Score de gravité :

Un seul score de gravité était déterminé pour chaque malade à son admission. (**Tableau 2**).

3- Les données cliniques :

Les éléments cliniques enregistrés sont divisés en 3 catégories :

- Diagnostic à l'admission
- Pathologies sous jacentes :
 - o Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO)
 - o Diabète
 - o Obésité
 - o Insuffisance rénale chronique
 - o Hémopathies malignes
 - o Cancers solides
 - o Cirrhose
 - o HIV

 Facteurs de risques :

- o Ventilation mécanique
- o Cathéter veineux central (KTVC)
- o Cathéter artériel (KTA)
- o Sonde urinaire
- o Sonde gastrique
- o Antibiothérapie à large spectre *
- o Corticothérapie et / ou immunosuppresseurs
- o Nutrition parentérale
- o Nutrition entérale
- o Types d'intervention chirurgicale
- o Sepsis

* : on a considéré comme antibiothérapie à large spectre les produits suivants :

L'Imipénème, l'Ertapénème, l'Amikacine, les Fluoroquinolones, et les céphalosporines de 3^{ème} génération,

4- Les défaillances viscérales:

Six défaillances viscérales ont été prises en compte selon le score de FAGON qui comprend les défaillances cardiovasculaire, respiratoire, rénale, hématologique, neurologique et hépatique.

5- Les données évolutives :

Comprennent :

- La mortalité
- La durée de séjour

6- Les données mycologiques :

- Notification des différents types de Candida isolés au niveau des prélèvements périphériques réalisés permettant ainsi de calculer l'index de colonisation de Pittet pour tous les malades.
- Résultats des hémocultures pour les malades répondant aux critères d'inclusion.

Tableau 1 : Classification de Mac Cabe

0	Absence de maladie sous jacente affectant le pronostic vital
1	Maladie sous jacentes engageant le pronostic vital sur un délai apprécié de 5 ans, par exemple une insuffisance respiratoire chronique relevant d'une oxygénothérapie, un cancer non métastasé, une hypertension portale.
2	Maladie sous jacente estimée fatale en 1 an. Exemple : un cancer métastatique, un lymphome stade IV, une encéphalite HIV.

Tableau 2 : Score de gravité IGS II (indice de gravité simplifié)

Variables/ points	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13	15	16	18	26
Age (années)	<40							40-59				60-69		70-74	75-79	>80	
Fréquence cardiaque (bpm)	70-119		40-69		120-159			>160			<40						
PAS (mmHg)	100-199		>200					70-90					<70				
Température (°C)	<39			>39													
PaO ₂ /FiO ₂ (Seulement si ventilation artificielle)							>200		100-199		<100						
Diurèse (ml/jour)	>1000				500-999							<500					
Urée (g/l)	<0,6						0,6-1,79			>1,79							
Globules blancs (10 ³ /mm ³)	1-19,9			>19,9								<1					
Natrémie (mEq)	125-144	>144		>125													
HCO ₃ ⁻	>19	15-19					<15										
Bilirubine (mg/l)	<40				40-59				>59								
Glasgow	14-15					11-13		9-10					6-8				<6

Maladie chronique :

Cancer métastatique = 9 points
Maladie hématologique = 10 points
Sida = 17 points

Type d'admission :

Chirurgie programmé = 0 points
Médicale = 6 points
Chirurgie urgente = 8 points

IGS II = Somme des points

C- L'analyse statistique :

Les données ont été saisies à l'aide du logiciel SPSS 10.0.

Les malades ont été répartis en 2 groupes :

- | | |
|----|---|
| 1- | Malades non colonisés : IC = 0 |
| 2- | Malades faiblement colonisés : IC < 0.5
Malades fortement colonisés : IC ≥ 0.5 |

Pour la comparaison des facteurs de risque associés à la colonisation, on n'a gardé que les malades stériles à leur admission (IC = 0) et chez qui minimum 2 index de colonisation ont été établis (c-à-d durée de séjour > 48 heures).

Plusieurs variables ont été comparées chez les 2 groupes en analyse univariée et multivariée.

Ces variables sont l'âge, le sexe, le service de provenance, la classe Mac Cabe, le Score de gravité IGS II, les défaillances viscérale, BPCO, diabète, obésité, cancers solides, ventilation mécanique, KT veineux central, KT artériel, sonde urinaire, sonde gastrique, antibiothérapie à large spectre*, corticothérapie et / ou immunosuppresseurs, nutrition parentérale, nutrition entérale, chirurgie et le sepsis.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyennes +/- dérivations standards et les variables qualitatives en effectifs ou en pourcentages.

En analyse univariée, on a utilisé la méthode non paramétrique de KAPLAN MEIER avec le test de comparaison Log Rank.

La colonisation (IC > 0) représentait la survenue de l'évènement non désiré.

L'analyse multivariée était réalisée grâce au modèle de régression de Cox par méthode descendante pas à pas.

Une erreur de première espèce $p < 0.05$ était considérée comme significative.

Résultats

I- Caractéristiques des patients :

Durant une période de 3 mois, de Janvier 2012 à Mars 2012, 70 malades ont été inclus dans l'étude de l'index de colonisation et 12 malades ont bénéficié de la recherche de candidémie.

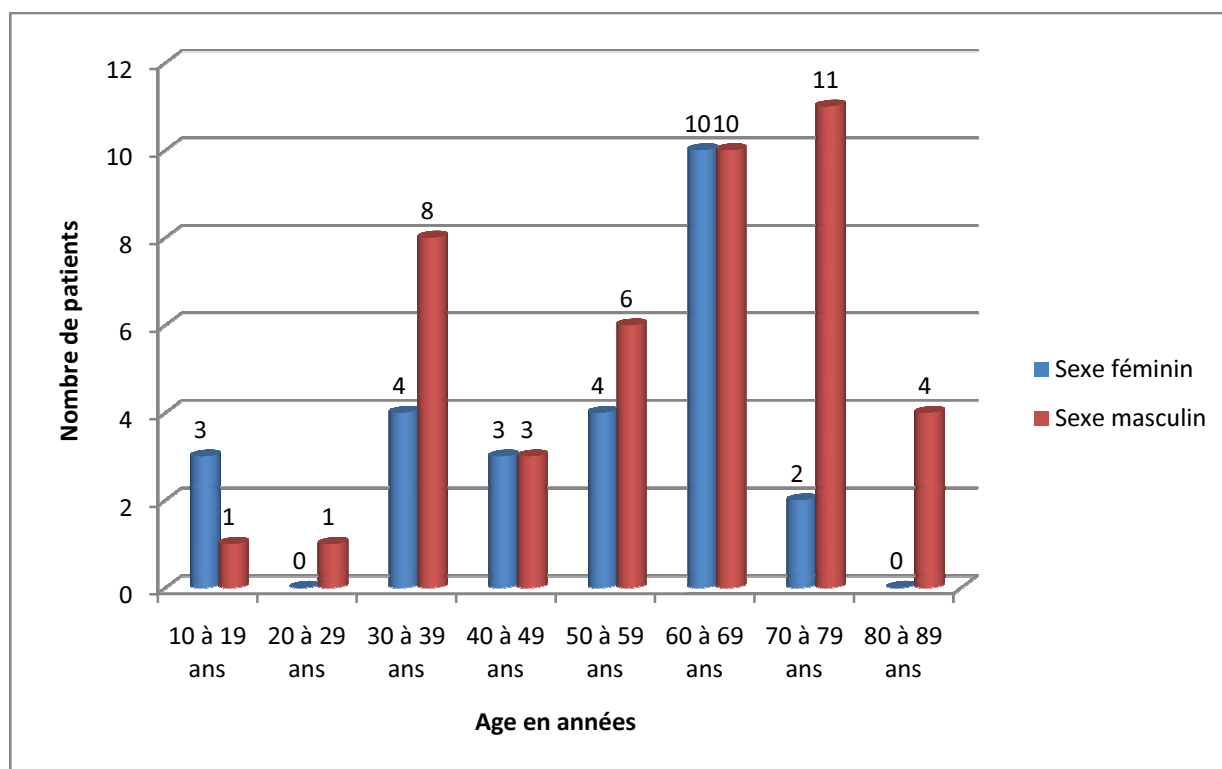
A- Age :

L'âge moyen des patients était de 54,8 ans +/- 17,7 avec des extrêmes de 16 à 84 ans.

B- Sexe :

On retrouve 44 patients de sexe masculin et 26 patients de sexe féminin soit un sexe ratio H/F de 1,7.

Répartition des patients selon l'âge et le sexe



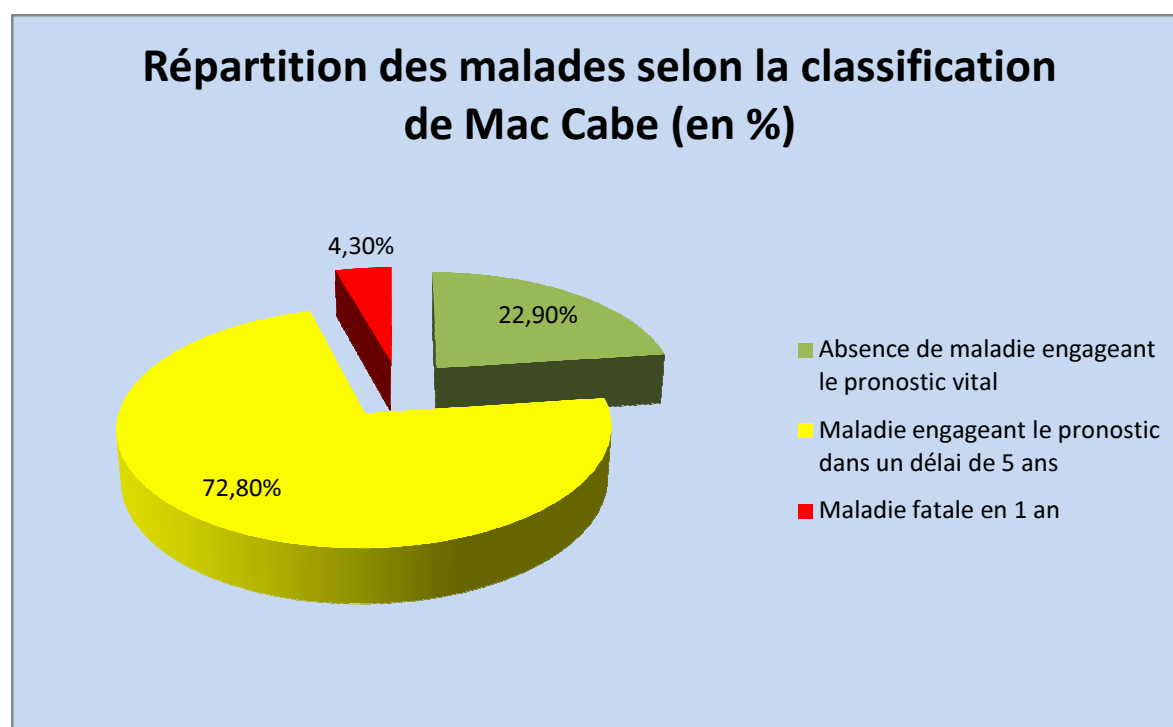
C- Score de gravité :

Le score de gravité simplifié II (IGS II) calculé pour chaque malade à l'admission était en moyenne de 27,6 +/-12,75 avec des extrêmes de 7 à 77.

D- Etat de santé antérieur :

Concernant la classification de Mac Cabe, les malades se répartissent comme suit :

Classe de Mac Cabe		Effectifs	Pourcentage
	0	16	22,9
	1	51	72,8
	2	3	4,3
	Total	70	100,0



E- Durée du séjour :

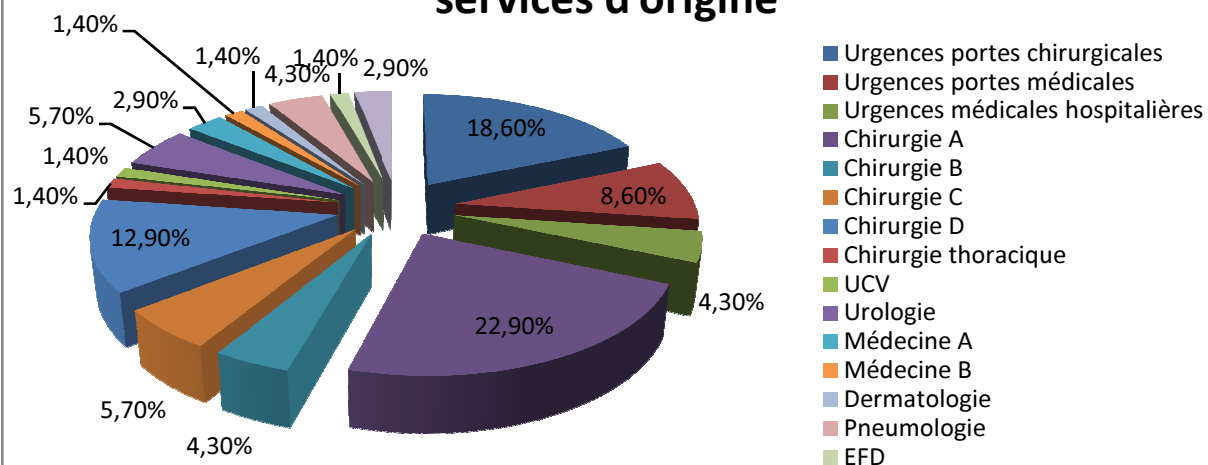
La médiane de la durée d'hospitalisation était de 6 jours [2,75 ; 10] avec des extrêmes de 1 à 90 jours. La durée moyenne était de 10,3+/-15,8 jours.

F- Répartition en fonction des services d'origine :

Services de provenance		Effectifs (nombre de malade)	Pourcentage (%)
Urgences	Urgences portes chirurgicales	13	18,6
	Urgences portes médicales	6	8,6
	Urgences médicales hospitalières	3	4,3
	Total des services des urgences	22	31,4
Chirurgie	Chirurgie A	16	22,9
	Chirurgie B	3	4,3
	Chirurgie C	4	5,7
	Chirurgie D	9	12,9
	Chirurgie thoracique	1	1,4
	UCV	1	1,4
	Urologie	4	5,7
	Total des services de chirurgie	38	54,3
Médecine	Médecine A	2	2,9
	Médecine B	1	1,4
	Dermatologie	1	1,4
	Pneumologie	3	4,3
	EFD	1	1,4
	Néphrologie	2	2,9
	Total des services de médecine	10	14,3

Tableau 3 : Répartition des malades en fonction des services de provenance

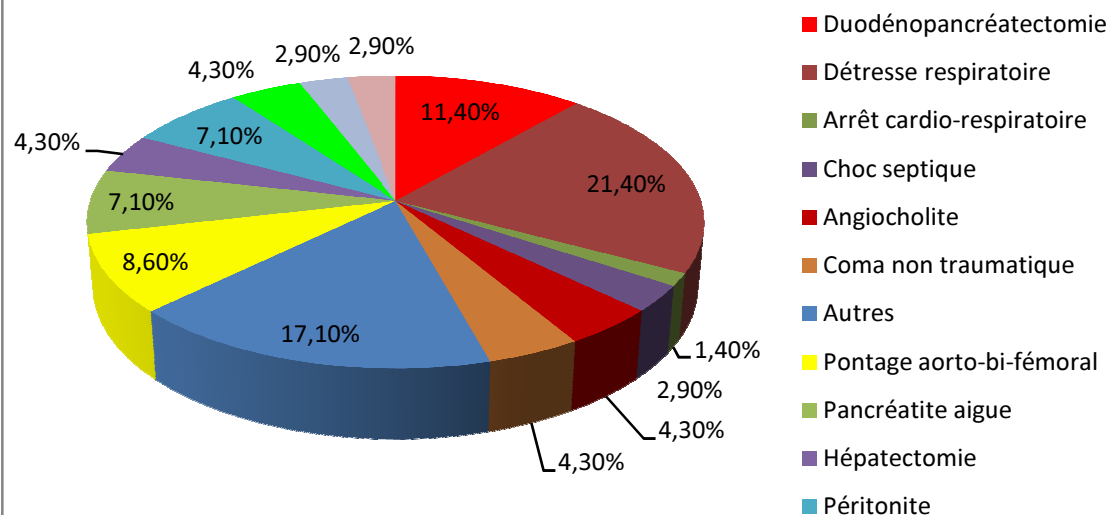
Répartition des malades en fonction des services d'origine



G- Motifs d'admission :

La répartition des patients selon la pathologie pour laquelle ils ont été admis est représentée sur le tableau et le diagramme suivants :

Répartition des patients selon le diagnostic



Diagnostic	Nombre de malade	Pourcentage %
Duodéno-pancréatectomie cépahlique	8	11,4
Détresse respiratoire	15	21,4
Arrêt cardio-respiratoire	1	1,4
Choc septique	2	2,9
Angiocholite	3	4,3
Coma non traumatique	3	4,3
Pontage aorto-bi-fémorale	6	8,6
Pancréatite aigue	5	7,1
Hépatectomie	3	4,3
Péritonite	5	7,1
Polytraumatisme	3	4,3
Occlusion intestinale	2	2,9
Surrénalectomie	2	2,9
Autres	12	17,1
Total	70	100,0

Tableau 4 : Répartition des malades en fonction des motifs d'admission

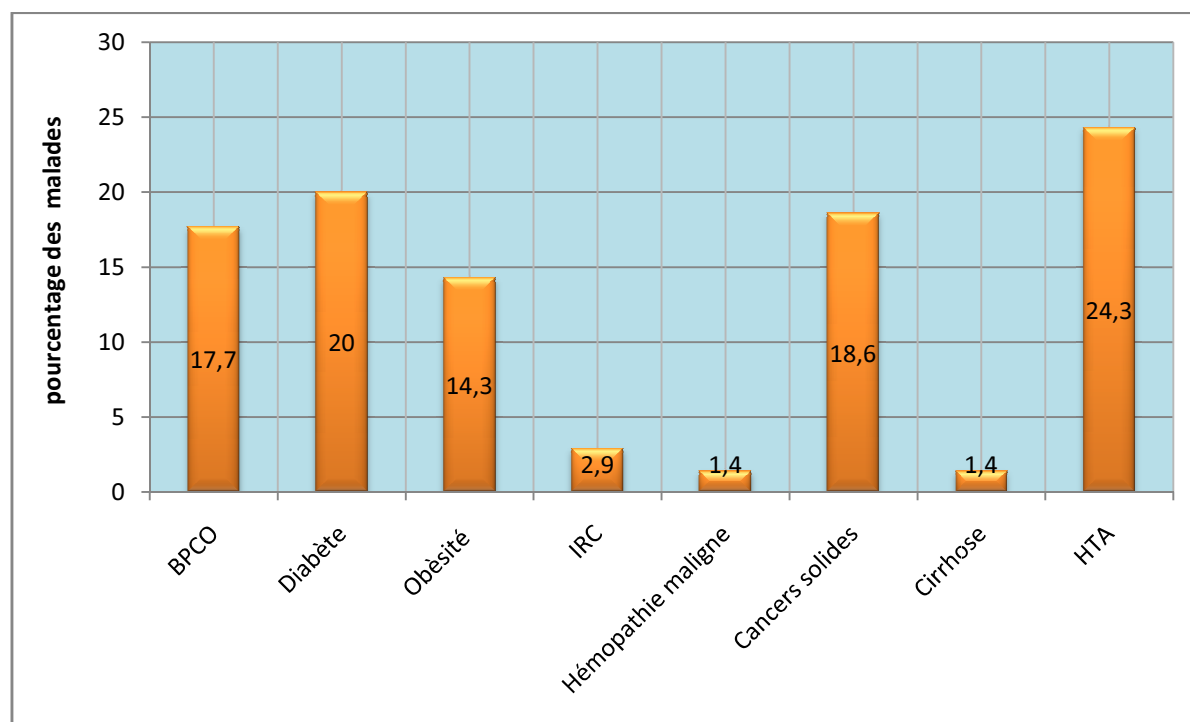
H- Pathologies sous jacentes :

Parmi les 70 patients de notre étude, 42 avaient au moins une pathologie sous-jacente. Les pathologies renseignées sont présentées dans le tableau et la figure suivants :

Tares associées	Nombre	Pourcentage
BPCO	12	17,1%
Diabète	14	20%
Obésité	10	14,3%
Insuffisance rénale chronique	2	2,9%
Hémopathie maligne	1	1,4%
Cancers solides	13	18,6%
Cirrhose	1	1,4%
HTA	17	24,3%

Tableau 5 :

Répartition des malades en fonction des pathologies sous jacentes



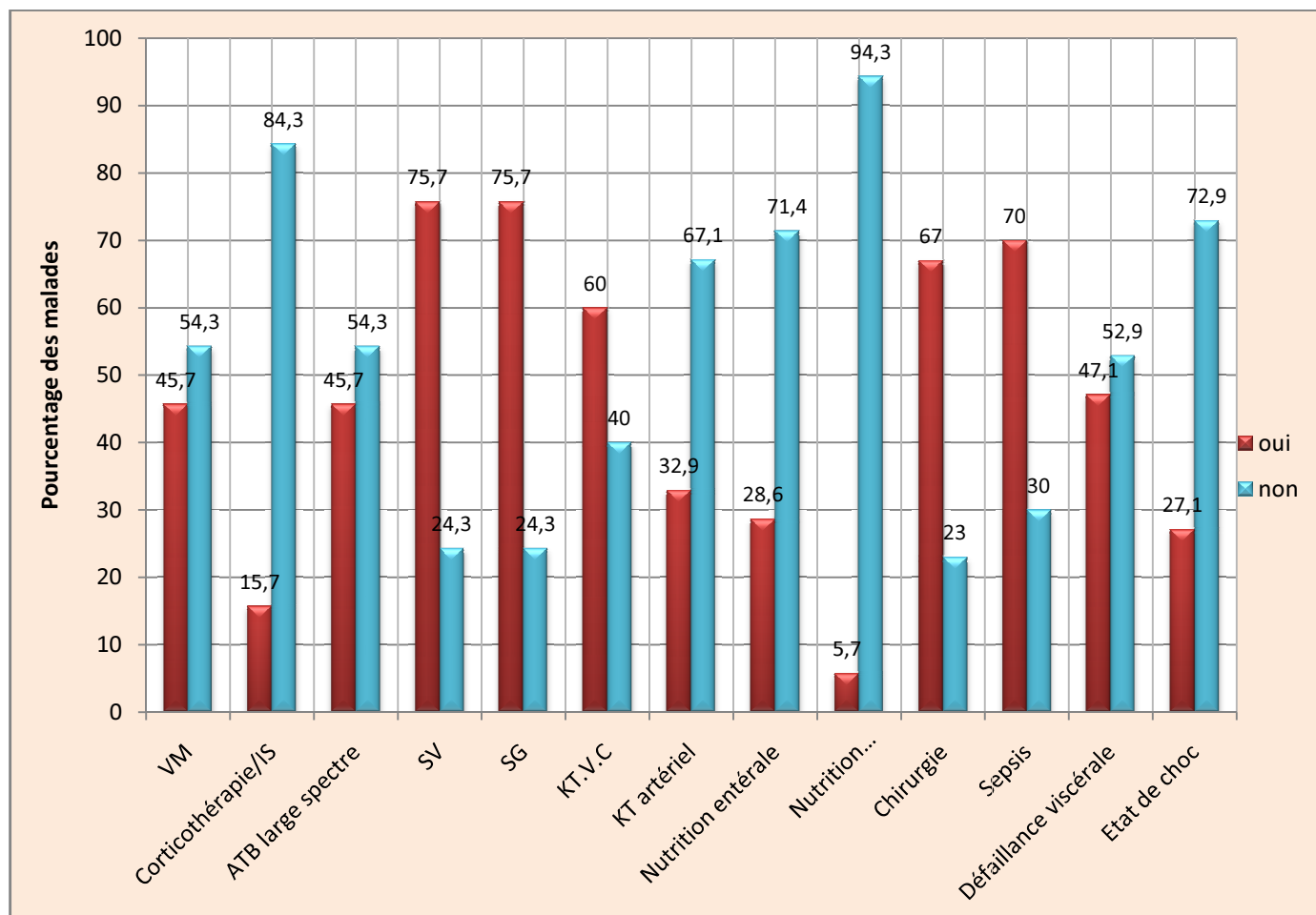
I- Facteurs de risque :

Les facteurs de risque colligés sont résumés dans le tableau et la figure suivants :

Facteurs de risque	Nombre de malade	Pourcentage %
Ventilation mécanique	32	45,7
Nutrition parentérale	4	5,7
Corticothérapie et/ou Immunosuppresseurs	11	15,7
Antibiothérapie à large spectre	32	45,7
Sonde vésicale	53	75,7
Sonde gastrique	53	75,7
KT veineux central	42	60
KT artériel	23	32,9
Nutrition entérale	20	28,6
Chirurgie	47	67
Sepsis	49	70
Défaillance viscérale	33	47,1
Etat de choc	19	27,1

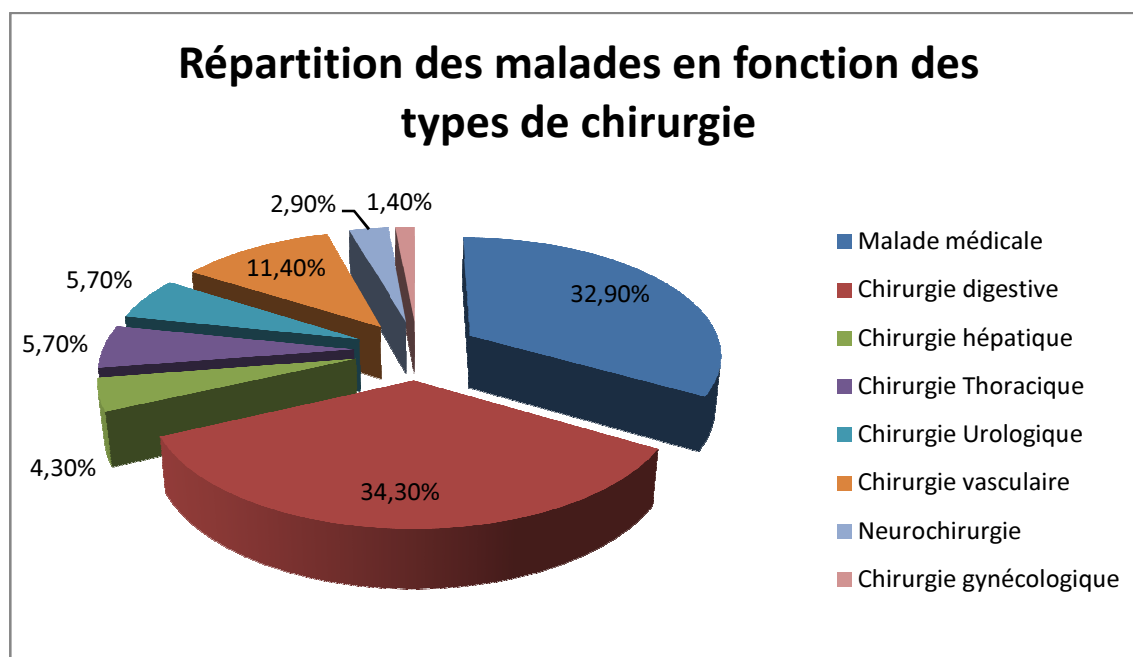
Tableau 6 : Répartition des malades en fonction des facteurs de risque

Facteurs de risque enregistrés chez les malades (en pourcentage)



J- Types de chirurgie :

Sur les 70 malades, 23 étaient des malades médicaux, et 47 ont bénéficié d'une chirurgie. Les différents types d'interventions chirurgicales sont répartis comme suit :

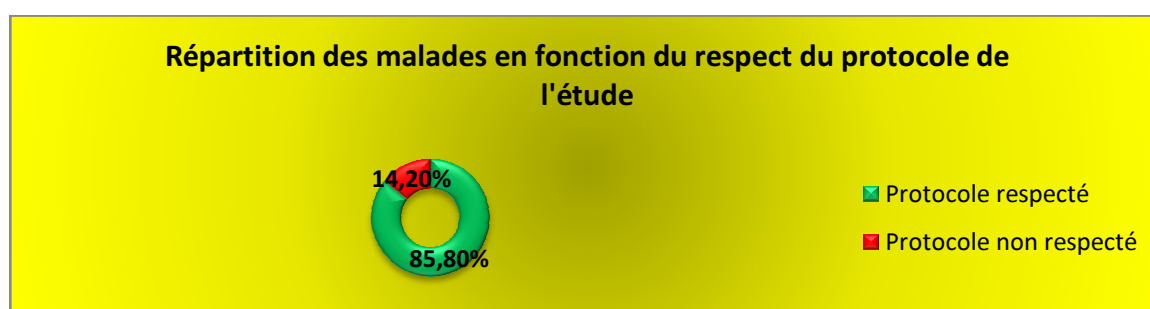


K- Respect du protocole de l'étude :

Le protocole de l'étude n'a pas été entièrement respecté chez 10 malades (14,2%).

Plusieurs situations ont été notées :

- Soit certains prélèvements étaient manquants
- Fiche de renseignement non remplie prospectivement en temps réel.



L- Durée de réalisation des prélèvements et surcroît de la charge en soins :

La moyenne de temps nécessaire à la réalisation des prélèvements périphériques par écouvillons était de **25 minutes +/- 5minutes**.

M- La mortalité :

Sur les 70 malades, 19 sont décédés soit un taux de mortalité de **27,1%**.

N- Les résultats mycologiques :

Durant la période de notre étude 142 séries de prélèvement ont été effectuées (urine, ano-rectal, buccal, nasal, auriculaire, vulvo-vaginal), soit 764 prélèvements périphériques répartis comme suit :

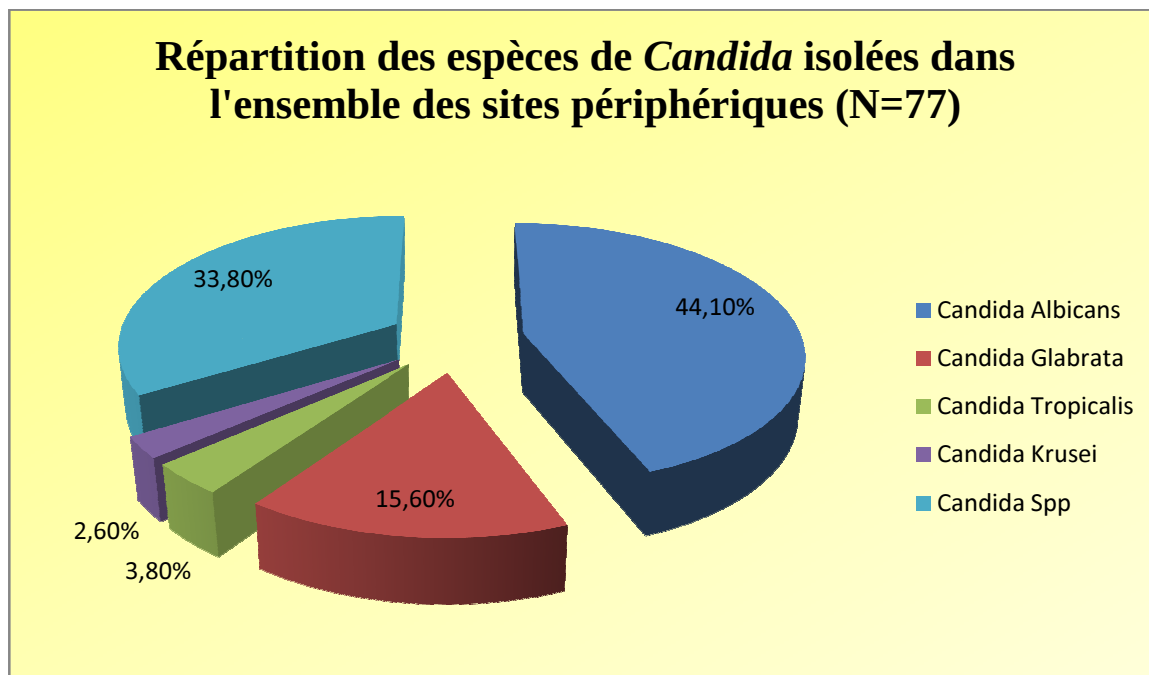
Nature du prélèvement	Nombre
Buccal	142
Nasal	142
Auriculaire	142
Urinaire	142
Rectal	142
Vulvo-vaginal	54
TOTAL	764

N-1- Espèces en cause :

Sur les 764 prélèvements réalisés, 687 sont revenus stériles. Les 77 prélèvements positifs sont répartis comme suit :

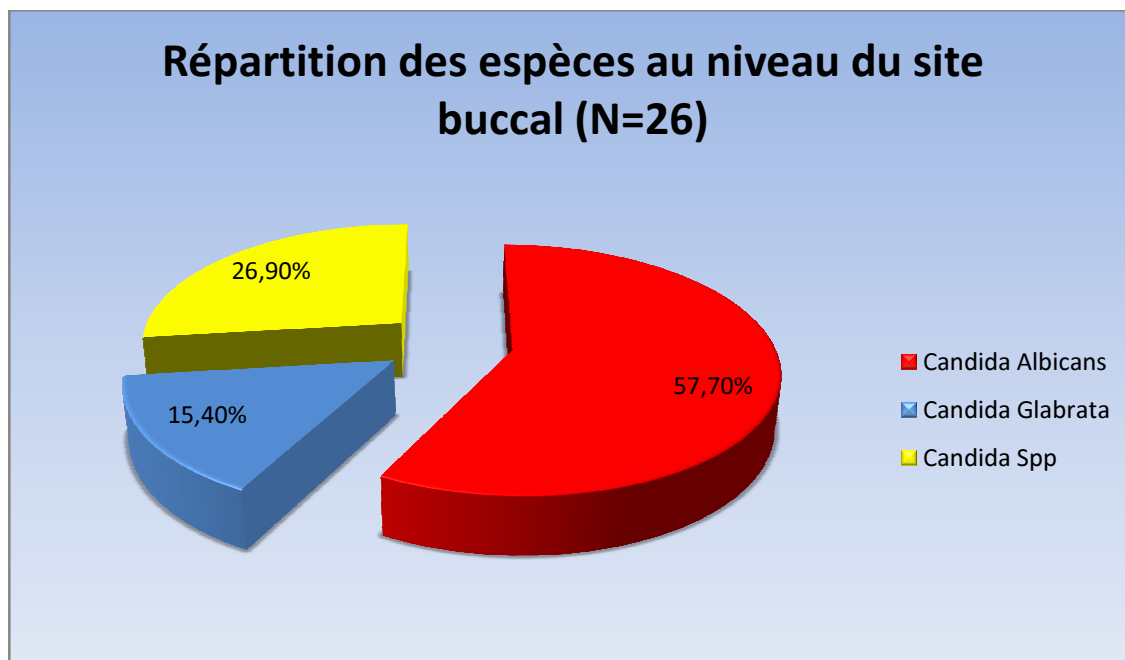
Espèce isolée	Nombre de prélèvement positif	Pourcentage %
<i>Candida Albicans</i>	34	44,1
<i>Candida Glabrata</i>	12	15,6
<i>Candida Tropicalis</i>	3	3,8
<i>Candida Krusei</i>	2	2,6
<i>Candida Spp</i>	26	33,8
TOTAL	77	100

Tableau 7 : Répartition des espèces de *Candida* isolées dans l'ensemble des sites périphériques



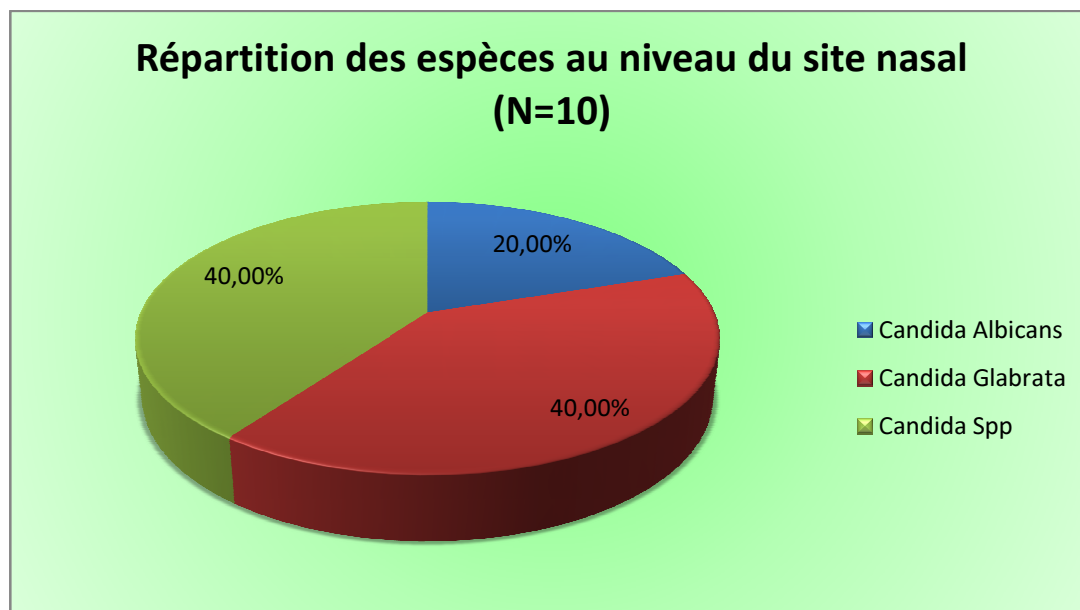
N-2 Site buccal :

Sur les 142 prélèvements réalisés, 116 sont stériles. La répartition des espèces isolées est représentée par la figure suivante :



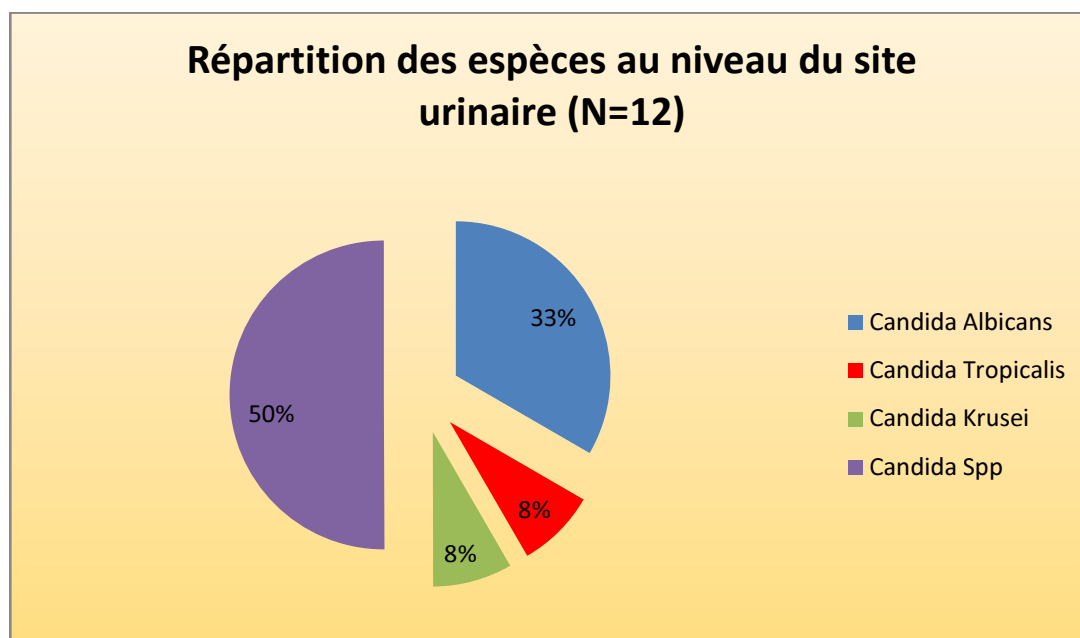
N-3- Site nasal :

Sur les 142 prélèvements nasaux réalisés, 132 ont été stériles. La répartition des espèces isolées est présentée dans la figure suivante :



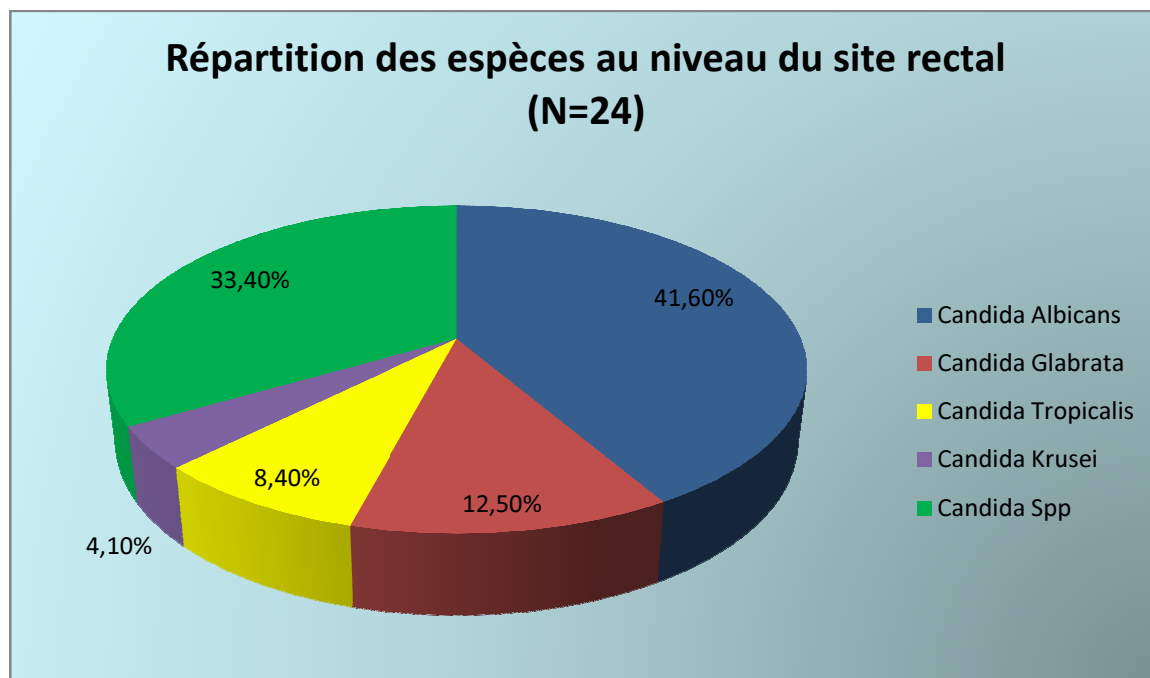
N-4- Site urinaire :

Sur les 142 prélèvements urinaires réalisés, 12 sont revenus positifs. La répartition des espèces isolées est présentée dans la figure suivante :



N-5- Site Rectal :

Sur les 142 prélèvements rectaux réalisés, 118 ont été stériles. La répartition des espèces isolées est présentée dans la figure suivante :



N-6- Site auriculaire :

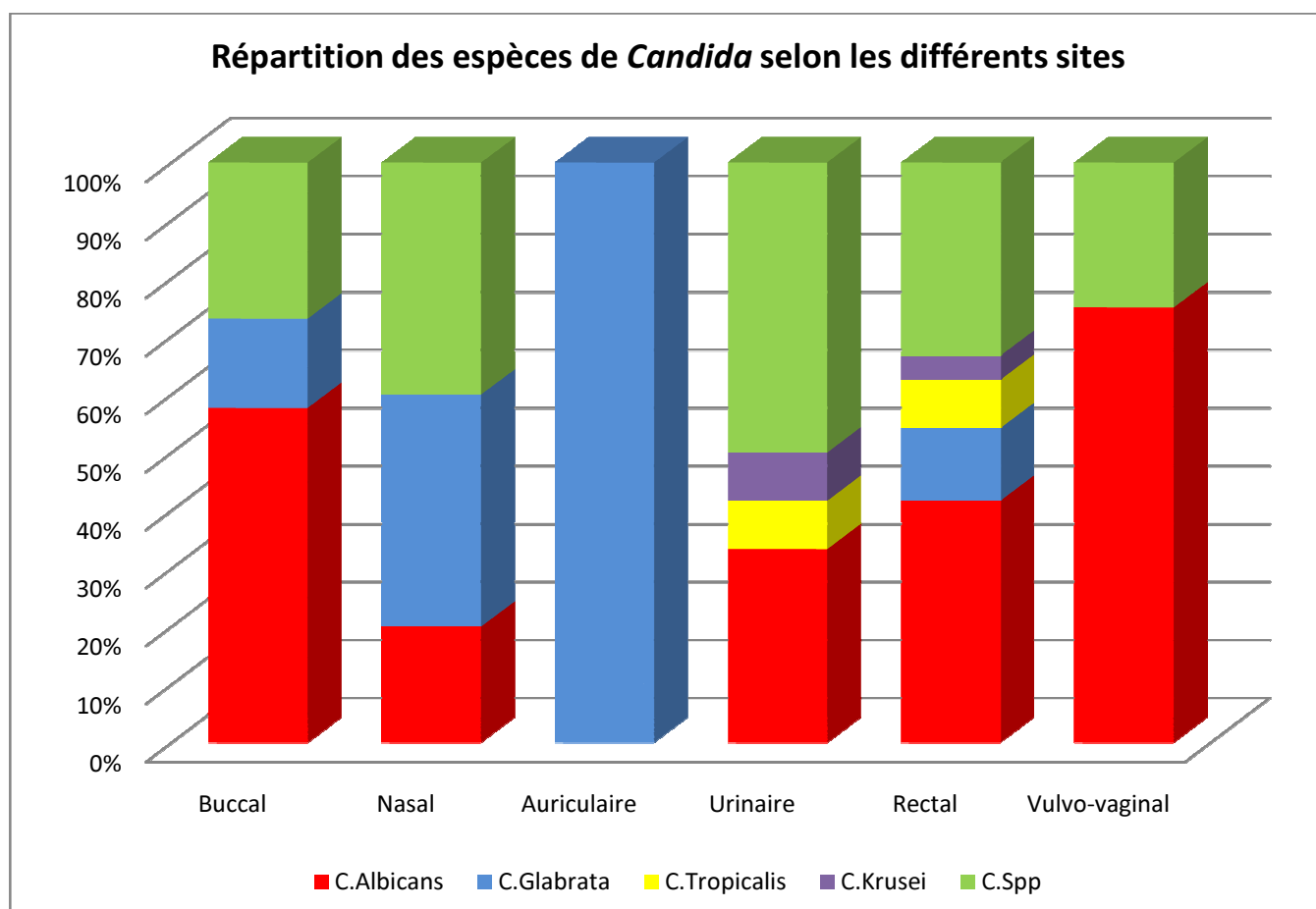
Sur les 142 prélèvements auriculaires réalisés, un seul est revenu positif à *Candida Glabrata*.

N-7- Site vaginal :

Sur les 54 prélèvements vaginaux réalisés, nous avons identifié *Candida Albicans* dans 3 prélèvements et *Candida spp* dans un seul prélèvement.

	<i>C.Albicans</i>	<i>C.Glabrata</i>	<i>C.Tropicalis</i>	<i>C.Krusei</i>	<i>C.Spp</i>	Stérile	TOTAL
Site buccal	15	4	0	0	7	116	142
Site nasal	2	4	0	0	4	132	142
Site auriculaire	0	1	0	0	0	141	142
Site urinaire	4	0	1	1	6	132	142
Site rectal	10	3	2	1	8	118	142
Site vulvo-vaginal	3	0	0	0	1	50	54
TOTAL	34	12	3	2	26	687	764

Tableau 8: Répartition des espèces de *Candida* selon les différents sites.



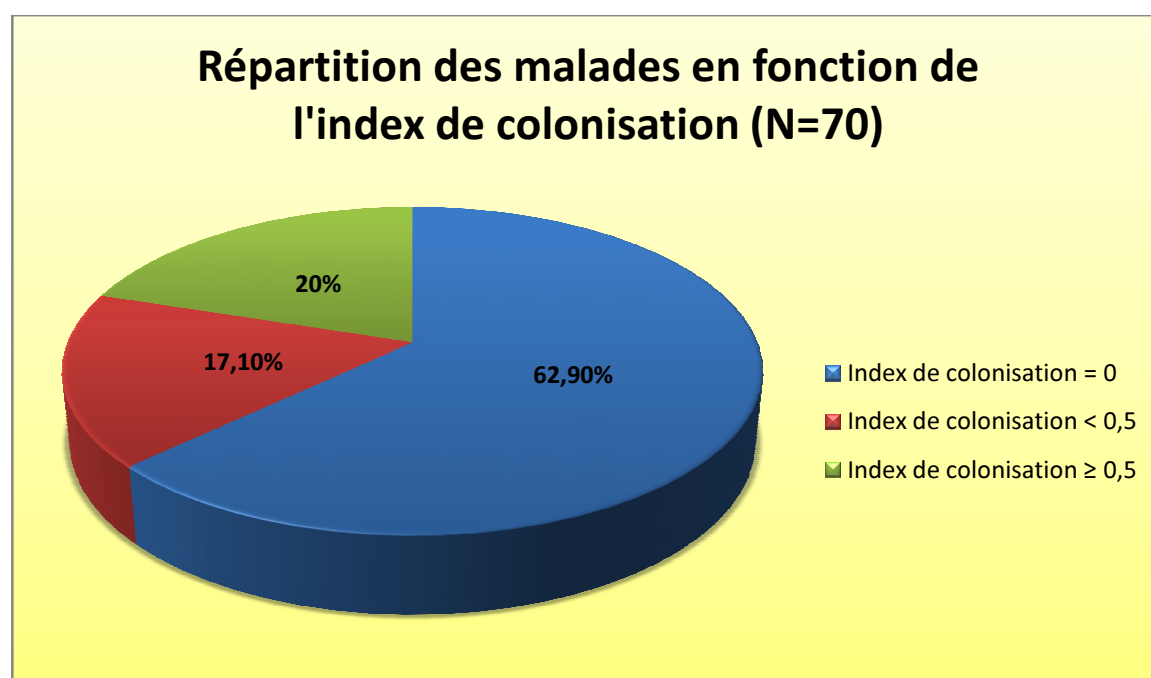
N-8- L'index de colonisation :

142 index de colonisation ont été établis chez l'ensemble des malades à partir de différents sites. Les valeurs de cet index sont représentées dans le tableau suivant :

Valeur de l'index de colonisation	Nombre	Pourcentage %
0	115	80,9
0,2	2	1,4
0,4	11	7,7
0,6	6	4,2
0,8	7	5
1	1	0,7
Total	142	100

Tableau 9 : Valeurs calculées de l'index de colonisation chez l'ensemble des malades.

La répartition des malades en fonction de l'index de colonisation est représentée dans la figure suivante :

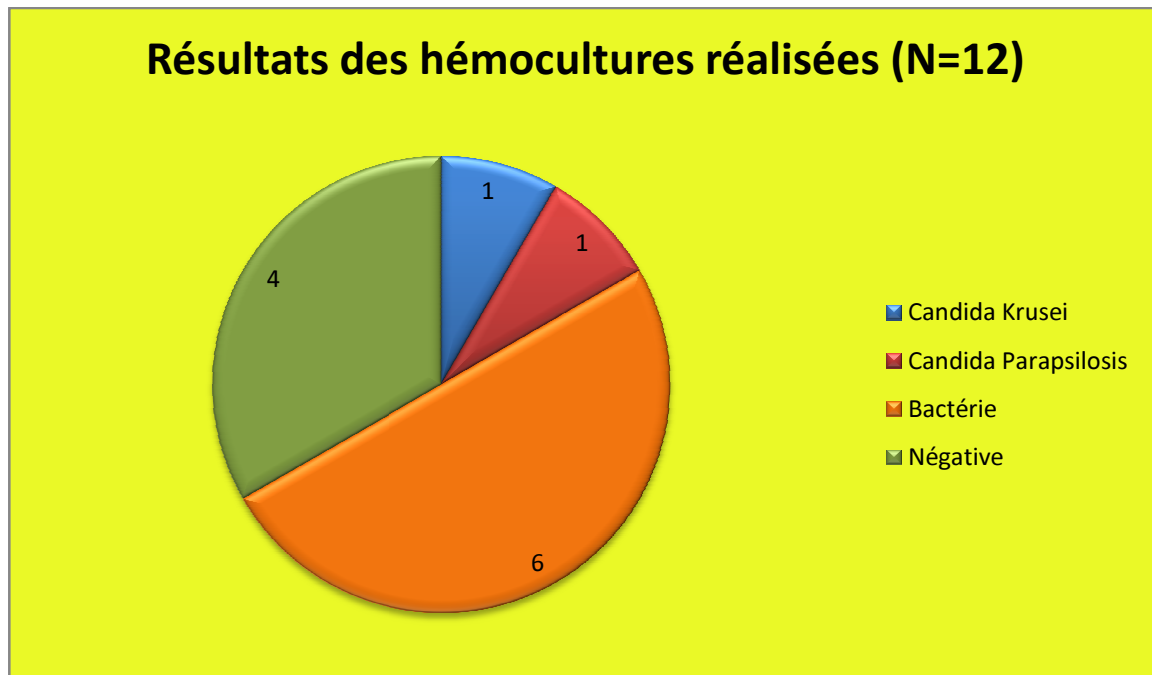


N-9- Les hémocultures :

Durant la période de notre étude, seulement 12 malades (répondant aux critères d'inclusion) ont bénéficié d'une recherche de Candidémie par réalisation d'hémocultures.

2 Candidémies ont été relevées soit un pourcentage de 16,6%.

Les résultats des hémocultures sont représentés sur la figure suivante.



II- Les facteurs de risque associés la colonisation :

A- Résultats de l'analyse univariée :

Sur les 70 malades, un était déjà colonisé à son admission, et 13 malades avaient séjourné moins de 48 heures :

- **56 malades** ont donc été retenus au total pour l'analyse des facteurs de risque associés à la colonisation. Parmi eux, **25** ont été **colonisés** à différents moments de leur séjour en réanimation, alors que 31 sont restés stériles (non colonisés) à la date des dernières nouvelles (sortie du service).

On a procédé à une comparaison des délais de colonisation en fonction des facteurs de risque associés.

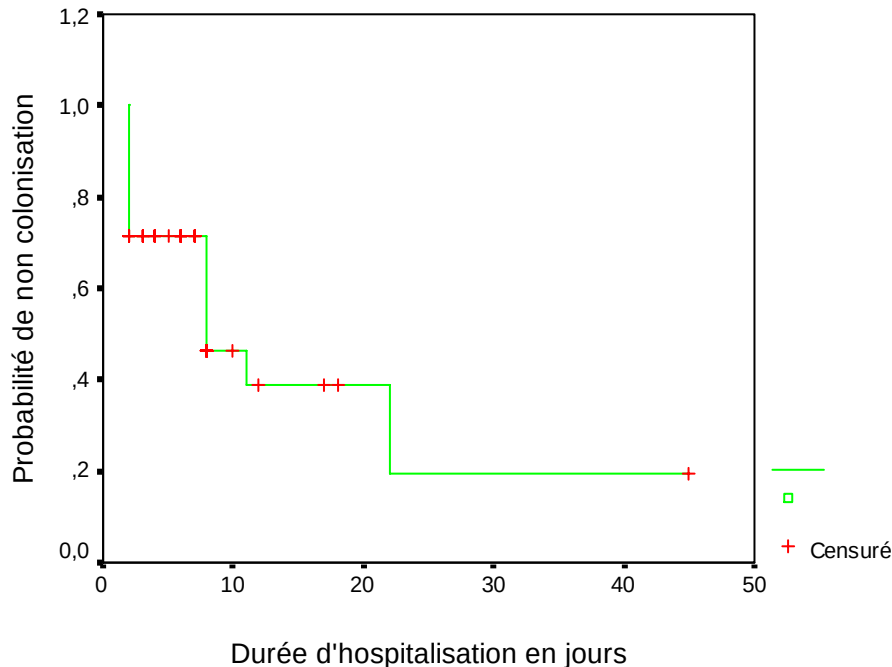
Le délai moyen de colonisation chez l'ensemble des malades était de 16 jours +/- 4.

La médiane de colonisation était de 8 jours +/- 2,36.

À 48 heures d'hospitalisation, 75 % des malades (Q3) étaient non colonisés, et à partir de J22 aucun de nos malades n'a été colonisé. (Q3 : troisième quartile) .**Figure 4**

Figure 4 :

Délai de colonisation chez l'ensemble des malades



La courbe de Kaplan-Meier a une traduction graphique en marche d'escalier (**figure 4**), de hauteurs inégales où chaque évènement (colonisation) représente la verticale d'une marche. Les malades censurés sont ceux exclus non colonisés, c-à-d ceux qui, au moment de leur sortie de notre service (transfert ou décès), étaient non colonisés.

Les médianes et les moyennes de colonisation des différents groupes (en fonction du facteur de risque associé) ont été comparées. Une différence était statistiquement significative si le $p < 0,05$.

Les résultats de l'analyse univariée sont représentés dans les tableaux et figures suivants :

1- Le sexe, l'âge et le service de provenance :

Variables	Nombre de malades colonisés	Moyenne (jours) +/-ET*	Médiane (jours) +/-ET	P (log Rank)
Sexe				0,54
Masculin	17	10 (+/-1)	8 (+/-3)	
Féminin	8	18 (+/- 6)	8 (+/-6)	

Age				0,16
< 55 ans	9	20 (+/-6)	11 (+/-6)	
>55 ans	16	10(+/- 1)	8 (+/-2)	

Service de provenance				0,014
Médecine	0	-	-	
Chirurgie	15	7(+/-1)	8 (+/-1)	
Urgences	10	11(+/-3)	11(+/-6)	

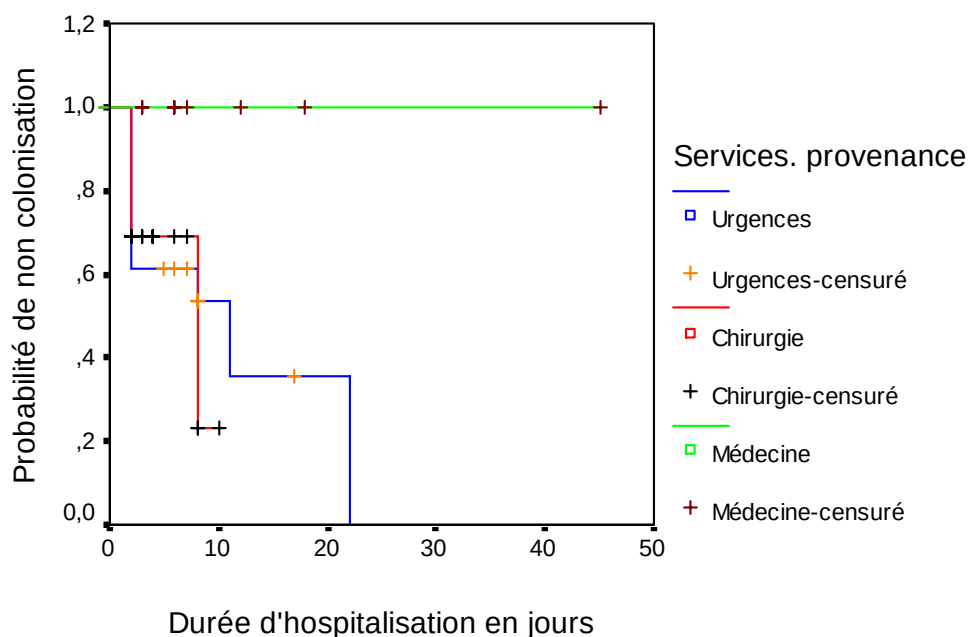
Tableau 10 : Résultats de l'analyse univariée des paramètres : Sexe, âge, service de provenance

*ET : Ecart type

Figure 5 :

Délai de colonisation

en fonction des services de provenance



2- Le score de gravité IGSII et la classification de Mac Cabe :

Variables	Nombre de malades colonisés	Moyenne (jours) +/-ET	Médiane (jours) +/-ET	Q3 (75%)	P (log Rank)
IGS II					0,26
< 27	7	32 (+/-4)	-	2	
>27	18	10 (+/- 2)	8 (+/-2)	2	
Classification de Mac Cabe					0,62
0	6	13 (+/-3)	8(+/-3)		
1	19	20 (+/- 4)	8 (+/-3)		
2	0	-	-		

Tableau 11 : Résultats de l'analyse univariée des paramètres : Score IGSII, Classification de Mac Cabe

3- Le diabète, la BPCO, l'obésité, les cancers solides et l'HTA :

Variables	Nombre de malades colonisés	Moyenne (jours) +/-ET	Médiane (jours) +/-ET	P (log Rank)
Diabète				0,49
oui	8	7 (+/-1)	8(+/-3)	
non	17	17 (+/- 5)	11 (+/-3)	
BPCO				0,66
oui	5	9 (+/-2)	8(+/-4)	
non	20	18 (+/- 5)	8 (+/-4)	

Obésité				0,10
oui	6	5 (+/-1)	8 (+/-3)	
non	19	18 (+/- 5)	11(+/-3)	

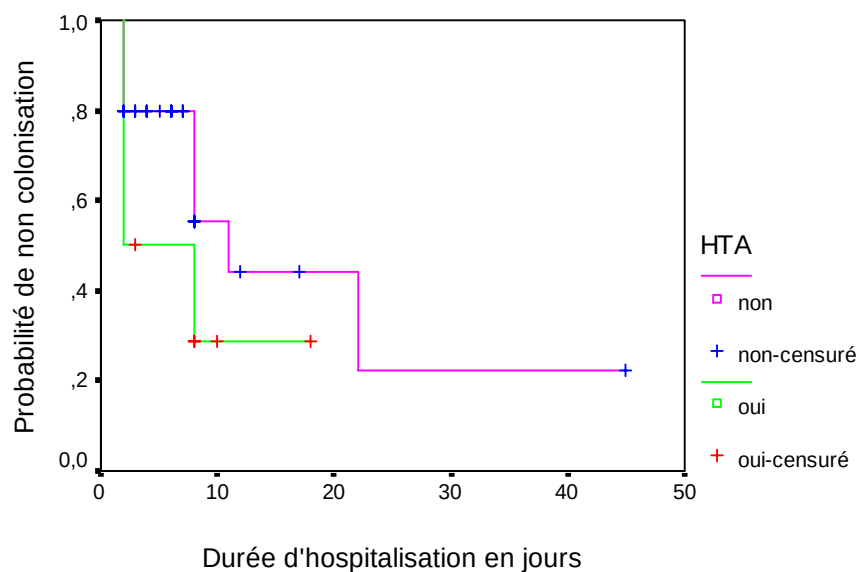
Variables	Nombre de malades colonisés	Moyenne (jours)	Médiane (jours)	Q3 (75%)	P (log Rank)
Cancer solide					0,70
oui	3	6 (+/-1)	-	2	
non	22	16 (+/- 4)	8(+/-2)	2	

HTA				0,04
oui	11	8 (+/-2)	2	
non	14	18 (+/- 5)	11(+/-4)	

Tableau 12 : Résultats de l'analyse univariée des paramètres : Diabète, BPCO, obésité, cancer solide, HTA

Figure 6 :

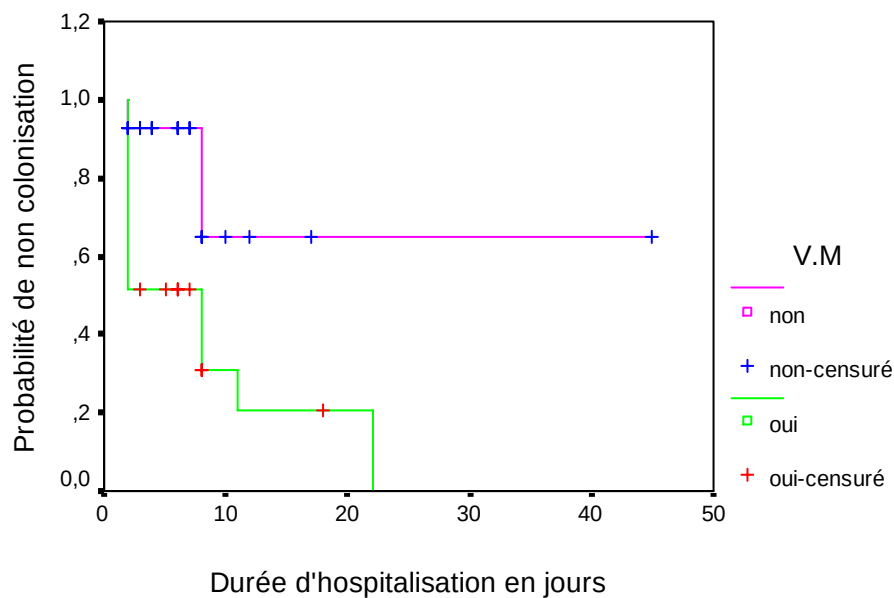
Délai de colonisation chez les hypertendus



4- La ventilation mécanique :

Figure 7 :

Délai de colonisation chez les malades ventilés



Variables	Nombre de malades colonisés	Moyenne (jours) +/-ET	Médiane (jours) +/-ET	Q3 (75%)	P (log Rank)
Ventilation mécanique (V.M)					0,0008
oui	20	8 (+/-2)	8	2	
non	5	32 (+/- 5)	-	8	

Tableau 13 : Résultats de l'analyse univariée du paramètre : Ventilation mécanique

5- L'antibiothérapie à large spectre :

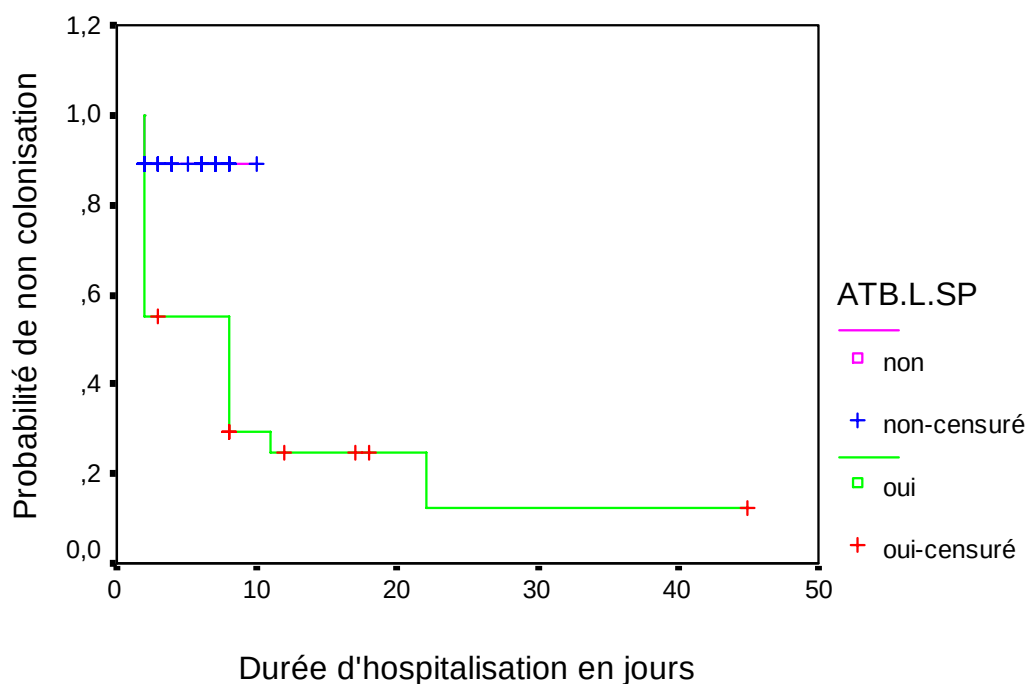
Variables	Nombre de malades colonisés	Moyenne (jours) +/-ET	Médiane (jours) +/-ET	P (log Rank)
Antibiothérapie à large spectre (ATB L.SP)				0,0009
oui	22	12(+/-3)	8(+/-2)	
non	3	9	-	

Tableau 14: Résultats de l'analyse univariée du paramètre : Antibiothérapie à large spectre

Figure 8 :

Délai de colonisation

en présence d'une ATBpie à large spectre

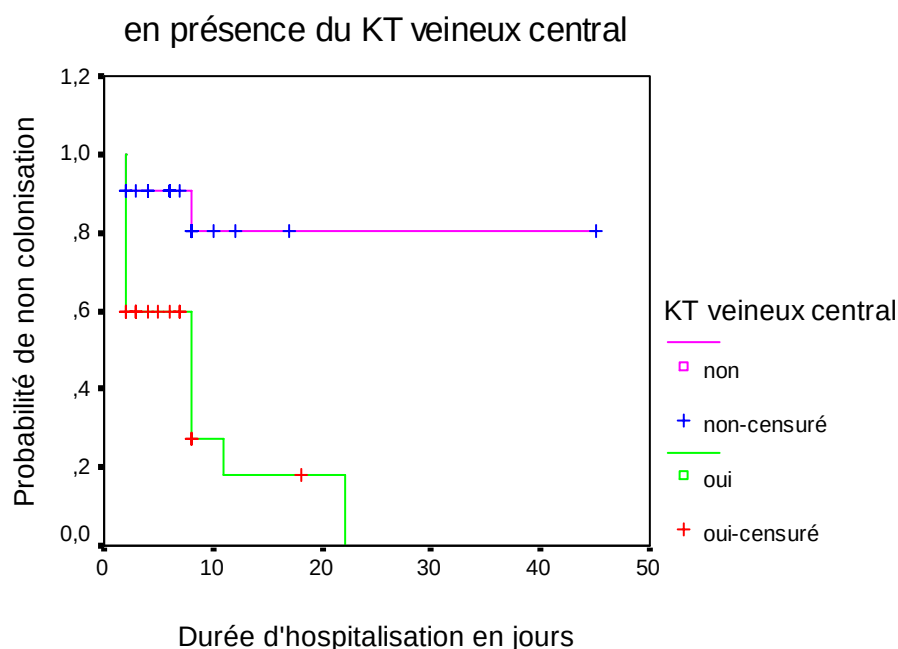


6- Le KT veineux central, le KT artériel, les sondes vésicale et gastrique :

Variables	Nombre de malades colonisés	Moyenne (jours) +/-ET	Médiane (jours) +/-ET	P (log Rank)
Cathéter veineux central (KTVC)				0,0009
oui	22	8(+/-2)	8(+/-2)	
non	3	37(+/-4)	-	

Tableau 15 : Résultats de l'analyse univariée du paramètre : Cathéter veineux central

Figure 9 : Délai de colonisation

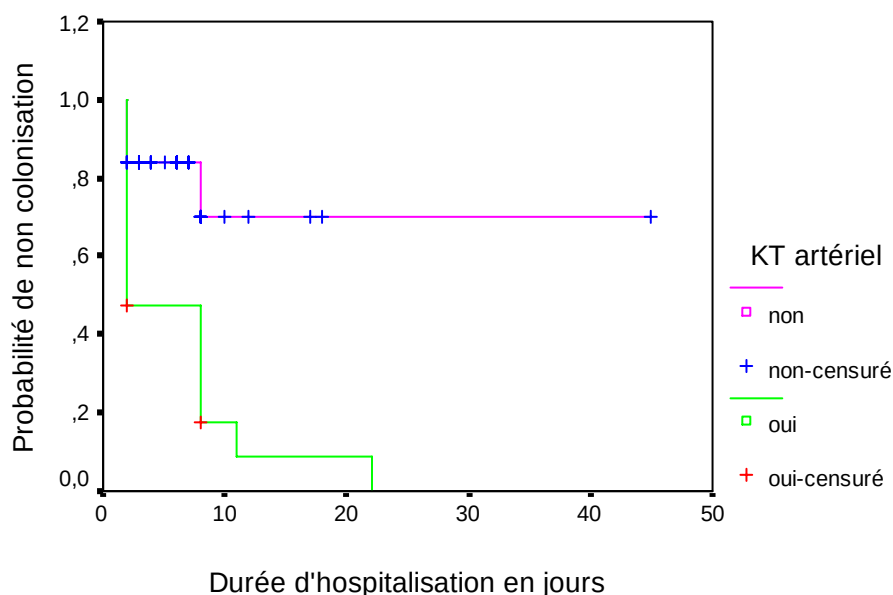


Variables	Nombre de malades colonisés	Moyenne (jours) +/-ET	Médiane (jours) +/-ET	Q3 (75%)	P (log Rank)
Cathéter artériel (KT.art)					0,0001
oui	17	6 (+/-1)	-	2	
non	8	32 (+/- 5)	-	8	

Tableau 16 : Résultats de l'analyse univariée du paramètre : Cathéter artériel

Figure 10 :

Délai de colonisation en présence du KT artériel



Les 25 malades qui ont été colonisés avaient tous des sondes vésicales. Le délai moyen de colonisation était de 14 jours $\pm$ 4, avec une médiane de 8 jours $\pm$ 2.

Les malades sans sonde vésicales n'ont pas été colonisés. $p = 0,01$

Variables	Nombre de malades colonisés	Nombre de malades non colonisés	Moyenne (jours) $\pm$ ET	Médiane (jours) $\pm$ ET	P (log Rank)
Sonde vésicale					0,01
oui	25	22	14($\pm$ 4)	8 ($\pm$ 2)	
non	0	9	-	-	

Pour les malades avec sonde gastrique :

Sonde gastrique					0,0007
oui	25	18	10($\pm$ 2)	8 ($\pm$ 2)	
non	0	13	-	-	

Tableau 17 : Résultats de l'analyse univariée des paramètres : Sonde vésicale et sonde gastrique.

7- La corticothérapie/Immunosuppresseurs, la nutrition parentérale et entérale:

Variables	Nombre de malades colonisés	Moyenne (jours) +/-ET	Médiane (jours) +/-ET	P (log Rank)
Corticothérapie/Immunosuppresseurs				0,35
oui	5	9 (+/-2)	11 (+/-7)	
non	20	18 (+/- 5)	8 (+/-4)	

Nutrition parentérale				0,39
oui	3	8 (+/-3)	2	
non	22	17 (+/- 4)	8 (+/-2)	

Variables	Nombre de malades colonisés	Moyenne (jours)	Médiane (jours)	Q3 (75%)	P (log Rank)
Nutrition entérale					0,13
oui	12	13 (+/-4)	8(+/-4)	2	
non	13	12 (+/- 1)	-	8	

Tableau 18 : Résultats de l'analyse univariée des paramètres : Corticothérapie/IS, Nutrition parentérale et N.entérale

8- Le sepsis, la chirurgie et les défaillances viscérales :

Variables	Nombre de malades colonisés	Moyenne (jours) +/-ET	Médiane (jours) +/-ET	P (log Rank)
Sepsis				0,09
oui	23	11 (+/-2)	8 (+/-2)	
non	2	38 (+/- 5)	-	

Défaillances viscérales				0,53
oui	14	12 (+/-2)	11 (+/-5)	
non	11	21 (+/- 5)	8(+/-2)	

Variables	Nombre de malades colonisés	Moyenne (jours) +/-ET	Médiane (jours) +/-ET	Q3 (75%)	P (log Rank)
Chirurgie					0,23
oui	18	10 (+/-2)	8(+/-2)	2	
non	7	29 (+/- 5)	-	2	

Tableau 19 : Résultats de l'analyse univariée des paramètres : Sepsis, défaillances viscérales et chirurgie.

B- Résultats de l'analyse multivariée :

Seuls le cathéter veineux central et l'antibiothérapie à large spectre ont été retenus en analyse en multivariée à partir d'un modèle englobant les variables suivants :

- La ventilation mécanique
- L'antibiothérapie à large spectre
- Le cathéter veineux central
- Le cathéter artériel
- La sonde vésicale
- La sonde gastrique
- L'HTA

Variable	Significativité (p)	Odds Ratio (OR)
L'antibiothérapie à large spectre	0,048	3,325
Le cathéter veineux central (KTVC)	0,042	3,628

Tableau 20 : Facteurs de risque associés à la colonisation selon l'analyse multivariée.

Discussion

A- Définitions :

Les infections à *Candida* sp. posent un problème sémantique de définitions. Les termes de candidoses invasives, systémiques, disséminées, profondes, viscérales...sont le reflet d'une difficulté de classification, et rendent délicate l'interprétation des données de la littérature.

Bien que son usage se répande, notamment sous l'influence de la littérature médicale anglo-saxonne, le terme de candidose systémique reste flou, s'opposant seulement à celui de candidose localisée, sans préjuger du mode de dissémination.

Les candidémies sont définies comme des infections à levures prouvées avec présence d'une (ou plusieurs) hémoculture positive à *candidas* chez des malades ayant présenté temporairement des signes cliniques ou des symptômes compatibles avec l'agent en cause (avec ou sans voie veineuse profonde) [24].

D'autres termes tels que candidoses disséminées ou invasives sont retrouvées dans la littérature et sont source de confusion.

Une candidose « invasive » correspond à la présence d'une levure dans un site stérile [24].

Une candidose disséminée se caractérise par la présence d'une levure dans au moins deux organes ou sites stériles contigus [24].

Les recommandations internationales ont classé ces infections en formes « invasives » « prouvées » en cas de candidémie ou de localisation « profonde » documentée histologiquement ou microbiologiquement (d'où le terme de candidose profonde) et en forme « probable » ou « possible » en fonction des facteurs liés au patient (degré d'immunodépression) d'arguments mycologiques directs ou indirects et de signes cliniques évocateurs (dits majeurs) ou peu spécifiques (dits mineurs) [24].

De Pauw et al. ont récemment revu la définition des infections fongiques invasives (**Tableau 21**). La catégorie « prouvée » peut être appliquée à tous les patients quel que soit leur statut immunitaire alors que les catégories « probable » et « possible » ne sont admises que pour les patients immunodéprimés.

La définition d'infection invasive « probable » requiert des critères liés à l'hôte, des critères cliniques et des critères mycologiques.

La définition d'infection invasive « possible » est définie par la présence de critères liés à l'hôte et de critères cliniques suffisants mais sans support mycologique. [25] (**Tableau 21**)

Les modalités de développement des candidémies sont la seconde raison de ces terminologies variées. Les candidoses « invasives » regroupent deux types de manifestations : les infections par voie hématogène peuvent survenir à partir de foyers d'origine digestive ou cutanée (dont les infections liées à un cathéter ou les thrombophlébites) et à partir d'atteintes « profondes » avec hémoculture positive ou non (endophtalmies, endocardites, ostéites, arthrites, méningites, métastases cutanées, pneumopathies, localisations rénales ou hépatospléniques) qualifiées de « disséminées » s'il existe au moins 2 sites non contigus. A côté de ces formes invasives par voie hématogène, les infections péritonéales sont considérées comme des candidoses localisées, mais avec un caractère invasif. Les atteintes œsophagiennes et les cystites ne sont pas considérées comme des infections invasives. (**Tableau 22**)

Critères d'infection invasive « prouvée » adaptés à Candida :

- Analyse microscopique (histologique, cytologique, ou un examen direct) d'un matériel stérile, par biopsie ou ponction à l'aiguille objectivant la présence d'une levure filamenteuse ou pseudo-filamenteuse
- Culture (d'un matériel stérile ou de sang) mettant en évidence la présence de Candida spp.

Critères d'infection invasive « probable » adaptés à Candida :

Facteurs liés à l'hôte :

- Neutropénie prolongée (moins de 500PNN/mm³ pendant plus de 10 jours)
- Allogreffe de moelle
- Corticothérapie prolongée (prednisone > 0,3 mg/kg par jour pendant plus de 3 semaines)
- Traitement immunosuppresseur ciblant les lymphocytes T comme la cyclosporine, les anti-TNF α , les anticorps monoclonaux (ex : alemtuzumab) ou des analogues nucléosidiques pendant plus de 90 jours
- Immunodépression sévère héréditaire (comme la granulomatose septique chronique ou déficit immunitaire combiné sévère)

Critères cliniques :

un des deux critères suivants après un épisode de candidémie (dans les deux semaines) :

- Abscès hépatiques ou spléniques d'aspect évocateur (image en cible)
- Atteinte rétinienne exsudative au fond d'œil

Remarque : la présence de signes ou symptômes comme un sepsis indique une infection invasive aiguë, leur absence orientant plutôt vers une infection invasive chronique

Critères mycologiques :

- Examen direct (cytologie, examen direct ou culture) d'un lavage broncho-alvéolaire, d'une aspiration bronchique, d'urines
- Détection de β -glucane dans le sérum

Tableau 21 : Critères diagnostiques d'une infection invasive à Candida [25].

Tableau 22 : Classification des infections à Candida sp. en fonction de leur mode de dissémination (d'après Pittet [26]).

Infection hématogène

Candidémie
Infection sur cathéter
Atteintes oculaires
Abscesses multiples
Phlébite suppurée
Infection sur matériel
Arthrite, ostéomyélite
Endocardite, péricardite
Méningite
Pyélonéphrite

Infection non hématogène

Candidose oropharyngée
Œsophagite
Candidose gastro-intestinale
Pneumopathie
Péritonite, abcès intra-abdominal
Abscesses de paroi
Cystite à Candida

B- Epidémiologie :

L'épidémiologie des candidoses systémiques a connu au cours du dernier quart de siècle de profondes mutations. Ceci est en grande partie dû à d'importantes modifications des pratiques médicales : recours de plus en plus fréquent à des antibiotiques à spectre large, à des techniques diagnostiques ou thérapeutiques de plus en plus invasives, à des chimiothérapies cytotoxiques, aux greffes d'organe, aux traitements immunosuppresseurs. Enfin, le développement de l'épidémie de sida a augmenté l'incidence des infections opportunistes prises en charge à l'hôpital.

Ces modifications des pratiques médicales et ces progrès thérapeutiques, ainsi que le vieillissement de la population et l'amélioration des résultats de la réanimation, ont d'une part augmenté le nombre de sujets à risque (en particulier dans les unités de soins intensifs) et d'autre part amélioré la survie de cette même population.

1- Espèces en cause :

Candida spp. comprend environ 200 espèces. La principale espèce pathogène, *Candida albicans*, ubiquitaire, colonise généralement l'oropharynx, le tube digestif, le vagin et la peau. La capacité de ces levures à être pathogènes chez l'homme, tient actuellement plus au statut immunitaire de l'hôte qu'à tel ou tel facteur de virulence de la levure.

Ainsi, *Candida spp.* est responsable d'infections invasives chez les patients transplantés d'organes solides ou de moelle osseuse, les patients ayant reçu une chimiothérapie anticancéreuse ou une autre forme d'immunosuppression mais aussi désormais de plus en plus fréquemment chez des patients hospitalisés en réanimation (44 % des patients d'après les données de l'observatoire des levures en Ile de France ; données non publiées).

D'une façon générale, *Candida albicans* est l'espèce isolée dans 60 à 80 % des cas.

Mais dans les dernières années, il est apparu une émergence de souches de *Candida non albicans*. (**Tableau 23**) [27].

Dans certains services, *Candida non albicans* peut représenter jusqu'à 70 % des souches isolées.

L'émergence des souches de *Candida non albicans* varie en fonction du type de population étudiée, mais également en fonction de facteurs géographiques (**Tableau 24**). [28]

Une prédominance de *Candida non albicans* existe en Amérique Latine, sur la côte ouest des États-Unis, alors que *Candida albicans* reste majoritaire sur la côte est des États-Unis, au Canada et en Europe.

Cependant, l'épidémiologie plus fine, hôpital par hôpital, montre que dans certaines structures européennes les souches de *Candida non albicans* sont en nette augmentation, voire majoritaires [29, 30].

Il existe donc des variations inter-régionales et interhospitalières très importantes.

Il faut également noter l'existence d'une augmentation de l'incidence des candidoses polymicrobiennes associant plusieurs types de *Candida*.

Les souches émergentes de *Candida non albicans* sont *Candida parapsilosis*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* (avec également des variations régionales et inter-hospitalières importantes), alors que *Candida krusei* reste stable (**tableau 24**).

Certains auteurs ont étudié les facteurs de risque d'émergence de *Candida non albicans* [15], et entre autres, la possible responsabilité du fluconazole.

À l'heure actuelle, cette responsabilité est difficile à affirmer.

Les études menées sur des populations de patients non neutropéniques et VIH négatifs montrent des résultats très variables en fonction de la méthodologie utilisée (étude

rétrospective, étude prospective, étude mono- ou multicentrique, type de recrutement, méthode statistique utilisée, etc.).

Les seules données certaines concernent les traitements au long cours par fluconazole (le plus souvent à faibles doses) pour des candidoses oropharyngées chez les patients atteints du sida. Elles montrent un risque de sélection de *Candida* sp. de sensibilité diminuée ou résistant au fluconazole.

Tableau 23 : Résumé des études récentes sur l'épidémiologie des candidémies [27]

	Tortorano et al., 2006 (n = 569) (%)	Trick et al., 2002 (n = 2759) (%)	Diekema et al., 2002 (n = 254) (%)	Richet et al., 2002 (n = 377) (%)	Pfaller et al., 2001 (n = 1184) (%)	Marchetti et al., 2004 (n = 1137) (%)	Leroy et al., 2009 (n = 71) ^a (%)
C. albicans	58,5	59	58	53	55	66	57
C. glabrata	13	12	20	11	15	15	17
C. parapsilosis	15	11	7	16	15	1	7,5
C. tropicalis	6	10	11	9	9	9	5
C. krusei	1	1	2	4	1	2	5
Autres	7	7	2	6	1	7	8,5

* a : Ne concerne que les patients hospitalisés en réanimation.

	États-Unis	Canada	Amérique Latine	Total
	(%)	(%)	(%)	(%)
	n = 203	n = 61	n = 42	n = 306
C. albicans	56,2	52,2	40,5	53,3
C. non albicans	43,8	47,8	59,5	46,7
C. glabrata	18,7	11,5	2,4	15
C. parapsilosis	8,9	22,9	38,1	15,7
C. tropicalis	6,9	8,2	11,9	7,8
C. krusei	2,5	1,6	2	2,3

Tableau 24 : Répartition géographique des candidémies selon l'espèce (d'après Pfaller et al. [28]).

Dans le programme de surveillance des septicémies (SENTRY) incluant plusieurs centres aux États-Unis, Canada, Amérique latine et Europe, de 1997 à 1999, 1184 épisodes de candidémie ont été détectés dans 71 centres médicaux [31].

Parmi elles, 55 % étaient dû à *C. albicans*, 15% à *C. glabrata*, 15% à *C. parapsilosis*, 9% à *C. tropicalis* et 6 % à *Candida sp.* [31].

Dans une étude dans 25 hôpitaux français, de janvier à décembre 1995, *C. albicans* était l'espèce la plus communément isolée (53 %), suivi de *C. parapsilosis* (16 %), *C. glabrata* (11,5 %) et *C. tropicalis* (9,5 %) [32].

Les *Candida non albicans* sont les plus fréquemment retrouvés chez les patients ayant une maladie hématologique, *C. parapsilosis* est plus fréquemment retrouvé chez les enfants et en particulier chez les nouveau-nés.

2- Place de Candida spp. dans les infections nosocomiales :

Depuis le début des années 1990, les données des études épidémiologiques montrent que *Candida sp.* se classe entre le 3e et le 5e rang des agents infectieux responsables d'infections nosocomiales. **(Figure 11)**

Candida sp. est retrouvé dans 7 à 8 % de l'ensemble des bactériémies hospitalières [33], alors que dans les années 80, ce n'était le cas que dans 4 à 5 %. Le pourcentage est un peu plus élevé en réanimation : 10 % des bactériémies selon la NNISS américaine et 9 % dans les données européennes de l'European Prevalence of Infection in Intensive Care Study (EPIC Study) [34].

Si l'on considère l'ensemble des infections nosocomiales en réanimation, un *Candida* est retrouvé dans 17 % des infections nosocomiales dans l'EPIC Study [34], et dans 22 % des cas

dans une unité de réanimation dont le recrutement est essentiellement oncologique [35]. Ces derniers chiffres sont vraisemblablement à pondérer.

D'une part, le rôle pathogène des *Candida* est controversé dans certaines circonstances (péritonite, candidurie, isolement dans un prélèvement pulmonaire...) et, d'autre part, la plupart des études sont purement épidémiologiques et mélangent souvent colonisations et infections vraies.

Or la colonisation par un *Candida* est un événement très fréquent, alors que l'infection est beaucoup plus rare, même dans les services de réanimation [36].

Dans l'EPIC Study, par exemple, la seule mise en route d'un traitement antifongique (les cliniciens ayant jugé que l'isolement était cliniquement significatif) suffisait à faire le diagnostic de candidose nosocomiale sans différencier colonisation et infection.

Malgré ces réserves, l'augmentation des infections nosocomiales à *Candida* sp. dans les 25 dernières années reste une réalité épidémiologique et clinique.

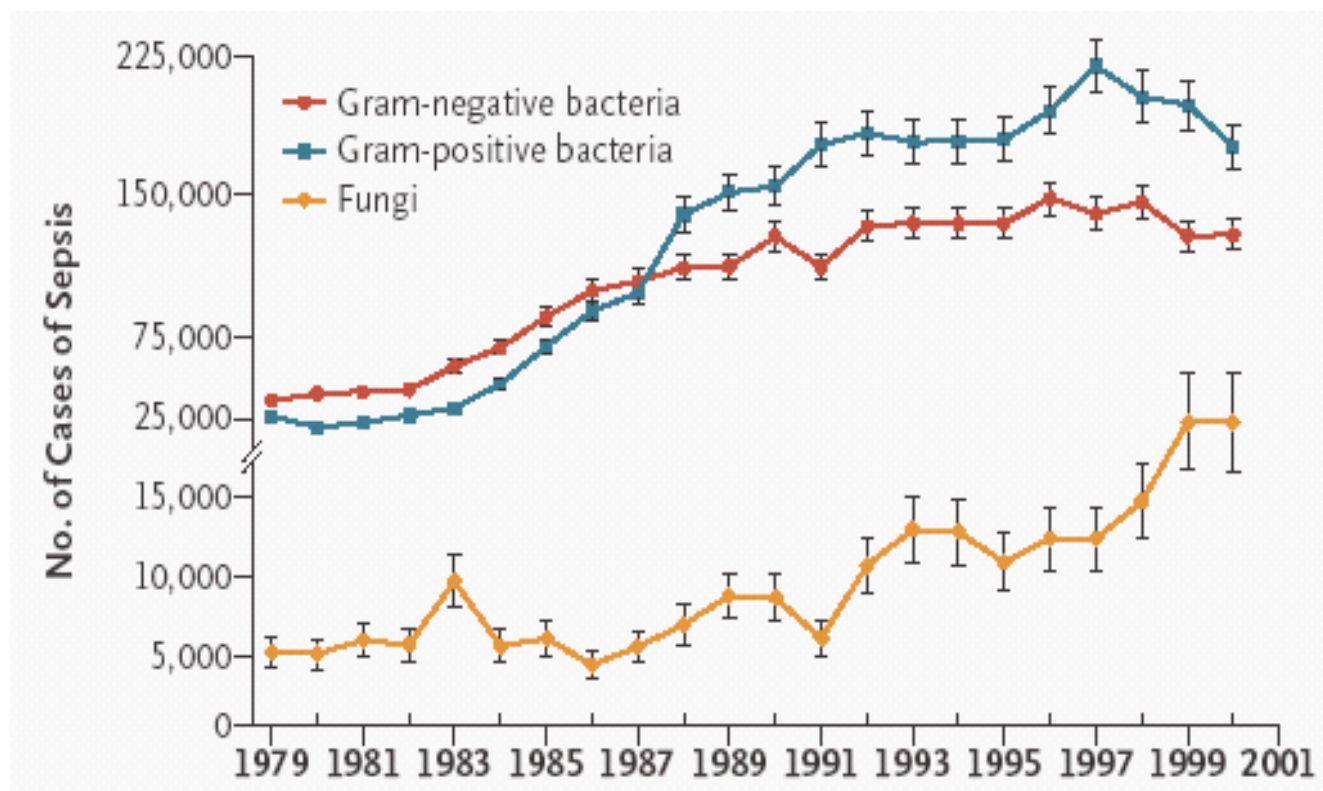


Figure 11 : Infections invasives aux USA chez les patients non sidéens

(Martin GS et al N Engl J Med 2003;348:1546-54)

3- **Facteurs de risque d'acquisition** :

Définir les facteurs de risque de développer une candidémie ou une candidose invasive pourrait permettre de sélectionner précocement les patients à haut risque et ainsi recourir rapidement à un traitement antifongique préemptif afin de réduire la mortalité de ces patients [37].

Les données de la littérature sur le sujet sont très abondantes, et le nombre de facteurs de risque étudiés est très important.

Quant aux résultats, ils sont excessivement variables en fonction de la population étudiée, du « design » de l'étude et de l'analyse statistique utilisée.

Il est difficile de distinguer les facteurs de risque généraux d'infection nosocomiale des facteurs de risque spécifiques de candidose systémique.

Plusieurs auteurs ont montré qu'en dehors de la neutropénie ($< 500 \cdot \text{mm}^{-3}$ pendant plus de sept jours), deux facteurs de risque sont indépendants en analyse multivariée : l'intensité de la colonisation et un score de gravité élevé (Apache II, IGSII). [38]

Les procédures invasives sont des facteurs de risque « secondaires », et sont plus le reflet de la gravité des patients.

Dans la quasi-totalité des études, une antibiothérapie antérieure fait partie des facteurs de risque.

Mais les données significatives sont variables : nombre de molécules reçues avant l'apparition de la candidémie ou de la candidose systémique, durée du traitement antérieur, durée cumulative des traitements antérieurs...

La durée de séjour en réanimation n'est pas systématiquement retenue comme facteur de risque, mais chaque fois qu'elle est significative, il s'agit d'une durée de séjour supérieure à huit jours. [38]

L'étude NEMIS SICU est la plus large étude prospective multicentrique évaluant les facteurs de risque de développer une candidémie chez les patients de réanimation chirurgicale [39].

Après analyse multivariée, les facteurs de risque qui sont associés de façon indépendante à une candidémie sont la chirurgie récente, l'insuffisance rénale aiguë et la nutrition parentérale [39].

Des études récentes, ont mis en évidence d'autres facteurs de risque potentiels de développement d'une candidémie tels qu'une corticothérapie, une chimiothérapie anticancéreuse, une nutrition parentérale, une tumeur maligne hématologique ou de plus en plus souvent d'un organe solide, une neutropénie, une chirurgie délabrante ou des brûlures étendues, une ventilation mécanique, l'hémodialyse et une colonisation muqueuse à *Candida* [27]. **(Tableau 25)**

Les patients de réanimation sont donc particulièrement à risque en raison d'une pression antibiotique importante et d'une rupture des barrières de protection favorisant l'entrée de micro-organismes (cathéters veineux centraux, ventilation mécanique). [27]

Facteur de risque	Rôle possible
Corticostéroïdes	Immunosuppression
Age	Immunosuppression
Chimiothérapie	immunosuppression, lésions muqueuses
Cancers	Immunosuppression
Neutropénie <500/mm3)	Immunosuppression
Malnutrition	Immunosuppression
Sévérité de la maladie	Immunosuppression/procédures invasives
Hémodialyse/I Rénale	Voie d'infection/Immunosuppression
Cathéters	Accès vasculaire direct
Nutrition parentérale totale	Accès vasculaire direct, hyperglycémie, contamination des poches
Chirurgie digestive	Voie directe d'infection, accès vasculaire direct
Ventilation mécanique	Voie d'infection
Antibiotiques	
Nombre d'antibiotiques/durée traitement	Favorise la colonisation fongique Nécessite d'un abord vasculaire
Colonisation préalable	Translocation
Antiacides gastriques	Colonisation et translocation
Hospitalisation en réanimation	Exposition à des pathogènes/à des procédures invasives

Tableau 25 : Facteurs de risque d'acquisition des candidoses

C- Mycologie :

1- Caractères généraux des levures :

Les *Candida* appartiennent au phylum des Ascomycètes de la classe des Saccharomycètes, de l'ordre des Saccharomycetales et du groupe des Saccharomycètes mitosporiques.

Ce genre se compose d'environ 200 espèces de levures se distinguant par leur capacité d'assimilation de certains composants, la composition polysaccharidique de leur paroi cellulaire, et par leur capacité à présenter différentes morphologies.

Les espèces les plus fréquemment rencontrées chez l'homme sont *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*.

C. albicans est une levure unicellulaire ovale (3 à 10µm) non encapsulée. Elle possède tous les organites classiques des eucaryotes, se multiplie par bourgeonnement de la blastospore à un apex particulier de la cellule, donnant naissance à une blastospore fille se détachant de la cellule mère. Elle comporte un noyau diploïde contenant huit chromosomes.

Ce champignon est dimorphique. En effet, en fonction des conditions environnementales (de culture, de pH, de température), il peut prendre une forme plus allongée, cylindrique, appelée mycélium ou pseudomycélium. **(Figure 12)**

Chez l'homme, la fréquence de portage de *C. albicans* varie selon les modalités de prélèvement, l'âge et l'état physiologique des sujets.

C. albicans est isolé dans la cavité buccale de 2 à 70 % des individus adultes et présent dans les selles chez 8 à 20 % d'adultes.

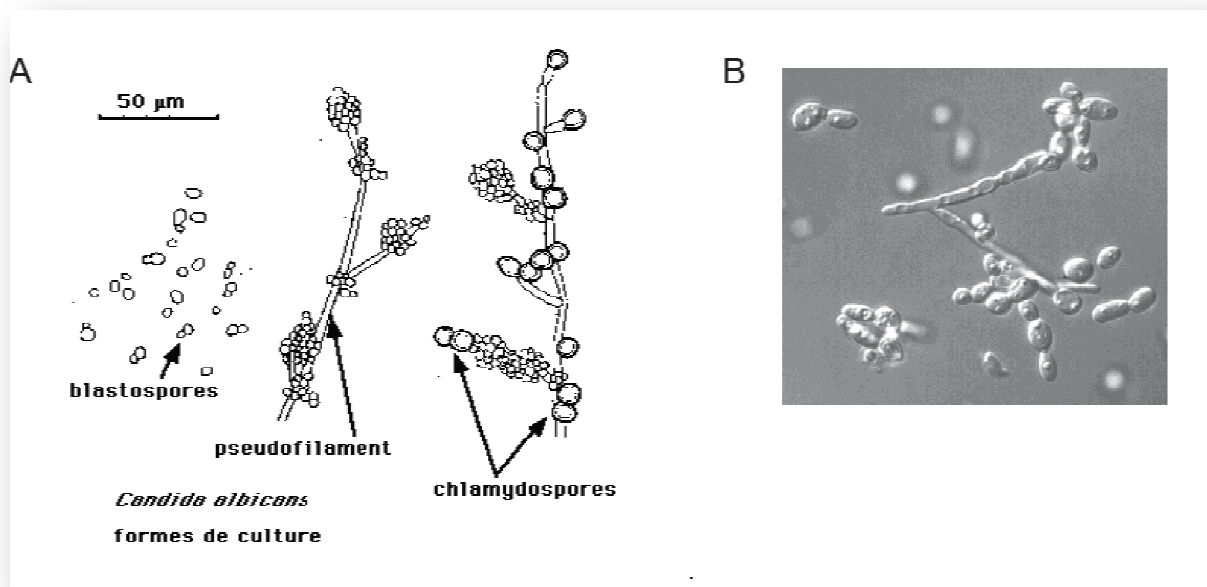


Figure 12: A : Schémas des différentes morphologies de *C. albicans*.

B : *C. albicans* observé en microscopie optique (x40).

2- Organisation cellulaire :

a- Les organites cytoplasmiques :

Le cytoplasme de *Candida* contient les organites retrouvés chez les cellules eucaryotes : un noyau, une double membrane nucléaire, des mitochondries, des inclusions lipidiques...

Il possède un système vacuolo-vésiculaire important, variant selon les phases du cycle cellulaire, et qui est impliqué dans l'élaboration de la paroi.

C. albicans est un organisme diploïde possédant 8 paires de chromosomes, le plus grand étant appelé R, les suivants étant numérotés de 1 à 7 selon une taille décroissante.

Son génome correspond approximativement à 16 Mb (haploïde) et code environ 6400 gènes. Le code génétique de *C. albicans* possède une particularité : le codon CUG code pour une sérine et non pour une leucine.

b- Membrane plasmique :

Constituée de deux feuillets membranaires, la membrane plasmique a un rôle de transport actif d'acides aminés, d'oses et de différents ions, ainsi qu'un rôle passif dans la régulation de flux moléculaires, servant à maintenir la pression osmotique.

Cette membrane est également impliquée dans le processus de transport des molécules et de biosynthèse des constituants de la paroi. Il y siège ainsi de nombreuses enzymes comme les chitines synthases, les glucanes synthases, les glycosyl et mannosyl transférases, les ATPases et les phospholipases.

La membrane plasmique est recouverte d'une paroi qui donne à la cellule sa forme et sa stabilité mécanique.

c- La paroi : Figure 13

La paroi et ses constituants jouent un rôle important dans les mécanismes de reconnaissance de la levure par l'hôte.

En effet, elle est le point de contact/d'échange avec l'hôte, mais aussi de communication avec l'extérieur. C'est un déterminant antigénique puissant responsable de l'adhérence de la levure à l'hôte.

C'est une structure complexe et dynamique représentant 15 à 20% du poids sec de la cellule. Sa composition particulière lui fournit une protection contre les agressions physiques, chimiques, biologiques, et détermine sa morphologie.

Elle est formée en grande partie de polysaccharides (90%), protéines et lipides.

Plusieurs couches ont été identifiées :

- Une couche interne constituée de mannoprotéines enzymatiques et structurales.

- Une couche intermédiaire composée de β -glucanes et de chitine, ainsi que de protéines ancrées GPI et de protéines Pir (Proteins with Internal Repeats).
- Une couche externe formée de mannoprotéines enzymatiques, structurales, du phosphopeptido-mannane (PPM ou mannane) et du phospholipomannane (PLM).

La levure est capable de modifier l'organisation de sa paroi en fonction de son environnement et des différentes phases de son cycle cellulaire.

Un réseau de polysaccharides liés par des liaisons covalentes est responsable de la résistance chimique et mécanique de la paroi.

Il est constitué de chitine dans les couches les plus profondes, de β -1,3 glucanes plus ou moins denses et de β -1,6 glucanes dans les couches intermédiaires.

A ce réseau sont associées des protéines, également liées de manière covalente.

Il en existe deux types : les protéines dont un résidu d'ancrage GPI est associé aux β -1,6 glucanes (protéines Pga-Produced GPI-anchored proteins), et les protéines dites pir (proteins with internal repeats) associées aux β -1,3 glucanes.

d- La chitine et les β -glucanes :

La chitine (0,6 à 2,7% du poids sec de la paroi) est un polysaccharide linéaire formé de plus de 200 à 400 unités de N-acétylglucosamine liées par des ponts β -1,4. Les chaînes de chitine sont associées entre-elles pour constituer des microfibrilles. Sa distribution au sein du squelette pariétal est aléatoire et varie en fonction du cycle cellulaire.

Ainsi, la chitine est retrouvée lors de la formation des septa pendant la croissance du bourgeon et sa séparation. Elle a un rôle important dans la réparation des dommages de la paroi.

La chitine est associée à un réseau de glucanes. Ceux-ci sont constitués de résidus de glucose liés en β -1,3 et en β -1,6, représentant 48 à 60% du poids sec de la paroi.

La chitine et les β -glucanes sont ainsi à l'origine d'un réseau très dense, déterminant la forme de la cellule ainsi que sa rigidité.

Des associations entre les β -glucanes et des glycoprotéines enzymatiques, telles que l'invertase, ou des liaisons covalentes au sein de la paroi entre les résidus mannose du core des ancres GPI et les β -1,6 glucanes ont été mises en évidence.

e- Les mannoprotéines :

Les mannoprotéines (30 à 40% de la paroi) déterminent les propriétés de surface, permettant à *C. albicans* d'adhérer aux tissus de l'hôte.

Elles peuvent être structurales, participant au maintien du squelette cellulaire par leur association avec la chitine et les β -glucanes.

Deux types de protéines pariétales sont retrouvés :

- les protéines liées aux β -1,3 glucanes par l'intermédiaire d'une molécule β -1,6 glucanes via une ancre GPI (glycosylphosphatidylinositol)
- les protéines Pir (Protein with internal repeats) branchées directement aux β -1,3glucanes.

Les mannoprotéines peuvent aussi être enzymatiques (hydrolases, lipases), contribuant à l'élaboration et aux modifications de la paroi, ou permettant la digestion des substrats dont la cellule a besoin pour sa croissance. Elles possèdent également une fonction majeure dans les processus de transition morphologique.

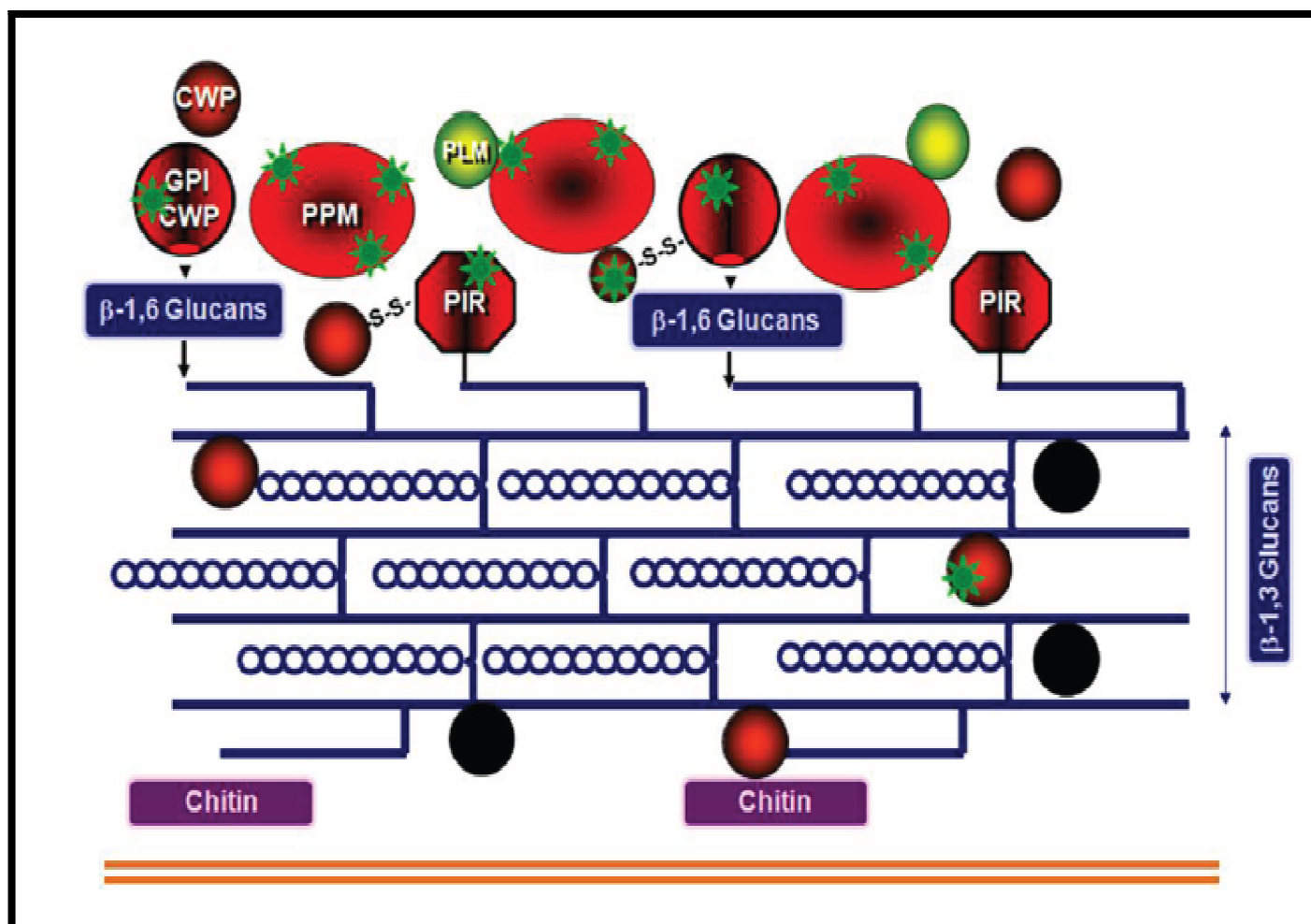


Figure 13 : Représentation schématique de la paroi de *C. albicans* adaptée de Smits, *et al.* 2001 par D.Poulain.

D- Manifestations cliniques :

On peut distinguer d'une part les candidoses superficielles avec les candidoses cutanées, génito-urinaires et surtout digestives, pouvant être à l'origine d'une dissémination profonde, et d'autre part les candidoses profondes avec les septicémies à *Candida* et les candidoses viscérales.

1- Candidoses superficielles :

1-1- Stomatite candidosique ou candidose buccale ou muguet :

Inflammation aigue ou chronique de la muqueuse buccale, elle est souvent due à un *Candida albicans* endosaprophyte, dont la virulence est exacerbée en présence d'une atteinte générale grave ou de facteurs locaux ne pouvant être supprimés (irritation muqueuse, hyposialie...)

L'évolution peut être chronique ou récidivante. **(Figure 14)**



Figure 14 : Image montrant un muguet

1-2- Candidoses oesophagiennes :

Elle peut se développer en l'absence de lésions buccales et essentiellement sur un terrain immunodéprimé.

Les manifestations cliniques sont celles d'une œsophagite.

L'endoscopie révèle un muguet oesophagien sous forme d'un semis de colonies punctiformes ou de lésions longitudinales étendues. **(Figure 15a)**

Des complications (ulcérations, sténose, et exceptionnellement perforation) peuvent se rencontrer. **(Figure 15b)**

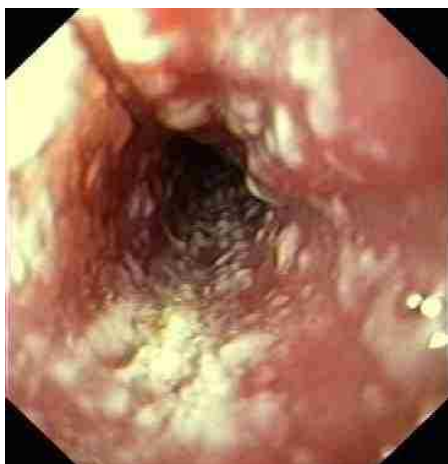


Figure 15a : aspect endoscopique
d'une candidose œsophagienne

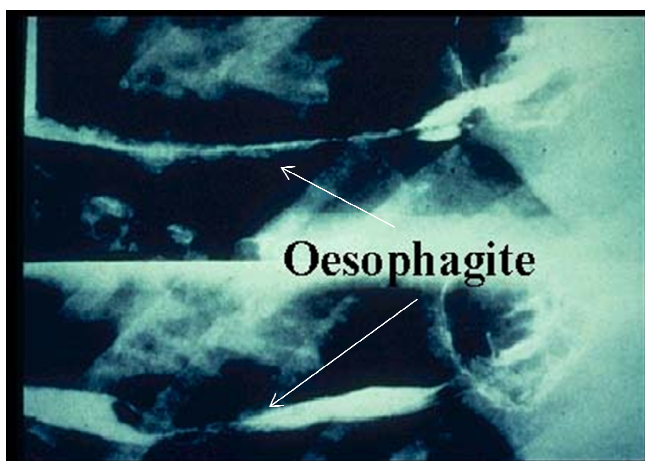


Figure 15b : TOGD montrant une sténose
œsophagienne

1-3- Candidoses gastriques et intestinales :

Souvent associées à une candidose œsophagienne mais moins fréquentes que les œsophagites, Les candidoses gastriques ont une symptomatologie de gastrite.

Leur diagnostic est difficile et nécessite une confirmation histologique. L'endoscopie met en évidence une muqueuse mamelonnée avec des dépôts blanchâtres plus ou moins adhérents et parfois une association à un ulcère gastrique.

L'évolution peut aller vers la perforation dans la cavité péritonéale.

Les exceptionnelles candidoses intestinales intéressent préférentiellement l'intestin grêle chez l'enfant et le colon chez l'adulte.

Leurs manifestations sont celles d'une gastroentérite pour les candidoses de l'intestin grêle ou se révèlent par une diarrhée plus ou moins importante, des flatulences, des crampes abdominales, un prurit anal, rarement des rectorragies spontanées ou lors de la défécation pour les candidoses coliques.

1-4- Candidoses génitales :

Chez la femme, il s'agit d'une vulvovaginite candidosique. **(Figure 16b)**

Candida albicans est l'agent pathogène dans 96 à 98 % des cas.

Levure saprophyte de la cavité vaginale, sa virulence est exacerbée sous l'effet d'un ou plusieurs facteurs favorisants : antibiothérapie, diabète, grossesse, prise de contraceptifs oraux, toilettes vaginales trop fréquentes.

La vulvovaginite candidosique se manifeste par un prurit quasi constant et des leucorrhées.

La muqueuse est érythémateuse, oedématiée, avec d'importants dépôts blanchâtres.

Une candidose digestive y est fréquemment associée et doit être traitée simultanément.

Chez l'homme, il s'agit d'une balanite ou d'une balanoposthite due le plus souvent à *Candida albicans*. **(Figure 16a)**

Elle se traduit par un prurit et un érythème parsemé de granulations blanchâtres au niveau du gland et de la face muqueuse du prépuce.

Une urétrite y est parfois associée, se limitant généralement à une simple méatite, responsable d'un écoulement urétral et de brûlures mictionnelles.



Figure 16a : Image montrant une balanoposthite

Figure 16b : Image montrant une vulvo-vaginite

1-5- Candidoses cutanées :

Les localisations cutanées des candidoses superficielles, à bien différencier des manifestations cutanées des candidoses systémiques, se manifestent le plus souvent par un intertrigo.

La levure responsable est principalement *Candida albicans*.

L'humidité et la macération permettent le développement des *Candida*.

Les facteurs favorisants sont l'obésité, le diabète et la coexistence d'une candidose muqueuse.

L'intertrigo est une affection inflammatoire des plis cutanés, sièges d'un érythème avec, en règle générale, un enduit crémeux au fond des plis. **(Figure 17a)**

La bordure de l'érythème est irrégulière, des vésico-pustules siègent au sein de l'érythème et à distance en peau saine.

Ces lésions sont prurigineuses et dégagent souvent une odeur fétide, liée à la macération de la couche cornée.

Les formes les plus fréquentes sont l'intertrigo inguino-crural, périanal et inter-fessier, sous-mammaire, axillaire et interdigital.

Une infection candidosique du follicule pileux, responsable d'une folliculite, est possible en particulier au niveau de la barbe.

Les localisations unguéales des candidoses superficielles se manifestent par un onyxis et un périonyxis, évoluant sur un mode chronique. **(Figure 17b)**



Figure 17a : Image montrant un intertrigo interdigital **Figure 17b** : Image montrant un onyxis et un périonyxis

2- Candidoses profondes :

Les manifestations cliniques des candidoses, tant septicémiques que viscérales, sont dénuées de toute spécificité et leur contribution au diagnostic étiologique est minime.

Souvent coexistent une infection bactérienne et une hyperthermie persistante malgré un traitement antibactérien bien conduit.

2-1- Candidoses sépticémiques :

Elles ont deux portes d'entrée principales, l'une digestive, l'autre intravasculaire directe.

Elles prédominent chez l'homme de plus de 40 ans et leur séméiologie est en règle générale peu spécifique.

La fièvre de degré variable est fréquente, parfois modérée aux environs de 38 °C ou au contraire élevée entre 39 et 40 °C, parfois remplacée par une hypothermie.

La courbe de température peut être en plateau ou de type septicémique avec des clochers élevés, entrecoupés de périodes d'apyrexie.

Les pics fébriles s'accompagnent souvent de frissons et il existe une insensibilité aux antibiotiques antibactériens.

L'hépatosplénomégalie est inconstante, tardive et modérée.

Une coagulation intravasculaire disséminée ou un choc septique peuvent être observés.

Le diagnostic est affirmé par la positivité d'au moins une hémoculture.

Toutefois, cet argument manque souvent, malgré la confirmation d'une atteinte viscérale à l'autopsie.

Chez le patient immunodéprimé, les hémocultures sont positives dans moins de la moitié des cas, chez le patient agranulocytaire dans 20 % des cas, au cours d'endocardites sur valves naturelles ou de candidémies chez le nouveau-né dans 80 % des cas.

Toutefois, si les hémocultures sont négatives, il existe parfois d'autres arguments qui étayent le diagnostic : culture des cathéters, ponction des foyers métastatiques, biopsies avec histologie, prélèvements plurifocaux.

Candida albicans est l'espèce la plus souvent isolée.

Les signes cliniques des atteintes métastatiques peuvent enrichir le tableau. Parmi les symptômes, seules les atteintes cutanées ou oculaires permettent de confirmer rapidement le diagnostic.

2-2- Manifestations cutanées des candidoses systémiques :

Elles se rencontrent chez 10-15 % des patients d'oncohématologie atteints d'une candidose profonde et rarement chez les patients opérés.

Elles ont une grande valeur étiologique, lorsqu'elles s'associent à des myalgies diffuses, et certains auteurs accordent une valeur diagnostique particulière à la triade **fièvre-éruptions cutanées-myalgies** sur un terrain à haut risque.

La biopsie cutanée peut concourir au diagnostic précoce.

Ces manifestations cutanées sont constituées d'une éruption à éléments monomorphes, le plus souvent maculopapuleux parfois prurigineux, de couleur rose à rouge.

Elles siègent essentiellement sur le tronc et leur nombre va de l'unité au « rash » disséminé.

Elles sont à distinguer des candidoses cutanées primitives et correspondent à un infiltrat inflammatoire dermique au sein duquel l'espèce *Candida tropicalis* est la plus souvent isolée (60 %).

L'éruption apparaît au début de la candidémie et disparaît après traitement.

2-3- Candidoses oculaires :

Elles peuvent se rencontrer au cours des Candidémies mais aussi au décours d'une chirurgie oculaire par contamination peropératoire.

Du point de vue clinique, la lésion la plus caractéristique et la plus fréquente est la chorioretinite (64 %), qui donne au fond d'œil des taches cotonneuses blanc-jaunâtres à bord net, bombant dans le vitré et cachant plus ou moins les vaisseaux rétiens, uni ou bilatérales, uniques ou multiples. **(Figure 18)**

On peut également rencontrer une extension au vitré (14 %), une panophtalmie avec pronostic visuel compromis ou encore une uvéite antérieure (21%).

Les signes oculaires, plus fréquemment observés avec *Candida albicans* qu'avec les autres espèces de *Candida*, ne sont trouvés que chez 10 à 30 % des patients ayant une candidose septicémique et pratiquement jamais en cas de neutropénie.

De plus, un délai de plusieurs semaines peut séparer une fongémie de l'apparition des signes cliniques.

En revanche, des lésions caractéristiques au fond d'œil témoignent d'une atteinte pluri-viscérale.

Cet examen permet donc d'établir le diagnostic de candidose profonde. Il doit être réalisé systématiquement et précocement chez les patients suspects d'infection candidosique.

2-4- Candidoses rénales :

Elles sont à distinguer de la banale cystite à *Candida* s'observant surtout chez les patients diabétiques ou porteurs de sonde vésicale à demeure.

L'atteinte rénale est pratiquement constante au cours des Candidoses septicémiques.

Elle peut aussi être consécutive à une infection ascendante.

Sur le plan clinique, cette localisation habituellement silencieuse se traduit parfois par une pyélonéphrite.

Une leucurie de valeur séméiologique discutable ne représente qu'un argument présomptif et seule une tomodensitométrie rénale ou une imagerie par résonance magnétique permet de déceler des abcès de petite taille.

L'évolution peut se faire vers la constitution d'abcès diffus, d'une nécrose papillaire, d'agrégation de filaments mycéliens et de débris nécrotiques aboutissant à la formation de « fungus balls » pouvant obstruer les voies urinaires.

2-5- Candidoses cardiaques :

En ce qui concerne les atteintes cardiaques candidosiques, les trois tuniques peuvent être touchées avec une localisation endocardique préférentielle.

Cette atteinte est rarement primitive.

Les signes classiques d'endocardite manquent souvent ou se limitent à une fièvre avec hyperleucocytose.

D'autres manifestations ont une meilleure valeur d'orientation, telles une chorioretinite ou une embolisation artérielle, complication la plus redoutable et la plus évocatrice, liée en partie à l'importance de la taille des végétations.

Parmi les examens complémentaires, l'échographie doit être systématique.

Elle met en évidence des végétations volumineuses et leurs complications éventuelles : perforation valvulaire, désinsertion d'une prothèse, dysfonctionnement d'une valve...

Les hémocultures sont positives dans près de 80 % des cas sur valve naturelle, mais assez tardivement.

Le pronostic des endocardites candidosiques est mauvais, les différentes séries faisant état d'un taux de guérison de 12 à 16 %.

Les guérisons après traitement médicamenteux seul étant exceptionnelles, un geste chirurgical est presque toujours nécessaire.

De plus, des rechutes peuvent survenir plusieurs mois après la fin du traitement, d'où la nécessité d'un recul suffisant avant d'affirmer la guérison.

La fréquence des myocardites à *Candida* varie selon les séries de 10 à 90 %.

La symptomatologie manque de spécificité et se limite à des troubles conductifs, en liaison avec de multiples microabcès pouvant conduire à un état de choc. Celui-ci doit faire évoquer le diagnostic, en particulier chez le sujet jeune, indemne de tout antécédent cardiaque.

Bien qu'en augmentation, du fait de la chirurgie cardio-thoracique, les péricardites à *Candida* restent exceptionnelles.

Les signes cliniques sont semblables à ceux d'une péricardite d'origine bactérienne.

En ce qui concerne la thérapeutique, seule l'association d'un traitement médicamenteux et d'un geste chirurgical de drainage, voire d'une péricardectomie, permet une survie dans 55 % des cas.

2-6- Candidoses neuroméningées :

Les localisations, classiquement d'origine hématogène, sont surtout cérébrales, plus rarement méningées et exceptionnellement spinales.

Quelques cas de surinfection de valves ventriculaires, le plus souvent ventriculo-cardiaques, ont été décrits.

Des études autopsiques font état d'une atteinte du système nerveux central dans 50 % des cas de candidoses systémiques fatales et dans 80 % d'endocardites à *Candida*.

La méningite est plus fréquente chez le nourrisson et le nouveau-né en raison d'un tropisme méningé plus marqué à cet âge.

La symptomatologie n'a rien de spécifique et peut connaître une évolution torpide, tandis que la ponction lombaire trouve un liquide céphalorachidien (LCR) clair avec une formule lymphocytaire, une hyperalbuminorachie et une hypoglycorachie.

En revanche, ce sont les lésions abcédées disséminées au système nerveux central qui prédominent chez l'adulte, les manifestations étant fonction de la taille et de la localisation des abcès cérébraux.

L'examen du LCR est le plus souvent normal. Le taux de mortalité est très élevé lors d'atteintes parenchymateuses, du fait du diagnostic toujours très tardif. Il reste important en cas de méningite en l'absence de traitement adapté (57 %). En revanche, une thérapeutique précoce l'abaisse à 5%.

2-7- Candidoses ostéo-articulaires :

Chez l'adulte, les atteintes vertébrales prédominent, alors que chez le nouveau-né on note des arthrites toujours périphériques, souvent multiples (50 %), avec une atteinte constante d'un genou.

La toxicomanie est le facteur déterminant par excellence.

La symptomatologie la plus souvent décrite se résume à une douleur osseuse localisée, de révélation tardive.

Les radiographies mettent en évidence une lyse osseuse aspécifique et seul l'isolement des *Candida* au niveau du foyer permet un diagnostic certain.

2-8- Candidoses pulmonaires :

Le parenchyme pulmonaire peut être envahi par voie hématogène ou par extension de proche en proche, à partir d'une candidose pharyngée, notamment lors de manœuvres d'aspiration pharyngotrachéale chez un malade de réanimation.

Les manifestations cliniques sont celles d'une pneumonie, d'une bronchopneumonie ou encore d'un abcès pulmonaire, voire d'un épanchement pleural, et la radiographie pulmonaire reste normale ou aspécifique.

La recherche de *Candida* dans l'expectoration, le brossage bronchique ou le lavage broncho-alvéolaire n'a qu'une valeur d'alerte.

La biopsie pulmonaire nécessite une technique invasive d'intérêt discuté. Elle peut être contaminée par le *Candida* colonisant les bronches lors d'un prélèvement transbronchique ou être réalisée à distance du foyer lors d'un prélèvement transpariétal.

Seul le mini-lavage alvéolaire protégé, comparé aux données histologiques et bactériologiques post mortem immédiates chez des malades ventilés, semble avoir une excellente sensibilité et spécificité dans ce diagnostic difficile.

2-9- Péritonites à *Candida* :

Les péritonites candidosiques s'observent lors de complications infectieuses sur cathéter de dialyse péritonéale, lors d'infections sur perforation d'organe creux intra-abdominal ou lors d'accidents postopératoires.

Les signes cliniques sont ceux d'une suppuration abdominale.

Le pronostic est variable avec un taux de mortalité oscillant entre 25 et 50 %.

L'évolution paraît d'autant plus défavorable qu'il existe une dissémination extra-péritonéale de la candidose ou une surinfection bactérienne associée.

2-10- Candidoses des voies biliaires :

Correspondant le plus souvent à l'extension d'une candidose digestive, elles présentent le tableau d'une cholécystite ou d'une angiocholite de symptomatologie identique à celle d'autres origines.

2-11- Candidoses pancréatiques :

Bien qu'exceptionnelles, elles compliquent en général une infection consécutive à une pancréatite aigue, le plus souvent d'origine bactérienne.

Il existe en effet une résistance naturelle du pancréas à l'infection fongique.

2-12- Candidoses hépatiques et spléniques :

Très souvent d'origine hématogène chez des patients atteints d'affections malignes, la candidose touche le foie et la rate dans les 2/3 des cas.

Elle est soit muette, soit marquée par des troubles digestifs fébriles. L'imagerie médicale permet d'apporter un argument non spécifique, mais seule la biopsie affirme le diagnostic.

En conclusion, les signes cliniques étant le plus souvent aspécifiques, certaines localisations d'accès aisé sont à rechercher systématiquement à l'image des atteintes oculaires, cutanées, digestives et plus accessoirement musculaires et hépatospléniques.

Le diagnostic de certitude d'une candidose invasive requiert toutefois la démonstration de la présence de *Candida* dans les tissus.

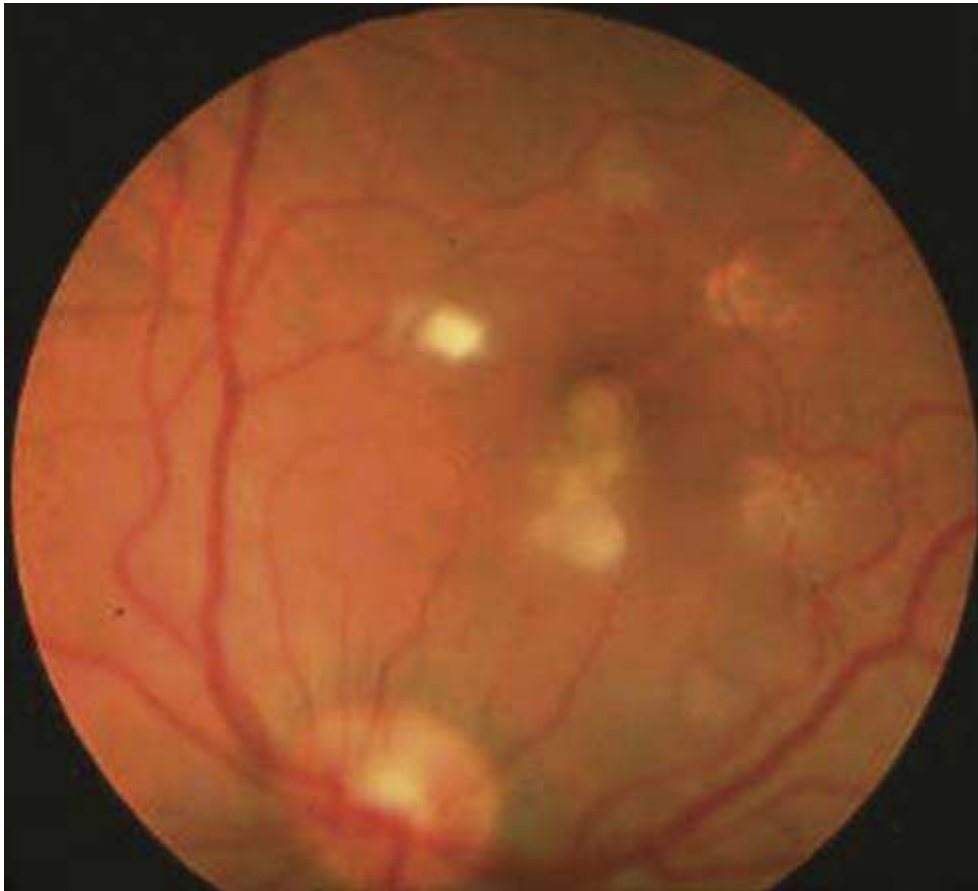


Figure 18 : Fond d'œil chez un patient ayant une candidose systémique : endophtalmie à *Candida*.

E- Apport des techniques de laboratoire au diagnostic :

Le diagnostic des Candidoses est essentiellement basé sur des critères microbiologiques. Cependant, la sensibilité des hémocultures pour les candidoses disséminées n'est pas supérieure à 50 %.

La mise en évidence de *Candida* à partir de sites normalement stériles, tels que les liquides cérébrospinaux, pleuraux, péritonéaux (excepté après chirurgie abdominale), les sites inflammatoires clos, les biopsies profondes ou les espaces sub-arachnoïdiens, sous réserve des conditions de prélèvement, est toujours le témoin d'une candidose systémique.

À l'inverse, leur seul isolement dans un site non stérile (prélèvements d'urine, bronchiques, de liquides de drainage...) ne signe pas leur pathogénicité.

Les résultats microbiologiques doivent donc être intégrés dans l'analyse complète du dossier médical, en particulier l'analyse des facteurs de risque.

Les techniques microbiologiques standards pour la mise en évidence des levures comportent l'examen direct des prélèvements, la mise en culture sur milieux spécifiques et l'identification sur des critères phénotypiques.

La faible sensibilité de ces méthodes microbiologiques a stimulé le développement de nouveaux tests diagnostiques, principalement basés sur la recherche d'antigènes ou sur la détection d'acides nucléiques. [40]

Les recherches d'antigènes font maintenant appel à des réactifs standardisés tel l'enzyme-linked immunosorbent-assay (Elisa). [41]

Les méthodes moléculaires basées sur la polymérase chain reaction (PCR), bien que maintenant développées depuis plus de 15 ans, n'ont pas réussi à trouver une place définitive. [42-43]

1- Les prélèvements :

Concernent tout matériel d'analyse :

- Les portes d'entrée possibles : cathéters, sondes, valves...
- Les liquides biologiques : liquide céphalo-rachidien, expectoration, aspiration bronchique, lavage bronchoalvéolaire, selles, urines,
- écouvillonnage des muqueuses, peau... pour l'index de colonisation
- Les biopsies à partager en deux ; un fragment fixé dans du liquide de Bouin ou du formol pour l'analyse histopathologique et un autre place dans du sérum physiologique stérile pour l'examen mycologique
- Les prélèvements doivent être faits de préférence avant tout traitement antifongique.

2- Examen direct :

L'examen direct du prélèvement permet une orientation rapide du diagnostic, et permet la mise en évidence dans 70 % des cas d'éléments bourgeonnants et de pseudo-filaments évocateurs.

Sa qualité dépend de celle du prélèvement qui doit être pratiqué par des personnes compétentes pour chaque type de prélèvement (prélèvements d'ongles, biopsies cutanées, fibroscopie...).

L'examen direct se fait au microscope, à l'état frais entre lame et lamelle. Il est facilité par l'emploi de colorants pour accentuer les contrastes. En particulier, l'emploi d'agents clarifiants (Calcofluor®, Blankophor®, Uvitex®) permet de mieux identifier les éléments fongiques sous réserve d'employer un microscope à fluorescence avec des jeux de filtres adéquats (**Figure. 19**). [44]

L'examen à faible grossissement permet de lire rapidement un matériel important.

Les levures apparaissent sous forme arrondie ou ovale, de 6 à 8 μm dans leur plus grande longueur.

La présence de filaments oriente vers les espèces capables d'en produire et élimine ainsi *C. glabrata*, incapable de filamento.

Les levures sont également visibles sur des frottis colorés au Gram (les levures sont à Gram positif), mais la lecture à un fort grossissement pour observer les bactéries diminue la sensibilité de cet examen.

L'examineur peut également donner une évaluation semi-quantitative des éléments, voire quantitative dans certains types de prélèvements comme les urines ou le liquide de lavage bronchoalvéolaire. [44]

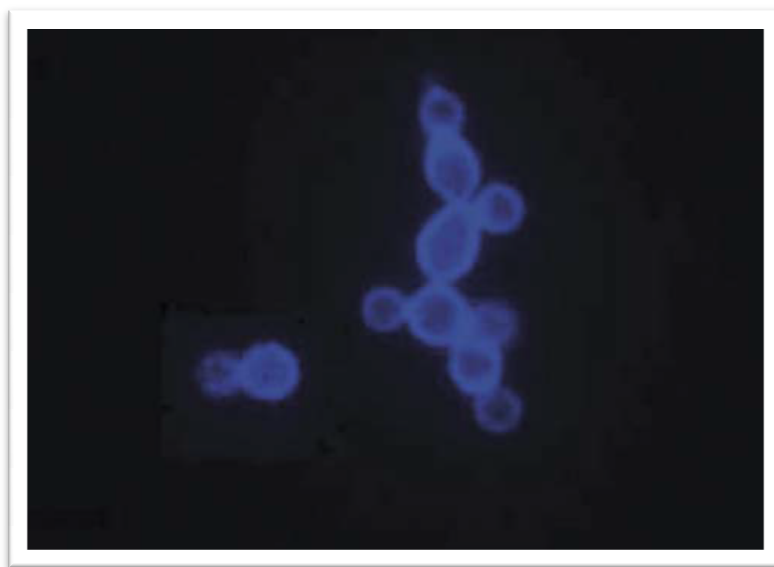


Figure 19 : Examen direct d'une hémoculture positive à l'aide d'un agent clarifiant (Blankophor®) et d'un microscope à fluorescence. Examen à faible grossissement ($\times 200$) montrant des levures bourgeonnantes sans filament identifiées après culture comme *Candida kefyr*

3- La culture :

Les levures du genre *Candida* croissent sans trop de difficultés sur de nombreux milieux bactériologiques.

Quand les prélèvements sont polymicrobiens, l'inhibition de la pousse des bactéries est nécessaire pour individualiser les levures.

Une recherche fongique spécifique inclut donc l'ensemencement sur milieux contenant des antibiotiques, classiquement le milieu de Sabouraud additionné de chloramphénicol et de gentamicine.

Le milieu à l'actidione inhibe par ailleurs la culture de certaines espèces de *Candida* (*krusei*, *tropicalis*, *parapsilosis*) et concourt ainsi à leur identification.

Le diagnostic de candidoses systémiques repose sur les hémocultures. La méthode de lyse-centrifugation est de réalisation délicate, ne peut être faite en dehors des heures d'ouverture du laboratoire et expose au risque de manipulations de produits sanguins.

Son principe repose sur une lyse des globules blancs, une centrifugation pour se débarrasser du surnageant, contenant possiblement les inhibiteurs, et concentrer les éléments infectieux, et un ensemencement du culot sur boîte de Pétri ou sur tubes.

Elle garde une indication particulière quand les prélèvements sont effectués sous antifongiques, si une quantification de l'inoculum est souhaitable, ou si une infection mixte, levures et bactéries est suspectée.

La séparation des colonies bactériennes des colonies fongiques permet leur identification réciproque.

Parmi les automates d'hémocultures, seuls persistent les automates à mesure continue. De récentes publications rapportent les évaluations de différents couples automate-milieux dont la sensibilité est voisine.

Pour l'isolement des levures, les résultats montrent une légère supériorité des milieux BacT/Alert sur les milieux Bactec Standard.48. [44]

4- Examen anatomopathologique :

Celui-ci doit être demandé le plus souvent possible, en particulier lors de suspicion de candidose systémique.

Les structures fongiques sont mieux vues à l'acide périodique de Schiff et aux colorations spécifiques à l'argent. Sur une biopsie cutanée, seul l'examen anatomopathologique permet de confirmer que la levure est bien intradermique et issue d'une dissémination vasculaire, et non pas superficielle, résultat d'une contamination cutanée. La présence de filament permet aussi d'éliminer certaines levures qui ne filamentent pas (*C. glabrata*).

En revanche, seule la culture permet de facilement identifier l'espèce responsable.

5- Identification :

L'identification des *Candida* s'effectue à l'aide de critères phénotypiques tels que la production de filaments, de chlamydospores, et l'assimilation ou la fermentation de certains sucres à l'aide de galeries (API AUX 20C ou 32C, BioMérieux).

Ces techniques obligent à travailler sur colonies isolées et nécessitent généralement 24 heures au minimum après l'isolement pour une identification de l'espèce.

Historiquement, le diagnostic d'espèce de *C. albicans* reposait sur le test de filamentation rapide en sérum à 37 °C et la formation de chlamydospores sur milieu pauvre. Pour les autres espèces, le diagnostic reposait, et repose encore en grande partie, sur les caractères phénotypiques tels que la croissance et la fermentation de certains sucres étudiés à l'aide de galeries (Api Candida, Api 20C AUX ou ID 32C, BioMérieux ; Auxacolor® 2, Bio-Rad).

Des progrès importants ont été réalisés par la mise à disposition de milieux comportant des chromogènes.

Les colonies de levures, normalement blanc crème, sont colorées suivant l'espèce **(Figure. 20).**

L'identification des levures, en particulier *Candida albicans*, est alors possible dès la visualisation de la colonie sans nécessiter de repiquage (CHROMagar®, Becton Dickinson ; Candida ID®, BioMérieux). [45-46]

Ainsi l'identification est-elle rendue avec un gain de 24 voire 48 heures. Ces milieux peuvent aussi identifier et quantifier les mélanges de levures, particulièrement utiles pour suivre les colonisations des patients à risque.

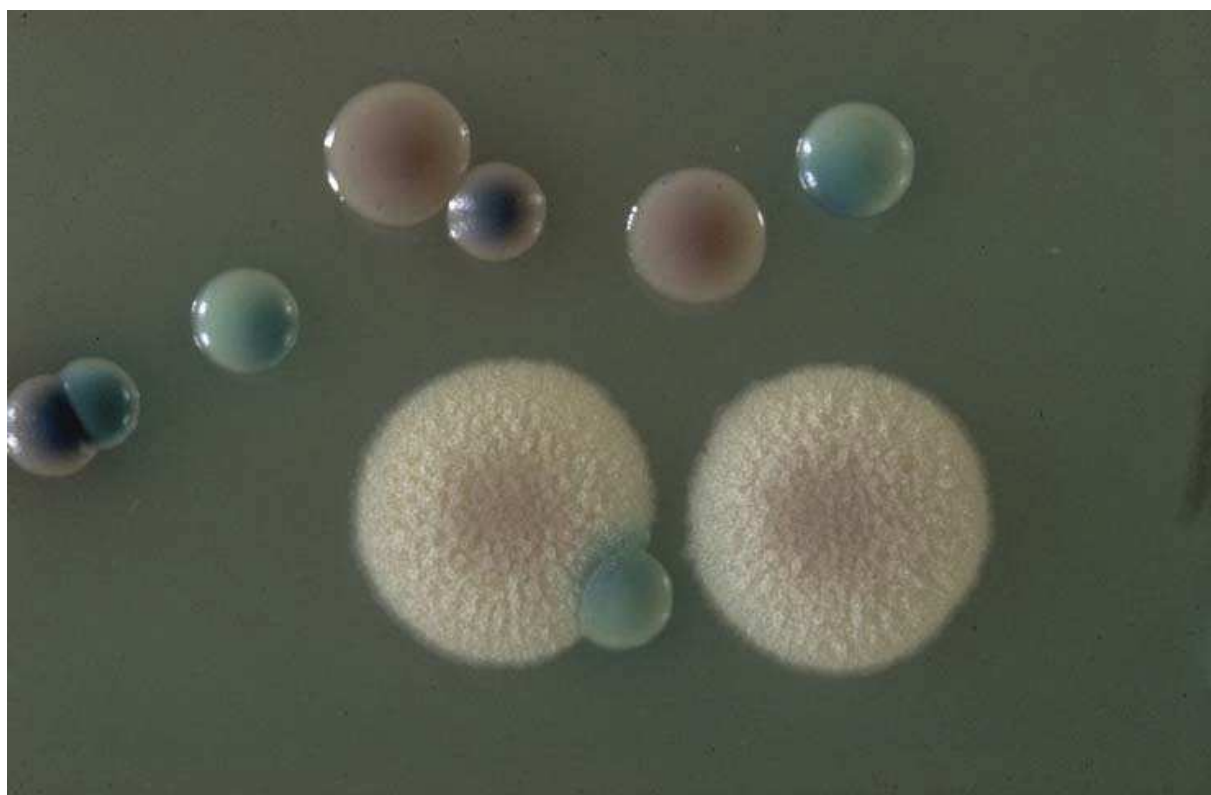


Figure 20: Aspect des colonies de différentes espèces de *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*) sur un milieu chromogène. [44]

Il existe également des tests d'identification simples et rapides, soit basés sur l'agglutination de particules de latex pour *C. albicans*, *C. krusei* et *C. dubliniensis* (Bichro-Latex® Albicans Fumouze, Krusei-Color Fumouze®, Bichro-Dubli Fumouze®, Fumouze), soit sur des activités enzymatiques particulières pour *C. glabrata* (Glabrata RTT Fumouze®, Fumouze).

Des méthodes moléculaires d'identification, principalement le séquençage de régions d'acide désoxyribonucléique (ADN) polymorphe, sont décrites pour les *Candida* non caractérisés par les méthodes phénotypiques habituelles. Ces méthodes doivent gagner en simplicité et en coût pour pouvoir concurrencer les méthodes phénotypiques actuelles.

Le développement de puces d'ADN pour identification va dans ce sens, mais n'est pour l'instant pas d'actualité pour les laboratoires d'analyses, en particulier parce qu'elles nécessitent de travailler soit sur des colonies déjà isolées, ce qui diminue leur intérêt pour la rapidité du diagnostic, soit après une étape d'amplification par PCR.

Les méthodes moléculaires peuvent également être utilisées pour le typage des isolats, à l'intérieur d'une espèce donnée. Leur application essentielle en clinique est l'étude du caractère nosocomial ou non. Plusieurs méthodes ont été publiées.

Celles basées sur le polymorphisme de microsatellites devraient se développer [47], ainsi que celles basées sur le séquençage de gènes de ménage [48], alors que celles faisant appel au *randomly amplified polymorphic DNA* (RAPD) sont de moins en moins utilisées en raison de leur non-reproductibilité.

Les principaux résultats des typages moléculaires ont été de démontrer que la souche colonisante est la souche infectante dans l'immense majorité des cas [49], avec comme conséquence la possibilité de cibler la souche infectante dans le traitement initial d'une hémoculture positive à *Candida*.

6- Test de sensibilité in vitro aux antifongiques :

Les tests de sensibilité aux antifongiques ont un rôle limité dans la plupart des infections candidosiques.

Ils ne devraient être réalisés que lors d'une candidose profonde, quand l'évolution ou le pronostic sont incertains, ou lors d'échecs thérapeutiques.

Pour la réalisation des tests in vitro, le National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) propose un protocole en milieu liquide (M27-A). En raison de sa complexité, ce test n'est que rarement réalisé.

Cependant, seuls les tests commerciaux dont la corrélation avec la méthode NCCLS a été validée doivent être utilisés. Les seuils à retenir pour l'instant sont ceux proposés par Rex et al. [50]

Actuellement, les seules résistances connues avec une fréquence non négligeable sont celles concernant la résistance à la 5-fluorocytosine et au fluconazole.

C. albicans reste l'espèce la plus sensible au fluconazole, suivi de *C. tropicalis*, puis de *C. glabrata*, résistante pour 20 % des isolats [51] et de *C. krusei* qui est génétiquement résistante.

Ainsi, une identification précise de l'espèce fongique permet de prévoir sa sensibilité aux azolés.

7- Diagnostic immunologique :

Il s'adresse soit à la détection d'anticorps spécifiques, soit à la détection d'antigènes ou de métabolites fongiques présents dans les divers liquides biologiques de l'organisme.

La détection isolée d'anticorps a été utilisée depuis de nombreuses années pour établir le diagnostic présomptif d'infection fongique.

L'absence de standardisation nuit pour l'instant à une évaluation correcte. Les raisons en sont les difficultés de distinguer entre patients infectés ou colonisés, et la faible réponse anticorps chez les patients immunodéprimés par ailleurs très souvent largement transfusés.

Parmi les autres tests sérologiques proposés pour le diagnostic de candidoses figurent la détection de protéine (énolase), de métabolite (arabitol) ou de polysides (glycane, mannane). Certains kits commerciaux utilisent des antigènes non définis (Cand-tec®, Ramco, États-Unis). D'autres ciblés sur la détection d'énolase n'ont pas été commercialisés.

Une recherche prometteuse est la détection de bêta-1-3-glucane présent aussi bien chez les champignons filamenteux que chez les levures. [44]

7-1 Recherche des anticorps sériques :

Les techniques sont nombreuses et font le plus souvent appel à :

-l'hémagglutination indirecte, technique assez sensible et devenant positive rapidement, dont le seuil critique est de $1/160^e$;

-l'immunofluorescence indirecte, qui révèle les anticorps dirigés contre les antigènes de surface, dont le seuil se situe entre $1/100^e$ et $1/200^e$

-l'immunoélectrophorèse et l'électrosynérèse, techniques immunologiques d'analyse par précipitation, qui détectent les anticorps dirigés contre les antigènes somatiques et qui révèlent une réaction considérée comme positive dès l'apparition d'un arc ;

-l'immunoenzymologie de type ELISA, remarquable par sa facilité d'automatisation, qui révèle les anticorps au moyen d'anticorps spécifiques conjugués en une enzyme.

La qualité des antigènes utilisés, le plus souvent des extraits bruts de *Candida albicans*, conditionne la sensibilité et la spécificité de ces techniques qui sont voisines de 80 à 90 %.

En dépit de ces bons résultats, de nombreux problèmes sont susceptibles d'altérer leur intérêt.

Une infection à *Candida non albicans* peut donner un taux d'anticorps faible ou simplement proche du seuil de positivité. Ceci est particulièrement vrai chez les patients immunodéprimés, dont les sérologies ainsi que les hémocultures sont généralement négatives.

Un test d'épreuve avec l'amphotéricine B i.v. est utilisé pour faire la preuve du diagnostic.

Les anticorps peuvent être « complexés » avec les antigènes circulants ou tissulaires et ne sont donc pas détectés par les tests sérologiques.

Le taux d'anticorps est au contraire fréquemment élevé chez des patients développant une colonisation candidosique simple.

Toutefois, si la valeur de la détection des anticorps reste discutée, les auteurs sont unanimes à reconnaître la nécessité de répéter les examens intervalles réguliers afin de préciser leur caractère évolutif et l'intérêt d'utiliser systématiquement plusieurs techniques pour rechercher les anticorps ; deux techniques différentes donnant des résultats identiques ont une meilleure valeur diagnostique.

La nécessité d'un diagnostic rapide fait cependant perdre de son intérêt à la surveillance d'une séroconversion et les difficultés d'interprétation de ces sérologies sont censées donner tout son intérêt à la recherche d'antigènes fongiques ou de métabolites fongiques circulants.

7-2 Recherche des antigènes circulants :

Les recherches destinées à détecter, chez le patient atteint par une infection, des antigènes circulants de *Candida* ou certains de ses métabolites se sont orientées vers :

- **des antigènes non identifiés** : le test au latex Cand Tec ® permet de détecter un antigène circulant de *Candida*, vraisemblablement une glycoprotéine ou une mannoprotéine thermolabile.

Ce test ne peut être utilisé chez les patients porteurs d'un facteur rhumatoïde. Il manque de spécificité chez les patients ayant une créatininémie augmentée, les brûlés et les patients opérés, peut-être en raison de réactions croisées avec une ou plusieurs glycoprotéines de la réaction inflammatoire, responsables de résultats faussement positifs.

Ce test pourrait avoir sa principale indication dans le diagnostic des candidoses invasives chez le patient neutropénique, ou sa spécificité n'est pas mise en doute;

-**des antigènes de paroi** représentés par des **mannanes** : la paroi de *Candida albicans* est en effet composée de polymères de mannose.

La sensibilité de la technique atteint 70 à 80 % et la spécificité 80 à 90 % selon les auteurs sous réserve de répéter les recherches de l'antigénémie en raison de son caractère intermittent.

Des faux négatifs sont dus l'impossibilité pour le test de reconnaître les infections profondes, liées à certaines espèces ou certains sérotypes de *Candida*.

Ajoutons aussi la recherche de **1-3- β -glucane**, composant de la paroi de nombreux champignons, a été proposé comme marqueur d'infection invasive. Des tests colorimétriques ou cinétiques sont commercialisés mais leur utilisation en réanimation reste à évaluer. Leur sensibilité de 67 à 100% est jugée décevante du fait de nombreux faux positifs (membranes d'hémodialyse à base de cellulose, cirrhoses, polysaccharides antitumoraux, pansements à base de gaze) et leur

spécificité de 84 à 100% est considérée médiocre du fait de contamination par le β -glucane contenu dans certains antibiotiques et les endotoxines bactériennes [52,53].

-des **enzymes particulières** : les **protéinases** décrites chez *Candida albicans* et *tropicalis* lors de l'adhérence des blastoconidies et de la destruction des tissus de l'hôte ;

- des **antigènes cytoplasmiques** : **énolase**, de nature exclusivement protéique et de poids moléculaire compris entre 43 et 54 KDa. Ces protéines sont spécifiques des processus invasifs dus à *Candida albicans*.

- des **métabolites de Candida** : ces recherches ne concernent pas directement la détection d'antigènes circulants, mais le dosage de certains métabolites tels que mannose et **D-arabinitol** que les levures relarguent dans la circulation au cours de processus invasifs. Plusieurs travaux ont montré des concentrations élevées de D-arabinitol et des ratios du D-arabinitol/créatininémie élevés au cours des infections invasives à *Candida* [54].

Actuellement, les évaluations se focalisent sur la détection de mannane par Elisa à l'aide d'un anticorps monoclonal anti-EB-CA1 utilisé dans un kit commercial (Platelia® Candida Ag Bio-Rad). Les meilleurs résultats ont été obtenus par couplage de la recherche de mannane et de celle d'anticorps circulants. La disparition de l'antigène avec apparition d'anticorps serait évocatrice d'une candidose tissulaire [55], y compris chez le patient neutropénique.

Un suivi sérologique des patients est indispensable, des résultats sur des sérums isolés n'ayant que peu de signification.

En conclusion, la recherche d'anticorps ou de métabolites circulants donne des résultats non significativement différents entre une population colonisée et une population de candidose systémique.

Seule la recherche d'antigènes mannanes, surtout combinée à leurs anticorps, semble intéressante pour apprécier la probabilité de survenue d'une candidose systémique.

8- Apport de la biologie moléculaire :

Les possibilités d'analyse génomique des souches offertes par les techniques de biologie moléculaire ouvrent de nombreuses perspectives dans l'épidémiologie des candidoses [38].

Grâce à ces techniques, il est possible d'identifier avec une totale précision une souche donnée parmi les multiples variants existant au sein d'une même espèce.

En cas d'infections fongiques multiples au sein d'une unité, il devient possible de distinguer les infections endogènes des bouffées épidémiques.

Bien que l'origine d'une infection à *Candida sp.* soit dans la majorité des cas endogène, on sait aujourd'hui qu'il existe d'authentiques cas de transmission croisée, dont le manuportage est le chaînon essentiel.

Selon Rangel-Frausto [56], la prévalence de *Candida sp.* sur les mains du personnel médical et paramédical atteint, en unité de soins intensifs, 38 % chez l'adulte et 45 % en pédiatrie.

Cette contamination augmente au cours du temps de travail, et intéresse de façon préférentielle les souches de *Candida non albicans*.

Lors d'une bouffée épidémique, l'identification d'une souche de *Candida krusei* ou de *Candida lusitaniae* (en principe absentes de la flore commensale) ou encore de *Candida parapsilosis* est particulièrement évocatrice d'une transmission croisée.

L'amplification génomique par les techniques de PCR n'est pas utilisée en routine pour *Candida* compte tenu des délais de réalisation.

Les risques de contamination lors de l'extraction des acides nucléiques sont un problème très fréquemment évoqué.

En l'absence de kits commerciaux, chaque équipe a développé son propre test. Les questions comme le choix de l'échantillon à tester, de la méthode d'extraction d'ADN, de la cible pour l'amplification, des amorces, de la méthode de détection et de confirmation, des contrôles pour valider le résultat n'ont pas été résolues. [42]

Le futur appartient aux techniques de PCR en temps réel ; actuellement, deux systèmes sont déjà largement employés : le système TaqMan dit « avec sonde d'hydrolyse », et le système *fret* (*fluorescence resonance energy transfert*) dit « avec sondes d'hybridation » [43].

Le principal avantage des PCR en temps réel pour le diagnostic est que la réaction est suivie durant sa réalisation. Il n'y a donc plus lieu d'ouvrir les tubes en fin de réaction, diminuant ainsi d'une façon drastique le risque de contamination de l'environnement, source majeure de faux positifs.

Le deuxième avantage des PCR en temps réel est la quantification de l'ADN fongique dans l'échantillon clinique. Cela rend possible l'évaluation des effets des thérapeutiques sur la charge de l'agent fongique.

Enfin, les sondes utilisées durant l'amplification permettent de contrôler la spécificité du fragment amplifié. De même, les techniques automatiques d'extraction d'ADN remplaceront les techniques manuelles dans un avenir proche. [44]

En pratique, en dehors de la « real time » PCR en cours de développement, seul l'isolement de la levure en cause est important (hémocultures, biopsies, liquide normalement stérile...). Les autres examens n'ont pas d'intérêt en dehors de protocoles de recherche.

Les valeurs des différents tests sont exposées dans le **tableau 26**.

Tableau 26 : Principales méthodes de diagnostic biologique des candidoses systémiques.

Test	Cas (n)	Contrôles (n)	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)
Antigénémie a	277	894	47	98	89	86
PCR ¹	98	258	93	91	79	97
D-arabinitol ¹	236	748	72	93	75	75
Ag/Ac b	52	50	89	84	86	88

Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; Ag : antigène ; Ac : anticorps.

a. D'après Yeo et al. [\[57\]](#).

b. D'après Prella et al. [\[58\]](#).

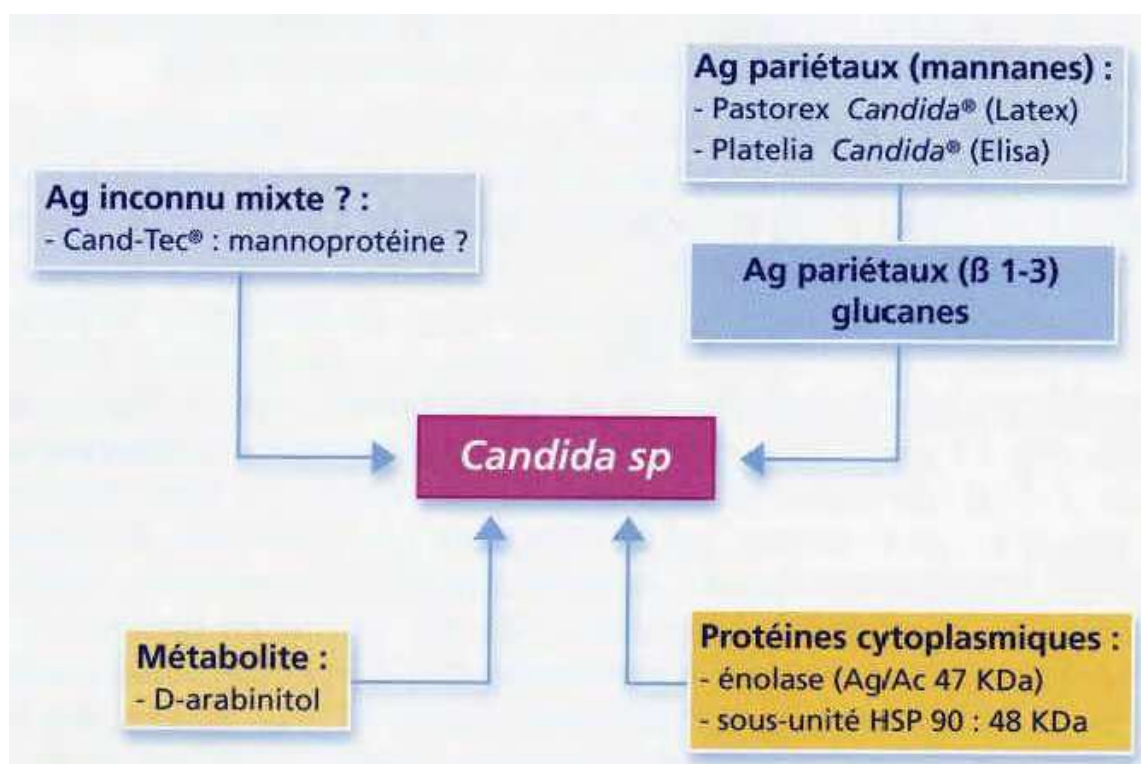


Figure 21 : Différentes méthodes de diagnostic immunologique.

F- Complications et pronostic des candidoses systémiques :

Les infections à *Candida spp.* sont associées à un pronostic très péjoratif.

La sévérité des candidémies est confirmée par leur taux élevé de mortalité (**Tableau 27**).

Dans l'étude AmarCand, étude prospective multicentrique observationnelle menée en France entre 2005 et 2006 dans 101 unités de soins intensifs, 68 % des patients ayant une infection invasive prouvée à *Candida spp.* avaient une candidémie.

Le taux de mortalité était de 45,9 % et les facteurs de risque indépendants de mortalité en analyse multivariée étaient le diabète, l'immunodépression et la ventilation mécanique [59].

Une candidémie à *C. krusei*, *C. glabrata* ou *C. tropicalis* apparaît comme particulièrement sévère, avec une évolution défavorable dans plus de 40 % des cas [60].

Dans l'étude de Pappas et al., chez les adultes, la mortalité était élevée et similaire entre les patients ayant une candidémie à *C. albicans* et à *Candida non albicans* (46 %). Les candidémies à *C. parapsilosis* ont été associées à un plus faible taux de mortalité que les candidémies dues à une autre espèce de *Candida* (24 %) [61].

La prise en charge thérapeutique de la candidémie joue un rôle majeur sur le pronostic.

Le traitement antifongique et l'ablation des cathéters centraux constituent des facteurs protecteurs contre la mortalité précoce [62]. Dans une étude incluant 46 patients non neutropéniques, la mortalité globale des candidémies était de 56 % et la mortalité attribuable de 21,7 %.

En analyse univariée, la mortalité était significativement associée au temps écoulé entre l'épisode de candidémie et la mise en route d'une thérapeutique antifongique de plus ou moins de 48 heures. Les patients ayant eu une thérapeutique antifongique précoce (< 48 heures entre le début de la candidémie et la mise en route de la thérapeutique

antifongique) ont une probabilité plus élevée de survie comparativement aux patients ayant eu une thérapeutique retardée [63].

Dans une autre étude, 134 patients ont eu un traitement antifongique empirique débuté après un résultat positif de culture fongique.

À partir du moment où la première hémoculture était positive, neuf patients (5,7 %) ont reçu un traitement antifongique dans les 12 premières heures, dix patients (6,4 %) entre 12 et 24 heures, 86 patients (54,8 %) ont reçu un traitement entre 24 et 48 heures et 52 patients (33,1 %) après les 48 premières heures.

L'analyse multivariée a montré que l'administration d'un traitement antifongique plus de 12 heures après la première hémoculture positive était un facteur indépendant de mortalité hospitalière.

L'utilisation plus fréquente d'un traitement antifongique empirique chez des patients à haut risque de candidémie pourrait diminuer le retard thérapeutique [64].

La gestion optimale des cathéters centraux dans les candidémies a été étudiée par Rex et al. sur 206 patients non neutropéniques [65].

Pour les patients ayant un cathéter en place au moment de la première hémoculture positive, la suppression de tous les cathéters a été associée à une réduction significative de la durée moyenne de la candidémie de $5,6 \pm 0,8$ jours à $2,6 \pm 0,5$ jours.

Une étude espagnole corrobore ces résultats, mais donne un délai de 48 heures pour l'ablation du cathéter [66]. En revanche, l'étude AmarCand montrait une mortalité plus élevée si le cathéter était enlevé au-delà de la 24e heure [59].

Tableau 27 : Taux de mortalité des candidémies selon les études. [27]

Études	Mortalité attribuable à j30 (%)
Tortorano et al., 2004	37,9
Hajjeh et al., 2004	36
Almirante, 2005	44
Velasco et al., 2008	37,4
Vincent et al., 1998	25–60 ^a
Wey et al., 1989	38
Dromer, 2008^b	38,5

a Méta-analyse de plusieurs études.

b Données non publiées du Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques
(Institut Pasteur, Paris).

G- De la colonisation à la dissémination :

1- Etiopathogénie :

Les circonstances étiopathogéniques sont nombreuses et réunissent deux conditions essentielles au développement des candidoses.

D'une part elles permettent aux levures l'envahissement d'un ou de plusieurs organes profonds, soit par voie hématogène, soit plus rarement par contiguïté à la faveur d'une adhérence sur la muqueuse et d'une sécrétion d'exoenzymes par le champignon lui-même, favorisant la pénétration des endothéliums vasculaires.

D'autre part elles contribuent à altérer les systèmes de défense cellulaire de l'organisme. Ainsi, les cellules phagocytaires (polynucléaires neutrophiles, monocytes et macrophages) ne remplissent plus leur rôle.

La production d'anticorps spécifiques *anti-Candida* s'en trouve réduite.

Les anticorps *anti-Candida*, comme cela a été observé dans l'infection locale expérimentale murine, contribueraient au même titre que l'activation du complément par la voie alterne, à l'optimisation de la phagocytose.

Chez les sujets sains *Candida spp.*, en particulier *C. albicans*, sont présentes comme un agent commensal. La colonisation par *Candida spp.* est presque toujours la première étape dans le développement de candidoses invasives.

De nombreux facteurs exogènes et endogènes peuvent perturber et affaiblir les défenses de l'hôte contre les *Candida spp.* et, en conséquence, *Candida* peut diffuser dans la circulation sanguine et infecter plusieurs organes [67]. **Figure 22**

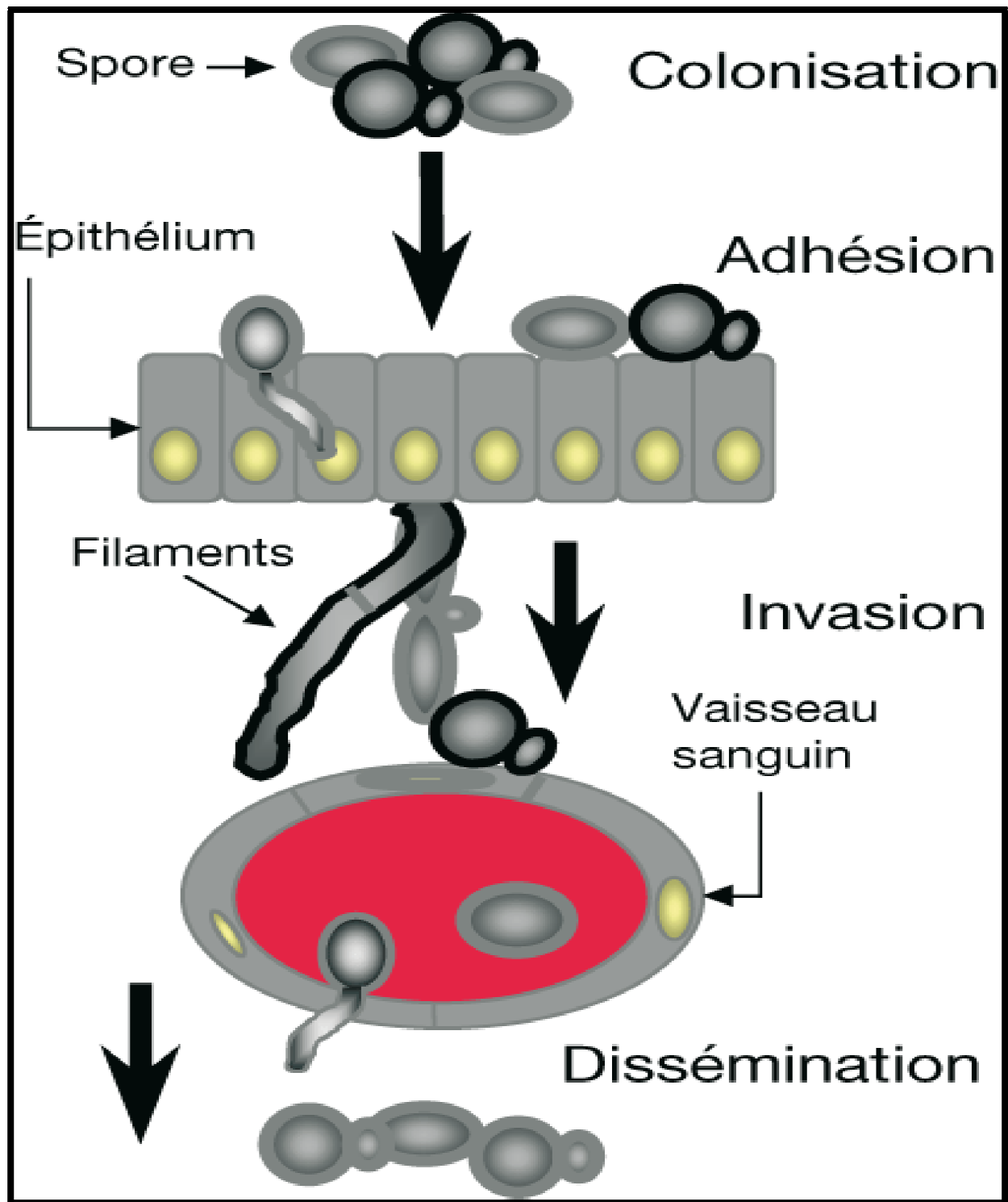


Figure 22 : Physiopathologie de la colonisation par Candida à l'infection [68]

a- Colonisation des muqueuses :

Au moins 30% des personnes en bonne santé sont colonisés par *C. albicans* à un moment donné [67].

Les sites de l'organisme que les *Candidas* préfèrent coloniser sont l'oropharynx, le vagin la peau et en particulier les plis de la peau (Aisselles, aine, périnée).

Les *Candidas* produisent des enzymes protéolytiques (comme aspartyle protéinases et des phospholipases) et des toxines (comme les mycotoxines) qui affectent les défenses immunitaires augmentent leurs chances de colonisation et d'invasion de l'hôte [69].

En outre, *Candidas* ont la possibilité de changer de phénotype et passer à une forme plus virulente qui produit spontanément du mycélium [69], mais on ne sait pas dans quelle mesure cela se produit dans différents sites in vivo [70].

Le nombre d'organismes de *Candida* à différents sites du corps est sous le contrôle de la flore locale colonisante notamment les bactéries.

Les mécanismes exacts par lesquels les bactéries contrôlent la colonisation par les levures ne sont que partiellement compris.

La concurrence pour les nutriments est considérée comme une explication majeure. Dans le vagin, non seulement les lactobacilles entrent en compétition pour les nutriments, mais ils produisent aussi du peroxyde d'hydrogène, des bactériocines et de l'acide lactique, ce qui crée un environnement hostile aux *Candidas spp.* [70].

Lorsque la flore bactérienne colonisante est détruite par un traitement antibiotique, en particulier à large spectre, la colonisation par les levures va augmenter.

Chez les patients diabétiques, la forte teneur en glucose des tissus pourrait favoriser la colonisation candidosique.

Les œstrogènes entraînent une augmentation de la colonisation vaginale par l'amélioration de la teneur en glycogène des cellules épithéliales vaginales, fournissant ainsi une source nutritive pour *Candida* [71].

En outre, *Candida spp.* possède une structure cytosolique (receptorlike) qui induit la formation du mycélium après exposition aux œstrogènes [69].

Ces mécanismes peuvent être responsables de l'augmentation de la colonisation vaginale par *Candida* et la fréquence des symptômes des candidoses pendant la grossesse et après l'utilisation de contraceptifs avec de fortes doses d'œstrogènes [70].

b- La colonisation et l'infection :

La séquence des évènements qui conduisent de la colonisation à une candidose locale puis à la dissémination est désormais assez bien connue [72].

La colonisation et/ou l'infection locale est un prérequis à la dissémination. Elle s'installe à la faveur de l'hospitalisation elle-même, et sous l'influence de nombreux facteurs tels que le diabète, l'antibiothérapie, les procédures invasives...

Le tube digestif joue un rôle déterminant majeur dans la séquence **colonisation-infection** par l'intermédiaire des phénomènes de **translocation** de germes intestinaux à travers la paroi digestive, qui peuvent aboutir à une dissémination sanguine.

Ce phénomène de translocation est favorisé par de nombreuses circonstances fréquemment rencontrées en réanimation : hypotension, syndrome d'ischémie-reperfusion, endotoxémie, traumatisme, malnutrition et nutrition parentérale totale, traitements corticoïdes et immunosuppresseurs (notamment la ciclosporine chez les transplantés), anomalies de sécrétion des IgA locales, diminution de l'activité des macrophages...

Dans le cadre des péritonites, Solomkin [73] a montré qu'il existe une progression séquentielle à partir d'une colonisation de la cavité abdominale, qui peut conduire à une candidémie.

La relation entre le nombre de sites colonisés et le risque de candidémie est indiscutable : la probabilité de candidémie passe de 5 % si un seul site est colonisé à 22 % si plusieurs sites le sont [74].

Pittet et al. ont défini un « index de colonisation » (IC) en rapportant le nombre de sites colonisés à *Candida* sp. au nombre de sites distincts prélevés [75].

Un IC supérieur à 0,5 est associé à un risque très significatif de voir se développer une candidose sévère (sensibilité : 100 %, spécificité : 69 %). Chez les patients simplement colonisés, l'IC moyen est à 0,47 et la mortalité est de 11 %, alors qu'en cas de candidose systémique, l'IC moyen est à 0,7 et la mortalité atteint 55 %.

Une question importante est de savoir comment l'hôte est capable de discerner entre les cellules de *Candidas* inoffensifs colonisant l'épithélium et celles qui sont pathogènes.

Ici, le concept de Janeway de modèles de récepteurs de reconnaissance interagissant avec les molécules de surface des agents pathogènes appelés pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) est d'une importance fondamentale [76].

Plusieurs familles de récepteurs de reconnaissance ont été décrites : les récepteurs Toll-like, le C-type récepteurs de lectines, le domaine de fixation des nucléotides riche en leucine contenant des récepteurs, et l'acide rétinoïque inductible du gène I récepteur [77].

On a beaucoup appris ces dernières années sur les composants de la paroi cellulaire de *C. albicans*.

Mannanes, mannoprotéines, β -Glucanes et la chitine, considérés comme PAMPs [78], sont essentiels pour la structure des *Candidas*.

La chitine et le β -Glucanes assurent la rigidité nécessaire du squelette interne, tandis qu'une couche fortement mannosylée de mannoprotéines recouvre cette couche et forme la surface.

Les mannoprotéines, qui sont utilisés par *Candida* pour adhérer à la surface épithéliale, sont reconnus par le récepteur du mannose et le Dectin-2, β -glucanes par Dectin-1, et la chitine par un récepteur non encore identifié.

La plupart des recherches sur les récepteurs de reconnaissance a porté sur leur présence sur les globules blancs, et par conséquent l'importance des PAMPs au sein des cellules épithéliales de la peau et des muqueuses du pharynx, du tractus gastro-intestinal, des voies respiratoires et de l'appareil génito-urinaire n'est pas pleinement appréciée.

Ces connaissances nous ont permis récemment de reconnaître un déficit, plutôt une immunodéficiences sélective, la carence en Dectin-1. [79]

Dans une famille de trois sœurs atteintes d'onychomycose chronique et candidose vulvo-vaginale récurrente, nous avons démontré que leurs globules blancs ne produisent pas des cytokines lorsqu'ils sont exposés au β -glucane. Une anomalie du récepteur cellulaire Dectin-1 a donc été suspectée.

Le séquençage de leur gène Dectin-1 a donné une tyrosine en position 238, conduisant à un codon d'arrêt.

En conséquence une liaison cystéine est perdue, la conformation tridimensionnelle du domaine extracellulaire Dectin-1 est perdu et la molécule n'est pas exprimée à la surface de la membrane cellulaire.

Les hétérozygotes présentant cette mutation sont maintenant rares et des études de population ont montré qu'elle doit être considérée comme une mutation ancienne [79].

Une tendance à une plus forte colonisation par *Candida spp.* a été démontrée chez des patients hétérozygotes au sein d'une cohorte de receveurs de moelle osseuse allogénique [80].

Un tableau clinique similaire au déficit homozygote en Dectin-1 est observé au cours des mutations homozygote CARD9 récemment décrites [81]. Cela n'est pas surprenant, car CARD9 est une molécule de signalisation en aval de Dectin-1.

c- Lymphocytes Th17 et défensines :

Dans les tissus sous-épithéliaux, les lymphocytes T jouent un rôle sentinelle dans la défense contre les champignons.

Les recherche de laboratoire ont démontré que *C. albicans* est le plus puissant inducteur connu de la différenciation des lymphocytes T auxiliaires (Th) en phénotype Th17 [82].

Le mannane et le β -Glucane PAMPs sont responsables de l'induction de la réponse Th17 [82].

Il est prouvé que l'activation du complément, particulièrement le facteur C5a, contribue à l'induction de Th17 [83].

Les lymphocytes Th17 (et aussi les cellules CD4-/CD8- T exprimant le TCR) produisent et sécrètent des cytokines pro-inflammatoire : l'interleukine (IL) -17 et IL-22, et ces cytokines à leur tour induisent la production de β -défensines par les cellules épithéliales (**Figure 23**) [84,85].

Les β -défensines sont des peptides antimicrobiens de 12-50 acides aminés, amphiphiles, cationiques ; comme ils ont une activité antifongique, ils sont en mesure de limiter l'excroissance de la colonisation Candidosique [86].

Les patients atteints d'insuffisance en Dectin-1 décrits ci-dessus ont également production diminuée d'IL-17 [79].

Quand il ya un manque de contrôle des lymphocytes CD4 +, comme c'est le cas de l'infection VIH, la lymphocytopénie CD4 idiopathique ou après un traitement avec l'alemtuzumab anticorps monoclonal anti-CD52, une excroissance augmenté de *Candida* spp. peut se produire, entraînant une infection [87].

Les patients atteints de rares troubles du système immunitaire, tels que l'hyper-IgE / Job 's syndrome (HIES) et la candidose cutanéomuqueuse chronique, souffrent de candidose cutanéomuqueuse (**figure 23 et 24**) en raison d'une absence de production d'IL-17, IL-22 et de β -défensines [88-89].

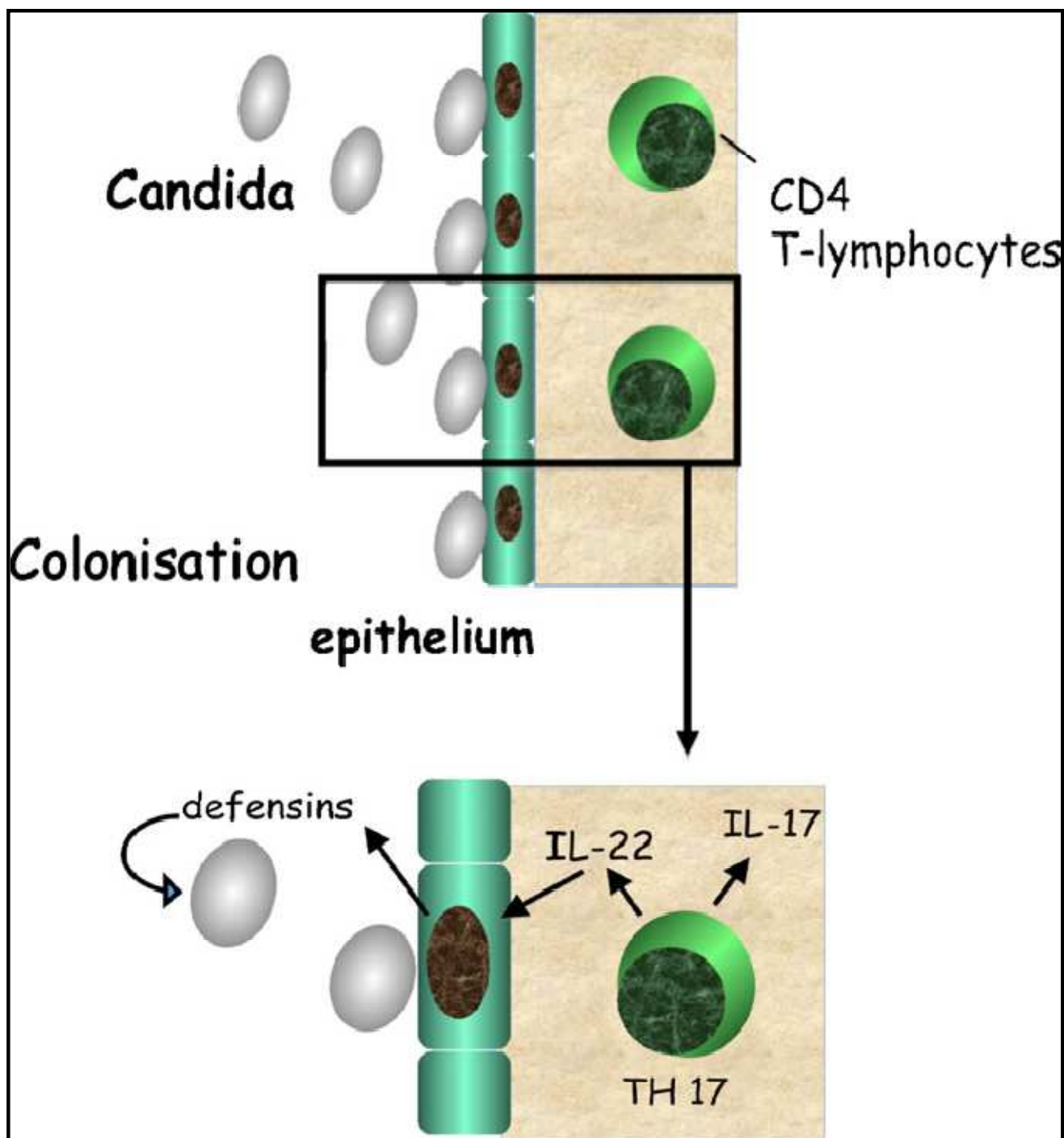


Figure. 23: Les cellules *Candida* colonisant l'épithélium sont sous le contrôle des lymphocytes CD4 qui se sont différenciés en lymphocytes T auxiliaires (TH 17). Ceux-ci produisent de l'interleukine-17 (IL-17) et de l'interleukine-22 (IL-22). IL-22 stimule l'épithélium pour produire les β -Défensines, qui sont en mesure de limiter l'excroissance des cellules fongiques. [69]



Figure. 24 : Candidose extensive des pieds d'un homme de 37 ans souffrant d'une candidose cutanéomuqueuse chronique.[69]

Parce que l'IL-17 induit également des chimiokines (par exemple IL-8) et le facteur de croissance des granulocytes colony-stimulating factor (G-CSF), il induit la différenciation et la migration des neutrophiles (**figure 25**) et contribue ainsi à l'immunité naturelle quand *Candida* accède aux tissus sous-épithéliaux [90]. Une telle invasion peut se produire lorsqu'il ya des dommages physiques ou chimiques de l'épithélium.

Le déficit en IL-17 et IL-22, comme c'est le cas dans les troubles cliniques mentionnés ci dessus, peut donc prédisposer à une infection à *Candida* plus profonde.

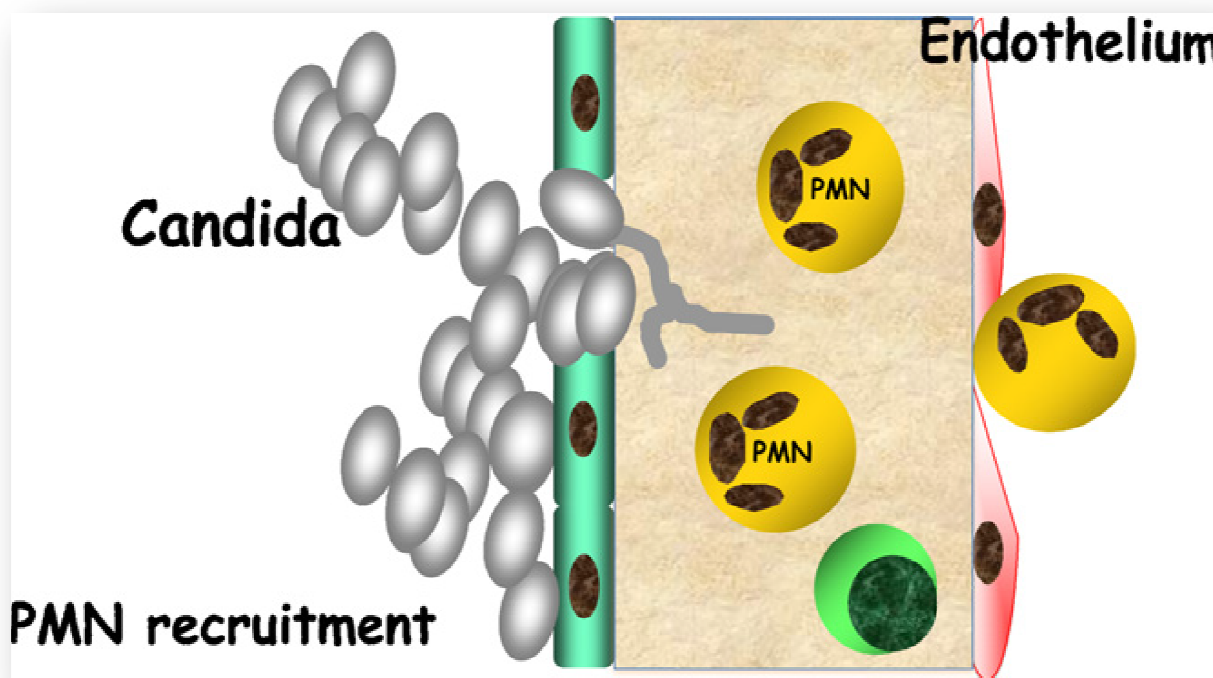


Figure 25: Quand l'épithélium est endommagé par un agent physique ou chimique, les levures deviennent capables de rentrer dans le tissu sous muqueux et former les hyphes.

L'entrée des *Candida* à travers l'épithélium endommagé entraînent le recrutement des leucocytes (PMN) capables de phagocyter les levures et les hyphes. [69]

d- Les levures, les hyphes et le caractère invasif :

Lorsqu'elles colonisent la surface épithéliale, *Candida spp.* ont tendance à être présentes seulement comme des levures, mais quand elles envahissent les tissus, ces levures germent et forment des hyphes.

Les hyphes sont nécessaires pour l'invasion des tissus, comme cela a été montré expérimentalement en utilisant des mutants de *Candida* qui sont incapables de germer à 37° C [69]. Que l'hôte réponde différemment ou pas aux levures et aux hyphes n'est pas connue.

Pendant l'invasion des tissus *Candida* rencontre les macrophages résidents, ce qui conduit à l'induction de l'ARNm des cytokines telles que l'IL-1 β et IL-18. Ceux-ci sont produits en tant que précurseurs inactifs et en vue d'une transformation en cytokines actives, l'inflammasome, une plate-forme de protéine cytoplasmique [91], doit être activée afin de produire caspase 1 (anciennement appelée enzyme de conversion IL-1).

Que *Candida* soit capable à elle seule d'activer l'inflammasome, et si oui, par quels composants, est actuellement inconnue.

Les Neutrophiles et les monocytes recrutés au site de l'infection vont phagocyter et tuer *Candida*, et en plus vont contribuer à la production de cytokines (**figure 26**).

Par contraste avec les macrophages, les monocytes disposent d'un bioactif : la caspase-1 et donc développent et sécrètent facilement l'IL-1 β [92].

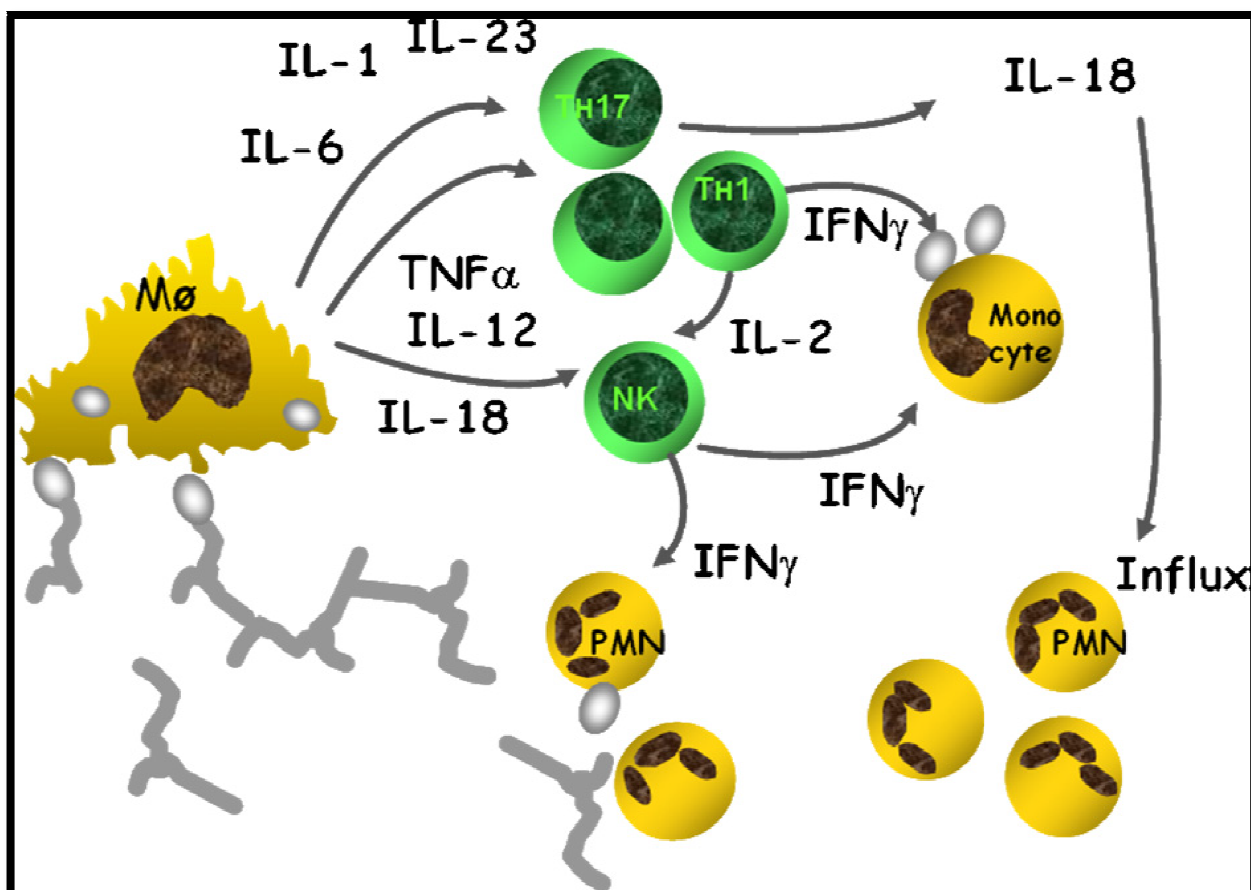


Figure 26: *Candida* dans sa forme de levure ainsi que sa forme de hyphes rencontre les différentes cellules de défense de l'hôte. Les macrophages résidents (Mo) dans le tissu infecté produisent une série de cytokines (interleukine (IL) -12, IL-18, et le facteur de nécrose tumorale (TNF α)) pour activer les lymphocytes CD4 et les tueuses naturelles (NK) afin de produire et de sécréter l'interféron- α (IFN α) pour renforcer la capacité fongicide des leucocytes polymorphonucléaires (PMN) et les monocytes (macrophages qui deviennent exsudatives). Les macrophages résidents produisent aussi de l'IL-1 β , IL-6 et IL-23, qui à leur tour induisent la production de l'IL-17 par les lymphocytes T auxiliaires (17 TH17) . et qui joue un rôle important dans l'attraction des neutrophiles.[69]

Les plus graves infections invasives à *Candida* ont tendance à se développer chez les patients atteints de recrutement anormale des neutrophiles, dysfonction des neutrophiles et pas moins, chez les patients présentant une neutropénie sévère [93].

Comme mentionné ci-dessus, un déficit en IL-17, comme c'est le cas dans l'HIES, entrainera un recrutement insuffisant des neutrophiles dans la circulation sanguine.

Les abcès froids qui sont la marque de HIES, et qui ont conduit à sa description originale comme syndrome de Job [94], sont une conséquence d'un pauvre afflux de neutrophiles.

La cause acquise la plus fréquente des recrutement défectueux des neutrophiles est un traitement par glucocorticoïdes et d'autres médicaments immunosuppresseurs.

Les mécanismes par lesquels les glucocorticoïdes affectent les défenses immunitaires sont multiples [95]. Un mécanisme majeur est l'interférence avec l'expression des molécules d'adhérence sur les globules blancs [96]. En outre, les corticostéroïdes inhibent la production d'IL-17 [97].

L'exemple le mieux étudié du dysfonctionnement des neutrophiles est, sans aucun doute, la maladie granulomateuse chronique, le groupe des désordres héréditaires des phagocytes dans lequel il y a une génération défectueuse des réactifs intermédiaires de l'oxygène (comme superoxyde) en raison d'une mutation de NADPH cytochrome oxydase (ou l'un des protéines du complexe oxydase) dans la membrane des cellules phagocytaires [98]. Les neutrophiles et les monocytes / macrophages sont tous les deux défectueux dans la maladie granulomateuse chronique. Bien que les infections à *Aspergillus spp.* soient la principale menace pour ces patients, de graves infections invasives à *Candida* sont très fréquentes [69].

En ce qui concerne la neutropénie, les patients avec une neutropénie induite par chimiothérapie ou irradiation aux rayons X sont plus à risque que ceux qui ont l'un des syndromes de neutropénie congénitale.

Les dégâts aux niveau des muqueuses infligés par la chimiothérapie ou par les rayons X permettent au *Candida* d'envahir les tissus.

Un facteur de risque supplémentaire : les antibiotiques à large spectre [99], car ils augmentent le nombre des *Candida* en interférant avec la colonisation bactérienne à la surface corporelle.

En outre, les dispositifs médicaux à demeure tels que des cathéters intraveineux augmentent le risque de candidose invasive par un certain nombre de mécanismes.

Tout d'abord, les cathéters entraînent des brèches dans la peau et dans les tissus sous-jacents, et fournissent un porte d'entrée facile pour les micro-organismes.

Deuxièmement, la matière étrangère du cathéter constitue une barrière aux mécanismes de défense de l'hôte et à la thérapie antimicrobienne. Cette barrière peut être renforcée par la formation de biofilms par le microorganisme infectieux [100]. *C. albicans* rend les biofilms actifs assez complexe métaboliquement constitués ainsi d'une couche basale de blastospore avec une matrice sus-jacente de polysaccharides et d'hyphes [101].

En troisième lieu, la nature du liquide de perfusion (en particulier quand il s'agit d'une nutrition parentérale ou d' une solution hautement concentrée en sucre) contribue au risque d'infection à *Candida* par la promotion de la croissance du champignon [102].

Via la circulation sanguine, les *Candidas spp.* ont tendance à se loger dans divers organes, les localisations les plus graves étant le système nerveux central et l'endocarde [69].

Comme mentionné ci-dessus, les armes que possède l'hôte pour se défendre dans ces tissus se composent de monocytes / macrophages exsudatives, macrophages tissulaires et les neutrophiles, les cellules Th et les cellules tueuses naturelles NK jouent aussi un rôle dans ce combat.

Dans l'interaction entre ces cellules une série de cytokines, les plus importants étant l'IL-1 facteur de nécrose tumorale TNF, l'IL-18 et l'interféron (IFN) γ , sont indispensables pour activer les mécanismes candidacides.

En raison des comorbidités et des autres facteurs de risque chez ces patients, ces mécanismes effecteurs fonctionnent souvent en sous-optimale, ce qui aggrave le pronostic.

2- Qu'en est-il sur le terrain ? faut-il monitorer la colonisation candidosique ?

L'objectif de l'index de colonisation de Pittet et de sa surveillance longitudinale est l'identification et le traitement précoce des patients à haut risque, pour éviter la dissémination de l'infection et tenter d'améliorer un pronostic sévère. Cependant son application en réanimation nécessite de la part des équipes soignantes une forte motivation et une longue période d'apprentissage ainsi qu'une bonne collaboration avec le laboratoire de Mycologie. Il est important de se rapporter à un protocole écrit précis et veiller à la formation permanente des nouveaux personnels.

Pour quelles raisons dépistons-nous la colonisation candidosique ?

La source des candidémies est un sujet de débat. Certains auteurs suggèrent que c'est le tractus gastro-intestinal GI (acquisition endogène) alors que d'autres croient que c'est une infection liée aux soins ou bien aux cathéters (acquisition exogène).

Si l'intestin est la principale source de candidémie, les tentatives visant à réduire la colonisation intestinale, tels que le contrôle de l'exposition à des ATB à large spectre et l'utilisation de la prophylaxie antifongique, peuvent avoir un impact dans la réduction de l'incidence des candidémies.[103-104]

En revanche, la mise en œuvre de programmes intensifs pour maximiser la conformité aux recommandations de l'hygiène des mains, et le respect des recommandations actuelles pour la mise en place et l'entretien des cathéters veineux centraux, devraient être renforcés pour contrôler les sources exogènes.[105]

La colonisation par des levures du genre *Candida* a été identifiée comme facteur indépendant de l'acquisition d'une candidémie dans plusieurs études [106-108].

L'importance du degré de colonisation dans le risque d'acquisition d'infection sévère à *Candida* a été mise en évidence il y a plus de 20 ans chez le patient au décours d'une chirurgie abdominale [73]. Chez des patients victimes de maladies cancéreuses,

Martino et al [109] ont relevé que la candidémie se développait chez 32 % des patients colonisés au niveau de plusieurs sites corporels, comparativement à 1 % seulement chez ceux colonisés au niveau d'un seul site et 0,5 % de ceux qui n'étaient pas colonisés par *Candida* avant l'acquisition d'une candidémie. Plusieurs études chez des patients cancéreux ont confirmé cette observation [110-112].

Les arguments suivants soutiennent la théorie selon laquelle la colonisation par des levures du genre *Candida* constitue un prérequis au développement d'une infection sévère :

- la colonisation par *Candida* est l'étape initiale d'un processus infectieux possible. Chez les patients neutropéniques, la candidémie se développe à partir d'une colonisation endogène prolongée. De même, en l'absence de neutropénie, un état de colonisation ou une infection mineure précèdent souvent le développement d'une candidémie ou d'une infection sévère par une levure génotypiquement identique [113-114] ;
- la colonisation secondaire d'autres sites corporels à partir de la cavité abdominale précède fréquemment le développement d'une candidémie, comme cela a été mis en évidence au début des années 1980 [73]. Par ailleurs, l'administration précoce d'un traitement antifongique, alors que seuls deux sites corporels distincts sont colonisés par *Candida*, peut diminuer le risque d'infection sévère [115].
- De même, l'identification précoce de levures du genre *Candida* au niveau de sites urinaire, péritonéal, trachéal ou cicatriciel, dans la période postopératoire précoce suivant une chirurgie abdominale, semble associée à une morbidité et à une mortalité élevées [116] ;
- un degré élevé de colonisation péritonéale par des levures du genre *Candida*, au décours d'une chirurgie digestive, prédit un risque infectieux augmenté [117] ; l'administration prophylactique de fluconazole prévient la péritonite à *Candida* au décours d'une chirurgie abdominale majeure en cas de fuite digestive [118].

Une concentration élevée de levure du genre *Candida* dans les selles de patients cancéreux [111] et chez les prématurés de faible poids [119] constitue un facteur de risque de candidémie ;

- la colonisation par des levures du genre *Candida* est un facteur de risque d'infection sévère et de candidémie [106,111,120-123]. La colonisation de multiples sites corporels est associée à un taux de mortalité plus élevé en présence comme en l'absence de candidémie ;
- le degré de colonisation par des levures du genre *Candida* constitue un facteur indépendant, prédisant le risque d'infection sévère et de candidémie dans une étude dans laquelle toutes les souches, identifiées de manière prospective à partir des différents sites corporels de patients admis en réanimation, ont démontré une identité génétique [106, 113] ;
- ainsi, l'infection invasive à *Candida* résulte le plus souvent d'un processus de colonisation endogène progressif ; plus la colonisation est importante, plus le risque infectieux par une souche génotypiquement identique semble élevé [106, 122]. L'importance du degré de colonisation dans le risque de développer une infection secondaire est reconnue par la plupart des chirurgiens digestifs. Bien que l'attitude n'ait que rarement fait l'objet d'études contrôlées, la prescription d'agents antifongiques à un stade précoce de la colonisation par des levures du genre *Candida* est une pratique fréquente visant à réduire le risque d'infections secondaires.

Le tractus gastro-intestinal a été considéré comme le principal réservoir endogène de *Candida Spp* mais il existe une tendance à actuelle à incriminer l'acquisition exogène.[105]

L'identification de la source de l'infection est donc importante pour instaurer les stratégies de prévention et de contrôle. La prévention des candidoses invasives peut être orientée vers les méthodes de réduction de la colonisation des muqueuses comme la limitation d'utilisation des

ATB à large spectre. Si une source exogène est retrouvée, un renforcement des mesures des soins adéquats s'avère obligatoire pour prévenir la transmission.[105]

2-1 L'incidence de la colonisation :

Sur les 70 malades étudiés, **26 (37,1%)** étaient colonisés à différents moments de leurs hospitalisation dont 14 (20%) avaient un index de colonisation $> 0,5$.

Dans une étude réalisée dans le service de réanimation médicale de l'hôpital militaire en 2009, Les patients avec une forte colonisation fongique (IC $> 0,5$) représentaient 53 % de la population étudiée. [124]

Caggiano et al, dans une étude réalisée en 2008 dans un service de neuro-réanimation en Italie rapportent un pourcentage de 70,6% de malades colonisés.[125]

Chez les prématurés, un pourcentage de 33,9% a été retrouvé par DK Mendiratta et al dans une étude faite en Inde en 2002 [126], alors que Singh et al rapportent un taux de 74,4%.[127]

La **faible incidence** de la colonisation dans notre série pourrait être en partie expliquée par le fait que nous n'avons pas procédé à une sélection des malades. Nous avons prélevé tous les malades admis pendant la période de l'étude sans autres critères de sélection, alors que dans les autres études, les malades prélevés répondaient à des critères plus stricts : ceux hospitalisé pendant une durée de plus de 48heures et présentant un syndrome infectieux clinique ou biologique (Massou et al), ceux hospitalisé en neuro-réanimation pour une durée de plus de 7 jours sans infection candidosique documentée à l'admission (Caggiano et al).

On conclut donc que l'incidence de la colonisation dépend du protocole de l'étude.

- **Les avantages de notre protocole:**

- La réalisation systématique des prélèvements à Jo chez tous les malades nous a permis d'avoir une idée précise et exacte quant au statut de chacun d'eux à l'admission et par là obtenir des groupes de malades comparables et un effectif plus important ; quoique pour l'analyse comparative des facteurs de risque on n'a gardé que les

malades ayant séjournés plus de 48 heures (minimum 2 Index de colonisation établis) et qui étaient stériles (non colonisé) à leur admission.

Si on n'avait pas établi l'index de Pittet dès J0 cela aurait pu avoir 2 conséquences :

- Inclure dans la comparaison des groupes de malades dont on ignore le statut initial et qui peuvent être admis déjà colonisé.
- Réduire la taille de l'échantillon en perdant des malades dont la durée d'hospitalisation prévu initialement à 24H s'est vu prolongée à plus de 48 heures pour des raisons imprévisibles (par exemple : malade admis pour un simple réveil dans le post opératoire d'une segmentectomie et qui fait un état de choc hémorragique avec CIVD)

2-2 Les espèces en cause :

Pfaller et al. ont fait état de la prédominance dans les services de réanimation de *C. albicans* mais avec un recul au cours de ces dernières années en faveur de *C. non albicans* [128].

Dans notre étude, la colonisation portait essentiellement sur les sites buccaux rectaux et urinaires. Sur les 764 prélèvements réalisés, 77 sont revenus positifs soit 11%.

Sur l'ensemble des souches isolées au niveau des sites périphériques, *Candida Albicans* représentait **(44,1%)**, suivi de *C.Glabrata* (15,6%), *C.Tropicalis* (3,8%), et enfin *C.Krusei* (2,6%).

Pour Caggiano et al, *C. albicans* était isolée dans 76.2%, suivi de *C. glabrata* (23.8%), *C. krusei* (19%), *C. parapsilosis* (9.5%), *C. tropicalis* et *C. kefyr* dans 4.7%, et *C. inconspicua* dans 2.4%. [125]

Chez DK Mendiratta et al, le profil était presque identique au notre, avec *C.albicans* isolé dans 45,9% des échantillons, suivi de *C.Glabrata* et *C.Tropicalis* (21,6%) et *C.Parapsilosis* (8,1%). [126]

D'une façon générale, *Candida albicans* est l'espèce la plus souvent isolée.

2-3 Le délai de colonisation :

Dans l'ensemble de la population étudiée, le délai de colonisation était en **moyenne 16 jours +/- 4** avec une **médiane de 8 jours +/- 2,36**.

Au delà du 22 jours aucun de nos malades n'a été colonisé.

Ceci implique : pour le suivi de l'index de Pittet on pourrait **s'arrêter au 22^{ème} jour** d'hospitalisation, puisque à partir de ce moment le risque de colonisation devient faible économisant ainsi le cout et réduisant la charge de soins.

On pourrait aussi se passer du prélèvement de **48h** puisque **75%** des malades seront **non colonisés** à ce moment.

Le risque de colonisation est donc plus important lors de la 2^{ème} et la 3^{ème} semaine d'hospitalisation, ce qui nous poussera alors à être plus prudents.

Par conséquent si l'on veut optimiser notre protocole de surveillance de l'index de colonisation, les malades hospitalisés moins de 7 jours ne seront pas inclus.

Pour affiner le protocole, et cibler la population la plus à risque de colonisation chez qui un monitoring étroit de l'index de Pittet devrait être établi régulièrement, on a procédé à une analyse statistique en univariée utilisant la méthode de **Kaplan Meir** puis une analyse en multivariée utilisant le **modèle de Cox**.

Cette technique rend l'analyse statistique plus pertinente car elle donne une idée sur **le risque instantané** de colonisation au cours des différents jours d'hospitalisation et en fonction des facteurs de risque associés.

Quels sont alors les facteurs de risques associés à la colonisation ?

En analyse univariée, les facteurs de risque retenus sont: **L'antibiothérapie à large spectre, la ventilation mécanique, le cathéter veineux central et le cathéter artériel, les sondes urinaires et gastrique et l'HTA.**

En analyse multivariée, seuls **le KT veineux central et l'antibiothérapie à large spectre** ont été retenus comme facteurs de risque associés à la colonisation candidosique.

a- Les ATB à large spectre :

Une exposition préalable ou concomitante à une antibiothérapie à large spectre constitue un facteur de risque indéniable de colonisation. Plus le spectre est élargi et plus la durée d'antibiothérapie est prolongée, plus le risque est important. [106-123]

Dans notre série, on remarque que le délai de colonisation chez les malades ayant bénéficié d'une antibiothérapie à large spectre était en moyenne de **12+/-3 jours** avec une médiane de **8+/-2 jours**, alors que chez les autres malades la médiane de colonisation était **> 60 jours** avec une différence statistiquement significative $p = 0,0009$.

Le nombre d'antibiotiques différents utilisés était le facteur de risque prédictif le plus important pour le développement d'une candidémie dans l'étude de Wey et al [123]. Dans l'étude de Fraser et al [129], 94 % des patients développant une candidémie avaient été exposés au préalable à des antibiotiques et 62 % avaient reçu plus de quatre agents différents avant de développer la candidémie. Tout antibiotique à large spectre, par son effet de destruction de la flore intestinale autorisant la croissance de levures du genre *Candida*, peut être associé à une augmentation du risque de colonisation et par conséquent d'infection sévère secondaire. L'effet est d'autant plus important que des antibiotiques efficaces contre les germes anaérobies sont utilisés [130]. De même, l'impact de certaines céphalosporines est plus marquant que celui d'autres antibiotiques [131-133].

Une étude publiée en 2012 a évalué les effets de quatre carbapénèmes donnés en monothérapie ou en association avec l'amikacine sur le niveau de colonisation digestive par *Candida albicans* dans un modèle de souris préalablement établie. On a donné aux adultes mâles une nourriture contenant *C. albicans* ou bien une nourriture normale. Les souris nourries avec *Candida* avaient leur intestin colonisé par la levure. Les deux groupes ont par la suite reçu : imipénème, méropénème, ertapénème ou doripénème ou leur combinaison avec

l'amikacine ou du sérum physiologique sous-cutané pendant 10 jours. Les coprocultures ont été effectuées immédiatement avant, à la fin et 1 semaine après l'arrêt du traitement. Les souris colonisées par *Candida* et traitées avec les antibiotiques avaient un nombre plus élevé de levures dans les selles que le groupe contrôle d'animaux colonisés par *C. albicans* traités avec une solution saline. Les quatre carbapénèmes et leur combinaison avec l'amikacine ont provoqué une augmentation significative de la concentration de *C. albicans*. Les souris nourries avec de la nourriture normale et traitées avec les antibiotiques de l'étude ou une solution saline n'ont pas eu de *Candida* dans les selles.[134]

Ces données suggèrent que les carbapénèmes associées ou non à l'amikacine induisent des augmentations substantielles de la concentration intestinale murine de *C. albicans*. [134]

Dans une autre étude réalisée en suisse pendant 3 mois, des souris mâles ICR étaient nourries de *Candida albicans* dans leur eau de boisson pendant 3 jours, suivi soit d'aucun traitement, soit d'antibiotiques dans l'eau potable (tous les jours), ou d'immunosuppresseurs administrés par injection intra péritonéale (deux à trois fois par semaine) sur une période de 3 à 4 semaines. Les organes d'animaux ont été analysés afin de déterminer le nombre de *C. albicans* et les bactéries aérobies totales par gramme de tissu. Les animaux non traités avaient un nombre moyen de *Candida* au cours de la période de 1 mois de $10^{(2.3)}$ UFC / g de caecum. Les animaux dans six des huit groupes traités par les antibiotiques avaient dans leurs caecum un compte de *Candida* supérieur à celui des animaux témoins (P inférieur à 0,05), la clindamycine-gentamicine produisant les comptes les plus élevés ($10^{(4.7)}$ UFC / g). [135]

Quant aux immunosuppresseurs, le Cyclophosphamide était associé à un compte de $10^{(4.3)}$ UFC / g, plus élevé donc que celui résultant d'un traitement par le méthotrexate ($10^{(3.0)}$ UFC / g) ou les stéroïdes ($10^{(2.7)}$ UFC / g). (P < 0,05)

Le traitement par Cyclophosphamide-clindamycine-gentamicine a été associé au niveau le plus élevée de colonisation par *Candida* ($10^{(6.5)}$ UFC / g). (P < 0,05)

Ces résultats suggèrent que la colonisation des intestins des souris par *C. albicans* peut être facilitée par la manipulation des types aérobies, anaérobie, ou les deux de la flore intestinale.[135]

Dans une autre étude réalisée en 2006 en Inde dans un service de brûlés ; sur 63 patients recevant l'Imipénème, la Vancomycine, le Linezolide, 17 patients (26,98%) ont développé une colonisation fongique et sur les 138 patients n'ayant pas reçu les antibiotiques sus cités, 18 (13,04%) ont développé une colonisation avec une différence statistiquement significative ($p < 0,02$). [136]

b- –la ventilation mécanique, le KT veineux central, le KT artériel, et les sondes gastrique et vésicale :

Les patients admis en réanimation sont à risque élevé d'infections à levures du genre *Candida*, compte tenu du fait qu'ils cumulent souvent plusieurs facteurs de risque. Les anomalies de la fonction immunitaire compliquant les perturbations physiologiques contribuent à accroître le risque infectieux.

Le recours à de multiples accès vasculaires, souvent nécessaire au support des fonctions vitales, constitue un facteur de risque prédominant chez le patient colonisé par des levures du genre *Candida* ; entre 60 et 80 % des épisodes de candidémie sont secondaires à des infections d'accès vasculaires [137-140].

b-1- Ventilation mécanique :

Dans notre étude les malades sous ventilation mécanique avaient un délai de colonisation en moyenne de **8 jours +/-2**, alors que chez les autres malades le délai en moyenne était de **32 jours +/- 5** avec une différence statistiquement significative $p = 0,0008$

On comprend donc que la ventilation mécanique augmente le risque de colonisation, cela pourrait être dû à la présence de matériel étranger contaminé (circuit de ventilation) secondaire à un défaut de stérilisation. Sans oublier la possibilité de transmission de levures

par les mains du personnel soignant lors des manipulations fréquentes (aspirations, et soins de bouche).

Aucune recherche de *Candida* dans les prélèvements distaux protégés du tractus respiratoire n'a été effectuée dans notre étude, et par conséquent la colonisation des vois aériennes et son éventuelle corrélation avec la ventilation mécanique n'a pas pu être étudiée.

b-2- KTVC et colonisation :

Concernant le cathéter veineux central : sa colonisation, prouvée par son ablation et sa mise en culture, est un des critères requis pour établir le diagnostic définitif **de l'infection liée au cathéter (CRBSI : catheter-related bloodstream infection).**[141]

La société Américaine des maladies infectieuses (IDSA) recommande dans son dernier consensus pour le diagnostic et la gestion des infections liées au KT.V.C, que la culture des KT doive être réalisée seulement si celui ci a été retiré à cause de la suspicion d'une CRBSI , et déconseille sa culture systématique. [141]

Toutefois, il n'est pas inhabituel en pratique clinique de se retrouver devant des situations où la culture des KT revient positive à *Candida spp* chez des patients dont l'hémoculture prélevée de manière concomitante au retrait du cathéter revient négative ou bien chez qui aucune hémoculture n'a été réalisée.

De telles données restent toujours difficiles à interpréter surtout en raison de multiples résultats contradictoires rapportés par différents auteurs [142-145]. Par conséquent l'IDSA a identifié cette situation comme étant non résolue dans la gestion des infections liées au KT (CRBSI).[141]

En l'absence de recommandations spécifiques, basées sur l'évidence, pour l'approche thérapeutique d'une telle situation, le clinicien se trouve parfois obligé de prescrire des antifongiques d'une manière abusive et inappropriée avec tout ce que cette pratique engendre comme conséquences (émergence de *candida non albicans*, apparition des résistances, couts des traitements et augmentation de la durée de séjour...)

Dans notre étude le délai de colonisation des malades avec KT.V.C était en moyenne de **8 jours +/-2**, alors qu'en absence de KT.V.C le délai était en moyenne de **37 jours +/-4** avec une différence statistiquement significative **P = 0,0007**.

La présence du cathéter, nécessaire pour suppléer les fonctions vitales (administration des drogues vasoactives et monitoring de la pression veineuse centrale) ainsi que pour l'administration des antibiotiques et la nutrition parentérale expose à une manipulation récurrente par les mains du personnel soignant.

Les *Candidas* colonisant la peau en contact direct avec le KT dans les zones de fixations peuvent être transmis à d'autres sites périphériques lors des soins journaliers (par exemple changement du perfuseur branché au KT suivi d'une aspiration buccale, puis d'un changement des couches sans lavage des mains entre chaque opération) ou bien à d'autres patients du service (**transmission croisée**).

Ces mêmes *Candidas* (de la surface cutanée) peuvent aussi migrer à travers la lumière du cathéter et pénétrer directement dans le vaisseau occasionnant ainsi un épisode de candidémie.

Ces constatations nous pousseront désormais à manipuler les KTVC en respectant au maximum les mesures d'asepsie, et à surveiller l'état de colonisation des malades porteurs de KT par un monitoring rapproché de l'index de Pittet surtout au cours des 2 premières semaines d'hospitalisation.

En l'absence de recommandations précises, la surveillance de la colonisation chez ce genre de malades pourrait donc faciliter la prise de décision pour débiter un traitement préemptif si jamais la culture de cathéter revient positive avec négativité des hémocultures

b-3- Sonde vésicale, sonde gastrique et cathéter artériel :

La forte association de la mise en place de ces dispositifs avec la colonisation candidosique, pourrait avoir la même explication que celle avancée en haut concernant la présence du KT.V.C, et donc attribuer à la contamination exogène et iatrogène le rôle majeur dans le processus de colonisation.

2-4- Les hémocultures:

Durant la période de notre étude, **2 patients** ont développé une candidémie, l'un à *Candida Krusei*, et l'autre à *Candida Tropicalis*, et avaient respectivement un index de colonisation égal à 1 et 0,8. Ces résultats concordent avec les données d'autres études qui montrent que la colonisation candidosique précède souvent la candidose invasive franche et que le risque est corrélé au taux de l'index Pittet. [146-147].

Le premier malade ayant développé la candidémie à *Candida Krusei* était colonisé à *Candida Krusei* au niveau des sites urinaire et rectal et donc l'origine probablement **endogène** de l'infection peut être retenue même si le typage moléculaire, pour comparer la souche colonisante à celle isolée au niveau des hémocultures, n'a pas été réalisé.

Le deuxième malade ayant développée la candidémie à *Candida Parapsilosis* était colonisé par *C.Albicans* au niveau des sites vulvo-vaginal et rectal, et par *Candida spp* au niveau des sites buccal, urinaire et nasal. L'hypothèse d'une contamination **exogène** est donc possible puisque *Candida Parapsilosis* n'a été isolée dans aucun site périphérique.

La grande majorité des candidémies à *Candida Parapsilosis* a été décrite comme ayant une source exogène, généralement associée aux procédures invasives, aux matériaux prothétiques et surtout à la transmission croisée par les mains du personnel de soins.[148-152]

Le rôle d'une source endogène (colonisation) dans la survenue des candidémies à *Candida Parapsilosis* est très limité et n'est retrouvé que dans peu d'études.

Dans un travail prospectif, El Mohandes a étudié 82 malades admis en réanimation néonatale, réalisant 3 types d'échantillons à la recherche d'une colonisation Candidosique : les selles, le liquide d'aspiration gastrique et un prélèvement cutané. Quatre nouveaux nés ont développé une candidémie à *Candida Parapsilosis*. Les cultures des prélèvements cutanées étaient toujours précédées par la positivité des cultures des selles, et tous les patients présentant une candidémie à *C.Parapsilosis* avaient une colonisation rectale par la même souche. Le typage moléculaire n'a pas été réalisé ce qui diminue la force des conclusions de cette étude.[153]

Un manquement aux mesures d'hygiène des mains peut entraîner la transmission de *Candida Parapsilosis* des mains du personnel soignant aux KT.V.C ; de cette façon le meilleur moyen de prévention est le renforcement des bonnes pratiques de contrôle des infections associant l'hygiène des mains et les soins des cathéters.[154]

Une étude réalisée au Brésil en 2005 suggère que le tractus gastro-intestinal est la source des candidémie à *Candida Albicans*, puisque la majorité des patients avaient une colonisation rectale et/ou oropharyngée par la même souche incriminée dans l'épisode de candidémie (le typage moléculaire était réalisé dans cette étude).[105]

Dans un modèle animal, la colonisation du tractus GI, l'invasion des muqueuses puis la diffusion hématogène était le processus majeur induisant l'infection profonde endogène. [155]

Bien le tractus GI ait été suspecté comme étant la source endogène des candidémie à *Candida Albicans*, les évidences cliniques pour supporter ce fait ne sont pas si robustes.[156]

Une association épidémiologique existe entre les candidémies et la colonisation candidosique, mais seules peu d'études, avec un petit nombre de malades, ont utilisé la méthode de typage moléculaire.[156-157]. Reagan a analysé les cultures de sept patient ayant présenté une candidémie à *C.Albicans* et chez un seul malade l'hémoculture et la culture des selles étaient identiques [158]. Klempp-Selb a démontré que chez un malade sur deux présentant une candidémie à *Candida Albicans* la culture des selles était identique.[159]

2-5- L'intérêt diagnostique :

Dans notre étude, les deux malades qui ont développé une candidémie avaient un index > 0.5 avant l'épisode, alors que les dix autres qui n'avaient pas développé de candidémie avaient des taux variables d'IC.

A partir de ces données on peut la calculer la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative de l'index de colonisation en tant que facteur prédictif d'une candidose systémique prouvée.

	Candidémie +	Candidémie -	total
IC $> 0,5$	2	4	6
IC $< 0,5$	0	6	6
Total	2	10	12

Tableau 28 : Corrélation entre la valeur de l'IC et la survenue d'une candidémie

La sensibilité de cet index dans le diagnostic des candidoses invasives retrouvée dans notre étude était de 100%, la VPN était aussi de 100%. En revanche sa spécificité et sa VPP étaient faibles (60% et 33% respectivement).

Ces résultats étaient proches de ceux retrouvés par Massou et al[124] ainsi que par Eloy et al [160].

	Sensibilité %	VPN %	Spécificité %	VPP %
Massou et al	93	98	48	26
Eloy et al	75	93,8	50	29,4
Notre étude	100	100	60	33
Tumbarello et al [161]	64,3	91,7	69,6	27,3

Tableau 29 : Performances de l'IC dans la prédiction de la survenue d'une candidémie selon les études

Le rôle de l'intensité de la colonisation préalable à *Candida* à partir de la flore endogène du patient dans la survenue d'une infection disséminée avait déjà été mis en évidence par Solomkin et collaborateurs chez des patients chirurgicaux [73].

Ces auteurs suggéraient même que l'administration précoce d'antifongiques pourrait être bénéfique chez les patients colonisés à plus de 2 sites, mais sans candidémie [115].

L'intérêt du suivi de colonisation dans la mise en route précoce d'un traitement antifongique a été particulièrement bien étayé dans un travail prospectif suisse [162].

Au cours de cette étude, une recherche de levures a été effectuée sur des prélèvements bactériologiques systématiques (oropharynx ou trachée et estomac, 2 à 3 fois par semaine) ou orientés chez les 650 patients admis dans les unités de Réanimation Chirurgicale ou Néonatale sur une période de 6 mois.

Parmi les 29 patients ayant eu au moins 3 prélèvements positifs au même *Candida* sur 2 journées avec prélèvements bactériologiques consécutifs, un index de colonisation a été calculé quotidiennement en divisant le nombre de sites distincts colonisés au même *Candida* (affirmé par typage moléculaire) par le nombre total de sites distincts prélevés jusqu'à ce jour. Dans ce travail, un index de colonisation $\geq 0,5$ était associé à un risque très significativement augmenté de développer une infection sévère à *Candida* dans les jours suivants (**Tableau 30**).

L'index de colonisation corrigé a été secondairement proposé en intégrant la densité de colonisation ; il s'agit du produit de l'index de colonisation par le rapport du nombre de sites distincts fortement colonisés (c'est-à-dire où la densité microbienne était $\geq 10^5$ unités formant colonies par mL) sur le nombre de sites distincts colonisés.

Un index de colonisation corrigé $\geq 0,4$ était encore mieux corrélé à la survenue d'une infection candidosique sévère que l'index de colonisation simple (**Tableau 30**).

Ainsi, ce travail montre qu'en se rapportant uniquement à la notion classique de sites multiples colonisés par *Candida* pour prédire la survenue d'une infection, la sensibilité et spécificité sont très imparfaites (**Tableau 30**) ; l'utilisation de l'index de colonisation permet

d'améliorer la performance de la prédiction mais seul l'index de colonisation corrigé a une sensibilité, spécificité et valeurs prédictives de 100 %.

De plus, les patients ont atteint la valeur seuil de ces deux index plusieurs jours (moyenne : 25 jours, range : 6 à 70 jours) avant le diagnostic d'infection invasive, suggérant qu'un traitement antifongique aurait pu être institué plus précocement.

Des résultats comparables ont également été observés dans d'autres études européennes, renforçant le rôle fondamental de la colonisation préalable sur des sites distincts comme facteur prédictif d'infection grave à *Candida* dans les jours à suivre [163].

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)
Sites colonisés ≥ 2	100	22	44	100
Sites colonisés ≥ 3	73	56	50	77
Sites colonisés > 3	45	72	50	68
IC $\geq 0,5$	100	69	66	100
ICC $\geq 0,4$	100	100	100	100

Tableau 30: Performances comparées du nombre de sites colonisés par *Candida*, de l'index de colonisation (IC) et de l'index de colonisation corrigé (ICC) à *Candida* dans la prédiction de la survenue secondaire d'une infection disséminée.

Dans notre étude d'index de colonisation corrigé n'a pas été calculé.

2-6- Durée du séjour et mortalité:

a- Durée du séjour

Etat	Nombre	Moyenne de séjour en Jr	Médiane de séjour en Jr	Ecart type	min	max
Non colonisé	44	5,7	4	7,31	1	45
Colonisé	26	18,12	10	22,33	3	90
Total	70	10,31	6	15,82	1	90

Tableau 31 : Durée de séjour en fonction de la présence ou non d'une colonisation

La durée moyenne d'hospitalisation chez les malades **non colonisés** était de **5,7 jours** alors qu'elle s'est vue prolongé à **18,12 jours** chez les malades **colonisés** avec une différence statistiquement significative. $p = 0,36$

Ceci a été également rapporté par Goyal et al [136] chez les malades brûlés colonisés, ainsi que par Daren et al qui ont montré une augmentation significative de la durée de séjour en réanimation chez les malades présentant une colonisation des voies aériennes.[164]

La durée de séjour, ainsi prolongée par une colonisation, augmente la probabilité d'exposition du malade aux différents facteurs de risque sus cités, et par conséquent risque d'augmenter le nombre de sites colonisés voire même de provoquer une candidose invasive franche ; ce qui réalise un cercle vicieux invincible.

b- Mortalité :

Le taux de **mortalité** chez les malades **colonisés** était de **42%**, ce qui est nettement supérieur à celui des malades **non colonisés 18,1%**. Cela pourrait être en partie expliqué par la gravité des malades colonisés. On n'a pas procédé à l'analyse statistique des facteurs de risque de mortalité au cours de notre étude ce qui ne nous permet pas de dégager le taux de mortalité attribuable à la colonisation.

Le premier malade qui a présenté la candidémie à *Candida Krusei* avait une méningo-encéphalite herpétique, et avait présenté plusieurs défaillances (neurologique, respiratoire et rénale) avant de décéder à J39 de son hospitalisation.

Le deuxième malade qui a présenté la candidémie à *Candida Parapsilosis*, était victime d'un polytraumatisme (crânien et thoracique), et avait présenté plusieurs défaillances (neurologique et respiratoire) avec un état de choc avant de décéder à J80 de son hospitalisation.

Ceci confirme que les candidémies sont une source majeure de morbidité et de mortalité. Ces infections fongiques sont souvent graves, rapidement évolutives, d'où l'intérêt d'un **diagnostic précoce** basé sur le dépistage des malades à haut risque. Chez ces derniers un monitoring de l'index de colonisation s'avère nécessaire quoique sa réalisation s'accompagne d'une augmentation du **coût** et d'un surcroît de la **charge en soins** et nécessite par conséquent une forte implication de tout le personnel soignant.

Enfin et surtout il faut agir sur un facteur facilement modifiable qui réside dans le renforcement des mesures d'hygiène des mains et du matériel pour diminuer le risque d'infection liée aux soins.

Recommandations :

Nous recommandons, en attendant d'autres informations, de s'en tenir au calcul de l'index de colonisation à partir du **J0** puis à **J8** et **J15** et surtout chez les patients cumulant plusieurs facteurs de risque associés à la colonisation (**Antibiothérapie à large spectre**, ventilation mécanique, **KT veineux central**, KT artériel, sondes gastrique et vésicales) et de réaliser des **hémocultures** chaque fois que l'**IC** de colonisation est $> 0,5$.

D'autres études, sur une durée plus prolongée et avec un échantillon de malades plus important, seraient nécessaires pour mieux définir l'intérêt potentiel du calcul régulier de l'index de colonisation dans notre population pour le diagnostic précoce des candidoses invasives.

Le désir d'augmenter les performances de l'index de colonisation (numération des levures dans les urines, Index de colonisation corrigé, Candida score..) doit cependant être mis en balance avec l'augmentation supplémentaire de son coût et avec la difficulté de gestion d'une information surabondante et probablement en partie redondante.

3- Place du traitement préventif :

a- Définitions :

Il existe une certaine confusion dans les définitions utilisées pour décider de la mise en route d'un traitement antifongique.

Trois terminologies sont utilisées avec des définitions différentes : le **traitement prophylactique**, le **traitement préemptif** et le **traitement probabiliste**.

La prophylaxie s'adresse à toute une population en général, par exemple les patients de réanimation, les patients de chirurgie, chez qui le seul facteur de risque de candidose systémique est d'appartenir à cette population.

La définition du traitement préemptif n'est pas standardisée.

Pour Eggimann et al. [165], il se définit comme un traitement antifongique précoce donné chez des patients fortement colonisés en présence de multiples facteurs de risque.

Pour Segal et al. [166], le traitement préemptif a pour but de traiter précocement tout patient suspect d'une infection fongique invasive à partir de marqueurs biologiques ou d'examens radiologiques (ou les deux), dans une population particulièrement à risque de développer une telle infection mais sans signe clinique. Mais cette définition a été proposée plus particulièrement pour les patients neutropéniques.

Enfin, le traitement probabiliste s'adresse à une population chez laquelle des signes d'infection existent, pour lesquels les principaux diagnostics bactériens ont été éliminés et chez qui l'on suspecte fortement une infection fongique.

La définition des candidoses systémiques est également source de confusion. La candidémie, en dehors du prélèvement de l'hémoculture sur cathéter, est la seule situation d'infection universellement reconnue.

Malheureusement, de nombreuses études entrent dans leurs critères d'infections fongiques la pneumopathie à *Candida* [167], dont l'exceptionnelle présence chez le patient de réanimation

a été montrée dans plusieurs études [168] [169], les infections urinaires sur sonde [170], les prélèvements de drains abdominaux [171]... Le problème est plus complexe dans les infections intra-abdominales. Dans cette situation, il existe une relation entre un examen direct positif ou la quantification de l'inoculum en culture et l'infection, qu'elle soit communautaire ou postopératoire à partir du moment où il existe une défaillance d'organe [172] [173]. Par ailleurs, il a été récemment montré que la présence de levures de type *Candida* était indépendamment associée à la mortalité chez des patients avec une péritonite postopératoire [174].

Enfin, les candidoses hépatospléniques restent exceptionnelles chez les patients non immunodéprimés. La diversité des définitions utilisées dans la littérature et des critères de jugement différents rendent difficile la comparaison des études.

b- Données disponibles :

Douze études randomisées ont comparé un groupe placebo à un groupe recevant un traitement antifongique préventif (kétoconazole ou fluconazole), rassemblées dans une méta-analyse récente [175]. Les études incluses dans cette méta-analyse sont très hétérogènes allant de la prophylaxie pure (tous les patients chirurgicaux) [170], à la mise en route d'un traitement par azolés dans le but de modulation de l'inflammation [176] [177].

Les 12 études sont détaillées dans le **tableau 32**.

Les définitions d'infection fongique sont différentes d'une étude à l'autre. Enfin les doses, le traitement et la durée d'exposition ne sont pas identiques. Il est possible de reclasser les différentes études en prophylaxie [170] [171] [178] [179] [180] [181], en préemptif [167] [182] [183] et dans une toute autre indication pour un effet anti-inflammatoire [176] [177] [184].

Mais il n'existe aucune stratification de ce type dans la méta-analyse et ce biais la rend largement critiquable [175].

Quand il existe une stratification en fonction du type de traitement, les résultats globaux de la méta-analyse ne changent pas, mais l'interprétation peut en être différente. En ce qui concerne la mortalité, il n'existe aucune différence dans les trois sous-groupes. En revanche, il est retrouvé la même différence quand on s'intéresse à la survenue d'infections à *Candida*. Quoiqu'il en soit, il est très critiquable de n'inclure que trois études dans une méta-analyse car une quatrième peut totalement changer les résultats. Par ailleurs, compte tenu de la gravité des candidoses systémiques en réanimation, il paraît très étonnant qu'il existe une diminution des infections systémiques sans aucune modification de mortalité.

Le problème tient souvent à l'utilisation de mauvaises définitions de la candidose systémique dans les principales études publiées. Enfin, il est intéressant de noter qu'aucune étude prise séparément ne montre de différence de mortalité ou d'incidence de candidose systémique.

Une autre approche a été effectuée par une équipe de réanimation chirurgicale concernant le traitement préemptif [185]. Les auteurs ont réalisé une étude avant-après, en comparant l'incidence des infections fongiques systémiques après la mise en route d'un traitement préemptif par du fluconazole pendant 15 jours, chez des patients qui présentaient un index de colonisation corrigé $\geq 0,4$ associé à une durée de ventilation mécanique supérieure à 48 h. Il n'y avait pas d'autre facteur de risque nécessaire. Les principaux résultats sont exposés dans le **tableau 32**.

Il semble exister une diminution des candidoses systémiques après la mise en route du traitement préemptif. Les biais majeurs de cette étude sont l'absence de randomisation qui fait que les groupes ne sont pas comparables (pour la gravité par exemple) et son caractère monocentrique.

Tableau 32: Principales études publiées à propos du traitement préventif des candidoses systémiques chez le patient non immunodéprimé.

Étude	Population	Patients	Colonisation	(n)	Traitement	Dose (mg)	Durée	Type
Ables et al. [182]	Réa chirurgicale	1 FdR : KTVc, NPT, VM > 24h, ATB large	24 %	119	Fluconazole	400	NR	Préemptif
ARDS Network	Acute lung injury	Pas de FdR	NR	234	Kétoconazole	400	48 h post VM	Anti-inflammatoire
Eggimann et al. [171]	Réanimation chirurgicale	Chirurgie abdominale	40 %	49	Fluconazole	400	16 j	Prophylaxie
Garbino et al. [167]	Réanimation	DDS, VM > 48 h	48 %	220	Fluconazole	100	Sevrage VM	Préemptif
He et al. [178]	Réanimation chirurgicale	Pancréatite aiguë	NR	75	Fluconazole	100	NR	Prophylaxie
Jacobs et al. [177]	Réanimation	Choc septique	6 %	71	Fluconazole	200	Durée choc	Anti-inflammatoire
Parizkova et al. [179]	Réanimation	VM > 48 h, ATB > 24 h admission réanimation < 5 j	NR	38	Fluconazole	100	Durée réanimation	Prophylaxie
Pelz et al. [170]	Réanimation chirurgicale	Réanimation $\geq$ 3 j	75 %	260	Fluconazole	400	Durée réanimation	Prophylaxie
Sandven et al. [180]	Chirurgie	Péritonites	NR	109	Fluconazole	400	1 dose	Prophylaxie
Savino et al. [181]	Réanimation chirurgicale	Réanimation $\geq$ 2 j	NR	292	Kétoconazole	200	Durée réanimation	Prophylaxie
Slotman et al. [183]	Réanimation chirurgicale	3 FdR sur 14	20 %	74	Kétoconazole	200	Durée réanimation	Préemptif
Yu et al. [184]	Réanimation	Sepsis	NR	56	Kétoconazole	200	Durée réanimation	Anti-inflammatoire

FdR : facteur de risque ; KTVc : cathéter veineux central ; NPT : nutrition parentérale totale ; VM : ventilation mécanique ; ATB : antibiothérapie ; NR : non renseigné ; DDS : décontamination digestive sélective.

H- Traitement des candidoses systémiques :

Pendant des années, une seule classe d'agents antifongiques, les polyènes était disponible pour le traitement des candidoses systémiques.

La première alternative est apparue à la fin des années 1980 avec les triazolés, le fluconazole et l'itraconazole [186].

On a observé beaucoup d'avancées dans les thérapeutiques antifongiques durant les dix dernières années avec la mise à disposition d'agents plus puissants et moins toxiques : de nouveaux azolés actifs à spectre large, des formes lipidiques d'amphotéricine B mieux tolérées, et la nouvelle classe des échinocandines.

L'amphotéricine B a un large spectre d'activité in vitro et a été le traitement de référence de la plupart des infections fongiques invasives chez les patients immunodéprimés pendant plus de 30 ans.

L'amphotéricine B a montré son efficacité dans le traitement des candidémies incluant les infections dues à des *Candida spp.* résistants au fluconazole.

L'amphotéricine B agit sur la plupart des *Candida spp.*, incluant *C. glabrata* (qui peut être résistant in vitro au voriconazole et au posaconazole) et *C. parapsilosis* (qui apparaît intrinsèquement moins sensible aux échinocandines).

Son principal effet secondaire est sa néphrotoxicité, avec un coût accru et une durée d'hospitalisation plus longue en cas de toxicité rénale [187].

Afin de réduire la toxicité, les formes lipidiques de l'amphotéricine B avec moins d'effets secondaires ont été développées comme le complexe lipidique d'amphotéricine B (ABLCL) et la forme liposomale (LAMB) [186].

Un essai non publié a montré que l'ABLC était aussi efficace mais moins toxique que l'amphotéricine B déoxycholate [188].

Une étude récente a prouvé que l'amphotéricine B liposomale (3 mg/kg par jour pendant 14 jours) était associée à 90,8 % de guérison chez les patients (neutropéniques et non neutropéniques) ayant une candidémie et 80,1 % chez ceux ayant une candidose invasive [189,190].

La flucytosine ne peut être utilisée qu'en association avec d'autres agents antifongiques car la monothérapie peut rapidement induire une résistance. Elle a une activité inhibitrice sur beaucoup de levures, *Candida spp.* compris, mais *C. krusei* est souvent résistant (70 %) [31].

La flucytosine est rapidement et presque complètement absorbée par voie digestive.

Dans les recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), la flucytosine orale peut être utilisée pour éradiquer une candidurie chez les patients ayant une infection urinaire à *Candida non albicans*, elle peut être également utilisée en association avec l'amphotéricine B dans le traitement des infections invasives à *Candida* comme les endocardites ou méningites [191].

Les traitements azolés ayant une activité systémique sont les triazolés : fluconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole.

Disponible depuis 1990, le fluconazole a une réputation bien établie comme étant le principal médicament anti-levures.

Sa biodisponibilité par voie orale est de plus de 80 % et son profil de tolérance excellent.

Ce médicament peut être administré oralement ou par voie intraveineuse. Le fluconazole est actif sur la plupart des *Candida spp.* pathogènes, à l'exception de *C. krusei*, qui est intrinsèquement résistant et de *C. glabrata* inconstamment sensible [192].

L'émergence de souches résistantes aux azolés a remis en cause la possibilité de son utilisation systématique en première ligne.

Chez les patients neutropéniques, l'IDSA est prudente et ne recommande pas l'utilisation du fluconazole comme traitement de première ligne si l'état clinique du patient n'est pas stable ou en cas d'exposition préalable aux azolés [191].

En théorie, seuls les patients connus comme habituellement colonisés par une espèce sensible au fluconazole ou qui n'ont pas reçu de prophylaxie par des azolés peuvent être traités en première ligne par le fluconazole.

L'itraconazole a une activité in vitro sur les *Candida spp.* mais aucune étude publiée n'existe sur son efficacité dans le traitement des infections invasives à *Candida spp.*

Le voriconazole et le posaconazole appartiennent à la seconde génération des triazolés systémiques.

Le voriconazole est actif sur les différentes espèces de *Candida spp.* mais moins sur ceux ayant une sensibilité diminuée au fluconazole.

Les CMI de *C. glabrata* et *C. krusei* sont plus élevées que celles des autres espèces, mais sont encore dans la gamme des espèces présumées sensibles [193].

Les données collectées sur 137 487 *Candida spp.* pour lesquels le voriconazole a été testé de 2001 à 2005, ont montré que 94,8 % étaient sensibles et 3,1 % résistants.

Moins de 30 % des *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* et *C. rugosa* isolés résistants au fluconazole restaient sensibles au voriconazole [193].

De plus, le voriconazole est intéressant parce qu'il peut être administré par voie intraveineuse et orale.

Une étude randomisée de non-infériorité a récemment comparé le voriconazole avec un traitement par amphotéricine B suivi de fluconazole dans le traitement des candidémies chez des adultes non neutropéniques [194]. Au total, 370 patients ont été inclus. Le voriconazole a

permis une négativation des hémocultures plus rapide que le traitement par amphotéricine B puis fluconazole (durée moyenne pour la négativation des hémocultures : 2 jours, différence non significative).

Enfin, le posaconazole a un large spectre d'activité mais n'est pas plus actif que le voriconazole contre les *Candida* spp. et n'a pas été évalué dans le traitement des candidoses systémiques [195].

Les échinocandines représentent une nouvelle classe d'antifongiques qui sont rapidement fongicides sur les *Candida* spp.

La caspofungine, premier agent de cette classe a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des candidoses invasives chez les patients neutropéniques et non neutropéniques.

Son administration est uniquement par voie parentérale, en raison de sa faible absorption digestive [186].

La caspofungine est de moindre activité sur *C. parapsilosis* et *C. guilliermondii*.

Une étude randomisée, en double insu et en intention de traiter, a comparé la caspofungine à l'amphotéricine B déoxycholate chez 224 patients neutropéniques et non neutropéniques ayant une candidémie ou une infection invasive prouvée à *Candida* spp. Elle a montré une efficacité similaire mais une toxicité de la caspofungine [196].

La connaissance des espèces est hautement prédictive de la sensibilité présumée et peut être utilisée afin de guider la thérapeutique (**Tableau 33**).

De façon plus importante que pour les autres maladies fongiques invasives, le traitement des candidoses systémiques peut être guidé par l'espèce impliquée.

Dans les cas d'infections systémiques, *C. albicans* reste généralement sensible à tous les agents antifongiques majeurs. La résistance aux azolés (< 3 %) pour cette espèce est

sporadiquement signalée chez des adultes dans un état clinique sévère et ayant une candidose invasive [31,197].

Cependant, comme les espèces non albicans sont de plus en plus associées aux candidoses invasives, des tests de sensibilité pour détecter une résistance aux azolés sont utilisés pour guider la prise en charge de la candidose chez ces patients, en particulier dans les situations où l'on observe un échec du traitement empirique initial, mais la corrélation in vitro–in vivo n'est pas parfaite et nécessite des réserves quant au choix du traitement.

Cependant, la majorité des *Candida spp.* isolés reste sensible à l'amphotéricine B. La thérapeutique médicale initiale peut donc théoriquement comporter soit de la caspofungine, soit le fluconazole, le voriconazole ou l'amphotéricine B.

Le choix parmi ces agents dépend de plusieurs facteurs : le statut clinique du patient (neutropénique ou non, stabilité sur le plan hémodynamique, fonction hépatique et rénale), les espèces et/ou la sensibilité aux antifongiques des souches isolées (**Tableau 34**), la toxicité potentielle du médicament considéré et l'exposition antérieure du patient aux antifongiques [191].

Deux grandes études randomisées et deux grandes études observationnelles ont démontré que le fluconazole (400 mg/j) et l'amphotéricine B déoxycholate (0,5–0,6 mg/kg par jour) ont une efficacité similaire chez le patient non neutropénique [198,199].

L'expérience avec la caspofungine (une dose de charge de 70mg le premier jour puis 50 mg/j), fondée sur son excellente activité clinique, son large spectre d'activité et sa faible toxicité, en a fait un choix possible pour une thérapeutique initiale chez les adultes.

L'étude AmarCand a montré que, pour les patients de soins intensifs, le traitement empirique le plus communément initié était le fluconazole (65,7 %) suivi par la caspofungine (18,1 %) puis le voriconazole (5,5 %) et enfin de l'amphotéricine B (3,3 %). La LAMB n'était utilisée que dans moins de 1 % des cas [59].

L'IDSA a publié en 2009 des recommandations pour le traitement des candidémies [191], plus récentes que les recommandations françaises (**Tableau 34**).

Pour les patients cliniquement stables qui n'ont pas été exposés de façon récente aux azolés, le fluconazole est le choix le plus approprié.

Pour les patients cliniquement instables sans diagnostic d'espèce, la caspofungine est préférée.

Quant aux formes lipidiques de l'amphotéricine B, elles sont recommandées à une posologie de 3mg/kg par jour pour LAMB et 5mg/kg par jour pour ABLC, en deuxième ligne.

Les recommandations britanniques sont l'utilisation soit du fluconazole soit de l'amphotéricine B comme traitement standard des candidémies, même si l'amphotéricine B liposomale est reconnue comme étant une alternative habituelle [200].

L'actualisation 2007 des recommandations de la conférence européenne sur les infections dans les leucémies (ECIL) a placé l'amphotéricine B liposomale en haute recommandation (A1) dans le traitement antifongique des patients atteints de leucémie, de même que la caspofungine quand l'espèce a été identifiée [201].

Un modèle de prise en charge des candidémies apparaît sur la **Figure 27**.

Tableau 33 : Sensibilité présumée des *Candida* spp. aux antifongiques (d'après [191]).

Espèce de <i>Candida</i>	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Flucytosine	Amphotéricine B	Candines ^a
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S (à I ?)
<i>C. glabrata</i>	S (dose dépendante) à R ^b	S (dose dépendante) à R ^c	S à I ^d	S	S à I ^e	S
<i>C. krusei</i>	R	S (dose dépendante) à R ^c	S à I ^d	I à R	S à I ^e	S
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	S	S ou R	S

a : Les méthodes d'analyse de la sensibilité des échinocandines (caspofungine, micafungine et anidulafungine) ne sont pas standardisées et l'interprétation des diamètres critiques n'est pas validée. Les trois molécules montreraient un profil de sensibilité similaire.

b : En se fondant sur des études récentes, 10 à 15 % des *C. glabrata* isolés d'hémocultures seraient résistants au fluconazole.

c : 46 à 53 % des *C. glabrata* isolés et 31 % des *C. krusei* isolés sont résistants à l'itraconazole.

d : La signification de la CMI au voriconazole n'est pas établie. En se fondant sur des études récentes, *C. glabrata* et *C. krusei* ont une CMI considérée comme plus élevée que les autres espèces. Quoi qu'il en soit les CMI sont en général inférieurs à 1µg/ml, ces espèces sont donc potentiellement traitables par ces molécules en se fondant sur les taux plasmatique atteints par ces molécules ainsi que sur les succès thérapeutiques décrit.

e : En se fondant sur la combinaison des données in vitro et des données in vivo, il apparaît qu'il y a une proportion significative d'espèces isolées de *C. glabrata* et *C. krusei* ayant une sensibilité diminuée à l'amphotéricine B.

Tableau 34 : Recommandations américaines et françaises concernant le traitement des candidémies.

Recommandations	Traitement de première intention	Durée de traitement	Commentaires
Recommandations américaines : Pappas 2009 (IDSA) [191]	Non-neutropéniques : Fluconazole 800mg (12 mg/kg) en dose de charge puis 400 mg/jour (6 mg/kg) ou échinocandines Deuxième intention : LFAmb 3–5 mg/kg/jour ou AmB-d 0.5–1 mg/kg/jour ou Voriconazole 400mg (6 mg/kg)×2 pour deux doses puis 200mg (3 mg/kg) x 2/jour Neutropéniques : LFAmb 3–5 mg/kg/jour ou échinocandines	14 jours après dernière hémoculture positive et résolution des signes et symptômes (+ régression de la neutropénie chez les neutropéniques)	Ablation de tous les cathéters intravasculaires si possible Ablation de tous les cathéters intravasculaires controversée chez le neutropénique, origine digestive classique
Recommandations françaises : consensus SPILF 2004 [202]	Non-neutropéniques : Fungizone® IV 1mg/kg/jour ou fluconazole IV 12 mg/kg/jour Si traitement antérieur par azolés : Fungizone® IV 1mg/kg/jour Si insuffisance rénale^b et traitement antérieur par azolés : Cancidas® IV 70mg J1 puis 50 mg/j ou Ambisome® IV 3mg/kg/j Neutropéniques : Fungizone IV 1mg/kg/jour Si insuffisance rénale^c: Cancidas® IV 70mg J1 puis 50 mg/jour ou Ambisome® IV 3mg/kg/jour	Durée de deux semaines après la dernière hémoculture positive et la disparition des symptômes ou au moins sept jours après la correction de la neutropénie	Pas d'arguments pour une association dans cette indication Retrait du cathéter intravasculaire recommandé

Echinocandines :

Caspofungine : 70mg en dose de charge puis 50 mg/j.

Anidulafungine : 200mg en dose de charge puis 100 mg/j.

Micafungine : 100 mg/jour (on notera la mention légale de l'EMA reprise par l'Afssaps en avril 2009 : « La décision d'utiliser Mycamine® doit tenir compte du risque potentiel de développement de tumeurs hépatiques. Ainsi, Mycamine® ne doit être utilisée que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée. »)

a : LFAmb : formes lipidiques de l'amphotéricine B.

b : Créatininémie supérieure 1,5 fois la normale.

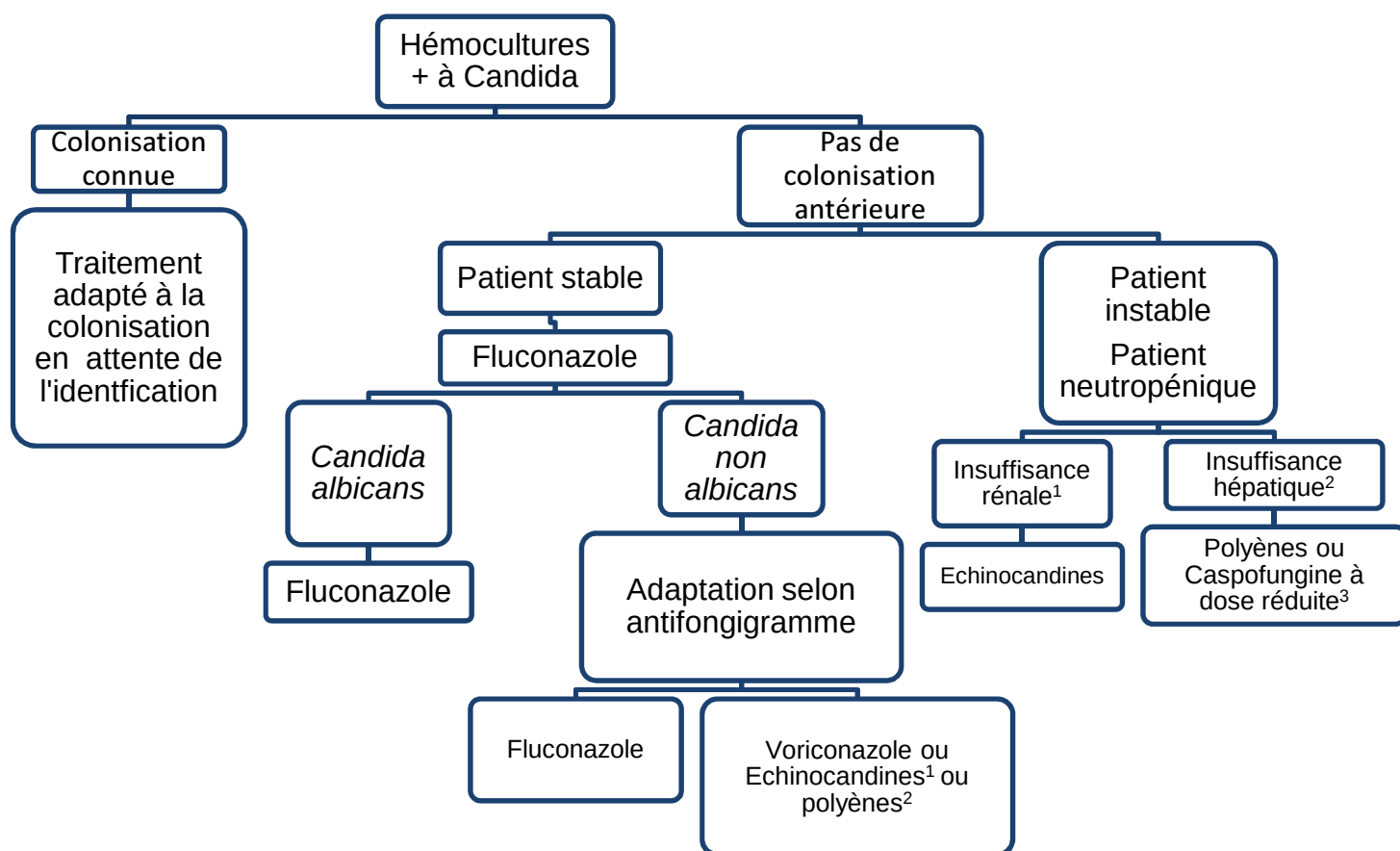


Figure 27 : Modèle de prise en charge des candidémies. [27]

1 Echinocandines à privilégier en cas d'insuffisance rénale.

2 Polyènes à privilégier en cas d'insuffisance hépatique.

3 Caspofungine à dose réduite en cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère.

La durée de traitement de la candidémie doit être de deux semaines après la dernière hémoculture positive et la résolution des signes infectieux.

Pour les patients neutropéniques, le facteur stimulant la croissance des granulocytes (G-CSF) peut être utilisé pour accélérer la sortie d'aplasie.

Les recommandations de traitement pour les méningites et les endocardites à *Candida spp.* ainsi que pour les candidoses hépatospléniques relèvent d'études observationnelles.

Le traitement recommandé pour les méningites est une combinaison d'amphotéricine B liposomale avec la flucytosine pendant plusieurs semaines, avec relais par le fluconazole si la souche est sensible.

Celui des endocardites combine classiquement la chirurgie cardiaque avec l'amphotéricine B ou l'amphotéricine B liposomale et la flucytosine ou bien une échinocandine, secondairement relayées par le fluconazole si la souche est sensible, chez les patients stables et après négativation des hémocultures.

Les recommandations pour le traitement initial des candidoses hépatospléniques sont l'utilisation de l'amphotéricine B ou de l'amphotéricine B liposomale, possiblement associée à la flucytosine chez les patients instables et l'utilisation du fluconazole chez les patients stables [191].

Deux nouvelles molécules intéressantes ont été approuvées par la FDA et/ou l'EMA pour le traitement des infections invasives à *Candida* : la micafungine et l'anidulafungine.

L'anidulafungine vient tout juste d'obtenir l'AMM en France pour le traitement des candidoses invasives chez l'adulte non neutropénique.

La micafungine a été comparée à l'amphotéricine B liposomale dans le traitement des patients adultes ayant une candidémie [189].

Deux cent soixante quatre patients ont reçu de la micafungine (100 mg/j) et 267 ont reçu de l'amphotéricine B liposomale, dans une étude multinationale, randomisée, de non-infériorité, en double insu.

Le succès du traitement a été observé chez 181 patients (89,6 %) dans le groupe traité par micafungine et 170 patients (89,5 %) dans le groupe traité par amphotéricine B liposomale.

L'efficacité était indépendante du site d'infection des *Candida spp.* aussi bien que du statut neutropénique. Il y avait moins d'effets secondaires avec la micafungine qu'avec l'amphotéricine B liposomale [189].

L'anidulafungine a été étudiée dans une étude de non-infériorité, en double insu, dans laquelle des adultes recevaient de façon randomisée soit de l'anidulafungine en perfusion intraveineuse (200mg le premier jour puis 100 mg/j) soit du fluconazole également en perfusion intraveineuse (800mg le premier jour puis 400 mg/j) [203].

Le traitement a été un succès pour 76,5 % des patients traités par anidulafungine et pour 60,2 % des patients traités par fluconazole.

La fréquence et le type d'effets secondaires étaient similaires dans les deux groupes.

L'étude conclut donc à la non-infériorité de l'anidulafungine comparativement au fluconazole dans le traitement des candidoses invasives [203].

En résumé, le choix initial du traitement d'une infection invasive à *Candida* dépend de deux principaux paramètres : les caractéristiques épidémiologiques du service hospitalier et les facteurs liés à l'hôte comme la gravité de la maladie, le site infectieux, la neutropénie, la coexistence d'une dysfonction rénale et la possibilité d'interactions médicamenteuses.

De plus, les principes généraux de la thérapeutique incluent l'ablation des cathéters intra-vasculaires, des dispositifs et implants quand cela est possible [204].

Chez les patients ayant une neutropénie, la plupart des experts recommandent d'utiliser un agent fongicide couvrant toutes les espèces de *Candida* (comme les polyènes ou les

échinocandines) plutôt que les agents fongostatiques (comme les azolés) qui ne couvrent pas toutes les espèces observées chez de tels patients [205].

L'immunothérapie pour les candidoses :

Malgré l'avènement de nouveaux médicaments antifongiques puissants, le pronostic des candidoses sévères, en particulier les candidémies, ne s'est pas amélioré ces dernières années [206].

Une partie de l'explication est que les patients atteints de candidoses invasives ont souvent des comorbidités sévères et potentiellement fatales , et donc même les très puissants médicaments antifongiques peuvent échouer.

Si l'on considère le taux de mortalité attribuable, ce qui est de l'ordre de 40% [207], la conclusion doit être qu'il ya place à l'amélioration.

Compte tenu de la connaissance des mécanismes de défense de l'hôte, il serait logique de suivre la fameuse citation de Mr Ralph Bonington Bloomfield dans la pièce de George Bernard « Le dilemme du médecin »: «Stimuler les phagocytes! ».

Ce type d'approche, en utilisant soit le G-CSF, IL-1, IL-18 ou de l'IFN γ , a été entrepris chez des animaux de laboratoire et a retrouvé une amélioration de la survie; chez l'homme, cependant, les essais cliniques sont rares.

Dans un essai randomisé chez des patients non neutropéniques avec candidémie, Kullberg et al. [208,209] ont montré que le G-CSF diminue significativement le temps de résolution des candidoses, et qu'il améliorerait la survie chez les patients traités par G-CSF qui ont atteint un nombre accru de neutrophiles .

Pour autant que nous savons, cette étude n'a jamais été répétée et G-CSF n'a pas encore trouvé sa place dans le traitement des candidoses invasives.

Conclusion

Malgré les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie des infections à *Candida*, de nombreuses questions restent ouvertes.

En pratique clinique, le diagnostic de certitude de candidoses systémiques reste difficile à établir, alors que le retard au traitement est un élément péjoratif bien établi.

Les avancées réalisées en matière du diagnostique, ainsi que dans la définition des situations dans lesquelles un traitement antifongique empirique doit être initié, devraient permettre de réduire la morbidité et la mortalité élevées qui restent liées aux candidoses invasives.

Le monitoring de la colonisation candidosique en réanimation, associé à un surcroît de la charge en soins et du coût, devrait être réservé à une population de malades bien ciblée et faire l'objet d'un protocole bien établi.

Aussi, un traitement préemptif pourrait être précocement institué lorsque devant la présence de facteurs de risque d'infection fongique, l'index de colonisation par *Candida* est $\geq 0,5$ (ou l'index de colonisation corrigé est $\geq 0,4$), ce d'autant que l'état clinique du patient ne s'améliore pas malgré un traitement antibactérien bien conduit.

En ce qui concerne la place du traitement prophylactique antifongique chez le patient à risque, il faut rester prudent en dehors des situations bien validées par des essais prospectifs et contrôlés. En effet, le bénéfice d'une telle approche doit être mis en balance par rapport à son coût et surtout en termes de risque de développement de résistances vis à vis des molécules actuellement disponibles.

Résumés

RESUME

Thèse n° 264 : La colonisation candidosique en réanimation : intérêt diagnostique et facteurs de risque - Etude prospective (Janvier – Mars 2012 : réanimation chirurgicale CHU Ibn Sina)

Mots clés : Candidoses systémiques, index de colonisation, facteurs de risque, délai de colonisation

Etudiant: RABI ANDALOUSSI Mohammed

Rapporteur : Pr Abderahim AZZOUZI

En raison des difficultés à porter un diagnostic définitif, un intérêt croissant a été porté sur la relation entre la colonisation des sites superficiels et la candidose invasive franche.

L'altération des mécanismes de défense en cas d'hospitalisation, de maladie résultant d'un déficit immunitaire, de procédures invasives est associée à une colonisation grandissante par *Candida*.

Objectifs : Analyse descriptive de la distribution des espèces et détermination des facteurs de risque de colonisation par *Candida* en réanimation.

Patients et méthodes : Étude prospective observationnelle réalisée dans le service de réanimation chirurgicale du CHU Ibn Sina durant une période de 3 mois (Janvier-Mars 2012). Tous les patients hospitalisés étaient prélevés par écouvillonnage d'au moins 5 sites périphériques permettant d'établir l'index de colonisation de Pittet à J0, à 48h, puis en bihebdomadaire jusqu'à positivité. Une hémoculture a été réalisée 3 jours successifs en cas de fièvre persistante sous antibiotiques.

Résultats : 70 patients ont été étudiés. Sur les 764 prélèvements réalisés, 77 sont revenus positifs soit 11%. Sur l'ensemble des souches isolées, *Candida Albicans* représentait (44,1%), suivi de *C.Glabrata*(15,6%), *C.Tropicalis* (3,8%), et enfin *C.Krusei* (2,6%).

12 séries d'hémocultures ont été réalisées dont 2 sont revenues positives, une à *C.Krusei* et l'autre à *C.Parapsilosis*.

26 patients étaient colonisés (IC>0). Le délai moyen de colonisation était de 16 jours (+/-4) avec une médiane de 8jours. En analyse univariée, les facteurs associés à la colonisation étaient la ventilation mécanique, l'antibiothérapie à large spectre, la présence de cathéter veineux central, de KT artériel, de sonde vésicale et de sonde gastrique ($p < 0,05$).

Conclusion : La présence des facteurs de risque des candidoses pourrait nous permettre de cibler les patients chez qui on devrait surveiller l'index de colonisation, qui a l'avantage de fournir une donnée quantifiée de la situation du patient par rapport à la colonisation, et qui peut constituer une sorte de système d'alarme pour une candidose invasive.

SUMMARY

Thesis n°264: Candida colonization in intensive care: interest diagnosis and risk factors -Prospective study (January-March 2012: surgical intensive care unit of teaching hospital Ibn Sina)

Keywords: Systemic candidiasis, colonization index, risk factors, surgical intensive care unit

Student: Mohammed RABI ANDALOUSSI

Director of thesis: Pr. Abderahim AZZOUZI

Because of the difficulties to bring a definitive diagnosis, a growing interest has been focused on the relationship between the colonization of surface sites and frank invasive candidiasis.

Impaired defense mechanisms in case of hospitalization, illness resulting from immune deficiency, invasive procedures is associated with increasing colonization by Candida.

Objectives: A descriptive analysis of the distribution of species and determination of risk factors for colonization by Candida in the ICU.

Patients and methods: prospective observational study conducted in surgical ICU in teaching hospital Ibn Sina during a period of three months (January-March 2012). All patients hospitalized were collected by swab at least 5 peripheral sites to establish the colonization index Pittet at D0 at H48, then biweekly until positivity. Blood culture was performed 3 consecutive days if persistent fever with antibiotics.

Results: 70 patients were studied. Of the 764 samples collected, 77 were positive income is 11%. Of all strains, *Candida albicans* accounted for (44.1%), followed by *C.Glabrata* (15.6%), *C.Tropicalis* (3.8%), and Finally *C.krusei* (2.6%).

12 sets of blood cultures have been performed with two returned positive one to *C. krusei* ,the other to *C.Parapsilosis*.

26 patients were colonized (IC> 0). The average time of colonization was 16 days (+ / -4) with a median of 8 days. In univariate analysis, factors associated with colonization were mechanical ventilation, broad-spectrum antibiotics, presence of central venous catheter, arterial catheter, urinary catheter and nasogastric tube (p <0.05).

Conclusion: The presence of risk factors for candidiasis may allow us to identify the patient who should monitor the colonization index, which has the advantage of providing quantified data of the patient's situation in relation to colonization and which may constitute a kind of alarm system for invasive candidiasis.

ملخص

العنوان: الاستعمار المبيضي في مصلحة الإنعاش: الفائدة في التشخيص و عوامل الخطورة (دراسة قبلية : يناير – مارس 2012 مصلحة الإنعاش الجراحي للمستشفى الجامعي ابن سينا)

الكاتب : ربيع أندلسي محمد

المشرف : الأستاذ عبد الرحيم عزوزي

الكلمات الأساسية: داء تعفن الدم بالمبيضات- مؤشر الاستعمار- عوامل الخطورة - الإنعاش الجراحي.

دوافع البحث: إن تعفنات المستشفيات الناتجة عن المبيضات في تصاعد متواصل عند مرضى وحدات العناية المركزة و تعد مصدر أساسي للمراضة و الوفيات.

بسبب صعوبة التشخيص المؤكد, فقد ظهر اهتمام متزايد بشأن العلاقة الموجودة بين إستعمار المواقع السطحية و التعفنات المبيضية العميقة.

و تعد ضعف آليات الدفاع المواكبة للاستشفاء, لحالات المرض الناجمة عن نقص المناعة و كذلك للإجراءات الغازية مرتبطة بارتفاع الاستعمار المبيضي.

الأهداف : تحليل وصفي لتوزيع الأنواع و تحديد عوامل خطورة الاستعمار المبيضي في وحدة العناية المركزة.

المرضى و المناهج المعتمدة : دراسة وصفية قبلية أجريت في مصلحة الإنعاش الجراحي بالمستشفى الجامعي ابن سينا لمدة ثلاثة أشهر (يناير - مارس 2012). تم أخذ على الأقل خمس عينات من المواقع الهامشية لجميع المرضى الراقدين بالمصلحة من أجل حساب مؤشر الاستعمار في اليوم الأول لدخول المريض. في س 48, ثم مرتين كل أسبوع حتى الحصول على الإيجابية. تمت عملية زرع الدم لمدة ثلاث أيام متتالية في الحالات المصحوبة بارتفاع الحرارة رغم استعمال المضادات الحيوية.

النتائج : شملت الدراسة 70 مريضاً. معدل العمر كان هو 54,8 سنة $\pm 17,7$ أما نسبة الجنس ذكر/ أنثى = 1,7 .

من بين 764 عينة التي تم جمعها , كانت هناك 77 إيجابية أي ما يعادل 11%.

بعد تحديد السلالات المعزولة تبين أن *Candida Albicans*, تشكل 44,1%, تليها *C. Glabrata* 15,6% متنوعة ب *C. Tropicalis* 3,8% وأخيراً *C. Krusei* 2,6%.

أجريت 12 سلسلة من عملية زرع الدم حيث كانت اثنان منهن إيجابية, الأولى أبرزت وجود *C. Krusei* و الثانية *C. Parapsilosis*

26 من مرضانا كانوا مستعمرين. و كان معدل وقت الاستعمار هو 16 يوماً ± 4 مع وسيطة 8 أيام. في التحليل الأحادي كانت العوامل المرتبطة بالاستعمار هي كالتالي : التهوية الميكانيكية , المضادات الحيوية واسعة الطيف , القسطرة الوريدية المركزية , القسطرة الشريانية , المسبار البولي و الأنبوب المعدي. ($p < 0.05$)

الخاتمة : إن رصد عوامل الخطر لداء المبيضات قد تمكننا من التعرف على المرضى الذين ينبغي أن نراقب عندهم مؤشر الاستعمار و الذي يوفر بيانات كمية لوضع المريض فيما يتعلق بالاستعمار المبيضي مما قد يشكل نظام إنذار لداء المبيضات العميقة.

Bibliographie

- 1- Lamagni TL, Evans BG, Shigematsu M, Johnson EM. Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990–1999). *Epidemiol Infect* 2001; 126: 397–414.
- 2- Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309–17.
- 3- Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Fungal Infection Network of Switzerland. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991–2000. *Clin Infect Dis* 2004; 38:311–20.
- 4- Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1172–7.
- 5- Charles PE, Doise JM, Quenot JP, Aube H, Dalle F, Chavanet P, et al. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* 2003; 29: 2162–9.
- 6- Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, Martí'nez-González J, León- Regidor MA, Iba'ñez-Luci'a P, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med* 1997; 23: 23–30.
- 7- Leleu G, Aegerter P, Guidet B. Systemic candidiasis in intensive care units: a multicenter, matched-cohort study. *J Crit Care* 2002; 17: 168–75.
- 8- Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Barcelona Candidemia Project Study Group. Epidemiology and predictors of mortality in cases of *Candida* bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 1829–35.
- 9- Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 613–8.
- 10- Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 634–43.
- 11- Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ng KP, Colombo A, et al. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: A global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 842–9.
- 12- Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20: 133–63.
- 13- Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Nagy E, Dobiasova S, et al. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008; 46:515–21.
- 14- Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Meis JF, Gould IM, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: An 8. 5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2007; 45:1735–45.

- 15- Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997;24:1122–8.
- 16- Bassetti M, Righi E, Costa A, Fasce R, Molinari MP, Rosso R, et al. Epidemiological trends in nosocomial candidemia in intensive care. *BMC Infect Dis* 2006; 6:21.
- 17- Hope W, Morton A, Eisen DP. Increase in prevalence of nosocomial non- *Candida albicans* candidaemia and the association of *Candida krusei* with fluconazole use. *J Hosp Infect* 2002; 50:56–65.
- 18- Spellberg BJ, Filler SG, Edwards Jr JE. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006;42:244–51.
- 19- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356:2472–82.
- 20- Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 45:883–93.
- 21- Costa-de-Oliveira S, Pina-Vaz C, Mendonca D, Goncalves Rodrigues A. A first Portuguese epidemiological survey of fungaemia in a university hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27:365–74.
- 22- Morgan J, Meltzer MI, Plikaytis BD, Sofair AN, Huie-White S, Wilcox S, et al. Excess mortality, hospital stay, and cost due to candidemia: A case control study using data from population-based candidemia surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005; 26:540–7.
- 23- Hobson RP. The global epidemiology of invasive *Candida* infections—is the tide turning? *J Hosp Infect* 2003; 55:159–68 quiz 233.
- 24- Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 7-14.
- 25- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definition 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. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1813–21.
- 26- Pittet D, Anaissie E, Solomkin JS. When to start antifungal therapy in the non-neutropenic critically ill? In: Vincent JL, Ed. *Yearbook of Intensive Care and emergency Medicine*. Bruxelles: Springer; 1996. p. 567-77.
- 27- F. Taieb et al. Prise en charge des infections systémiques à *Candida* spp. ; *La Revue de médecine interne* 2011 ; 32 : 173–180
- 28- Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, Sader HS, Hollis RJ, Messer SA. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in the United States, Canada, and South America for the SENTRY Program. The SENTRY Participant Group. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 1886-9.
- 29- Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumberg HM, Saiman L, Patterson J, Rinaldi M, et al. National epidemiology of mycoses survey (NEMIS) : variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 253-8.

- 30- Voss A, le Noble JLML, Lunel FMV, Foudraine NA, Meis JFGM. Candidemia in intensive care unit patients : risk factors for mortality. *Infection* 1997; 25: 8-11.
- 31- Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC, Hollis RJ, et al. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol* 2001;39:3254-9.
- 32- Richet H, Roux P, Des Champs C, Esnault Y, Andremont A, and the French Candidemia Study Group. Candidemia in French hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:405-12.
- 33- Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States Hospitals: a three-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 239-44.
- 34- Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas- Chanoine MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *JAMA* 1995; 274: 639-44.
- 35- Velasco E, Thuler LC, Martins CA, Dias LM, Goncalves VM. Nosocomial infections in an oncology intensive care unit. *Am J Infect Control* 1997; 25: 458-62.
- 36- Petri MG, Konig J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med* 1997; 23: 317-25.
- 37- Wenzel RP, Gennings C. Bloodstream infections due to *Candida* species in the intensive care unit: identifying especially high-risk patients to determine prevention strategies. *Clin Infect Dis* 2005; 41:S389-93.
- 38- R. Gauzit. Épidémiologie et facteurs de risque des candidoses systémiques en réanimation .*Ann Fr Anesth Réanim* 2001; 20: 394-9.
- 39- Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, Edwards JE, Patterson JE, Pfaller MA, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 33:177-86.
- 40- Bretagne S. Diagnostic des infections fongiques profondes. Recherche d'antigènes et d'anticorps, détection d'ADN. Définitions et avancées récentes. In: Lortholary EO, editor. *Les mycoses*. Paris: ESME; 2003. p. 13-31.
- 41- Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2002; **15**:465-84.
- 42- Bretagne S. Molecular diagnostics in clinical parasitology and mycology: limits of the current polymerase chain reaction (PCR) assays and interest of the real-time PCR assays. *Clin Microbiol Infect* 2003; **9**:505-11.
- 43- Chen SC, Halliday CL, Meyer W. A review of nucleic acidbased diagnostic tests for systemic mycoses with an emphasis on polymerase chain reaction-based assays. *Med Mycol* 2002;**40**:333-57
- 44- M. Develoux, S. Bretagne. Candidoses et levures diverses. *EMC-Maladies Infectieuses* 2005 ; 2:119-139.
- 45- Fricker-Hidalgo H, Orensa S, Lebeau B, Pelloux H, Brenier- Pinchart MP, Ambroise-Thomas P, et al. Evaluation of *Candida* ID, a new chromogenic medium for fungal isolation and preliminary identification of some yeast species. *J Clin Microbiol* 2001; **39**:1647-9.

- 46- Yucesoy M, Marol S. Performance of CHROMAGAR *candida* and BIGGY agar for identification of yeast species. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2003; **2**:8.
- 47- Botterel F, Desterke C, Costa C, Bretagne S. Analysis of microsatellite markers of *Candida albicans* used for rapid typing. *J Clin Microbiol* 2001; **39**:4076–81.
- 48- Bournoux ME, Morand S, d'Enfert C. Usefulness of multilocus sequence typing for characterization of clinical isolates of *Candida albicans*. *J Clin Microbiol* 2002; **40**:1290–7.
- 49- Stephan F, Bah MS, Desterke C, Rezaiguia-Delclaux S, Foulet F, Duvaldestin P, et al. Molecular diversity and routes of colonization of *Candida albicans* in a surgical intensive care unit, as studied using microsatellite markers. *Clin Infect Dis* 2002; **35**:1477–83.
- 50- Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2000; **30**:662–78.
- 51- Pfaller MA, Diekema DJ. Role of sentinel surveillance of candidemia: trends in species distribution and antifungal susceptibility. *J Clin Microbiol* 2002; **40**:3551–7.
- 52- Montagna MT, Caggiano G, Borghi E, Morace G. The role of the laboratory in the diagnosis of invasive candidiasis. *Drugs* 2009; 69 Suppl: 59-63.
- 53- Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sa M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009; 35: 55-62.
- 54- Yeo SF, Huie S, Sofair AN, Campbell S, Durante A, Wong B. Measurement of serum D-arabinitol/creatinine ratios for initial diagnosis and for predicting outcome in an unselected, population-based sample of patients with *Candida* fungemia. *J Clin Microbiol* 2006; **44**: 3894-9.
- 55- Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, Bonnin A, Caillot D, Camus D, et al. Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol* 2002;**51**:433–42.
- 56- Rangel-Frausto MS, Houston AK, Bale MJ, Fu C, Wenzel RP. An experimental model for study of *Candida* survival and transmission in human volunteers. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; **13**: 590-5.
- 57- Yeo SF, Wong B. Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2002; **15**: 465-84.
- 58- Prella M, Bille J, Pugnale M, et al. Early diagnosis of invasive candidiasis with mannan antigenemia and antimannan antibodies. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2005; **51** : 95-101.
- 59- Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care units: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med* 2009; **37**:1612–8.
- 60- Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006; **27**:359–66.

- 61- Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. Clin Infect Dis 2003; 37:634–43.
- 62- Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, Barcelona Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol 2005; 43:1829–35.
- 63- Hachem RY, Kontoyannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Reitzel R, Raad I. Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1,3) beta-D-glucan in diagnosis of invasive fungal infections: low sensitivity for Aspergillus fumigatus infection in hematologic malignancy patients. J Clin Microbiol 2009; 47:129–33.
- 64- Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of Candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:3640–5.
- 65- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Serody J, Edwards JE, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. Clin Infect Dis 1995;21:994–6.
- 66- Rodriguez D, Park BJ, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Mensa J, et al. Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia. Clin Microbiol Inf 2007; 13:788–93.
- 67- Lilic D, Haynes KC. In: Brown GD, Netea MG, editors. Immunology of fungal infections. Dordrecht: Springer; 2007. p. 359–80.
- 68- Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis 2003; 3: 685-702.
- 69- J.W.M. van der Meer et al. Severe *Candida* spp. infections: new insights into natural immunity International Journal of Antimicrobial Agents (2010) 36S: S58–S62.
- 70- Sobel JD. Vulvovaginal candidosis. Lancet 2007; 269 :1962–71.
- 71- Dennerstein GJ, Ellis DH. Oestrogen, glycogen and vaginal candidiasis. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2001; 41: 326–8.
- 72- VossA, Hollis RJ, Pfaller MA, Wenzel RP, Doebbeling BN. Investigation on the sequence of colonization and candidemia in non-neutropenic patients. J Clin Microbiol 1994; 32: 975-80.
- 73- Solomkin JS, Flohr AB, Quie PG, Simmons RL. The role of *Candida* in intraperitoneal infections Surgery 1980; 88: 524-30.
- 74- Martino P, Girmenia C. Are we making progress in antifungal therapy? Curr Opin Oncol 1997; 9: 153-7.
- 75- Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 1994; 220: 751-8.
- 76- Janeway Jr CA, Medzhitov R. Innate immune recognition. Annu Rev Immunol 2001;20:197–216.
- 77- Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. Cell 2010; 140: 805–20.
- 78- Netea MG, Brown GD, Kullberg BJ, Gow NA. An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system. Nat Rev Microbiol 2008; 6: 67–78.

- 79- Ferwerda B, Ferwerda G, Plantinga TS, Willment JA, van Sriel AB, Venselaar H, et al. Human dectin-1 deficiency and mucocutaneous fungal infections. *N Engl J Med* 2009; 361: 1760–7.
- 80- Plantinga TS, van der Velden WJ, Ferwerda B, van Sriel AB, Adema G, Feuth T, et al. Early stop polymorphism in human DECTIN-1 is associated with increased candida colonization in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 724–32.
- 81- Glocker EO, Hennigs A, Nabavi M, Schäffer AA, Woellner C, Salzer U, et al. A homozygous CARD9 mutation in a family with susceptibility to fungal infections. *N Engl J Med* 2009; 361: 1727–35.
- 82- Van de Veerdonk FL, Marijnissen RJ, Kullberg BJ, Koenen HJ, Cheng SC, Joosten I, et al. The macrophage mannose receptor induces IL-17 in response to *Candida albicans*. *Cell Host Microbe* 2009; 5: 329–40.
- 83- Hashimoto M, Hirota K, Yoshitomi H, Maeda S, Teradaira S, Akizuki S, et al. Complement drives Th17 cell differentiation and triggers autoimmune arthritis. *J Exp Med* 2010; 207: 1135–43.
- 84- O'Brien RL, Roark CL, Born WK. IL-17-producing gamma-delta T cells. *Eur J Immunol* 2009; 39: 662–6.
- 85- Kao CY, Chen Y, Thai P, Wachi S, Huang F, Kim C, et al. IL-17 markedly up regulates beta-defensin-2 expression in human airway epithelium via JAK and NF-kappa B signaling pathways. *J Immunol* 2004; 173: 3482–91.
- 86- Guaní-Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO, Terán LM. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. *Clin Immunol* 2010; 135: 1–11.
- 87- Nath DS, Kandaswamy R, Gruessner R, Sutherland DE, Dunn DL, Humar A. Fungal infections in transplant recipients receiving alemtuzumab. *Transplant Proc* 2005; 37: 934–6.
- 88- Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, Freeman AF, Hill BJ, Elias KM, et al. Impaired T(H)17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 2008; 452: 773.
- 89- Van de Veerdonk FL, Marijnissen R, Joosten LA, Kullberg BJ, Drenth JP, Netea MG, et al. Milder clinical hyper-immunoglobulin E syndrome phenotype is associated with partial interleukin-17 deficiency. *Clin Exp Immunol* 2009; 159: 57–64.
- 90- Onishi RM, Gaffen SL. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology* 2010; 129: 311–21.
- 91- Latz E. The inflammasomes: mechanisms of activation and function. *Curr Opin Immunol* 2010; 22: 28–33.
- 92- Netea MG, Nold-Petry CA, Nold MF, Joosten LA, Opitz B, van der Meer JH, et al. Differential requirement for the activation of the inflammasome for processing and release of IL-1 β in monocytes and macrophages. *Blood* 2009; 113:2324–35.
- 93- Segal BH, Bow EJ, Menichetti F. Fungal infections in non-transplant patients with hematologic malignancies. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16:935–64.
- 94- Davis SD, Schaller J, Wedgwood RJ. Job's Syndrome. Recurrent, "cold", staphylococcal abscesses. *Lancet* 1966;1:1013–5.
- 95- Van der Meer JWM, Kullberg BJ. Defects in host defense mechanisms. In: Rubin RH, Young LS, editors. *Clinical approach to infections in the compromised host*. 4th ed. New York: Plenum Press; 2003.

- 96- Pitzalis C, Pipitone N, Perretti M. Regulation of leukocyte–endothelial interactions by glucocorticoids. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 966:108–18.
- 97- Momcilović M, Miljković Z, Popadić D, Marković M, Savić E, Ramić Z, et al. Methylprednisolone inhibits interleukin-17 and interferon-gamma expression by both naive and primed T cells. *BMC Immunol* 2008; 9:47.
- 98- Holland SM. Chronic granulomatous disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010;38:3–10.
- 99- Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009; 35:55–62.
- 100- Ramage G, Mowat E, Jones B, Williams C, Lopez-Ribot J. Our current understanding of fungal biofilms. *Crit Rev Microbiol* 2009; 35:340–55.
- 101- Blankenship JR, Mitchell AP. How to build a biofilm: a fungal perspective. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9:588–94.
- 102- Kuwahara T, Shimono K, Kaneda S, Tamura T, Ichihara M, Nakashima Y. Growth of microorganisms in total parenteral nutrition solutions containing lipid. *Int J Med Sci* 2010; 7:101–9.
- 103- Lin MY, Carmeli Y, Zumsteg J, et al. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia: a case-control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49: 4555e4560.
- 104- Charlier C, Hart E, Lefort A, et al. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years? *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:384e410.
- 105- L.N. Miranda et al, *Candida* colonisation as a source for candidaemia. *Journal of Hospital Infection* (2009) 72, 9-16
- 106- Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994 ; 220 : 751-758
- 107- Richet HM, Andremon A, Tancrede C, Pico JL, Jarvis WR. Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. *Rev Infect Dis* 1991 ; 13 : 211-215
- 108- Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 2349-2353
- 109- Martino P, Girmenia C, Venditti M, Micozzi A, Santilli S, Burgio VL et al. *Candida* colonization and systemic infection in neutropenic patients. A retrospective study. *Cancer* 1989 ; 64 : 2030-2034
- 110- Pappu-Katikaneni LD, Rao KP, Banister E. Gastrointestinal colonization with yeast species and *Candida* septicemia in very low birth weight infants. *Mycoses* 1990 ; 33 : 20-23
- 111- Richet HM, Andremon A, Tancrede C, Pico JL, Jarvis WR. Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. *Rev Infect Dis* 1991 ; 13 : 211-215
- 112- Slotman GJ, Shapiro E, Moffa SM. Fungal sepsis: multisite colonization versus fungemia. *Am Surg* 1994;60: 107-113
- 113- Pittet D, Monod M, Filthuth I, Frenk E, Suter PM, Auckenthaler R. Contour-clamped homogeneous electric field gel electrophoresis as a powerful epidemiologic tool in yeast infections. *Am J Med* 1991 ; 91 suppl) : 256S-263S

- 114- Voss A, Hollis RJ, Pfaller MA, Wenzel RP, Doebbeling BN. Investigation of the sequence of colonization and candidemia in non-neutropenic patients. *J Clin Microbiol* 1994 ; 32 : 975-980
- 115- Solomkin JS, Flohr AB, Simmons RL. Indications for therapy for fungemia in postoperative patients. *Arch Surg* 1982 ; 117 : 1272-1275
- 116- Rantala A, Niinikoski J, Lehtonen OP. Early Candida isolations in febrile patients after abdominal surgery. *Scand J Infect Dis* 1993 ; 25 : 479-485
- 117- **Calandra T, Bille J, Schneider R, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of Candida isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 1989 ; 2 : 1437-1440**
- 118- Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G et al. Fluconazole prophylaxis prevents intraabdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 1066-1072
- 119- Pappu-Katikaneni LD, Rao KP, Banister E. Gastrointestinal colonization with yeast species and Candida septicemia in very low birth weight infants. *Mycoses* 1990 ; 33 : 20-23
- 120- Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwits S, Strom BL. Risk factors for nosocomial candidemia: a case-control study in adults without leukemia. *Am J Med* 1989 ; 87 : 614-620
- 121- Pittet D, Monod M, Filthuth I, Frenk E, Suter PM, Auckenthaler R. Contour-clamped homogeneous electric field gel electrophoresis as a powerful epidemiologic tool in yeast infections. *Am J Med* 1991 ; 91 suppl) : 256S-263S
- 122- Reagan DR, Pfaller MA, Hollis RJ, Wenzel RP. Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe. *J Clin Microbiol* 1990 ; 28 : 2733-2738
- 123- Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 2349-2353
- 124- S.Massou et al. Les candidoses systémiques en réanimation médicale : analyse des facteurs de risque et intérêt de l'index de colonisation. *Pathologie Biologie xxx* (2012) xxx-xxx, article in press.
- 125- G.Caggiano et al. Candida Colonization Index in Patients Admitted to an ICU. *Int. J. Mol. Sci.* 2011, 12, 7038-7047;
- 126- D.Mendiratta et al. Candida colonization in preterm babies admitted to neonatal ICU in the rural setting. *Indian Journal of Medical Microbiology* (2006) 24(4): 263-7
- 127- Singh.K et al. Yeast colonization and fungemia in preterm neonates in tertiary care centre. *Indian J Med Res* 1999, 110: 169-173.
- 128- Pfaller MA, Jones RN, Messer SA, Edmond MB, Wenzel RP. National surveillance of nosocomial infection due to *Candida albicans*: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;31:327-32.
- 129- Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC. Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992; 15 : 414-421
- 130- Pappu-Katikaneni LD, Rao KP, Banister E. Gastrointestinal colonization with yeast species and Candida septicemia in very low birth weight infants. *Mycoses* 1990 ; 33 : 20-23

- 131- Kennedy MJ, Volz PA. Effect of various antibiotics on gastrointestinal colonization and dissemination by *Candida albicans*. *Sabouraudia* 1985 ; 23 : 265-273
- 132- Samonis G, Anaissie EJ, Bodey GP. Effects of broadspectrum antimicrobial agents on yeast colonization of the gastrointestinal tracts of mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1990 ; 34 : 2420-2422
- 133- Samonis G, Gikas A, Anaissie EJ, Vrenzos G, Maraki S, Tselentis Y et al. Prospective evaluation of effects of broadspectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1993 ; 37 : 51-53
- 134- Samonis G, Galanakis E, Ntaoukakis M, Sarchianaki E, Spathopoulou T, Dimopoulou D, Kofteridis DP, Maraki S. Effects of carbapenems and their combination with amikacin on murine gut colonisation by *Candida albicans*. *Mycoses*. 2012 Jun 8. doi: 10.1111/j.1439-0507. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22680984
- 135- O Ekenna, R J Sherertz and al. Factors affecting colonization and dissemination of *Candida albicans* from the gastrointestinal tract of mice. *Infect. Immun.* July 1987 vol. 55 no. 7 1558-1563
- 136- N.Goyal Kumar et al. Fungal colonisation in burn wounds: An Indian scenario. *Indian J Surg* (January–February 2010) 72:49–52
- 137- Garbino J, Pittet D. *Candida* infections in the ICU. *Clin Int Care* 1997 ; 8 : 187-200
- 138- Pittet D. *Candida* infections in critically ill patients. In : Vincent JL ed. *Yearbook in intensive care and emergency medicine*. Berlin : Springer-Verlag, 1994 : 617-627
- 139- Pittet D, Monod M. Infections à *Candida* acquises en réanimation. In : *L'infection acquise en réanimation*. Paris : Société de réanimation de langue française, 1995 : 183-196
- 140- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Van Der Horst CM, Edwards JE et al. For the candidemia study group and the national institute of allergy and infectious diseases mycoses study group. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *NEngl JMed* 1994 ; 331 : 1325-1330
- 141- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;49:1-45.
- 142- Bach A. Relevance of culturing *Candida* species from intravascular catheters. *J Clin Microbiol* 1995;33:3080.
- 143- Khatib R, Clark JA, Briski LE, Wilson FM. Relevance of culturing *Candida* species from intravascular catheters. *J Clin Microbiol* 1995;33:1635–7.
- 144- Park KH, Kim SH, Song EH, Jang EY, Lee EJ, Chong YP, et al. Development of bacteraemia or fungaemia after removal of colonized central venous catheters in patients with negative concomitant blood cultures. *Clin Microbiol Infect* 2010;16: 742–6.
- 145- Pérez-Parra A, Muñoz P, Guinea J, Martín-Rabadán P, Guembe M, Bouza E. Is *Candida* colonization of central vascular catheters in non-candidemic, non-neutropenic patients an indication for antifungals? *Intensive Care Med* 2009;35:707–12
- 146- Klempp-Selb, B.; Rimek, D.; Kappe, R. Karyotyping of *Candida albicans* and *Candida glabrata* from patients with *Candida* sepsis. *Mycoses* **2000**, 43, 159–163.

- 147- Garbino, J.; Lew, D.P.; Romand, J.A.; Hugonnet, S.; Auckenthaler, R.; Pittet, D. Prevention of severe *Candida* infections in non-neutropenic, high-risk, critically ill patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in SDD-treated patients. *Intensive Care Med.* **2002**, *28*, 1708–1717.
- 148- Welbel SF, Mcneil MM, Kuykendall RJ, et al. *Candida parapsilosis* bloodstream infections in neonatal intensive care unit patients: epidemiologic and laboratory confirmation of a common source outbreak. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:998e1002.
- 149- Clark TA, Slavinski SA, Morgan J, et al. Epidemiologic and molecular characterization of an outbreak of *Candida parapsilosis* bloodstream infections in a community hospital. *J Clin Microbiol* 2004;42:4468e4472.
- 150- Van Asbeck EC, Huang YC, Markham AN, Clemons KV, Stevens DA. *Candida parapsilosis* fungemia in neonates: genotyping results suggest healthcare workers' hands as source, and review of published studies. *Mycopathologia* 2007;164:287e293.
- 151- Diekema DJ, Messer SA, Hollis RJ, Wenzel RP, Pfaller MA. An outbreak of *Candida parapsilosis* prosthetic valve endocarditis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1997;29:147e153.
- 152- Weems JJ, Chamberland ME, Ward J, Willy M, Padhye AA, Solomon SL. *Candida parapsilosis* fungemia associated with parenteral nutrition and contaminated blood pressure transducers. *J Clin Microbiol* 1987;25:1029e1032.
- 153- El-Mohandes AE, Johnson-Robbins L, Keiser JF, Simmens SJ, Aure MV. Incidence of *Candida parapsilosis* colonization in an intensive care nursery population and its association with invasive fungal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13 520e524.
- 154- Levin AS, Costa SF, Mussi NS, et al. *Candida parapsilosis* fungemia associated with implantable and semi-implantable central venous catheters and the hands of healthcare workers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998;30: 243e249.
- 155- Mellado E, Cuenca-Estrella M, Regadera J, González M, Diaz- Guerra TM, Rodríguez-Tudela JL. Sustained gastrointestinal colonization and systemic dissemination by *Candida albicans*, *Candida tropicalis* and *Candida parapsilosis* in adult mice. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2000;38:21e28.
- 156- Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 2001;33:1959e1967.
- 157- Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA, et al. The association between anatomic site of *Candida* colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006;56:459e460.
- 158- Reagan DR, Pfaller MA, Hollis RJ, Wenzel RP. Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe. *J Clin Microbiol* 1990;28:2733e2738.
- 159- Klempp-Selb B, Rimek D, Kappe R. Karyotyping of *Candida albicans* and *Candida glabrata* from patients with *Candida* species. *Mycoses* 2000;43:159e163.
- 160- Eloy O, Marque S, Mourvilliers B, Pina P, Allouch PY, Pangon B, et al. Contribution of the Pittet's index, antigen assay, IgM, and total antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis in intensive care unit. *J Mycol Med* 2006; 16:113–8.
- 161- Tumbarello et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1->3)-beta-D-glucan assay, *Candida* score, and colonization index *Critical Care* 2011, 15:R249
- 162- Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220:751-8.

- 163- Petri MG, Konig J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, Dennhart R, Schafer H, Meyer N, Kalmar P, Thulig P, Muller J, Lode H. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med* 1997; 23:317-25.
- 164- Daren K. et al. The clinical significance of *Candida* colonization of respiratory tract secretions in critically ill patients. *Journal of Critical Care* (2008) 23, 11–17
- 165- Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 685-702.
- 166- Segal BH, Almyroutdis NG, Battiwalla M, et al. Prevention and early treatment of invasive fungal infection in patients with cancer and neutropenia and in stem cell transplant recipients in the era of newer broad spectrum antifungal agents and diagnostic adjuncts. *Clin Infect Dis* 2007 ; 44 : 402-9.
- 167- Garbino J, Lew DP, Romand JA, et al. Prevention of severe *Candida* infections in non-neutropenic, high risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1708-17.
- 168- El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 583-90.
- 169- Rello J, Esandi ME, Diaz E, et al. The role of *Candida* sp isolated from bronchoscopic samples in non-neutropenic patients. *Chest* 1998; 114: 146-9.
- 170- Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent Candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001 ; 233 : 542-8.
- 171- Eggimann P, Francioli P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999 ; 27 : 1066-72.
- 172- Calandra T, Bille J, Schneider R, et al. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* 1989 ; ii : 1437-40.
- 173- Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg* 2002; 137:1341-6 ; discussion 1347.
- 174- Montravers P, Dupont H, Gauzit R, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med* 2006; 34: 646-52.
- 175- Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, et al. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 628-38.
- 176- Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. The ARDS Network. *Jama* 2000; 283:1995-2002
- 177- Jacobs S, Price Evans DA, Tariq M, et al. Fluconazole improves survival in septic shock: a randomized double-blind prospective study. *Crit Care Med* 2003; 31: 1938-46.

- 178- He YM, Lv XS, Ai ZL, et al. Prevention and therapy of fungal infection in severe acute pancreatitis: a prospective clinical study. *World J Gastroenterol* 2003; 9: 2619-21.
- 179- Parizkova S, Cerny V, Dostal P, et al. The effect of prophylactic fluconazole administration on fungal infection in critically ill patients. *Anest Neodk Pece* 2000; 11: 271-5.
- 180- Sandven P, Qvist H, Skovlund E, et al. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 2002; 30: 541-7.
- 181- Savino JA, Agarwal N, Wry P, et al. Routine prophylactic antifungal agents (clotrimazole, ketoconazole, and nystatin) in nontransplant/nonburned critically ill surgical and trauma patients. *J Trauma* 1994; 36: 20-5 ; discussion 25-6.
- 182- Ables A, Blumer N, Valainis G, et al. Fluconazole prophylaxis of severe *Candida* infection in trauma and post-surgical patients. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Infect Dis Clin Pract* 2000; 9 : 169-75.
- 183- Slotman GJ, Burchard KW. Ketoconazole prevents *Candida* sepsis in critically ill surgical patients. *Arch Surg* 1987; 122: 147-51.
- 184- Yu M, Tomasa G. A double-blind, prospective, randomized trial of ketoconazole, a thromboxane synthetase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1993; 21: 1635-42.
- 185- Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 2004 ; 32 : 2443-9.
- 186- Willinger B. Laboratory diagnosis and therapy of invasive fungal infections. *Curr Drug Targets* 2006; 7:513–22.
- 187- Bates DW, Su L, Yu DT, Chertow GM, Seger DL, Gomes DR, et al. Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin B therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:686–93.
- 188- Anaissie EJ, Uzun C, Singer GP. Amphotericin B lipid complex versus amphotericin B for treatment of hematogenous and invasive candidiasis: a prospective, randomized, multicentre trial. 35th Interscience Conference on Antimicrobials Agents and Chemotherapy; Chicago, IL, USA; September 1995:21 [Abstract LM].
- 189- Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase 3 randomised double-blind trial. *Lancet* 2007; 369:1519–27.
- 190- Lanternier F, Lortholary O. Liposomal amphotericin B: what is its role in 2008? *Clin Microbiol Infect* 2008;14(Suppl. 4):71–83.
- 191- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503–35.
- 192- Charlier C, Hart E, Lefort A, Ribaud P, Dromer F, Denning DW, et al. Fluconazole for the management of invasive candidiasis: where do we stand after 15 years? *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:384–410.
- 193- Johnson LB, Kauffman CA. Voriconazole: a new Triazole antifungal Agent. *Clin Infect Dis* 2003;36:630–7.
- 194- Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2005; 366:1435–42.

- 195- Lortholary O, Dannaoui E, Raoux D, Hoinard D, Datry A, Paugam A, et al. In vitro susceptibility to posaconazole of 1903 yeast isolates recovered in France (2003–2006) and tested by the EUCAST method. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:3378–80.
- 196- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparaison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347:2020–9.
- 197- Marr KA, White TC, van Burik JA, Bowden RA. Development of fluconazole resistance in *Candida albicans* causing disseminated infection in a patient undergoing marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 1997;25:908–10.
- 198- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med* 1994; 331:1325–30.
- 199- Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smaill F, Fong I, et al. Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:337–45.
- 200- Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA. British Society for medical mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:230–40.
- 201- Anon. ECIL Guidelines for antifungal therapy in leukemia patients. *Eur J Cancer* 2008;44:2112–7.
- 202- Conférence de consensus sur la prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. <http://www.infectiologie.com/site/medias/ documents/ consensus/antifongiques-court-04.pdf>.
- 203- Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2007; 356:2472–82.
- 204- Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2002; 34:591–9.
- 205- Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* 2002; 34:7–14.
- 206- Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sá M, Johnson EM, et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment. *Intensive Care Med* 2009; 35:206–14.
- 207- Méan M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Crit Care* 2008; 12:204.
- 208- Kullberg BJ, Vandewoude K, Herbrecht R, Jacobs F, Aoun M, Kujath P. A double-blind, randomized, placebo-controlled Phase II study of filgrastim (recombinant granulocyte colony-stimulating factor) in combination with fluconazole for treatment of invasive candidemia in non-neutropenic patients. Abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, CA, 24–27 September 1998, p. 479.
- 209- Kullberg BJ, Oude Lashof A, Netea MG. Design of efficacy trials of cytokines in combination with antifungal drugs. *Clin Infect Dis* 2004; 39:S218–23.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
 - < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - < بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسما بشري في .
- والله على ما أقول شهيد .

الاستعمار المبيضي في مصلحة الإنعاش: الفائدة في التشخيص وعوامل الخطورة

(دراسة قبلية: يناير-مارس 2012 مصلحة الإنعاش الجراحي للمستشفى الجامعي ابن سينا)

أطروحة
قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: ربيع أنجلسي محمد

المزاد في 6 أكتوبر 1987 بالرباط

(طبيب داخلي بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا الرباط)

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية: داء تعفن الدم بالمبيضات - مؤشر الاستعمار - عوامل الخطورة .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس و مشرف

أعضاء



السيد: عبد الرحيم عزوزي
أستاذ في الإنعاش والتخدير
السيد: بدر الدين أليموني
أستاذ في علم الطفيليات
السيد: رشيد الموساوي
أستاذ في الإنعاش والتخدير
السيد: رضوان موتاج
أستاذ في علم الطفيليات
السيد: مصطفى عليلو
أستاذ في الإنعاش والتخدير