

ANNEE: 2011

THESE N°: 178

**INCIDENCE ET EPIDEMIOLOGIE DES CANDIDEMIES
DANS LES SERVICES DE REANIMATION DU CHU RABAT
(SEPTEMBRE 2010 - OCTOBRE 2011)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Aïcha BARGACH

Née le 12 Février 1987 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Incidence – Candidémie – Facteurs de risque – Résistance – Antifongiques.

JURY

Mr. A. SBIHI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. B. LMIMOUNI

Professeur de Parasitologie Mycologie

Mr. A. AZZOUZI

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. A. A. ZEGGWAGH

Professeur d'Anesthésie Réanimation

Mr. C. EL HAIMEUR

Professeur d'Anesthésie Réanimation

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
صَلَّى
الْحَقَّ

﴿سورة البقرة: من الآية: 31﴾



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

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

ADMINISTRATION :

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

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI 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. BENSOUA Mohamed Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

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

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

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

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 27. Pr. BENJELLOUNHalima
- 28. Pr. BENSAID Younes
- 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 30. Pr. IHRAI Hssain *
- 31. Pr. IRAQI Ghali
- 32. Pr. KZADRI Mohamed

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

Janvier, Février et Décembre 1987

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

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

Décembre 1988

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

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed
50. Pr. AOUNI Mohamed
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
53. Pr. CHAD Bouziane
54. Pr. CHKOFF Rachid
55. Pr. KHARBACH Aïcha
56. Pr. MANSOURI Fatima
57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
58. Pr. SEDRATI Omar*
59. Pr. TAZI Saoud Anas

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

81. Pr. AHALLAT Mohamed
82. Pr. BENOUDA Amina
83. Pr. BENSOUDA Adil
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
85. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
86. Pr. CHRAIBI Chafiq
87. Pr. DAOUDI Rajae
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed
90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
91. Pr. FELLAT Rokaya

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

92. Pr. GHAFIR Driss*
 93. Pr. JIDDANE Mohamed
 94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 95. Pr. TAGHY Ahmed
 96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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

Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed*
 125. Pr. ABDELHAK M'barek
 126. Pr. BELAIDI Halima
 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane
 128. Pr. BENTAHILA Abdelali
 129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 131. Pr. CHAMI Ilham
 132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 133. Pr. EL ABBADI Najia
 134. Pr. HANINE Ahmed*
 135. Pr. JALIL Abdelouahed
 136. Pr. LAKHDAR Amina

Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumatologie-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

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Neurochirurgie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique

137. Pr. MOUANE Nezha

Pédiatrie

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane
139. Pr. AMRAOUI Mohamed
140. Pr. BAIDADA Abdelaziz
141. Pr. BARGACH Samir
142. Pr. BEDDOUCHE Amocrane*
143. Pr. BENZAOUZ Mustapha
144. Pr. CHAARI Jilali*
145. Pr. DIMOU M'barek*
146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
147. Pr. EL MESNAOUI Abbes
148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
149. Pr. FERHATI Driss
150. Pr. HASSOUNI Fadil
Hygiène
151. Pr. HDA Abdelhamid*
152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
153. Pr. IBRAHIMY Wafaa
154. Pr. MANSOURI Aziz
155. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
156. Pr. RZIN Abdelkader*
157. Pr. SEFIANI Abdelaziz
158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

159. Pr. AMIL Touriya*
160. Pr. BELKACEM Rachid
161. Pr. BELMAHI Amin
162. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
163. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
164. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
165. Pr. GAOUZI Ahmed
166. Pr. MAHFOUDI M'barek*
167. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
168. Pr. MOHAMMADI Mohamed
169. Pr. MOULINE Soumaya
170. Pr. OUADGHIRI Mohamed
171. Pr. OUZEDDOUN Naima
172. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

173. Novembre 1997

174. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
175. Pr. BEN AMAR Abdesselem
176. Pr. BEN SLIMANE Lounis
177. Pr. BIROUK Nazha
178. Pr. BOULAICH Mohamed
179. Pr. CHAOUIR Souad*
180. Pr. DERRAZ Said
181. Pr. ERREIMI Naima
182. Pr. FELLAT Nadia
183. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
184. Pr. HAIMEUR Charki*
185. Pr. KANOUNI NAWAL
186. Pr. KOUTANI Abdellatif
187. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
188. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
189. Pr. NAZI M'barek*
190. Pr. OUAHABI Hamid*
191. Pr. SAFI Lahcen*
192. Pr. TAOUFIQ Jallal
193. 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

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

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

Novembre 1998

203. Pr. BENKIRANE Majid*
204. Pr. KHATOURI ALI*
205. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

206. Pr. ABID Ahmed*
207. Pr. AIT OUMAR Hassan
208. Pr. BENCHERIF My Zahid
209. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
210. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
211. Pr. CHAOUI Zineb

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie

212. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
213. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
214. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
215. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
216. Pr. EL OTMANY Azzedine	Chirurgie Générale
217. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
218. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
219. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
220. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
221. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
222. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
223. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
224. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

225. Pr. AIDI Saadia	Neurologie
226. Pr. AIT OURHROUI Mohamed	Dermatologie
227. Pr. AJANA Fatima Zohra	Gastro-Entérologie
228. Pr. BENAMR Said	Chirurgie Générale
229. Pr. BENCHEKROUN Nabih	Ophtalmologie
230. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
231. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	Anesthésie-Réanimation
232. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
233. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
234. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
235. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
236. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
237. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
238. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
239. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
240. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
241. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
242. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
243. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
244. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

245. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
246. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
247. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
249. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
250. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
251. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie

252. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
253. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
254. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
255. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
256. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
257. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
258. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
259. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
260. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
261. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
262. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
263. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
264. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
265. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
266. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
267. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
268. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
269. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
270. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
271. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
272. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
273. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
274. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
275. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
276. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
277. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
278. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
279. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
280. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
281. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
282. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
283. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
284. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
285. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
286. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
287. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
288. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
289. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
290. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie
<u>Décembre 2002</u>	
291. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
292. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
293. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie

294. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
295. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
296. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
297. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
298. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
299. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
300. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
301. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
302. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
303. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
304. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
305. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
306. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
307. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
308. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
309. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
310. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
311. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
312. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
313. Pr. IKEN Ali	Urologie
314. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
315. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
316. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
317. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
318. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
319. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
320. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
321. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
322. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
323. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
324. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
325. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
326. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
327. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
328. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
329. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
330. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
331. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

332. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
333. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
334. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
335. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
336. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
337. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
338. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
339. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
340. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
341. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
342. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
343. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
344. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
345. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
346. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
347. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
348. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
349. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
350. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
351. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
352. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
353. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
354. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
355. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
356. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
357. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
358. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

359. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
360. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
361. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
362. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
363. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
364. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
365. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
366. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
367. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
368. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
369. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
370. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie

371. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
372. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
373. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
375. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
376. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
377. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
378. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
379. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
380. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
381. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
382. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
383. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
384. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
385. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
386. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
387. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Saïd*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique

447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	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 Lhousain *	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	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie

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 *

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
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*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

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

*** *Enseignants Militaires***

Dédicaces

A Ma très chère Maman

Fadwa ZKIK

Ce travail est pour moi l'occasion de te témoigner ma gratitude et ma profonde tendresse pour l'amour avec lequel tu m'as éduquée. Tu m'as toujours encouragée dans tout ce que j'ai entrepris dans ma vie, me poussant à me surpasser. Tu as toujours été là pour moi, quand le moral n'y était pas. Tu es pour moi l'exemple de la patience et du sacrifice.

Merci d'avoir été une véritable épaule compatissante et la clé de ma réussite.

A Mon papa Bien aimé

Abderrazzak BARGACH

Je suis très heureuse de t'avoir pour modèle de rigueur et d'honnêteté. Je te remercie de tout ce que tu as fait pour moi durant ces 24 dernières années m'apprenant le sens des responsabilités et m'accordant en même temps l'initiative suffisante pour bâtir ma propre personnalité. J'espère qu'à travers cette thèse, tu seras fière de la personne que je suis devenue.

Je te dédie cette thèse avec tout le respect que je te dois.

Puisse Dieu le tout puissant te donner santé et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

*A mon admirable grande sœur
Yasmina BARGACH et son époux
Dr. Khalid GUELZIM*

Je vous dédie ce travail pour toutes les bonnes choses que vous m'avez apprises à travers vos expériences et vos vies. Je ne cesserais de vous remercier pour tous les conseils que vous m'avez donnés ces années durant ainsi que les merveilleux et inoubliables moments passés ensemble.

Que Dieu vous protège, vous assure bonne santé et heureuse et longue vie à vous et vos princesses Rania, Chadine et Lilya

*A mon admirable sœur
Nadia BARGACH et son époux Mohssine*

Ton aide, ta présence, ta tendresse chère sœur, ont été d'une grande importance dans ma vie. C'est un réconfort de t'avoir à mes cotés.

Je ne saurais exprimer l'attachement et l'amour que j'éprouve pour toi.

Merci d'avoir été là pour moi à chaque instant !

Que Dieu te protège, t'assure bonne santé et heureuse et longue vie à toi, ton mari et ta princesse Zayna.

*A mon adorable sœur
Meriem BARGACH*

Je te dédie ce travail pour tous les moments qu'on a partagés ensemble qui resteront gravés dans ma mémoire et dans mon cœur. Merci pour ta bonté, ta générosité et d'avoir été ma fidèle et tendre confidente.

*A mon très cher mari
Adil ASSAOUI*

Toi qui n'as jamais cessé de m'encourager, de me soutenir, de me conseiller, de me témoigner grand amour et affection. Tu trouveras à travers ce travail, l'expression de mon estime à ton égard.

*A mes beaux-parents
Abdelkader ASSAOUI et Hafida ACHOUR
A mon beau-frère
Amine ASSAOUI*

En témoignage de mes sentiments les plus sincères.

*A la mémoire de mes grands-parents paternels
Mina BALAFREJ et Mohamed BARGACH*

*Je regrette de ne vous avoir jamais connu.
Je vous dédie ce travail, en priant que Dieu puisse vous accueillir en sa sainte miséricorde.*

A la mémoire de mes grands-parents maternels

Fanida BENNANI et Ahmed ZKIK

*Que ce modeste travail de votre petite fille soit le témoignage de
l'amour que je vous porte et le remerciement pour
toute l'affection que vous m'avez donnée.*

*Grand père, je garderai toujours un souvenir de ton éloquence et ton
charisme qui m'ont toujours fascinés durant
mon enfance jusqu'à l'âge adulte.*

Que Dieu puisse vous accueillir en sa sainte miséricorde.

A mes amis

*A Hind BENNANI et Fayçal ABBAD pour les grands
moments partagés ensemble durant notre parcours en Médecine.*

*A mes adorables amies Sara DERDABI et Nouzha SADAK
pour votre présence incontestable.*

*A mon ami d'enfance Othmane MOULINE pour ta bonne
humeur irremplaçable.*

*A Nadia AZERGUI et Wassim MARMRI pour votre
dévouement et votre gentillesse sans retenue.*

*A mes amis de toujours Siham CHIADMI et Rizq TOUNSI
pour votre générosité et votre aide si précieuse.*

*Je n'oublie pas de remercier à travers ce modeste travail tous mes
professeurs qui m'ont formée et qui ont, à leur manière, contribué à
ce travail.*

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

*A tous ceux qui ont participé de près ou de loin à
l'élaboration de ce travail.*

Remerciements

A Notre Maître et Président de Jury de Thèse

Monsieur le Professeur Ahmed SBIHI

Professeur d'Anesthésie – Réanimation

Coordinateur du groupe de travail

sur les infections fongiques opportunistes

Je vous remercie de m'avoir ouvert les portes de votre service et d'avoir mis à la disposition de ce modeste travail, le personnel médical ainsi que le personnel soignant et aide soignant qui a été d'une précieuse aide dans l'élaboration de mon travail. Merci aussi d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Veillez trouver ici, l'expression sincère de notre respect et le témoignage de notre profonde considération.

A Notre Maître et Rapporteur de Thèse
Monsieur le Professeur Badre Eddine LMIMOUNI
Professeur de Parasitologie – Mycologie

Vous m'avez fait le grand honneur d'accepter de me diriger dans ce travail avec bienveillance et rigueur. Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma considération.

Je salue particulièrement votre capacité à écouter vos étudiants et les rassurer dans le doute.

Votre dynamisme, votre accessibilité, votre dévouement pour le travail et votre compétence ont suscité mon admiration.

Je garde un excellent souvenir de la qualité de l'enseignement que vous nous avez prodigué.

J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi en me guidant dans l'élaboration et la mise au point de ce travail.

Veillez trouver dans ce travail, très cher maître, le témoignage de ma profonde gratitude et l'expression de mes sentiments les plus respectueux

*A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur le Professeur Abderrahmane AZZOUI
Professeur d'Anesthésie – Réanimation*

*C'est pour moi un grand honneur que vous acceptiez de siéger
parmi mon honorable jury.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence
professionnelle seront pour moi un exemple dans l'exercice de ma
profession.*

*Je vous remercie d'avoir mis à notre disposition le personnel
médical ainsi que le personnel soignant et aide soignant qui ont
contribué de très près à l'élaboration de ce travail.*

*Permettez-moi de vous présenter dans ce travail, le témoignage
de mon grand respect.*

*A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur le Professeur Ali Amine ZEGGWAGH
Professeur d'Anesthésie – Réanimation*

C'est un grand honneur de m'avoir confié ce travail, je vous remercie d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse. Je suis particulièrement touchée par votre accueil bienveillant.

Grâce à votre présence ainsi que celle de votre équipe médicale et du personnel soignant et aide soignant, ce travail a été élaboré avec le plus grand professionnalisme.

J'espère avoir méritée votre confiance. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma vive gratitude et de mon profond respect et reconnaissance.

*A notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur le Professeur Charqi EL HAIMEUR
Professeur d'Anesthésie – Réanimation*

Je vous remercie pour la simplicité que vous avez témoignée en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse.

En acceptant de juger ce travail, vous m'accordez un très grand honneur.

Je vous remercie d'avoir mis à notre disposition toute l'équipe du personnel soignant et aide soignant du service de Réanimation de HMIMV pour l'élaboration de ce travail.

Veillez accepter l'expression de ma considération la plus distinguée.

Je tiens à dédier cette thèse à :

Mr. Mamoum FAROUDY, Professeur d'Anesthésie-Réanimation au service de Réanimation des urgences chirurgicales au CHU Ibn Sina.

Mr. Khaled ABIDI, Professeur agrégé d'Anesthésie-Réanimation au service de Réanimation médicale au CHU Ibn Sina.

Mr. Naoufel MADANI, Professeur d'Anesthésie-Réanimation au service de réanimation médicale au CHU Ibn Sina.

Mr. Rachid EL MOUSSAOUI, Professeur agrégé d'Anesthésie-Réanimation au service de réanimation chirurgicale au CHU Ibn Sina.

Mr A. KETTANI, Anesthésiste réanimateur au service de réanimation médicale au CHU Ibn Sina.

Ainsi qu'à tout le personnel médical, soignant et aide soignant des différents services qui ont participé à l'élaboration de cette thèse à savoir :

- *Service de réanimation médicale du CHU Ibn Sina Rabat.*
- *Service de réanimation chirurgicale du CHU Ibn Sina Rabat.*
- *Service de réanimation des urgences chirurgicales du CHU Ibn Sina Rabat.*
- *Service de réanimation médicale de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V.*
- *Service de réanimation chirurgicale de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V.*
- *Laboratoire de Parasitologie Mycologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V.*

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	2
II. OBJECTIFS	6
III. MATERIELS ET METHODES	8
III-1 Critères d'inclusion	8
III-2 Période, type et lieu de l'étude.....	8
III-3 Méthodologie de l'étude	8
III.3.1 Prélèvement des hémocultures et conditions de transports	8
III.3.2 Définition des cas	9
III.3.3 Collecte de données	9
III.3.4 Démarche diagnostique adoptée.....	9
III.3.5 Analyse des données.....	13
IV. RESULTATS :	18
V.DISCUSSION	36
V.1 Epidémiologie des candidémies en réanimation :	36
V.2 Pathogénie	40
V.2.1 Colonisation.....	41
V.2.2 Invasion tissulaire	42
V.2.3 Dissémination hémotogène.....	42
V.2.4 Variabilité phénotypique ou switching :	42
V.2.5 Dimorphisme ou filamentation	43
V.3 Facteurs de risque :	45
V.3.1 Facteurs de risque majeurs :.....	46
<i>V.3.1.1 Colonisation</i>	46
<i>V.3.1.2 Antibiothérapie</i>	46
<i>V.3.1.3 Candidurie</i>	47
<i>V.3.1.4 Chirurgie</i>	48

V.3.2 Facteurs de risque mineurs.....	49
<i>V.3.2.1 Ages extrêmes :</i>	49
<i>V.3.2.2 Accès vasculaires et dispositifs invasifs :</i>	50
<i>V.3.2.3 Sonde urinaire</i>	52
V.3.3 Autres facteurs de risque.....	52
V-4 Localisations secondaires des candidoses:	52
V.4.1 Candidose hépatosplénique (Candidose disséminée chronique):.....	53
V.4.2 Endophtalmie hématogène à Candida :.....	55
V.4.3 Endocardite à Candida :.....	56
V.4.4 Candidose génito-urinaire :.....	57
V.4.5 Candidose du système nerveux central :.....	58
V.4.6 Ostéomyélite à Candida :.....	59
V.4.7 Pneumonie à Candida :.....	59
V.5 Stratégies diagnostiques des candidémies	59
V.5.1 Méthodes de diagnostic biologique des candidémies :.....	60
<i>V.5.1.1 Hémo-culture:</i>	60
<i>V.5.1.2 Index de colonisation</i>	62
- <i>Ecouvillonnage anal ou selles :</i>	63
- <i>Ecouvillonnage endobuccal :</i>	63
- <i>Ecouvillonnage bronchique :</i>	63
- <i>Examen mycologique des urines:</i>	65
- <i>Autres prélèvements :</i>	66
<i>V.5.1.3 Les milieux d'isolement et d'identification:</i>	66
<i>V.5.1.4 Antifongigramme :</i>	68
<i>V.5.2.1 β-(1-3)-D-glucane</i>	69
<i>V.5.2.2 Détection des anticorps</i>	69
<i>V.5.2.3 Détection d'antigènes circulants :</i>	71

V.6 Stratégies thérapeutiques des candidémies	72
V.6.1 Les différents antifongiques.....	72
<i>V.6.1.1 Les antifongiques agissant sur la membrane des champignons :</i>	73
<i>V.6.1.1.1 Polyènes : l'amphotéricine B</i>	73
<i>V.6.1.1.2 Les azolés</i>	74
<i>V.6.1.2 Les antifongiques agissant sur la paroi des champignons Les candines :</i> 75	
<i>V.6.1.3 Les antifongiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques :</i>	77
V.6.2 Conclusion sur l'utilisation des antifongiques.....	78
V.6.3. Stratégie de prise en charge des candidémies.....	78
V.6.3.1 Traitement empirique.....	79
<i>V.6.3.2. Traitement préemptif</i>	79
<i>V.6.3.3 Traitement curatif</i>	81
V.6.4. Choix de l'antifongique.....	86
<i>V.6.4.1 Stabilité et antécédents de traitements antifongiques</i>	87
<i>V.6.4.2 Insuffisance hépatique et rénale :</i>	88
V.6.5 Recommandations thérapeutiques.....	88
V.7 Stratégies préventives des candidoses invasives	91
V.7.1 Diminution des facteurs de risque endogènes.....	91
V.7.2 Intérêt du retrait du cathéter : Notion du biofilm.....	93
V.7.3 Surveillance mycologique.....	97
VI. CONCLUSION :	100
RESUMES	101
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	105

Introduction

I. INTRODUCTION

La candidémie est une infection grave et son incidence a augmenté au cours des 3 dernières décennies ^[1-5] avec des taux de mortalité de l'ordre de 60 à 80% ^[6-8]. Il y a quelques années, le diagnostic d'infection fongique invasive opportuniste était rare, et l'isolement de *Candida sp* dans les tissus humains ou les fluides corporels était considéré comme lié à une contamination. Les fongémies étaient observées essentiellement chez des patients souffrant de brûlures, de traumatismes graves, de neutropénie ou de tumeurs malignes avancées ^[7, 9-14]. Malgré ces observations, on ne pensait pas que les infections fongiques pouvaient augmenter le risque de mortalité.

Au cours des 20 dernières années, la gravité accrue de l'état des patients hospitalisés, l'usage intempestif de procédures et de matériels invasifs, et l'utilisation de plus en plus répandue d'antibiotiques à large spectre ont entraîné une augmentation de l'incidence des infections fongiques nosocomiales ^[3, 15, 16]. Le potentiel invasif de *Candida sp* a été documenté pour la première fois par Krause et al. en 1969 ^[17], mais ce n'est que pendant les deux dernières décennies que plusieurs études cliniques ont identifié *Candida sp* comme un important agent pathogène pouvant menacer le pronostic vital des patients dans un état clinique critique ^[7, 15, 18-20]. Selon le *National Nosocomial Infections Surveillance Of The Centers for Disease Control and Prevention*, parmi les agents pathogènes nosocomiaux identifiés, les champignons ont représentés 30 477 cas ^[1], l'espèce *Candida* étant identifiée dans 8 à 15 % des cas d'épisodes d'infections systémiques nosocomiales enregistrés dans les principaux hôpitaux américains en 1993^[13]. De plus, *Candida sp* a été classé au quatrième rang des agents pathogènes les plus fréquemment isolés chez les patients atteints d'infections systémiques ^[4, 21, 22].

Candida sp regroupe les champignons pathogènes nosocomiaux les plus courants, *Candida albicans* étant l'espèce prédominante ^[23]. Des espèces émergentes de *Candida non-albicans* se sont récemment révélées être des agents pathogènes importants chez les patients dans un état clinique critique et les sujets immunodéprimés atteints d'affections malignes ; les espèces les plus souvent isolées sont *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* et *Candida parapsilosis* ^[24- 26].

Les facteurs de risque de candidémie incluent de multiples gestes invasifs et, notamment, la pose de cathéters veineux à demeure, la nutrition parentérale, les traitements immunosuppresseurs, l'hémodialyse, la neutropénie, les brûlures graves et l'effet sélectif des antibiotiques à large spectre [23, 27-31].

Dans l'hémisphère nord, les populations à risque, la distribution des espèces et les sensibilités aux antifongiques diffèrent d'un pays à l'autre. De manière progressive, la littérature décrit qu'il s'est 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* [32]. Les données épidémiologiques récentes laissent à penser que l'incidence des candidémies s'est stabilisée depuis l'an 2000, après avoir connu une augmentation entre 1989 et 1999 dans cette même zone [33]. Par contre au niveau des pays du sud, les informations officielles dans ce domaine sont peu fréquentes. En effet très peu de données épidémiologiques sur la distribution des espèces et leur sensibilité aux antifongiques sont disponibles pour les pays de l'hémisphère sud: la seule étude présentant des résultats concluants est celle réalisée dans 11 centres médicaux publics situés dans 9 grandes villes au Brésil [1]. Les résultats de cette étude sont d'ailleurs alarmants : le taux d'incidence des candidémies au Brésil est 3 à 10 fois supérieur à celui aux Etats Unis, et en Europe, avec une distribution des espèces de *Candida* différente de celle rapportée dans l'Hémisphère Nord et avec des fréquences plus élevées de *C. tropicalis* et *C. parapsilosis* et plus réduites de *C. glabrata*.

De nouveaux traitements antifongiques sont apparus ces 10 dernières années et des recommandations sur la prise en charge des candidémies invasives ont été édictées [5], mais ils ne prennent pas en compte les différences notoires dans la distribution et la sensibilité aux antifongiques des espèces de *Candida* entre les pays du nord et les pays du sud. L'approche thérapeutique et préventive des candidémies devra donc être différente dans les pays du sud : 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.

En Afrique et plus particulièrement au Maroc, nous n'avons trouvé aucune donnée sur l'incidence des candidémies, les populations à risque, la distribution des espèces et les sensibilités aux antifongiques des espèces de *Candida*. Il était donc nécessaire d'effectuer des études épidémiologiques, afin de préciser les particularités des candidémies dans notre pays.

Notre travail en équipe élargie s'inscrit donc dans une enquête d'incidence des candidémies dans 5 centres de réanimation du CHU de Rabat sur une période de 14 mois, de Septembre 2010 à Octobre 2011. Par cette recherche nous espérons apporter une contribution dans la connaissance de l'incidence des candidémies au Maroc et participer ainsi, à la prise de conscience par les professionnels de la santé de la charge effective des infections fongiques dans notre pays afin d'y remédier. Ce travail pourrait apporter un support de données en soutien aux cliniciens pour une formulation des lignes directrices les plus appropriées pour la prévention et le traitement de ces infections.

Objectifs

II. OBJECTIFS

Objectif Principal :

1. Décrire l'épidémiologie des candidémies dans 5 services de réanimation du CHU Ibn Sina de Rabat (Hôpital Ibn Sina et Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V) avec analyse descriptive de la distribution d'espèces et des groupes à haut risque.

Objectifs secondaires :

2. Evaluer les taux de résistance aux médicaments antifongiques et les facteurs de risque de résistance parmi les souches de *Candida* isolées.

3. Générer une information épidémiologique et mycologique afin d'avoir des lignes directrices locales pour le diagnostic et le traitement des candidémies.

*Matériels
et méthodes*

III. MATERIELS ET METHODES

III-1 Critères d'inclusion

Sont inclus dans notre étude les patients âgés de plus de 18 ans présentant :

- une fièvre persistante plus de trois jours en réanimation ou,
- une neutropénie (< 1000 éléments/mm³) avec hyperthermie ou hypothermie ou,
- une péritonite négligée ou une ré-intervention précoce en chirurgie digestive (< 1 mois post- opératoire).

III-2 Période, type et lieu de l'étude

Notre étude est une étude observationnelle prospective multicentrique de 14 mois (1^{er} Septembre 2010 – 31 Octobre 2011) réalisée dans le CHU Ibn Sina de Rabat :

- Réanimation des urgences chirurgicales (RUCH), réanimation médicale et réanimation chirurgicale de l'Hôpital Ibn Sina.
- Réanimation médicale et chirurgicale de l'HMIMV.
- Laboratoire de parasitologie et mycologie médicale de l'HMIM V.

L'étude est coordonnée par un médecin qui de façon bi-hebdomadaire, assure le suivi des prélèvements des patients inclus, l'examen des dossiers médicaux et la tenue de la fiche d'observation.

III-3 Méthodologie de l'étude

III.3.1 Prélèvement des hémocultures et conditions de transports

Durant la période d'étude, en présence d'un des facteurs d'inclusion précités, les hémocultures à la recherche de *Candida* sont réalisées par voie veineuse périphérique (10 ml de sang) sur milieu fongique Bactec ® MYCOSIS- IC/F une fois par jour pendant trois jours successifs. En cas de positivité, une hémoculture est réalisée deux fois par semaine jusqu'à la négativation. Le transport des flacons d'hémoculture vers le Laboratoire de Parasitologie-Mycologie de l'HMIM V de Rabat, se fait dans des sacs isothermes, dans l'heure qui suit le prélèvement.

III.3.2 Définition des cas

Un cas de candidémie est défini comme l'isolement de l'une des espèces de *Candida* dans l'une des hémocultures réalisées. Tous les patients qui développent une candidémie font l'objet d'une surveillance renforcée.

III.3.3 Collecte de données

Les données cliniques et épidémiologiques sont collectées prospectivement pour l'ensemble des patients en temps réel, en utilisant une fiche d'observation standard. En cas d'un nouvel épisode de candidémie à distance de la précédente la notification se fait sur une nouvelle fiche d'exploitation.

III.3.4 Démarche diagnostique adoptée

Culture : Après enregistrement au laboratoire, l'incubation de l'hémoculture se fait à 37°C dans l'automate Bactec®9050 qui détecte rapidement la croissance des levures, en mesurant la variation de l'émission du CO₂ fluorescent. Le délai minimal de détection est de 8h30 et le délai maximal est de 7 jours ; au-delà de ce délai les résultats sont rendus négatifs. Le milieu de résine BACTEC permet de neutraliser la plupart des antibiotiques utilisés dans le traitement prophylactique. Grâce aux résines, la concentration de ces derniers décroît de l'ordre de 90% au bout de 1 à 2h d'incubation, et ceci permet de minimiser les faux négatifs. Un flacon est détecté positif si la production de CO₂ augmente de façon exponentielle au cours du temps et l'alarme est déclenchée par l'automate.



Figure 1 : Bactec 9050® et Flacon Mycosis ICF®
(Photo du laboratoire de Parasitologie, HMIM V)

Identification : En cas de positivité de l'hémoculture, un examen à l'état frais entre lame et lamelle et une coloration de Gram sont effectués. En cas de présence de levures, la mise en culture par repiquage se fait sur milieu sélectif chromogénique Candiselect® et incubé à 37°C. La lecture se fait après 48h d'incubation. La morphologie et la couleur des colonies permettent d'identifier les 4 espèces de *Candida*. En cas de présence de *C. albicans* et *C. tropicalis*, le résultat est direct. La présence de *C. glabrata* est confirmée par un test rapide RTT Glabrata®, et celle de *C. Krusei* par le Krusei-Color®. Pour les autres espèces, leur identification est réalisée par la galerie auxacolor®.



Figure 2 : RTT glabrata® et Krusei-Color®
(Photo du laboratoire de Parasitologie, HMIM V)



Figure 3 : Aspect et couleur des colonies sur milieu chromogène
(Photo du laboratoire de Parasitologie, HMIM V)

Toutes les souches isolées sont conservées à -80°C dans des cryotubes, pour une identification complémentaire par méthode moléculaire.

En cas de présence de bactéries, le flacon d'hémoculture est renvoyé au service de Réanimation concerné qui le renvoie au service de bactériologie afin d'identifier les germes responsables de la bactériémie.

Antifongigramme : Un antifongigramme est réalisé par méthode de disque sur toutes les souches isolées, afin de déterminer la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI). Pour chaque souche, les antifongiques suivant sont testés: le fluconazole, le voriconazole, la 5-fluorocytosine et le kétoconazole. Pour l'amphotéricine B, la caspofungine et l'anidulafungine, elles seront testées ultérieurement pour cause d'indisponibilité durant la période de l'étude.

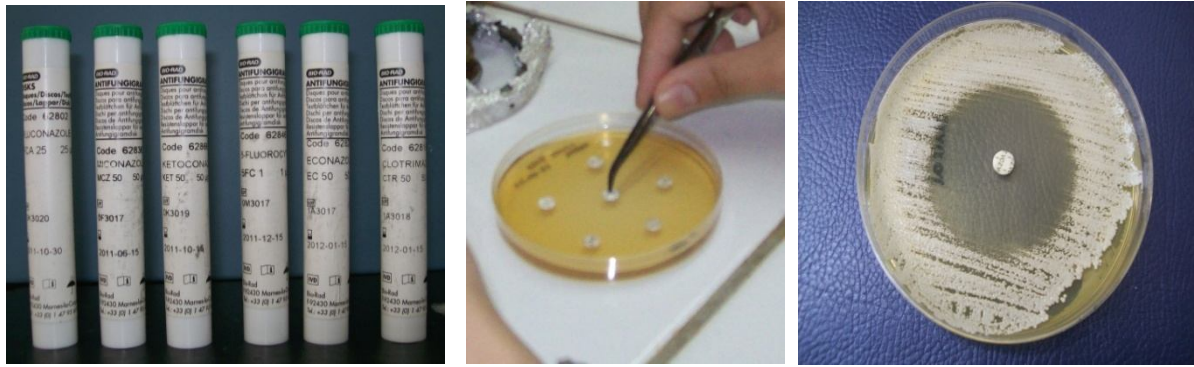


Figure 4 : Disques antifongiques protocole opératoire d'un antifongogramme

(Photo du laboratoire de Parasitologie, HMIM V)



Préparation de la suspension



Ecouvillon plongé dans la suspension



Dépôt des disques d'antifongiques sur les boîtes ensemencées



Ensemencement de la totalité de la boîte par l'écouvillon

Lecture et interprétation des résultats : La lecture des boîtes est faite après 48h d'incubation. La lecture des boîtes consiste à déterminer les diamètres des zones d'inhibition, pour ceci les boîtes sont placées sur un fond noir non réfléchissant. La mesure est faite jusqu'aux colonies de type normales, car il est possible d'observer des colonies de petite taille (microcolonies) qui ne doivent pas être prises en compte. Les diamètres des zones d'inhibition sont exprimés en millimètre, la correspondance diamètre, concentration minimum inhibitrice (CMI) et catégorisation clinique est résumée dans le tableau suivant :

Tableau 1: Résumé de la correspondance diamètre, catégorisation clinique et concentration minimale inhibitrice (CMI) (Données du fabricant)

Antifongique	Charge	Symbole	Diamètre de la zone d'inhibition en mm			Concentration minimum inhibitrice en µg/mL		
			R	SDD	S	R	SDD	S
Fluconazole	25 µg	FCA 25	≤ 14	15-18	≥19	≥ 64	16-32	≤ 8
Voriconazole	1 µg	VCZ 1	≤ 12	14-16	≥17	≥ 4	2	≤ 1
Kétoconazole	50 µg	KET 50	10	10-20	20	≥ 6,4	1,56-6,4	≤ 1,56
5-fluorocytosine	1 µg	5FC 1	10		>10	-		

III.3.5 Analyse des données

L'incidence cumulée (ou taux d'attaque) est calculée en rapportant le nombre de cas de candidémies survenant chez les patients admis dans la structure de soins et exposés au risque durant la période de l'étude au nombre total de ces patients.

La densité de l'incidence (ou taux d'incidence) est calculée en rapportant le nombre de cas de candidémies survenant durant la période d'étude au total des durées de temps d'exposition au risque des patients pendant cette même période. La durée du temps d'exposition au risque est évaluée jusqu'à la fin de la période d'observation (ou la fin de l'exposition au risque) correspondant à la sortie ou au décès du patient.

Les nombres des admissions et des patient-jours sont collectés pour calculer le taux d’attaque et le taux d’incidence. L’unité de temps choisie est le jour.

Les taux d’incidence sont calculés comme étant le nombre de candidémies par 1000 admissions et 1000 patients – jours.

Pendant toute la période de surveillance, les données sur le nombre des bactériémies sont collectées afin d’estimer la proportion des candidémies comme agent étiologique des sepsis. Les données de l’ensemble des fiches d’exploitation sont saisies sur le logiciel SPSS version 18.0. Les données qualitatives sont analysées en utilisant le test χ^2 ou le test exact de Fisher et les variables quantitatives par le test t Student ou le test U de Mann-Whitney. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

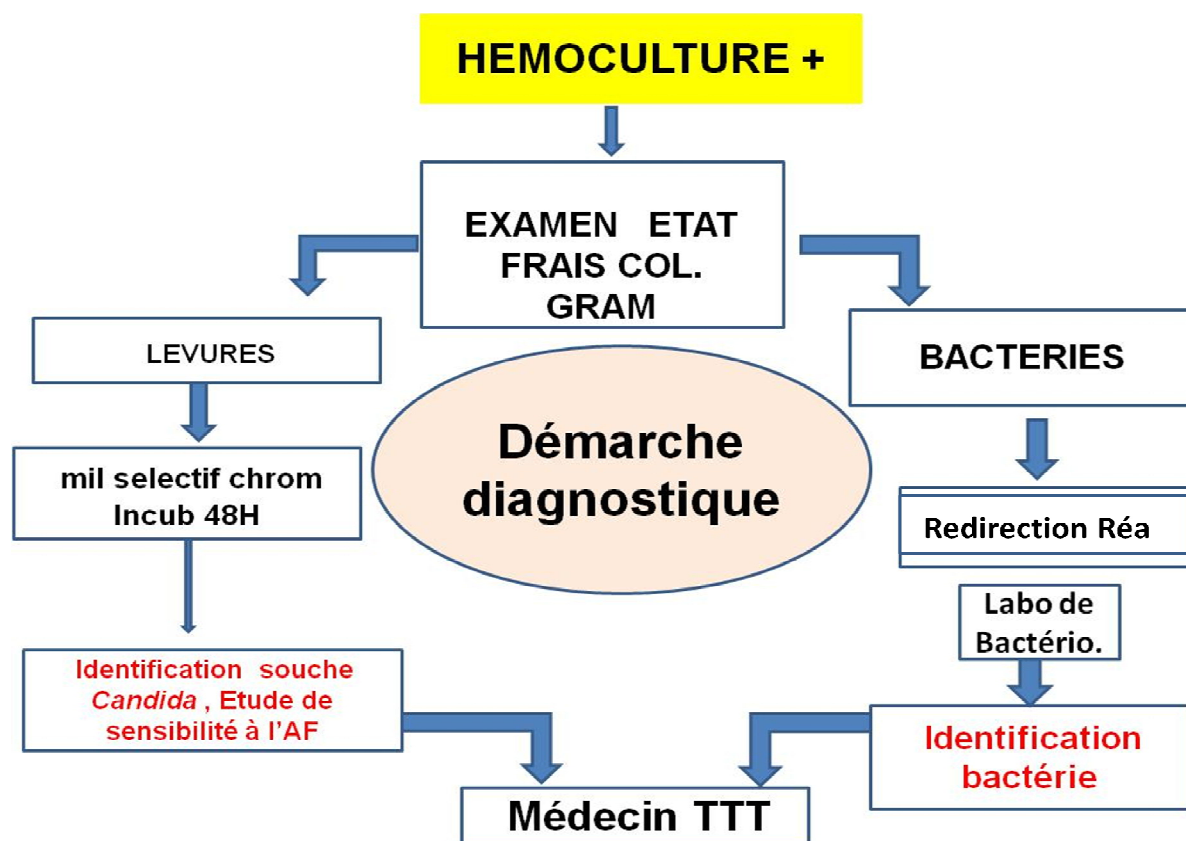


Figure 5 : Démarche diagnostique adoptée

Fiche d'exploitation: Incidence des candidémies

RENSEIGNEMENTS: Age:..... Sexe:
1.0 Date d'hospitalisation :...../...../..... 1.1 Date d'admission dans les unités de soins intensifs :/...../..... 1.2 Présence de la candidose invasive avant l'admission dans l'ICU : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Date :/...../..... 1.3 Apache score : 1.4 Durée d'hospitalisation jusqu'à détection de la candidose invasive / infection fongique (jours) : 1.5 Sites de la candidose invasive / infection fongique : <input type="checkbox"/> Sang <input type="checkbox"/> Abdominal <input type="checkbox"/> Autres :
CANDIDOSE INVASIVE POST OPERATOIRE :
2.0 Site de colonisation abdominal : date :/...../..... 2.1 Site de colonisation thoracique : date :/...../..... 2.2 Poly traumatisme : date :/...../..... 2.3 Transplantation d'organes : date :/...../..... 2.4 Autres : date :/...../..... 2.5 Reprise d'intervention chirurgicale après admission :
LES PATHOLOGIES SOUS JACENTES :
3.0 DIABETE <input type="checkbox"/> 3.1 Pancréatite <input type="checkbox"/> 3.2 VIH <input type="checkbox"/> 3.3 Transplantation d'organes solides : date :/...../..... 3.4 Les hémopathies malignes date :/...../..... 3.5 Tumeur solide : date :/...../..... 3.6 Maladie rhumatologique : date :/...../..... 3.7 Autres : date :/...../.....
LES FACTEURS DE RISQUE :
4.0 Antibiotique à spectre élargie <input type="checkbox"/> Corticothérapie <input type="checkbox"/> 4.1 Immunosuppresseurs <input type="checkbox"/> Brûlures <input type="checkbox"/> 4.2 Nutrition parentérale (jours) : 4.3 <input type="checkbox"/> Dialyse <input type="checkbox"/> Hémodialyse <input type="checkbox"/> Hémofiltration <input type="checkbox"/> Autre : 4.4 Ventilation assistée (jours) : 4.5 <input type="checkbox"/> KT veineux central <input type="checkbox"/> KT artériel <input type="checkbox"/> Sonde urinaire <input type="checkbox"/> Autre :
TRAITEMENT :
5.0 Antifongique systémique prophylactique : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Le médicament : Durée du traitement prophylactique: 5.1 Traitement initial de la candidose invasive / L'infection fongique : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Le médicament : Durée du traitement thérapeutique : 6.0 Le devenir à J 30 du diagnostic la candidose invasive: <input type="checkbox"/> Vivant. <input type="checkbox"/> Décédé date .../...../..... <input type="checkbox"/> Perdu de vue.
FONGEMIE :
7.0 Date de la première culture du sang positive : date/...../..... 7.1 Site de prélèvement: <input type="checkbox"/> KT veineux central <input type="checkbox"/> KT artériel <input type="checkbox"/> périphérique 7.2 Heure de détection de l'échantillon : 7.3 La culture du sang positive: <input type="checkbox"/> Avant <input type="checkbox"/> Après traitement antifongique systémique ; Le médicament : 7.4 Espèce(s) identifiée(s) : 7.5 Association fongique /bactérienne : 7.6 Date de la dernière culture positive du sang : date/...../..... 7.7 Nombre total de cultures positives du sang / le nombre total des cultures du sang : /

INDEX DE COLONISATION					
8.1 Buccal	<input type="checkbox"/> positive	<input type="checkbox"/> négative	<input type="checkbox"/> non	Espèce(s):	Date : .../.../.....
8.2 Nasal	<input type="checkbox"/> positive	<input type="checkbox"/> négative	<input type="checkbox"/> non	Espèce(s):	Date : .../.../.....
8.3 Auriculaire	<input type="checkbox"/> positive	<input type="checkbox"/> négative	<input type="checkbox"/> non	Espèce(s):	Date : .../.../.....
8.4 Urine	<input type="checkbox"/> positive	<input type="checkbox"/> négative	<input type="checkbox"/> non	Espèce(s):	Date : .../.../.....
8.5 Rectal	<input type="checkbox"/> positive	<input type="checkbox"/> négative	<input type="checkbox"/> non	Espèce(s):	Date : .../.../.....
8.6 Pulmonaire	<input type="checkbox"/> positive	<input type="checkbox"/> négative	<input type="checkbox"/> non	Espèce(s):	Date : .../.../.....
8.7 Vaginale	<input type="checkbox"/> positive	<input type="checkbox"/> négative	<input type="checkbox"/> non	Espèce(s):	Date : .../.../.....
8.8 Autre :.....	<input type="checkbox"/> positive	<input type="checkbox"/> négative	<input type="checkbox"/> non	Espèce(s):	Date : .../.../.....
8.9 Nombre de sites colonisés : <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> ≥3					
8.10 Nombre de culture positive / Totale des cultures : / = Index de colonisation :					
CULTURE DU KT					
9.1 Site de prélèvement : <input type="checkbox"/> KT veineux central <input type="checkbox"/> KT artériel					
9.2 Date de la culture positive : / /					
9.3 Espèce (s) identifiée (s) :					

Résultats

IV. RESULTATS :

Durant la période de l'étude, nous avons inclus 260 patients. Les taux d'incidence sont calculés au niveau de chaque service de réanimation puis pour l'ensemble des services.

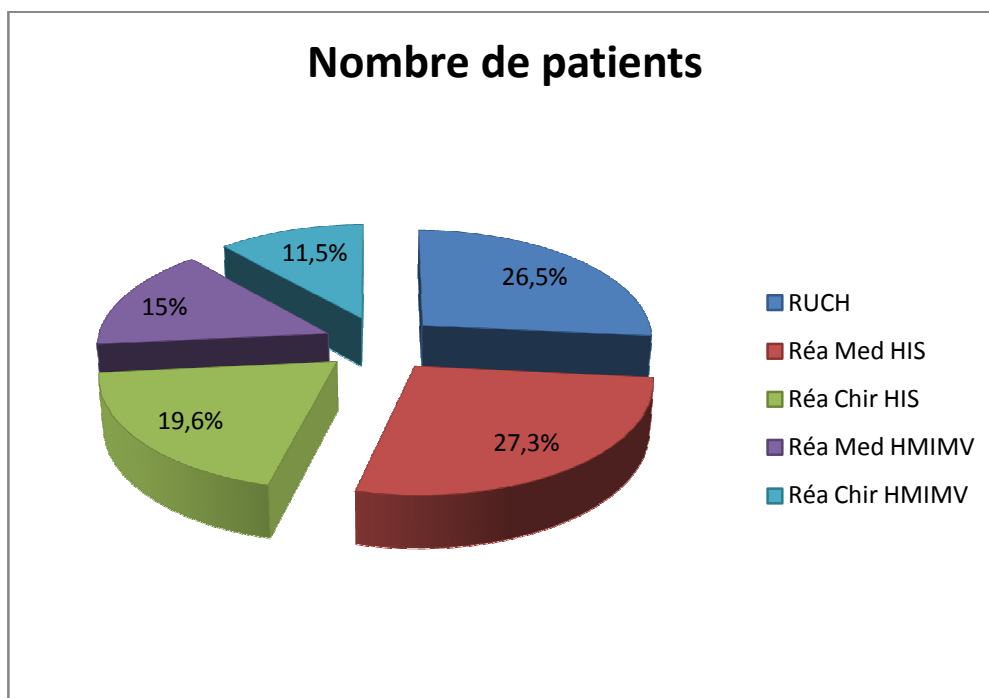


Figure 6: Répartition des patients par service

Sexe : Notre population d'étude est constituée de 106 femmes et de 154 hommes soit un **sex ratio H/F= 1,45**.

Age : L'âge moyen des patients est de **45,6 ans** [18-95].

Tableau 2: Nombre de patients, sexe ratio et âge moyen par service

Service	N patients	Sexe ratio H/F	Age moyen (ans)
RUCH	69 (26,5%)	3,6 (54/15)	35,8 [20-95]
Réa med HIS	71 (27,3%)	0,91 (34/37)	42,29 [21-79]
Réa chir HIS	51 (19,6%)	0,54 (18/33)	50,2 [25-82]
Réa med HMIMV	39 (15%)	3,3 (30/9)	50,2 [18-90]
Réa chir HMIMV	30 (11,5%)	1,5 (18/12)	49,7 [20-75]
TOTAL	260	1,45 (154/106)	45,6 [18-95]

Motifs d'hospitalisation : Les motifs d'hospitalisation les plus fréquents chez les patients inclus sont les traumatismes et la pathologie chirurgicale.

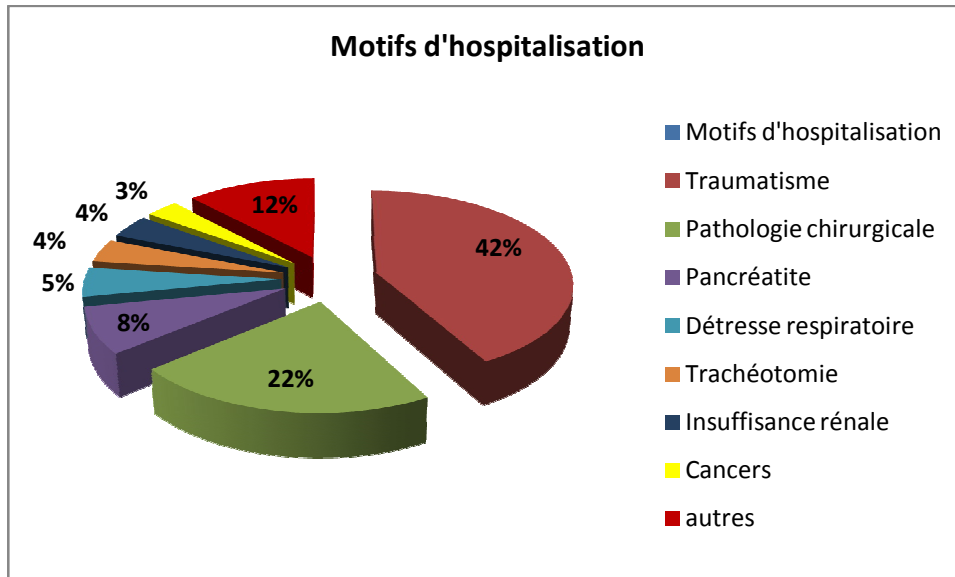


Figure 7: Répartition des motifs d'hospitalisation des patients

Facteurs de risque : Les principaux facteurs de risque retrouvés chez nos patients sont :

- ✧ L'antibiothérapie à large spectre avec 231 patients (88%),
- ✧ La sonde urinaire chez 187 patients (71,9%),
- ✧ Le cathéter veineux central chez 173 patients (66,5%),
- ✧ La ventilation mécanique chez 139 patients (53,4%),
- ✧ Les cathéters artériels chez 77 patients (29,6%),
- ✧ La pancréatite chez 16 patients (6,1%)
- ✧ Et enfin la corticothérapie chez 14 patients (5,3%).

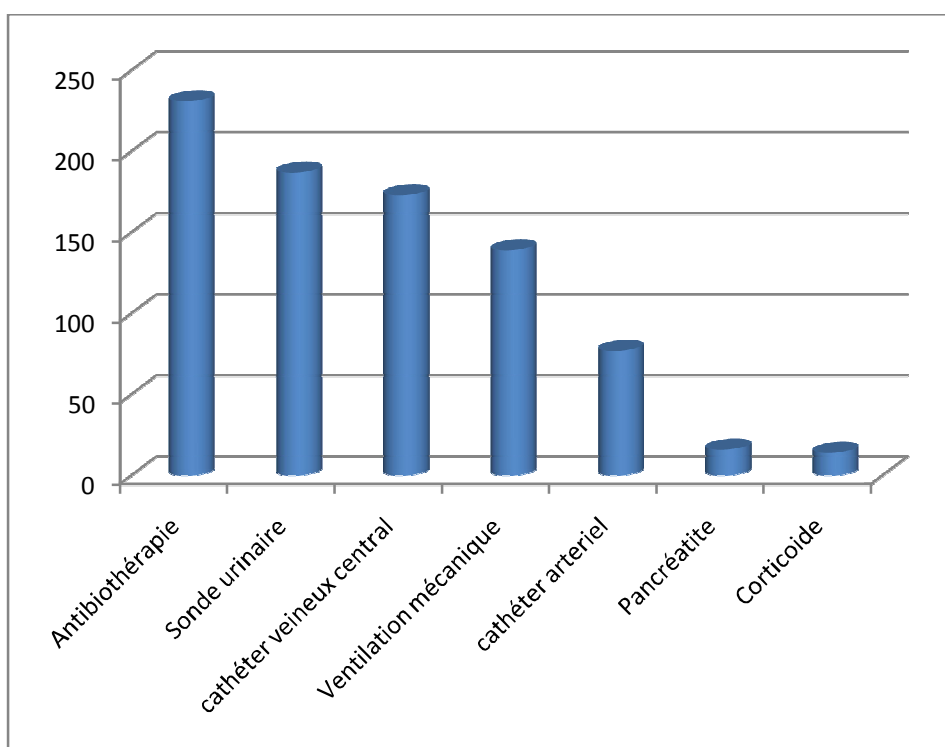


Figure 8: Principaux facteurs de risque chez les patients inclus

Hémocultures : Durant la période d'étude, 24 patients ont eu une hémoculture positive avec identification de 33 isolats.

Tableau 3: répartition des hémocultures positives à levures par service

Service	N Patients	N Patients +	N HC +
RUCH	69	4 (16,6%)	6 (18%)
Réa med HIS	71	5 (20,8%)	5 (15%)
Réa chir HIS	51	8 (33%)	12 (37%)
<u>TOTAL HIS</u>	191	17	23
Réa med HMIMV	39	4 (16,6%)	5 (15%)
Réa chir HMIMV	30	3 (12,5%)	5 (15%)
<u>TOTAL HMIMV</u>	69	7	10
TOTAL	260	24	33

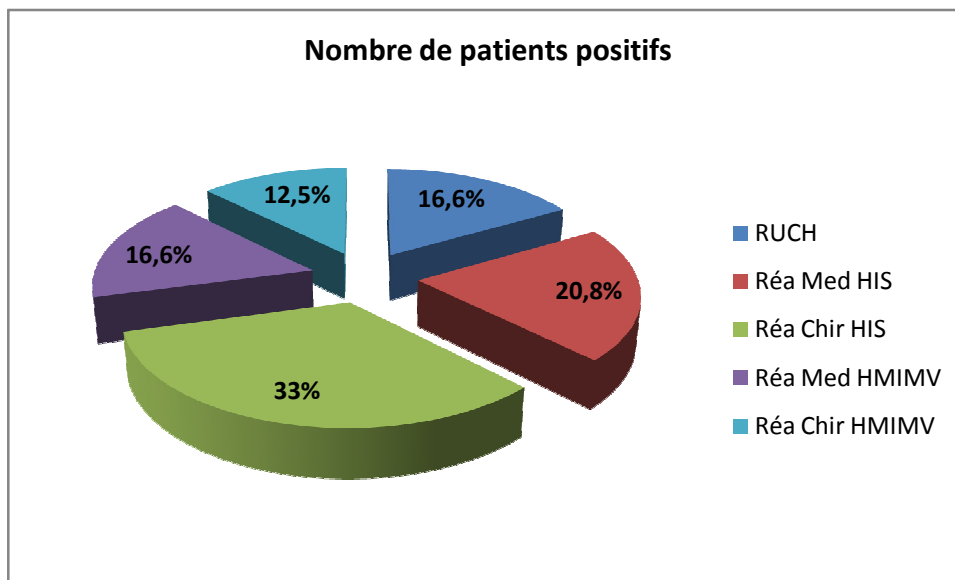


Figure 9: Répartition des patients positifs par service

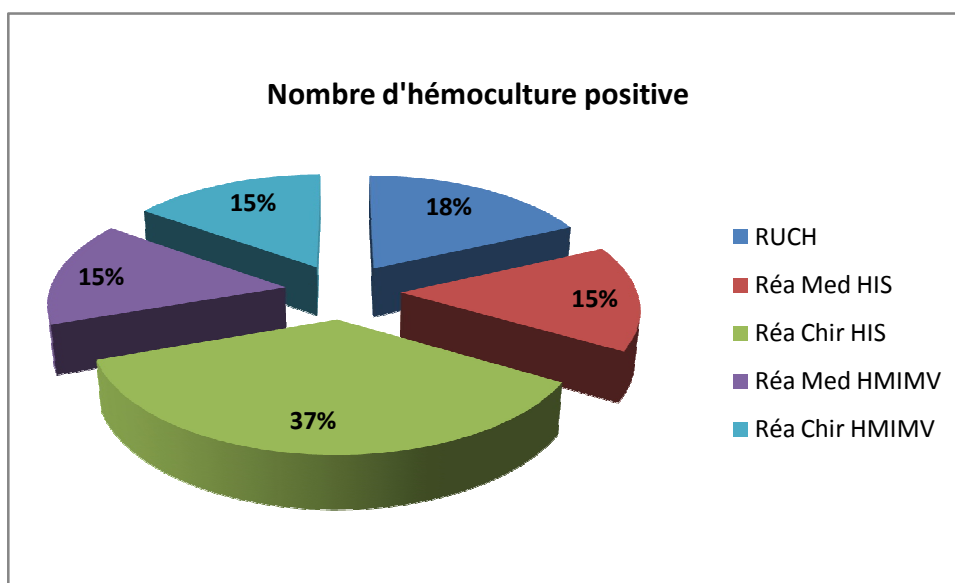


Figure 10: Répartition des hémocultures positives à levures par service

Tableau 4: Part des hémocultures positives à levures et à bactéries par service

Service	N HC	N HC -	N HC + levures	N HC + bactéries
RUCH	165	107	6	52
Réa med HIS	185	155	5	25
Réa chir HIS	146	106	12	28
<i>TOTAL HIS</i>	<i>496</i>	<i>368</i>	<i>23</i>	<i>105</i>
Réa med HMIMV	113	71	5	37
Réa chir HMIMV	88	77	5	6
<i>TOTAL HMIMV</i>	<i>201</i>	<i>148</i>	<i>10</i>	<i>43</i>
<i>TOTAL</i>	<i>697</i>	<i>516</i>	<i>33</i>	<i>148</i>

Sur les 181 hémocultures positives, 33 ont permis d'isoler des levures et 148 des bactéries. La proportion des candidémies donc comme agent étiologique des sepsis est de 18,2%.

Identification des souches de Candida impliquées dans les cas de candidémie :

L'identification est faite par la mise en culture par repiquage sur milieu sélectif chromogénique Candiselect 4®. Ainsi, nous avons identifiés 33 isolats. *C.albicans* représente 34% des isolats. La part des *Candida non albicans* est de 57%.

Tableau 5: Répartition des espèces dans les différents services de réanimation

Service	Espèces
RUCH	4 <i>C.albicans</i> , 1 <i>C.tropicalis</i> , 1 <i>C.glabrata</i>
Réanimation Médicale HIS	2 <i>C.albicans</i> + <i>C.glabrata</i> / 1 <i>C.albicans</i> , 1 <i>C.tropicalis</i> , 1 <i>C.dublinsiensis</i>
Réanimation Chirurgicale HIS	2 <i>C.albicans</i> , 2 <i>C.parapsilosis</i> , 3 <i>C.glabrata</i> , 2 <i>C.tropicalis</i> , 3 <i>C.krusei</i>
Total HIS	7CA, 4CG, 4CT, 3CK, 2CP, 1CD, 2CA+CG
Réanimation Médicale HMIMV	3 <i>C.glabrata</i> , 1 <i>C.albicans</i> , 1 <i>C.albicans</i> + <i>C.glabrata</i>
Réanimation Chirurgicale HMIMV	3 <i>C.albicans</i> , 1 <i>C.glabrata</i> , 1 <i>C.tropicalis</i>
Total HMIMV	4 CG, 4CA, 1 CT, 1CA + CG
TOTAL	11 CA, 8 CG, 5 CT, 3 CK, 1CD, 2 CP, 3 CA+CG

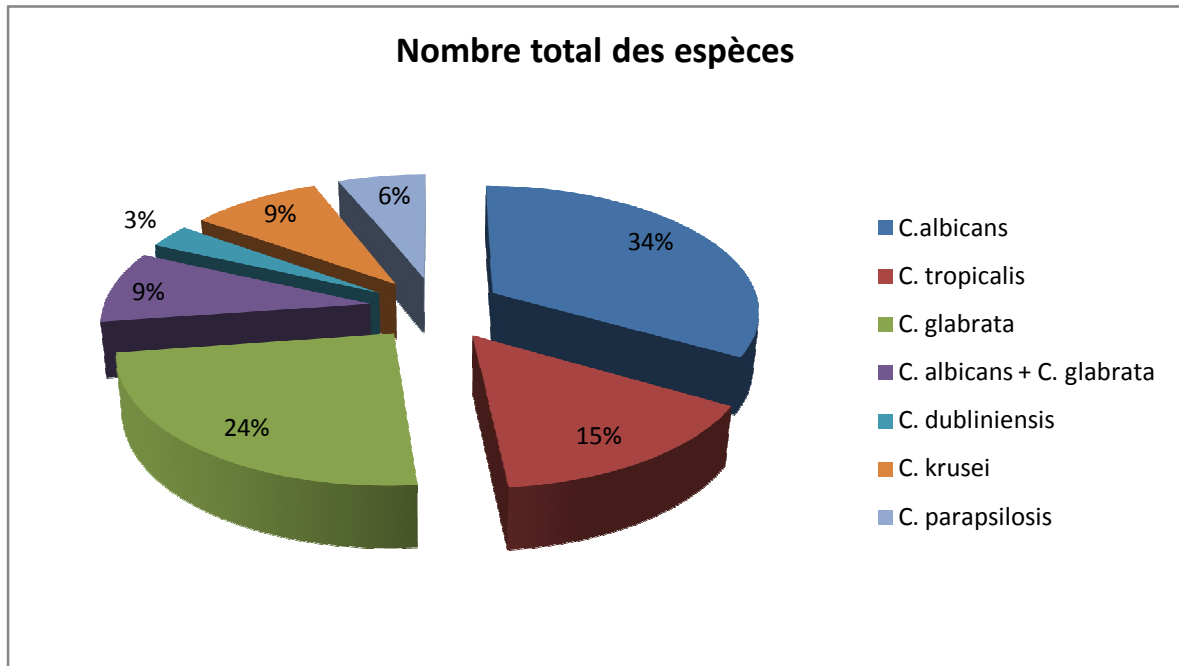


Figure 11: Répartition des espèces isolées

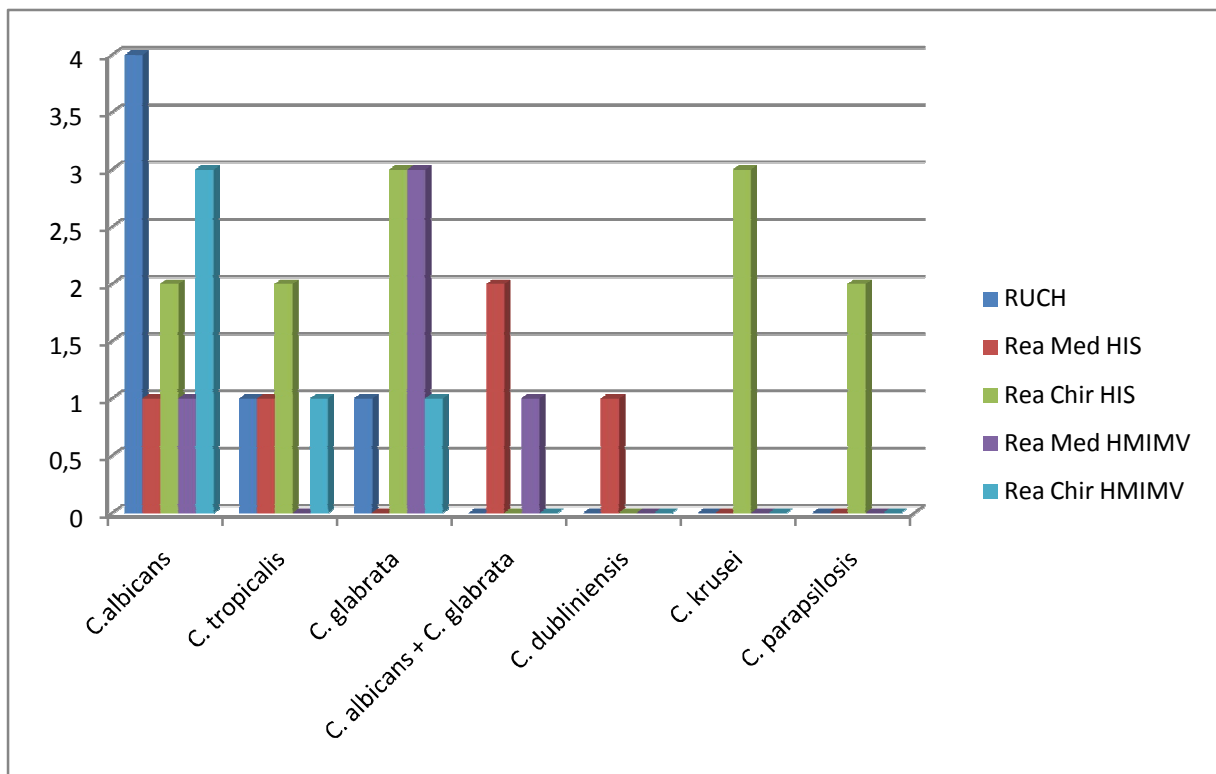


Figure 12: Répartition des espèces isolées par service

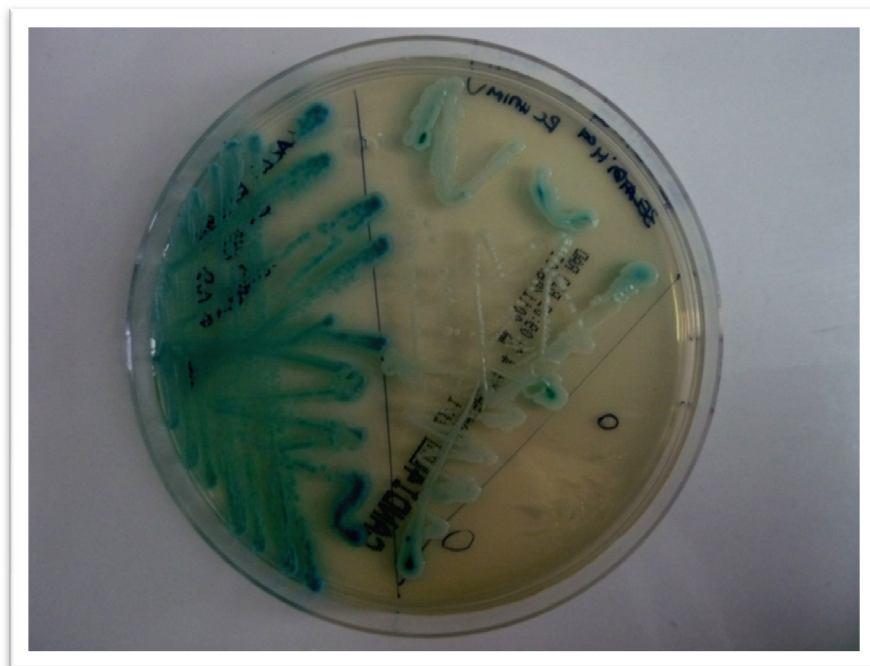


Figure 13 : Souche de *Candida glabrata* sur milieu sélectif.

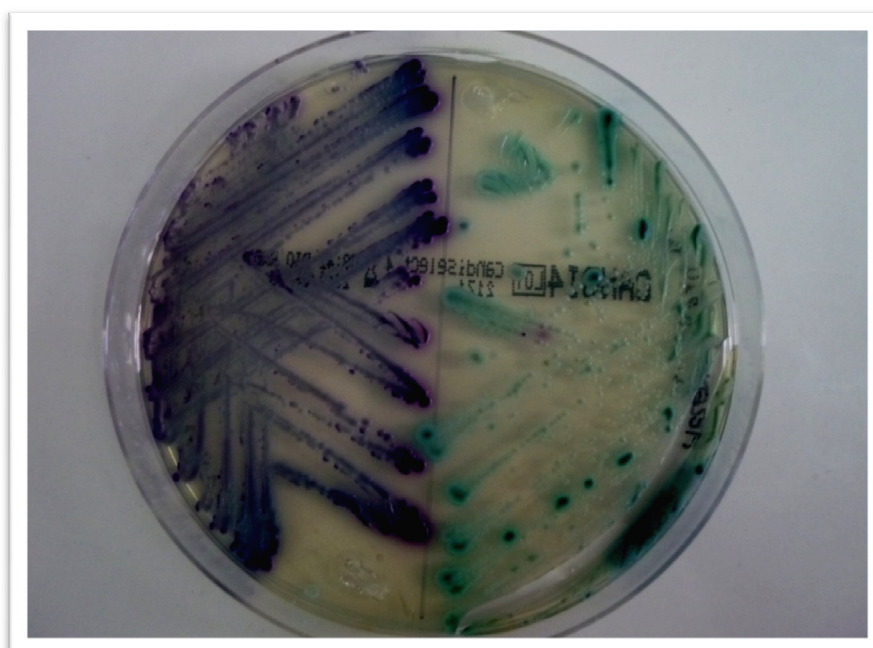


Figure 14 : Souche de *Candida albicans* à gauche et de *Candida glabrata* à droite.

Concernant les incidences, elles sont calculées pour chaque service puis pour l'ensemble des services.

RUCH :

Incidence cumulée ou taux d'attaque : Pendant la période de l'étude, 731 patients ont été hospitalisés au service de Réanimation des Urgences Chirurgicales Ibn Sina. Quatre patients ont présenté une candidémie. Ceci nous donne **un taux d'attaque de 0,54%, soit 5,4 épisodes de candidémie/1000 admissions.**

Densité d'incidence : La durée de temps d'exposition au risque a été calculée en cumulant la durée de séjour des 731 patients hospitalisés durant l'année de l'étude. Le risque a été défini comme étant l'hospitalisation dans le service de Réanimation des Urgences chirurgicales Ibn Sina. La durée totale de séjour des 731 patients a été de 3095 jours. Le nombre total de patient-jours est 3095 patient-jours. **La densité d'incidence = 1,29 pour 1000 patients-jour.**

REANIMATION CHIRURGICALE HIS

Incidence cumulée ou taux d'attaque : Pendant la période de l'étude, 512 patients ont été hospitalisés au service de réanimation chirurgicale HIS. Huit patients ont présenté une candidémie. Ceci nous donne un **taux d'attaque= 1,5 % soit un taux d'attaque= 15,6 épisodes de candidémie / 1000 admissions.**

Densité d'incidence : La durée de temps d'exposition au risque a été calculée en cumulant la durée de séjour des 512 patients hospitalisés au service de réanimation chirurgicale HIS. Le risque a été défini comme étant l'hospitalisation dans le service de réanimation chirurgicale, la simple hospitalisation expose ces patients à un risque de développer cette infection fongique. La durée totale de séjour des patients a été de 2296 jours. Le nombre total de patient-jours est 2296 patient-jours. **La densité d'incidence = 3,48 pour 1000 patient-jours.**

REANIMATION MEDICALE HIS :

Incidence cumulée ou taux d'attaque : Pendant la période de l'étude, 792 patients ont été hospitalisés au service de Réanimation médicale Ibn Sina. Cinq patients ont présenté une candidémie. Ceci nous donne **un taux d'attaque de 0,63%, soit 6,3 épisodes de candidémie/1000 admissions.**

Densité d'incidence : La durée de temps d'exposition au risque a été calculée en cumulant la durée de séjour des 792 patients hospitalisés durant l'année de l'étude. Le risque a été défini comme étant l'hospitalisation dans le service de Réanimation médicale Ibn Sina. La durée totale de séjour des 792 patients a été de 3801 jours. Le nombre total de patient-jours est 3801 patient-jours. **La densité d'incidence = 1,31 pour 1000 patients-jour.**

REANIMATION MEDICALE HMIM V

Incidence cumulée ou taux d'attaque : Pendant la période de l'étude, 671 patients ont été hospitalisés au service de réanimation médicale HMIM V. Quatre patients ont présenté une candidémie. Ceci nous donne un **taux d'attaque= 0,59 % soit un taux d'attaque= 5,9 épisodes de candidémie / 1000 admissions.**

Densité d'incidence : La durée de temps d'exposition au risque a été calculée en cumulant la durée de séjour des 671 patients hospitalisés au service de réanimation médicale HMIM V. Le risque a été défini comme étant l'hospitalisation dans le service de réanimation médicale. La simple hospitalisation expose ces patients à un risque de développer cette infection fongique. La durée totale de séjour des patients a été de 2837 jours. Le nombre total de patient-jours est 2837 patient-jours. **La densité d'incidence = 1,4 pour 1000 patient-jours.**

REANIMATION CHIRURGICALE HMIM V

Incidence cumulée ou taux d'attaque : Pendant la période de l'étude, 440 patients ont été hospitalisés au service de réanimation chirurgicale. Trois patients ont présenté une candidémie. Ceci nous donne un **taux d'attaque= 0,68 % soit un taux d'attaque= 6,8 épisodes de candidémie / 1000 admissions.**

Densité d'incidence : La durée de temps d'exposition au risque a été calculée en cumulant la durée de séjour des 440 patients hospitalisés au service de réanimation chirurgicale. Le risque a été défini comme étant l'hospitalisation dans le service de réanimation chirurgicale, la simple hospitalisation expose ces patients à un risque de développer cette infection fongique. La durée totale de séjour des patients a été de 1048 jours. Le nombre total de patient-jours est 1048 patient-jours. **La densité d'incidence = 2,86 pour 1000 patient-jours.**

Global :

Incidence cumulée ou taux d'attaque : Pendant la période de l'étude, 3146 patients ont été hospitalisés dans les différents services de Réanimation du CHU Ibn Sina. Vingt Quatre patients ont présenté une candidémie. Ceci nous donne **un taux d'attaque de 0,76%, soit 7,6 épisodes de candidémie/1000 admissions.**

Densité d'incidence : La durée de temps d'exposition au risque a été calculée en cumulant la durée de séjour des 3146 patients hospitalisés durant l'année de l'étude. Le risque a été défini comme étant l'hospitalisation dans les différents services de Réanimation du CHU Ibn Sina. La durée totale de séjour des 3146 patients a été de 13077 jours. Le nombre total de patient-jours est 13077 patient-jours. **La densité d'incidence = 1,83 pour 1000 patients-jour.**

Tableau 6: Taux d'attaque et taux d'incidence par service

Service	Taux d'attaque	Taux d'incidence
RUCH	5,4 épisodes de candidémie/1000 admissions	1,29 pour 1000 patients-jour
Réa med HIS	6,3 épisodes de candidémie/1000 admissions	1,31 pour 1000 patients-jour
Réa chir HIS	15,6 épisodes de candidémie / 1000 admissions	3,48 pour 1000 patient-jours
Réa med HMIMV	5,9 épisodes de candidémie / 1000 admissions	1,4 pour 1000 patient-jours
Réa chir HMIMV	6,8 épisodes de candidémie / 1000 admissions	2,86 pour 1000 patient-jours
Global	7,6 épisodes de candidémie/1000 admissions	1,83 pour 1000 patients-jour

Evolution des patients : Sur les 260 patients inclus dans notre étude, 56 patients (21,5 %) sont décédés. Huit patients (3,07%) décédés avaient une candidémie.

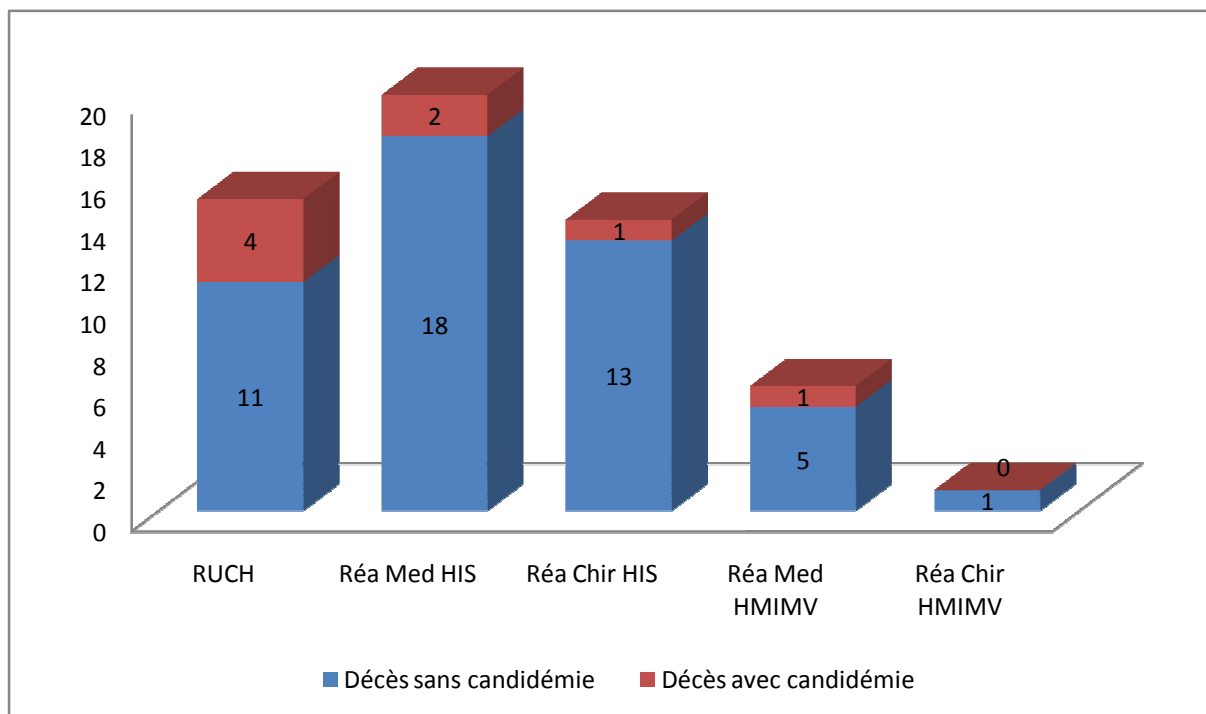


Figure 15: Evolution des patients inclus

Sensibilité des souches isolées vis- à-vis des antifongiques : Le diamètre des zones d'inhibition observées autour des disques des antifongiques est mesuré avec précision, les diamètres sont exprimés en mm. Sur la base des diamètres des zones d'inhibition, la catégorisation clinique des souches est effectuée et résumée dans le tableau suivant :

Tableau 7: Catégorisation clinique des souches de *Candida* isolées sur la base des diamètres des zones d'inhibition

Antifongiques Souches	FCZ	VCZ	KET	5-FC	Espèces
S1	R	R	S	S	CA
S2	R	R	S	S	CK
S3	S	S	S	R	CA
S4	R	S	S	S	CA
S5	S	S	S	I	CA
S6	S	S	S	R	CG
S7	R	S	S	R	CA
S8	R	S	S	S	CG
S9	S	S	S	S	CA
S10	R	S	S	R	CG
S11	R	S	S	R	CG
S12	R	R	S	R	CG
S13	SDD	S	S	S	CG
S14	S	S	S	R	CG
S15	S	S	S	S	CG
S16	S	S	S	S	CT
S17	S	S	S	S	CT
S18	S	S	S	S	CA
S19	R	S	S	S	CA
S20	R	R	S	S	CT
S21	R	S	I	S	CT
S22	S	S	S	S	CA
S23	S	S	S	S	CA+CG
S24	S	S	S	S	CD
S25	S	S	S	S	CA+CG
S26	S	S	S	R	CP
S27	S	S	S	S	CP
S28	S	S	S	S	CT
S29	R	R	R	R	CK
S30	R	S	S	R	CA
S31	R	S	I	S	CK
S32	R	S	I	R	CA
S33	S	S	S	R	CA+CG

CA : *C.albicans*, CT : *C.tropicalis*, CG : *C.glabrata*, CD : *C.dublinsiensis*, CP : *C.parapsilosis*

Les résultats de la sensibilité des souches de *Candida* isolées aux agents antifongiques sont présentés pour chaque molécule antifongique, puis pour chaque espèce.

Sensibilité au fluconazole : L'étude de la sensibilité *in vitro* au fluconazole a démontrée des taux élevés de résistance de l'ordre de 45,45%.

Tableau 8: Sensibilité des souches de *Candida* isolées vis à vis du Fluconazole

Catégorie clinique	Nombre	Pourcentage (%)
R	15	45,45
S	17	51,51
SDD	1	3,03
Total	33	100

Sensibilité au voriconazole : L'évaluation de la sensibilité *in vitro* du voriconazole illustre une fréquence de souches Sensibles élevée égale à 87,87%, alors que seulement 12,12% des souches isolées sont résistantes au voriconazole.

Tableau 9: Sensibilité des souches de *Candida* isolées vis à vis du voriconazole

Catégorie clinique	Nombre	Pourcentage (%)
R	5	15,15
S	28	84,84
Total	33	100

Sensibilité au kétoconazole : L'étude de la sensibilité *in vitro* au kétoconazole montre un taux faible de résistance de l'ordre de 3,03%, alors que 87,87% des souches de *Candida* isolées sont sensibles à cet agent antifongique.

Tableau 10 : Sensibilité des souches de *Candida* isolées vis à vis du kétoconazole

Catégorie	Nombre	Pourcentage (%)
R	1	3,03
S	29	87,87
I	3	9,09
Total	33	100

Sensibilité au 5-Flucytosine : L'étude de la sensibilité *in vitro* à la 5-flucytosine indique que 36,36% des souches testées résistent, alors que 60,60% des souches sont sensibles à la 5FC et 3,03% sont des souches intermédiaires.

Tableau 11: Sensibilité des souches de *Candida* isolées vis à vis de la 5-flucytosine

Catégorie clinique	Nombre	Pourcentage (%)
R	12	36,36
S	20	60,60
I	1	3,03
Total	33	100

Sensibilité des souches isolées vis-à-vis de tous les antifongiques testés : L'étude de la sensibilité *in vitro* des souches de *Candida* isolées des services de réanimation vis-à-vis des 4 antifongiques disponibles au cours de l'étude permet d'évaluer la fréquence de résistance pour chaque molécule afin de comparer leurs activités.

Tableau 12: % de sensibilité des souches de *Candida* vis à vis des antifongiques testés

	fluconazole	voriconazole	kétoconazole	5- Flucytosine
R	45,45	15,15	3,03	36,36
S	51,51	84,84	87,87	60,60
I ou SDD	3,03	0	9,09	3,03

***Candida albicans* :**

Tableau 13: Sensibilité des souches de *Candida albicans*

	fluconazole	voriconazole	kétoconazole	5- Flucytosine
R	54,54(6/11)	9,09	0	36,36
S	45,45(5/11)	90,90	90,90	54,54
I	0,00	0,00	9,09	9,09

***Candida glabrata* :**

Tableau 14: Sensibilité des souches de *Candida glabrata*

	fluconazole	voriconazole	kétoconazole	5- flucytosine
R	50,00	12,5	0	62,5
S	37,5	87,5	100	37,5
I ou SDD	12,5	0,00	6,67	0,00

Candida tropicalis :

Tableau 15: Sensibilité des souches de *Candida tropicalis*

	fluconazole	voriconazole	kétoconazole	5-flucytosine
R	40	20	0	0
S	60	80	80	100
I ou SDD	0	0	20	0

Candida krusei :

Tableau 16: Sensibilité des souches de *Candida krusei*

	fluconazole	voriconazole	kétoconazole	5-flucytosine
R	100	66,6	33,3	33,3
S	0	33,3	33,3	66,6
I ou SDD	0	0,0	33,3	0,0

Discussion

V.DISCUSSION

V.1 Epidémiologie des candidémies en réanimation :

Les candidoses systémiques ou invasives sont des complications hospitalières redoutées en raison de leur mortalité élevée (40%-60%). Ces affections provoquées par des levures appartenant au genre *Candida* touchent près de 1% des patients hospitalisés séjournant en réanimation. Dans notre étude, la candidémie est survenue chez 24 des patients hospitalisés au niveau des services de réanimation du CHU Rabat.

Deux grands modes de dissémination des candidoses systémiques ont ainsi été décrits. Le premier est la dissémination locale non hématogène: candidose oropharyngée et œsophagienne, péritonite et abcès intra-abdominaux, abcès de parois, infections urinaires basses et hautes. Le second est la dissémination par voie hématogène : infection sur cathéter, atteintes oculaires, abcès multiples, phlébite suppurée, infection de matériel, arthrite et ostéomyélite, endocardite et péricardite, méningite et enfin candidémie ^[1].

Au niveau des services de réanimation du CHU Rabat et dans le cadre de notre étude sur l'incidence et l'épidémiologie des candidémies, 18,2% des hémocultures positives l'étaient à *Candida*, les 81,8% restant étaient représentées par des bactéries. Une étude multicentrique européenne publiée en 1995 a montré que *Candida* sp était responsable de 17% des infections et/ou colonisations en réanimation ^[36]. L'étude prospective réalisée par la Confédération européenne de Mycologie médicale de septembre 1997 à décembre 1999 dans 7 pays de la communauté européenne a montré que 40,2 % des candidémies surviennent chez des patients hospitalisés en réanimation ^[37]. Une autre enquête multicentrique européenne publiée en 2002 portant sur 3 946 patients infectés en réanimation a retrouvé une présence de levures dans 10% des infections ^[38]. Nos résultats se situent dans la moyenne générale retrouvée dans la littérature.

Une étude multicentrique américaine (National Epidemiology Mycosis Survey) conduite dans six états américains d'octobre 1993 à Novembre 1995, a montré que l'incidence des infections profondes à levures est de 0.98 pour 1000 patients /jour ^[39] en service de réanimation chirurgicale. Dans notre étude, l'incidence des candidémies est trois fois supérieure à celle observée aux Etats unis, l'incidence est de 2,86 et 3,48 pour 1000 patients /jour dans nos services de réanimation chirurgicale. Cette valeur élevée rejoint celle observée au Brésil où le taux de candidémie est 3 à 10 fois supérieur à celui observé aux Etats-unis et en Europe ^[33]. Aucune étude marocaine n'a été préalablement faite pour déterminer l'incidence des ces infections fongiques et encore moins l'incidence des candidémies. Notre étude pilote fait un état des lieux des candidémies dans 5 services de réanimation du CHU Rabat. L'enquête générale de Septembre 2010 à Octobre 2011 s'effectuant dans 5 centres de réanimation du CHU de Rabat nous a permis donc d'avoir une incidence générale plus précise des candidémies en réanimation au Maroc.

Un travail européen publié en 2006, l'étude SOAP, portant sur 1 177 patients en sepsis sévère ou en choc septique, a retrouvé 15,2 % de levures dont 70 % de *C. albicans* et 20 % de *C. non albicans* ^[41]. Au regard de la littérature internationale, la fréquence des différentes espèces de *Candida* identifiées dans les hémocultures varie en fonction des zones géographiques considérées. Ainsi, dans une étude américaine rétrospective récente rassemblant plus de 2000 cas de candidémies, *C. parapsilosis* occupait le troisième rang derrière *C. albicans* et *C. glabrata* ^[14]. Dans une autre étude, *C. parapsilosis* occupait le second rang des espèces responsables de candidoses invasives en Asie mais la troisième place derrière *C. glabrata* en Amérique du nord et en Europe ^[42]. Du fait de ces disparités géographiques, les données épidémiologiques reposant sur des données nationales, voire internationales, sont difficilement transposables à l'échelon local. Une bonne connaissance de l'épidémiologie locale reste donc indispensable pour la bonne prise en charge de ces infections ^[43]. Notre travail nous a permis d'identifier les espèces de *Candida* les plus fréquentes dans notre pays à savoir 34% de *C.albicans* et 57% de *Candida non albicans*. Le *C.glabrata* et le *C.tropicalis* viennent en 2^{ème} et 3^{ème} position. Ces résultats sont identiques à ceux retrouvés dans la littérature mondiale. En effet, *C. albicans* est l'espèce la plus

fréquemment incriminée (60 %), suivie de *C. glabrata* (20 %) dont l'incidence a augmenté ces dernières années sous la pression des antifongiques azolés, puis de *C. tropicalis* (10 %) et de *C. parapsilosis* (5 %) [45]. Il faut aussi citer *C. krusei* dont l'émergence est attribuée à sa résistance primaire au fluconazole, *C. kefyr*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. norvegensis*, etc. Une espèce plus rare de *Candida* ayant des caractéristiques phénotypiques similaires à celles de *C. albicans* a été identifiée en 1995 et a été nommée *C. dubliniensis* [44]. La majorité des isolats de *C. dubliniensis* a été découverte au niveau de la cavité buccale des sujets infectés par le virus VIH. Cependant, cette espèce a été isolée au niveau d'autres sites incluant le poumon, le vagin, le sang aussi bien chez des sujets infectés par le virus VIH que des sujets non infectés par ce virus [45].

Les levures de l'espèce *Candida albicans* représentent le premier pathogène parmi les *Candida* dans la plupart des études. Dans l'étude « Evolution des candidémies sur 12 ans chez des patients hospitalisés en Centre de soins spécialisés » [46], *Candida sp* a été responsable de 93 % des épisodes fongémiques avec pour un total de 330 isolats fongiques dans le sang : *Candida albicans* représentée par 203 isolats, *Candida glabrata* représentée par 59 isolats, et *candida parapsilosis* 20 isolats [36]. L'étude d'Eggiman et coll. [35] rapporte pour les patients de réanimation un pourcentage d'hémoculture à *C. albicans* de 56 % en Europe pour une période d'observation s'étendant de 1993-1998, 20% de *C. parapsilosis* et 11 % de *C. glabrata*. Lors de périodes d'observation plus récentes (1986-2002), *C. glabrata* est le deuxième pathogène en Europe et est responsable de 10% des septicémies nosocomiales. Dans une étude réalisée dans les pays d'Europe sur une période de 28 mois, *C. glabrata* est plus fréquente dans les pays d'Europe du nord et *C. parapsilosis* dans les pays d'Europe du sud [47]. L'émergence de *C. glabrata* est également retrouvée dans notre étude avec un taux de 24%.

Des études portant plus spécifiquement sur la répartition des différentes espèces de *Candida* ont montré que sur plus de 13 000 candidémies rapportées durant les neuf dernières années [32] la proportion de *C. albicans* est de 57 %, celle de *C. glabrata* est de 15 %, celle de *C. parapsilosis* est de 12,7 %, celle de *C. tropicalis* est de 10,1 % et enfin celle de *C. krusei* de 2 %.

Tableau 17 : Epidémiologie des isolats en fonction des pays^[30].

Année	(n)	Pays	<i>C. Albicans</i>%	<i>C. Glabrata</i>%	<i>C. Parapsilosis</i>%	<i>C. Tropicalis</i>%	<i>C. krusei</i>%
2002	569	Italie ^[26]	58,5	12,8	14,6	6,1	0,9
2002	2 759	États-Unis ^[27]	59,0	12,0	11,0	10,0	1,2
2002	254	États-Unis ^[22]	58,0	20,0	7,0	11,0	2,0
2002	377	France ^[25]	53,0	11,0	16,0	9,0	4,0
2002	1 134	États-Unis ^[24]	55,0	15,0	15,0	9,0	1,0
2003	1 596	États-Unis ^[2]	46,0	20,0	14,0	12,0	2,0
2004	1 137	Suisse ^[23]	66,0	15,0	1,0	9,0	2,0
2004	1 890	États-Unis ^[20]	53,8	18,8	11,4	11,1	2,4
2005	313	Irlande ^[21]	50,0	18,2	21,2	ND	ND
2005	345	Espagne ^[28]	51,0	9,0	23,0	10,0	4,0
2006	712	Brésil ^[4]	40,9	4,9	20,5	20,9	1,1
2006	1 393	Norvège ^[174]	69,8	13,2	5,8	6,7	1,6
2006	1 095	Australie ^[175]	47,3	15,4	19,9	5,1	4,3
2011	260	Maroc	34	24	6	15	9

V.2 Pathogénie

Au niveau physiopathologique, les levures du genre *Candida* appartiennent à la flore commensale du tractus digestif et de la sphère oro-pharyngée. On les retrouve sur la peau, les muqueuses gastro-intestinales, les muqueuses génito-urinaires et les muqueuses respiratoires.

Tableau 18 : Localisation et habitats des différentes espèces de *Candida*

Genre et espèce	Nature	Etat saprophytique chez l'homme (H) ou l'animal (A)
<i>Candida albicans</i>	0 (si présence = contamination d'origine humaine ou animale)	Muqueuses - Absence sur peau normale (sauf autour des orifices oral et anal) • Bouche : 20 % • Selles : 25 % • Vagin : 10 % • Expectoration : 15 % H/A
<i>Candida tropicalis</i>	sol, eau - végétaux (thé, fruits) - produits laitiers	- Muqueuses : • Bouche : 8-10 % • Selles : 10 % • Vagin : 2 % • Expectorations : 10 % peau H/A
<i>Candida glabrata</i>	sol, eau (rare) - végétaux	-Muqueuses (vagin, bouche) selles, urines H/A
<i>Candida parapsilosis</i>	Eau - végétaux (thé, fruits, concombres ...)	- Muqueuses - Peau
<i>Candida krusei</i>	sol, air - végétaux - produits laitiers - produits de fermentation (vin, bière ...)	- Muqueuses - Peau, ongles H/A

La présence de levures dans le tube digestif, en particulier *C. albicans*, est un phénomène physiologique normal. Les levures y sont en concurrence avec les bactéries. Un portage permanent ou temporaire est documenté chez 40 à 50 % des individus. Un déséquilibre hôte-pathogène est potentiellement lié à 3 composantes majeures qui sont l'altération des barrières muqueuses et cutanées, le déficit immunitaire et la colonisation à *Candida*. Ce déséquilibre induit des modifications de l'écologie de la microflore résidente et favorisent la croissance des *Candida* qui colonisent alors les surfaces muqueuses. Plusieurs études dans lesquelles l'origine des souches était déterminée par analyse du DNA fongique confirment qu'une grande partie des candidoses systémiques se développent à partir de souches endogènes dont le patient est porteur à l'admission notamment *C.glabrata* qui est fréquemment responsable de fongémie par translocation digestive ^[50]. Pour montrer la physiopathologie, nous allons décrire celle du modèle *Candida albicans*.

V.2.1 Colonisation

Les étapes conduisant à l'infection passent dans l'immense majorité des cas par une phase de colonisation. Celle-ci est la conséquence de modifications écologiques qui favorisent la multiplication des *Candida* spp. Des travaux effectués chez les patients de réanimation et de chirurgie ont confirmé le lien de causalité qui existe entre la colonisation et l'infection à *Candida* : la colonisation à *Candida* est un facteur de risque de candidose systémique ^[51]. Il apparaît aussi dans l'étude de Pittet et al ^[52] que la colonisation à *Candida* est un facteur de risque indépendant de la candidose profonde, et que la recherche répétée et systématique de cette colonisation au niveau de plusieurs sites (trachée, urines, peau, selles, sécrétions buccales et liquides post-opératoires) permet de définir un index de colonisation (nombre de sites positifs/nombre de sites testés).

Quand cet index est supérieur à 0.5, le risque de candidose profonde est accru : c'est une indication au traitement antifongique par voie générale ^[51]. *Candida albicans* est le pathogène le plus fréquemment hébergé chez l'espèce humaine et on le retrouve dans tous les segments du tube digestif de la bouche à l'anus. Sa transmission peut se faire par propagation endogène; par contact avec les sécrétions de la bouche et de la peau (mains, salives, rapports sexuels), les selles des malades ou des porteurs sains ou encore de la mère au bébé à la naissance. À partir du tube digestif, les levures peuvent initier une translocation, essentiellement quand son intégrité est rompue.

La transmission exogène de levure, soit à partir de solutés injectables soit à partir des mains du personnel, a été décrite mais ne représente qu'une part infime des infections. Dans la majorité des cas, la souche colonisante est la souche infectante, comme le montrent des études de génotypage ^[50]. *Candida albicans* adhère donc à plusieurs types cellulaires différents, ectodermiques ou endodermiques, épithéliums stratifiés ou unicellulaires, s'adapte à des pH très variés et entre en compétition avec de nombreuses espèces bactériennes ^[53]. L'adhérence aux cellules épithéliales constitue la première phase dans la pathogenèse des candidoses muqueuses.

V.2.2 Invasion tissulaire

L'invasion tissulaire peut être intra ou extra cellulaire et a lieu au niveau de l'intestin. Elle nécessite de la part de *C. albicans* l'aptitude à digérer les tissus, la présence d'adhésines pour les cellules des sous muqueuses et les matrices intercellulaires et l'aptitude à résister aux effecteurs de l'immunité humorale et cellulaire.

V.2.3 Dissémination hématogène

C. albicans se dissémine sous forme de levures au niveau des vaisseaux. Au stade de dissémination hématogène, il est très difficile de mettre en évidence *Candida* dans les hémocultures d'où la difficulté du diagnostic. L'observation d'une hémoculture positive est aujourd'hui considérée par les cliniciens comme la preuve irréfutable d'une candidose systémique. La levure s'échappe de la circulation sanguine, s'extravase en traversant l'endothélium de certains capillaires puis se multiplie dans des organes différents selon la pathologie primaire du patient ^[54].

V.2.4 Variabilité phénotypique ou switching :

Le switching est une seconde forme de transformation cellulaire de *C. albicans*, qui aboutit à une grande variabilité du phénotype exprimé. Il implique la régulation coordonnée de nombreux gènes et concerne des caractères très différents comme l'aspect morphologique des colonies, la taille de la cellule fongique, la structure antigénique de la paroi, la sécrétion de protéases aspartiques, l'adhérence, la virulence et la sensibilité aux antifongiques. Ce mécanisme permet une sélection rapide du phénotype le mieux adapté au site de l'infection et à la réponse de l'hôte ^[55].

V.2.5 Dimorphisme ou filamentation

Le *Candida albicans* a la particularité de pouvoir passer sous l'influence de conditions environnementales particulières de la forme levure (cellules arrondies ou ovoïdes, groupées en petits amas) à la forme de filaments (les cellules s'allongent alors et se développent pour prendre l'aspect de filaments, de pseudo-hyphes, de pseudo-mycéliums). La transition levure-mycélium est stimulée à 37°C par le sérum à pH neutre. Grâce à ce dimorphisme, il se soustrait aux mécanismes de défense liés à l'immunité cellulaire. Cette propriété, qui est utilisée pour l'identification de l'espèce *C. albicans* par le test de blastèse, est un facteur essentiel de la virulence^[56]. La forme levure est la forme saprophyte, et vit en symbiose avec l'organisme hôte, alors que la forme mycélienne est la forme parasite et pathogène. En effet, certaines adhésines sont exprimées principalement à la surface de la forme filamenteuse^[57, 58] et cette forme présente une plus grande résistance à la lyse par les polynucléaires neutrophiles^[59]. Lors du passage d'une forme à l'autre, *Candida albicans* subit des modifications de forme et de synthèses enzymatiques qui correspondent en fait à une adaptation de survie à un milieu devenu défavorable.

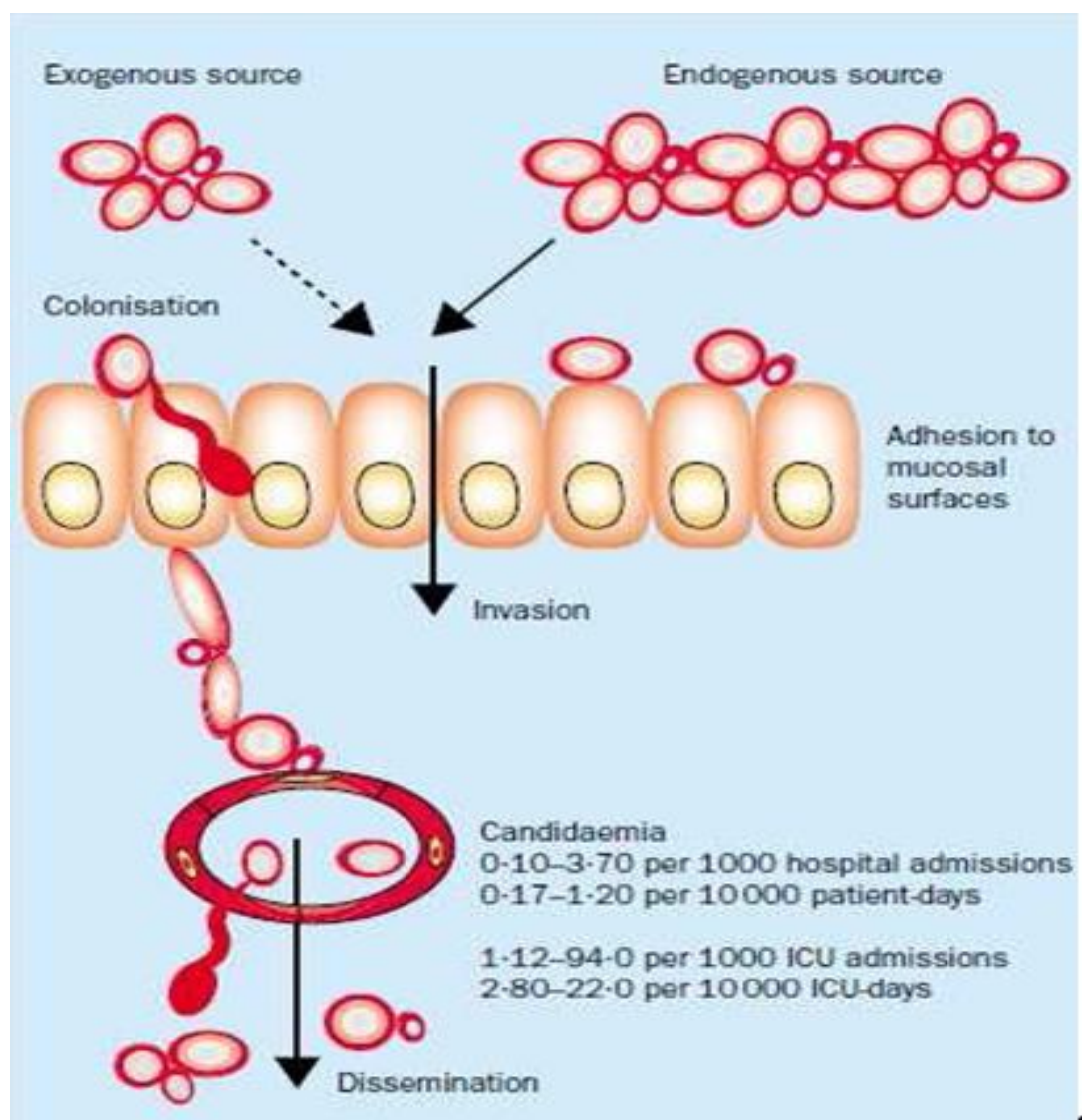


Figure 16 : Physiopathologie des candidoses systémiques [9].

V.3 Facteurs de risque :

Le diagnostic des infections fongiques est difficile : il n'est pas toujours possible d'isoler l'agent causal à cause de la sensibilité très faible des hémocultures qui retardent ce dernier [60]. L'étude des infections à levure passe donc par celle de leurs facteurs de risque. Pour les infections invasives et les candidémies, les facteurs de risque sont nombreux et varient selon les populations étudiées, les pathologies sous-jacentes et même les méthodes statistiques utilisées. La population de notre étude est constituée de patients ayant subi essentiellement des traumatismes (42%) ou une intervention chirurgicale (22%). Les facteurs de risque des candidémies sont divisés en deux sous-groupes dans la littérature: les facteurs de risque majeurs et les facteurs de risque mineurs.

Tableau 19 : Facteurs de risque de candidoses profondes [12]

Facteurs de risque majeurs	Facteurs de risque mineurs
<ul style="list-style-type: none"> - Colonisation de plusieurs sites corporels - Antibiothérapie à large spectre - Brûlures étendues (>50 %) - Perforation digestive - Chirurgie abdominale majeure - Chirurgie de l'appareil urinaire majeure - Traumatisme majeurs (Injury Severity Score ISS > 20) - Candidurie > 10⁵ UFC/ml - Nutrition parentérale - Score APACHE II > 20 - Neutropénie - Hémodialyse 	<ul style="list-style-type: none"> - Ages extrêmes - Insuffisance rénale - Multiples accès vasculaires - Séjour prolongé en réanimation - Altération sévère du transit - Diabète - Sonde vésicale - Intervention chirurgicale récente, en particulier digestive et urologique

V.3.1 Facteurs de risque majeurs :

V.3.1.1 Colonisation

La colonisation à partir du tube digestif précède le développement d'une candidémie [52]. Il existe une relation entre le nombre de sites colonisés et le risque de candidémies. L'index de colonisation permet de prendre en compte ce facteur de risque qu'est la colonisation : il est réalisé de manière bi-hebdomadaire en prélevant cinq sites pour chaque patient (oro-pharynx, réservoir intestinal, urines, tractus respiratoire, liquides de drainage, réservoir vaginal). La mise en culture répétée de ces sites superficiels permet d'évaluer le degré de colonisation d'un patient [37].

Index de colonisation proposé par Pittet [52] :

IC : Nombre de sites corporels distincts positifs pour *candida* / nombre total de sites corporels distincts testés.

Index de colonisation corrigé (ICC) :

ICC = Nombre de sites corporels distincts faisant preuve d'une forte croissance à *Candida* / nombre total de sites corporels distincts positifs à *candida*.

Deux seuils de positivité sont exprimés : IC moyen ≥ 0.5 et ICC moyen ≥ 0.4

Cet index n'apporte pas la preuve de l'invasion mais seulement une notion de probabilité d'infection mais il reste un bon marqueur de candidose invasive et de candidémie.

V.3.1.2 Antibiothérapie

Sur les 260 patients inclus dans notre étude, 231 étaient sous antibiothérapie générale soit 88% des patients. L'antibiothérapie représente le premier facteur de risque de notre étude. Dans la littérature, l'exposition à une antibiothérapie à large spectre est un facteur de risque important, aussi bien chez les patients neutropéniques que chez ceux qui ne le sont pas. Toute antibiothérapie est potentiellement associée à une augmentation du risque d'infection fongique [52]. Elle détruit la flore microbienne normale libérant ainsi l'acide muramique de la paroi bactérienne qui entraîne la filamentation de la levure et permet la prolifération

opportuniste du *Candida* ^[61]. L'impact de certaines céphalosporines pourrait être plus important que celui d'autres classes d'antibiotiques ^[62], mais cet effet est surtout marqué avec les composés à activité anti-anaérobies. La largeur du spectre antimicrobien et la durée d'exposition sont également corrélées avec le risque de complication fongique ^[63]. Dans l'étude de Wey et al., le nombre d'antibiotiques utilisés constituait un des facteurs de risque les plus importants de candidémie ^[13]. C'est également le cas dans une autre série où les auteurs ont rapporté que près 94 % des patients ayant présenté une candidémie avaient été préalablement exposés à une antibiothérapie et que plus de quatre agents différents avaient été administrés chez 61 % d'entre eux ^[65].

V.3.1.3 Candidurie

Il existe une relation de causalité entre la colonisation des sites superficiels ou des liquides biologiques non stériles par *Candida* et la candidose invasive franche. La colonisation peut constituer une sorte de système d'alarme pour une candidose invasive et pour une candidémie. Les urines sont parmi les sites fréquemment colonisés en milieu hospitalier et la candidurie pose encore des problèmes d'interprétation. En effet, la découverte de levures dans les urines peut être le témoin d'une contamination, d'une simple colonisation ou du premier signe d'une infection invasive ^[66]. Des stratégies diagnostiques ont vu le jour et proposent l'étude répétée d'urocultures fongiques pour définir une conduite à tenir chez le patient à risque ^[61]. Les unités de soins intensifs représentent un milieu à très haut risque de colonisation des urines par une levure, avec une incidence de 6,5 à 25 % ^[67-68]. Ceci étant expliqué par la gravité de l'état des malades et par la durée d'hospitalisation qui est souvent supérieure à trois jours ^[69]. Une enquête multicentrique au niveau des services de réanimation a démontré qu'une candidurie importante supérieure à 10^4 UFC/ml était associée à un index de colonisation supérieur ou égal à 0,5 ^[52]. Mais encore aujourd'hui la signification d'une candidurie, surtout si l'on y associe un seuil critique permettant de séparer colonisation et infection, est encore controversée. Selon certains, la simple présence de levures dans les urocultures ou à l'examen direct définit la candidurie ^[70]. Dans d'autres études, la quantification est un critère de définition : une candidurie supérieure ou égale à 10^3 UFC/ml est suffisante pour certaines équipes ^[71-72] et supérieure ou égale à 10^4 UFC/ml pour

d'autres^[73, 69, 74]. D'autres auteurs accordent une valeur d'au moins 10^5 UFC/ml avec des signes d'infection urinaire^[75]. Pour les patients immunodéprimés profonds (neutropéniques fébriles, prématurés, transplantés), la candidurie est un signe d'alarme de candidose disséminée^[76]. La candidurie à *Candida* est souvent asymptomatique et le facteur favorisant fréquemment incriminé est la sonde urinaire qui est présente chez 77.6 % des patients présentant une candidurie. La sonde urinaire est présente chez 71,9 % de nos patients inclus.

V.3.1.4 Chirurgie

La chirurgie abdominale, comme la perforation gastro-intestinale, les ligatures anastomatiques et les transplantations hépatiques, est un facteur de risque majeur qui expose les patients des services de chirurgie à une forte colonisation et/ou à une infection à *Candida*^[39]. La chirurgie digestive a représenté 22% des motifs d'hospitalisation des patients inclus dans notre étude. Les patients souffrants de pancréatite aigue sont aussi inclus dans la catégorie facteur de risque chirurgical^[77]. Avec une incidence annuelle de 10 à 50 pour 100 000 habitants, la pancréatite aiguë (PA) est une pathologie peu fréquente mais qui conduit invariablement et très précocement, en raison de l'importance des douleurs, à une hospitalisation. La pancréatite aigue représente ainsi 8 % des motifs d'hospitalisations de nos patients inclus. Dans 80 % des cas, la pathologie est bénigne, relevant d'une très simple prise en charge, d'un diagnostic étiologique et d'un court séjour en service de réanimation chirurgicale. Ce pronostic favorable ne peut cependant être établi qu'au terme de 2 à 3 jours d'une surveillance attentive des différents paramètres vitaux. Lorsque ces derniers évoluent défavorablement, une forme grave de la maladie doit être soupçonnée et la prise en charge doit, de façon inconditionnelle, être axée très précocement sur la prévention de la séquence nécrose-infection de pronostic redoutable, puisque créditée d'une mortalité moyenne de 40%. L'infection est la principale cause de morbidité et de mortalité des pancréatites aigues graves ; 80 % des décès lui sont attribués. Un patient sur deux, porteur de pancréatite aigue nécrotique, s'infecte et l'incidence de l'infection est croissante au cours de l'évolution. Le risque d'une infection de la nécrose débute au-delà de la première semaine. L'infection est polymicrobienne dans 90 % des cas; la flore isolée lors des infections de la nécrose

pancréatique est le reflet de la flore digestive des patients. Les germes les plus courants sont les bacilles à Gram négatif de type entérobactéries et les entérocoques. Parmi ces germes, *Escherichia coli* est la bactérie la plus fréquemment isolée de la nécrose pancréatique [78]. Dans une revue de la littérature conduite sur 1100 cas de nécrose pancréatique infectée, les germes les plus souvent isolés ont été *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp*, et *Enterobacter spp*. La plupart de ces infections étaient plurimicrobiennes [79]. Dans des études plus récentes, les levures du genre *Candida* sont des germes importants [80-81], représentant jusqu'à 29% des germes isolés. Il s'agit principalement de *Candida albicans*, mais d'autres levures peuvent également être isolées [82]. La chronologie de l'apparition des levures a été précisée dans une petite série monocentrique : *Candida spp* peut être isolé dans 12% des interventions initiales ou être retrouvé secondairement à la suite de gestes de drainage (18% des cas) ou lors de ré-interventions (47% des cas) [83]. Une pathogénicité supérieure des levures isolées à partir des foyers de pancréatite aiguë a été retrouvée dans la littérature [80]. Le risque écologique pour le malade et l'environnement doivent également être pris en compte (du fait du risque d'émergence de germes multirésistants). Ce risque est souligné par la survenue d'infections candidosiques induites par une antibiothérapie large au cours des pancréatites aiguës. La présence de *Candida* dans la nécrose pancréatique infectée est associée à une mortalité augmentée. L'utilisation d'antibiotiques favorise le développement de l'infection à *Candida* et, est responsable de modifications dans le spectre bactérien de la nécrose infectée, avec aussi une augmentation de l'incidence d'infections gram positif.

V.3.2 Facteurs de risque mineurs

V.3.2.1 Âges extrêmes :

Aux âges extrêmes de la vie (prématurés et vieillards), l'état général de santé est déficient ce qui est un facteur favorisant les candidémies. Le portage du *Candida* dépend aussi de l'immunité du patient : faible chez les nouveaux nés à cause de l'immaturité du système immunitaire notamment les prématurés de bas poids (poids de naissance inférieur à 1500g : ils sont sujets aux infections candidosiques) [35]. Le portage augmente aussi avec l'âge

notamment pour *Candida albicans*. Dans notre étude, l'âge moyen des patients inclus est de 45,6 ans. Dans de nombreuses études sur les candidémies, l'âge moyen se situait au dessus de 60 ans : 61.5 ans pour l'étude observationnelle d'un an dans l'ouest de la France ^[13], 61 ans pour l'étude rétrospective de 12 ans aux Etats unis ^[87].

V.3.2.2 Accès vasculaires et dispositifs invasifs :

Les accès intravasculaires souvent indispensables à la surveillance hémodynamique et au maintien des fonctions vitales en réanimation exposent les patients à un grand risque de développer une candidose invasive. Entre 60 à 80% des épisodes de candidémies sont secondaires à la colonisation de l'un d'entre eux ^[89].

Les levures représentent la troisième cause de surinfections sur cathéter après les surinfections à Cocci Gram positif et Bacilles à Gram négatif.

La pathogenèse des infections liées aux accès vasculaires s'articule autour de quatre mécanismes distincts ^[90-91] (Figure 17) :

- la contamination de la surface externe du cathéter se fait par des micro- organismes résidents ou qui colonisent le site cutané d'insertion, à partir duquel le processus de colonisation se poursuit le long du cathéter à travers sa portion intradermique jusqu'à son extrémité distale constituant un risque potentiel de bactériémie,
- la colonisation de la surface interne qui survient à la suite de la contamination des réseaux branchés au cathéter,
- la contamination des solutés et produits injectés ou perfusés au cours de leur production ou stockage,
- enfin la contamination par voie hématogène au cours d'une bactériémie.

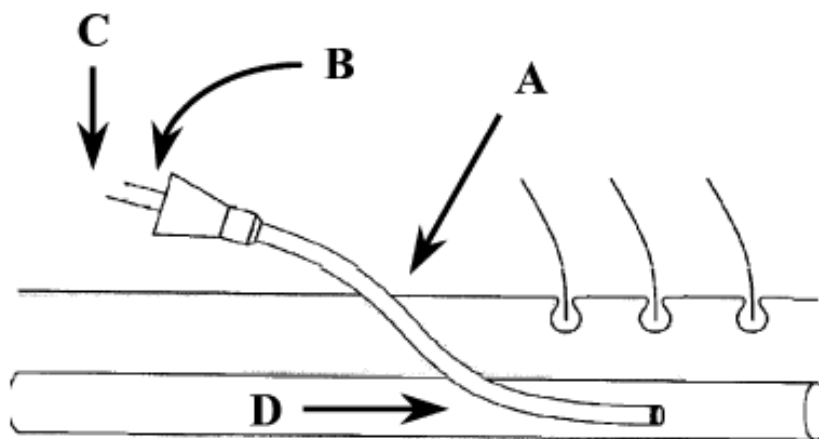


Figure 17 : Mécanismes de colonisation impliqués dans la pathogenèse d'une infection de cathéter : la colonisation des surfaces externe (A) et interne (B) comprend la colonisation de la peau au site d'insertion, et des réseaux qui sont branchés au cathéter. Les autres mécanismes sont liés à la colonisation des produits perfusés ou injectés (C) et par la voie hématogène (D) ^[92].

Dans notre étude, la présence de cathéter veineux central a été le 3^{ème} facteur de risque, avec 173 patients porteurs de ce dispositif soit 66,5%. Dans l'étude prospective d'un an à l'ouest de la France ^[93] 72,6% des patients étaient porteurs d'un cathéter veineux central au moment de l'épisode de candidémie. Quarante-vingt-dix (90) de ces cathéters ont été ôtés (66,7%) dont 77 ont été mis en culture ; la culture était positive dans 58,4% des cas. Dans l'étude rétrospective sur 12 ans menée par Garbino et al. ^[94] parmi les facteurs courants prédisposant à une candidémie la pose d'un cathéter veineux central a été rapportée avec un taux de 80%. La présence de cathéters artériels occupe la 5^{ème} place parmi nos facteurs de risque avec 29,6% des cas. La ventilation mécanique est aussi parmi les facteurs de risque liés aux dispositifs invasifs. Elle est le 4^{ème} facteur de risque de notre étude avec 139 patients, soit un taux de 53,4%.

V.3.2.3 Sonde urinaire

Les sondes urinaires sont également parmi les facteurs de risque mineurs de candidémie. La présence de sonde urinaire est le 2^{ème} facteur de risque de candidémie dans notre étude, tout comme dans l'étude observationnelle d'un an dans l'ouest de la France^[93].

Dans l'étude prospective d'un an à l'ouest de la France, 45,16% des patients étaient porteurs d'une sonde au moment de l'épisode de candidémie. Sur nos 260 patients inclus, 187 patients étaient porteurs de sonde urinaire soit un taux de 71,9%.

V.3.3 Autres facteurs de risque

Le diabète et la corticothérapie sont aussi des facteurs de risque respectivement mineur et majeur de survenue d'une candidémie pour un patient en réanimation. L'élévation de la glycémie et la fatigue parfois engendrée par la maladie rendent les diabétiques plus à risque d'infections fongiques. Dans la littérature, 13 à 26 % des patients admis en réanimation sont diabétiques. L'incidence des complications et des infections fongiques est liée à l'équilibre glycémique qui est difficile à atteindre chez les patients en réanimation. La corticothérapie représente aussi un facteur de risque non négligeable à cause de l'immunosuppression qu'elle entraîne et qui favorise la survenue de la candidémie chez des patients hospitalisés. La corticothérapie est présente chez 14 de nos 260 patients inclus soit près de 5,3%.

V-4 Localisations secondaires des candidoses:

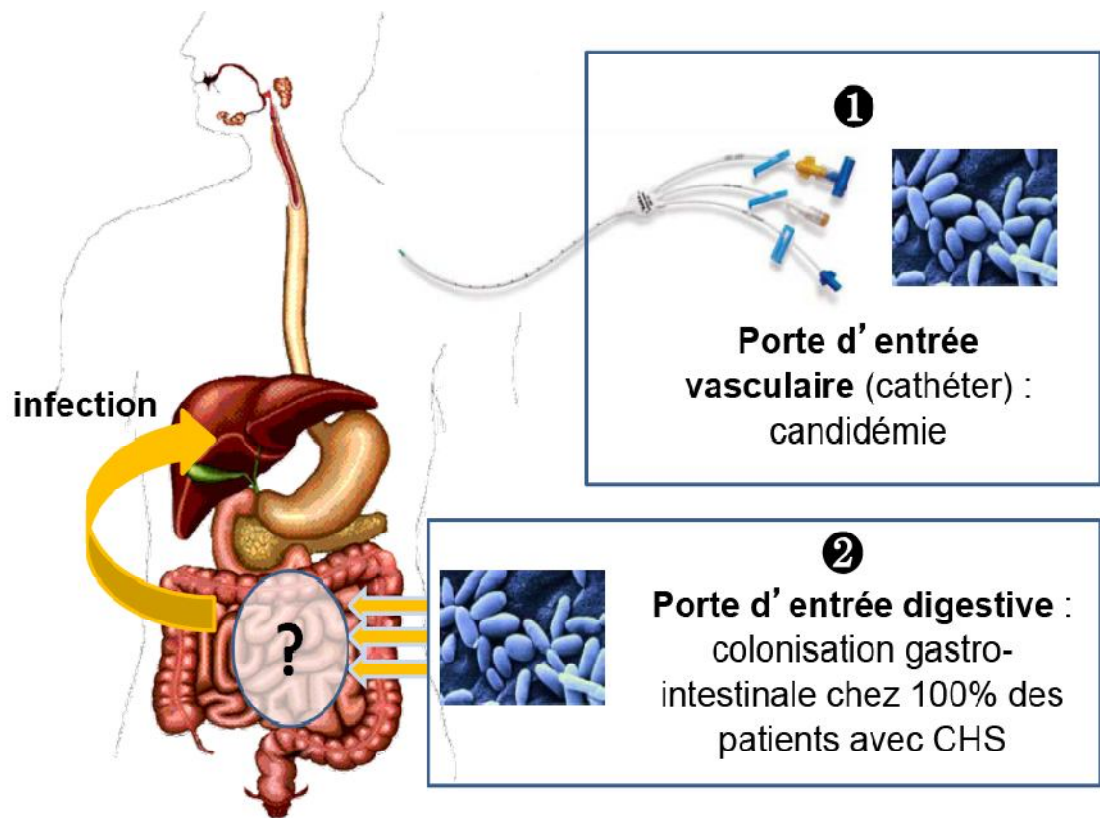
La forme clinique la plus courante est la septicémie appelée candidémie. La symptomatologie n'est pas spécifique. La présentation habituelle est une fièvre résistante aux antibiotiques survenant dans un contexte d'altération de l'état général. La splénomégalie est rare.

Les candidoses profondes sont rarement primitives et font souvent suite à une dissémination hémotogène. Les localisations secondaires les plus fréquentes sont oculaires, endocardiques, ostéo-articulaires et neurologiques. Parfois, elles sont secondaires à une chirurgie digestive ou à une dialyse péritonéale.

V.4.1 Candidose hépatosplénique (Candidose disséminée chronique):

Le diagnostic est évoqué devant la persistance ou la réapparition d'une fièvre chez un patient qui sort d'aplasie après chimiothérapie pour leucémie aigue.

Il existe deux voies de contamination :



Girmeria C et al, J Med Microbiol 2004

Figure 18: Différentes voies de contamination



Figure 19. Colonisation multi-site

Ascioglu S et al, CID 2002



Figure 20: IRM montrant de multiples micro-abcès hépatospléniques (CD-Rom Anofel)

Anorexie, douleurs de l'hypochondre droit et hépatosplénomégalie sont évocateurs mais inconstants : l'élévation des phosphatases alcalines complète un tableau peu spécifique par ailleurs.

L'échographie abdominale, le scanner ou l'IRM montrent des lésions nodulaires hépatospléniques (elles peuvent être absentes si ces examens sont réalisés très précocement après la sortie d'aplasie).

Les hémocultures sont négatives et seule la biopsie d'une de ces lésions permet le diagnostic en montrant des lésions histologiques caractéristiques : micro abcès avec des *Candida* dans les capillaires, voire plus tardivement granulome à cellules géantes.

V.4.2 Endophtalmie hématogène à *Candida* :

Elle touche particulièrement les toxicomanes et les patients présentant un cathéter central. Elle se manifeste cliniquement par une fièvre, un œil rouge, douloureux avec une baisse de l'acuité visuelle. Néanmoins, il existe des signes de dissémination :

- une pustulose du cuir chevelu.
- une pseudofolliculite de la barbe.
- Une arthrite.
- Un abcès cérébral et une valvulopathie.

Le diagnostic se pose essentiellement au fond d'œil où on retrouve une atteinte chorioretinienne avec ensemencement secondaire du vitré et une inflammation majeure.

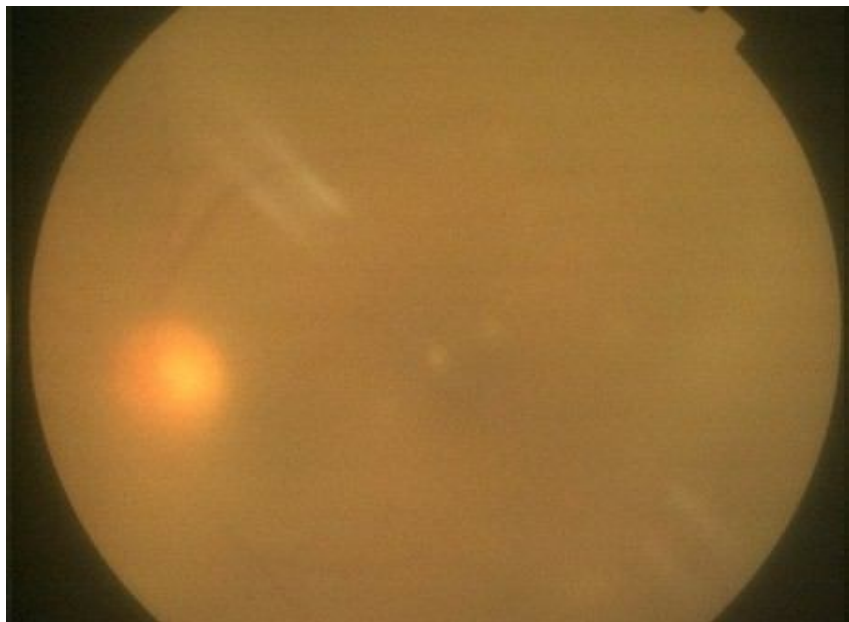


Figure 21 : Candidose prépapillaire au fond d'oeil
(Photo du service d'ophtalmologie, HMIMV, Pr K.REDA)

V.4.3 Endocardite à *Candida* :

L'endocardite à *Candida* reste néanmoins une atteinte rare. Elle complique essentiellement une candidémie.

Les signes cliniques sont ceux de toute endocardite : Fièvre, souffle cardiaque, splénomégalie, embolies périphériques (en particulier cérébraux, rénaux), défaillance cardiaque congestive, chorioretinite et lésions cutanées métastatiques.

Les hémocultures sont utiles, mais leur sensibilité est généralement faible au stade d'endocardite.

Le maître examen est l'échographie cardiaque transoesophagienne (ETT) qui permet de mettre en évidence les végétations de taille réputée plus grande que celles d'origine bactérienne. Ici encore, les tests sérologiques ont très peu d'intérêt.

Des péricardites et des myocardites à *Candida* peuvent se voir, sans spécificité clinique si ce n'est qu'elles surviennent chez des patients à risque.

V.4.4 Candidose génito-urinaire :

La présence de levures dans les urines pose toujours un problème difficile pour le clinicien. S'agit-il d'une simple contamination par un saprophyte ou au contraire est-ce le reflet d'une infection mycosique systémique ou d'une infection des voies urinaires hautes ou basses ?

Les levururies sont dues le plus souvent à *Candida albicans*, plus rarement aux autres espèces du genre *Candida* (en particulier *Candida glabrata*), encore que l'incidence de ces dernières soit en augmentation en raison notamment de l'utilisation de plus en plus large du fluconazole dans les traitements curatifs et préventifs des candidoses ^[166]. Les candiduries concernent environ 1 à 8 % des échantillons d'urine recueillis chez les malades hospitalisés ^[167] mais leur incidence a considérablement augmenté en raison de multiples facteurs, en particulier les antibiotiques à large spectre, les agents immunodépresseurs et les cathétérismes de l'appareil urinaire. Les candiduries sont donc essentiellement des infections iatrogènes et nosocomiales : ainsi, aux USA, elles représentent environ 11 % des infections urinaires nosocomiales ^[168, 169].

Les candiduries ont des manifestations cliniques très polymorphes incluant candidurie asymptomatique, cystite, pyélonéphrite, colique néphrétique, obstruction aiguë, nécrose papillaire et insuffisance rénale aiguë.

La majorité des candiduries sont asymptomatiques, posant des problèmes thérapeutiques encore non résolus. La candidurie peut être de découverte fortuite chez un sujet en bon état général. Elle est alors faible, pouvant être due soit à une contamination des voies urinaires basses qui sera alors transitoire, soit à une contamination d'origine génitale ^[170]. A l'inverse, chez les diabétiques ou les porteurs de sondes à demeure vésicales, ces levururies sont souvent persistantes. Ces candiduries asymptomatiques, plus fréquentes chez le sujet âgé, peuvent disparaître soit spontanément chez le sujet sain non sondé, soit après ablation du cathéter, arrêt d'antibiotiques à large spectre ou de corticoïdes, contrôle d'un diabète ...

Parmi les candiduries symptomatiques, les plus fréquentes sont les **cystites** à *Candida*, avec une symptomatologie identique à celle des cystites bactériennes : pollakiurie, brûlures mictionnelles, dysurie, pyurie, parfois hématurie, avec de nombreuses levures à l'examen des urines (10.000/ml). D'autres symptômes ont été rapportés : nocturie, douleurs sus-pubiennes, pneumaturie ^[171-173]. La fièvre est inconstante.

Les cystites sont souvent liées à la pose d'un cathéter vésical, à une endoscopie ou à un acte chirurgical. On les observe aussi chez les malades ayant une malformation des voies urinaires ou chez les diabétiques.

Les **atteintes rénales parenchymateuses** se manifestent le plus souvent par un tableau de pyélonéphrite aiguë dont la symptomatologie est également identique à celles de pyélonéphrites bactériennes : fièvre, frissons, douleurs lombaires ou lombo-abdominales. Leur évolution est parfois sévère avec atteinte des papilles et suppuration du parenchyme rénal.

V.4.5 Candidose du système nerveux central :

Elle concerne la moitié des patients qui décèdent avec une candidose invasive. Cependant, le diagnostic est rarement porté du vivant du patient et les séries publiées sont rares.

Là encore, la symptomatologie clinique est fruste et non spécifique : fièvre, céphalées, raideur de nuque, confusion, désorientation. Le seul moyen d'en faire le diagnostic est d'isoler la *Candida* dans le LCR, dont les anomalies biochimiques sont non spécifiques : Hypoglycorachie (dans environ 60% des cas) et hyperprotéinorachie modérées ; l'hypercytose manque chez le neutropénique.

Candida n'est mis en évidence à l'examen direct que dans 30% des cas environ et la culture à partir du LCR est difficile obligeant à ensemercer un volume important (30 ml ou plus).

Scanner ou IRM cérébrale peuvent détecter des abcès cérébraux, voire une inflammation des méninges, mais les lésions sont souvent microscopiques et d'identification difficile.

Dans tous les cas, le diagnostic, difficile, doit être évoqué sur des arguments cliniques peu spécifiques mais qui prennent une valeur considérable lorsqu'ils surviennent chez un patient qui présente des facteurs de risque. L'examen direct et les cultures de prélèvement multiples sur milieux appropriés restent les méthodes de choix pour ce diagnostic.

V.4.6 Ostéomyélite à *Candida* :

L'ostéomyélite à *Candida* constitue une manifestation tardive de la candidose disséminée par voie hématogène. Le diagnostic peut être fait par biopsie chirurgicale ou par aspiration à l'aiguille. Le traitement repose sur le traitement antifongique (Amphotéricine B) et le débridement chirurgical.

V.4.7 Pneumonie à *Candida* :

La définition de la pneumonie à *Candida* selon les critères USA est basée sur la présence d'au moins une hémoculture aéro-anaérobie positive et d'une preuve histologique (ou chorioretinite) ce qui est rarement le cas en pratique.

V.5 Stratégies diagnostiques des candidémies

Le diagnostic de candidose disséminée est difficile à établir à cause de la non spécificité des signes cliniques et des difficultés du diagnostic biologique. Les symptômes sont non pathognomoniques : altération de l'état général, fièvre résistant à l'antibiothérapie, infection respiratoire et syndrome méningé chez l'immunodéprimé, avec aussi une localisation viscérale (hépatique). Les atteintes oculaires, cutanées et digestives, voire musculaires, d'accès aisé, sont aussi à rechercher systématiquement. Elles facilitent le diagnostic de certitude, s'il y a démonstration de la présence de *Candida* dans les tissus ^[95]. Il est donc essentiel d'avoir un indice de suspicion élevé face à de tels patients développant un état septique, un foyer radiologique ou des lésions cutanées, car la présentation clinique de ces infections fongiques profondes est peu spécifique, ceci particulièrement au début, quand un traitement efficace est encore envisageable ^[96].

L'hémoculture est une méthode de référence mais elle a une faible sensibilité et met plusieurs jours pour se positiver retardant ainsi le diagnostic et la mise en route du traitement [97]. D'autres méthodes plus récentes comme la détection d'antigènes et des métabolites spécifiques du *Candida*, la recherche de mannanémie et d'anticorps antimannane sont utilisés pour compléter le diagnostic à l'hémoculture. Cette dernière stratégie a une spécificité et une sensibilité élevées dans le diagnostic des candidoses invasives. La détection des acides nucléiques n'est pas encore routinière et est de surcroît onéreuse mais elle permet un diagnostic fiable et rapide.

V.5.1 Méthodes de diagnostic biologique des candidémies :

Les résultats du diagnostic biologique font partie du faisceau d'arguments recueillis par le clinicien pour confirmer une mycose, identifier le ou les agents fongiques incriminés et adapter au mieux la thérapeutique, et enfin pour comprendre la pathogénie de la mycose et amoindrir voir supprimer les facteurs favorisant son développement. La démarche mise en œuvre par le laboratoire est influencée par les facteurs épidémiologiques inhérents au patient, le « terrain » immunitaire sous-jacent ; la symptomatologie clinique ; les données fournies par l'imagerie et la biologie médicale. Dans les candidoses profondes, le diagnostic biologique des mycoses est conventionnel et repose sur la triade classique: examen direct, culture et examen anatomopathologique, ce dernier étant trop rarement à disposition [98].

V.5.1.1 Hémoculture:

La culture est indispensable parce qu'elle permet l'augmentation de la sensibilité de l'examen direct, l'identification de la levure en cause, la numération des levures nécessaire à l'interprétation des résultats, et la réalisation de l'antifongigramme. Une hémoculture est un examen sanguin essentiel en pathologie infectieuse. Il consiste en un prélèvement de sang veineux, le prélèvement sanguin est réalisé en première intention. Le sang estensemencé directement sur milieu de culture (Sabouraud liquide ou autre milieu). Le volume du sang recommandé est de 10 ml qui est ensuite mis en culture afin d'y rechercher des germes. Il est effectué si possible avant la mise en route d'une antibiothérapie. On réalise en général 3 prélèvements différents, à quelques heures d'intervalle, effectués de préférence au moment d'un pic d'hyperthermie ou d'hypothermie ou lors de frissons qui signe une décharge bactériémique.

Pour le diagnostic des infections disséminées à levures (en particulier celles à *Candida*), le prélèvement de choix reste l'hémoculture, même si sa sensibilité est très imparfaite (50 à 70%) malgré les perfectionnements techniques et l'utilisation de milieux spécifiques dédiés aux champignons. A la sensibilité modeste de l'hémoculture s'ajoute le délai de positivité qui peut atteindre plusieurs jours, voire une semaine.

L'ensemencement en cas d'hémoculture positive se fait habituellement sur milieu Sabouraud–chloramphénicol avec et sans actidione. L'incubation se fait à 37 °C. La lecture se fait au bout de 24 à 48 heures [99, 100]. L'examen macroscopique des cultures montrera des colonies blanches, humides. Leur examen microscopique mettra en évidence des levures bourgeonnantes.



Figure 22 : Colonies de levures du genre *Candida* sur milieu de Sabouraud
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

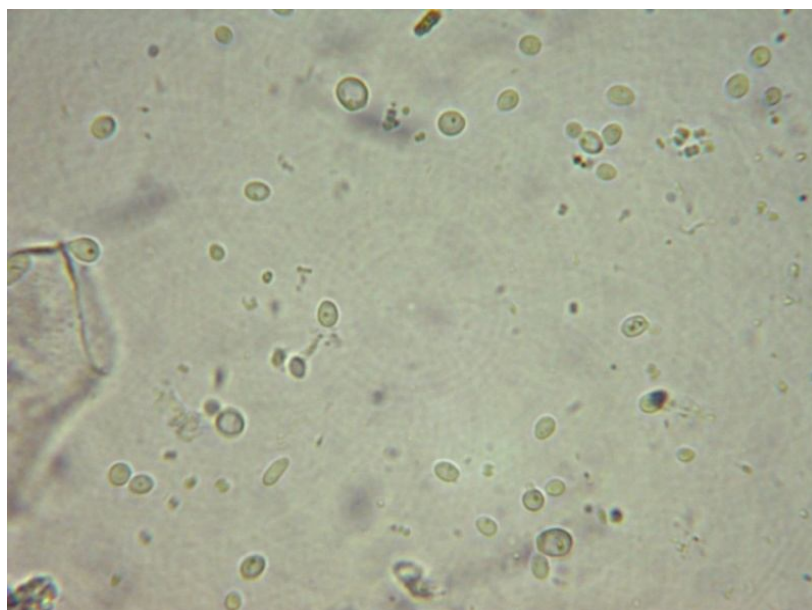


Figure 23 : examen microscopique - levures bourgeonnantes
grossissement x 40 [Photo du service de parasitologie, HMIMV]

V.5.1.2 Index de colonisation

Les prélèvements doivent être faits avant tout traitement antifongique, d'une façon stérile et acheminés le plus rapidement possible au laboratoire pour éviter une éventuelle multiplication des levures^[99-100].

La détermination de l'index de colonisation tel que défini par Pittet est le rapport entre le nombre de sites positifs et le nombre total de sites prélevés^[52, 101]. La détermination de cet index nécessite des prélèvements réguliers d'au moins cinq sites par patient et cela deux fois par semaine. Le suivi de l'évolution de la colonisation permettra l'identification et le traitement précoce des patients à haut risque. Les prélèvements à pratiquer sont : écouvillonnage anal ou selles ; écouvillonnage endobuccal ; sécrétions trachéales (aspiration) ; tout liquide de drainage (estomac, cavité péritonéale, voies biliaires...) ; urines.

Le traitement antifongique est prescrit dès que l'index de colonisation atteint ou dépasse 0,5^[52-97].

➤ Ecouvillonnage anal ou selles :

Ce que l'on appelle généralement le « réservoir de germes » est situé, pour le *Candida albicans*, dans le tube digestif. Le *Candida* est donc un hôte normal de notre système digestif qui vit en saprophyte dans l'intestin humain en se nourrissant de matières organiques en décomposition. Il s'y trouve toujours en très petit nombre, et ne provoque aucun symptôme spécifique. Il est donc normal de trouver du *Candida* dans les selles au cours d'une candidémie puisque l'invasion tissulaire s'opère dans la majorité des cas au niveau de l'intestin.

➤ Ecouvillonnage endobuccal :

Le tractus digestif de l'Homme est le principal réservoir de *Candida* et il semble y avoir une prévalence croissante d'amont en aval : 35% au niveau de l'oropharynx, 50% au niveau du jéjunum, 60% dans l'iléon et 70% dans le colon ^[103].

Environ 40% des individus sains hébergent des levures du genre *Candida* dans leur cavité buccale ^[104]. Le portage augmente avec l'âge et concerne surtout *C. albicans* ^[105, 106]. Les candidoses digestives sont généralement provoquées par un passage à l'état pathogène de ces micro-organismes endogènes, à la faveur d'une défaillance de l'hôte. *C. albicans* est l'agent étiologique majeur. On rencontre avec une incidence beaucoup plus faible *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* et *C. guilliermondii*. Il est à noter que si les candidoses digestives, comme les autres candidoses superficielles, ne présentent que très peu de risque de complication chez le sujet immunocompétent, il en est autrement chez les sujets immunodéprimés. Chez ces derniers, le foyer digestif peut constituer le point de départ à une dissémination systémique avec un taux de mortalité proche de celui d'un choc septique, soit de 40 à 60%.

➤ Ecouvillonnage bronchique :

En réanimation, des prélèvements positifs à *Candida* sont fréquents en dehors de toute immunodépression. La physiopathologie de ces « infections respiratoires basses à *Candida* » implique probablement une dissémination bronchique de haut en bas à partir d'une colonisation trachéobronchique chez des patients intubés, éventuellement alcooliques ou

diabétiques. Des prélèvements pulmonaires positifs à *Candida* sont fréquemment retrouvés au-delà des seuils de significativité validés pour distinguer colonisation et infection bronchopulmonaires nosocomiales. Des prélèvements positifs à *Candida* sont fréquents chez les patients immunodéprimés ou sous antibiothérapies à large spectre et prolongées. Les séries anatomopathologiques convergent toutes vers la distinction de deux entités anatomocliniques distinctes : la vraie pneumonie à *Candida* qui survient volontiers chez un patient immunodéprimé, souvent porteur d'un cathéter, dans un contexte de septicémie à *Candida* ; l'atteinte pulmonaire est alors secondaire à la septicémie et son traitement reste celui de la candidose systémique. Au contraire, la bronchopneumonie à *Candida* survient chez le malade de réanimation, immunodéprimé ou non, et entre dans le cadre d'une colonisation trachéobronchique, responsable de prélèvements distaux positifs en-dessous ou au-dessus du seuil de significativité. Elle est possiblement associée à la colonisation d'autres sites (urines, tube digestif, peau et muqueuses) ; son traitement s'intègre dans celui de cette colonisation multiple dont on sait qu'elle est un facteur de risque indépendant de candidose systémique secondaire.

La pneumopathie à *Candida* existe donc mais reste très rare ; elle semble être l'expression pulmonaire d'une maladie hématogène disséminée, survenant dans un contexte d'immunodépression profonde, générale (aplasie, chimiothérapie, VIH) plus que locale (intubation prolongée en réanimation), et chez des patients habituellement à la phase terminale de plusieurs pathologies intriquées (terrain, traitements, facteurs de risque associés). La pertinence clinique d'un prélèvement endobronchique positif à *Candida*, en-dessous ou au-dessus des seuils de positivité reste néanmoins entière. Celui-ci atteste de l'immunodépression relative du patient, surtout en réanimation ou en postopératoire (immunodépression postagressive), et ouvre la discussion d'un traitement antifongique curatif. Un prélèvement positif à *Candida* atteste d'une colonisation bronchique, il implique donc la recherche d'autres sites colonisés afin d'estimer l'index de colonisation dont on connaît la bonne corrélation avec l'émergence secondaire d'une candidose systémique ^[107-108].

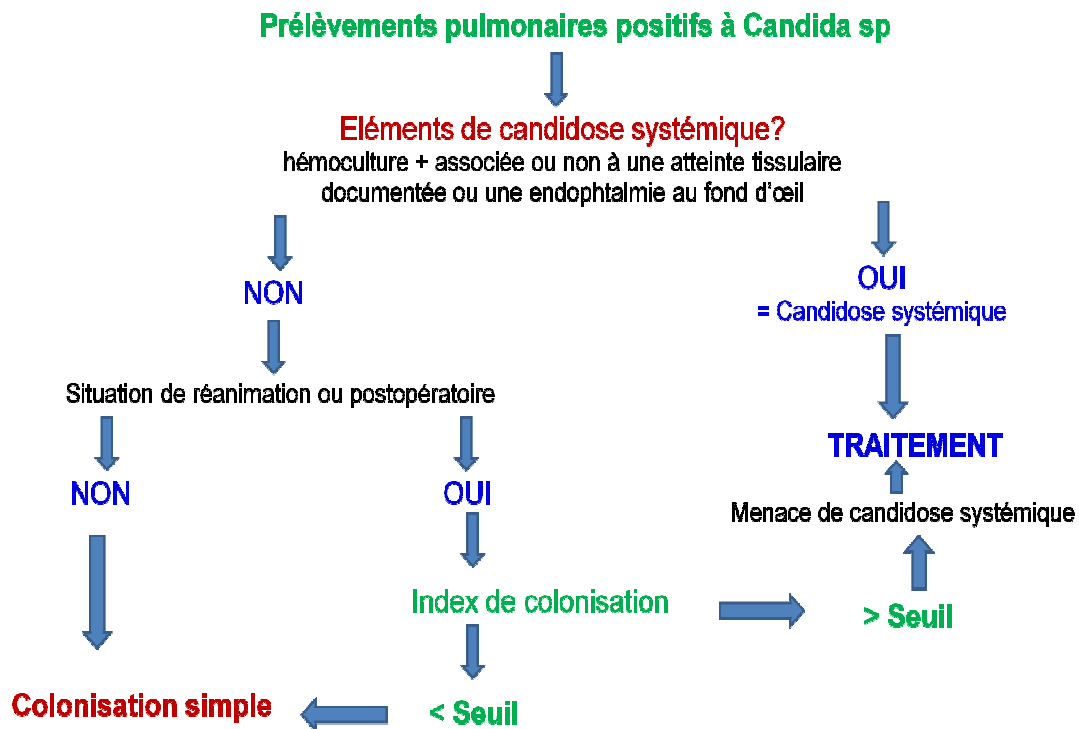


Figure 24 : Algorithme décisionnel d'interprétation d'un prélèvement pulmonaire positif à levure^[153]

➤ Examen mycologique des urines:

Chez le sujet normal et pour autant que le prélèvement ait été correctement effectué, on considère que les urines sont stériles^[109, 110]. Néanmoins, on constate une candidurie chez 0,2% à 6% des sujets sains dans la population générale^[111]. Les levures du genre *Candida* sont fréquemment isolées des urines des patients hospitalisés^[112]. L'incidence atteint 20% à 25% dans les unités de soins intensifs^[111]. La fréquence des candiduries augmente avec la durée de l'hospitalisation et avec la présence d'autres facteurs de risques déjà cités (antibiothérapie prolongée, chirurgie abdominale, déficit immunitaire,...). Cette candidurie peut révéler une véritable infection de l'appareil urinaire, être causée par la colonisation d'une sonde urinaire ou être le premier signe d'une colonisation profonde ou disséminée^[61].

➤ Autres prélèvements :

D'autres prélèvements peuvent être nécessaires à la demande diagnostique :

- des prélèvements aux portes d'entrées possibles (cathéters, sondes, valves...);
- des prélèvements de divers liquides biologiques (liquide céphalorachidien, liquide bronchoalvéolaire, urines...);
- des fragments de biopsies (cutanée, hépatique, pulmonaire...) qui sont réalisés selon des arguments cliniques et radiologiques. La biopsie doit être partagée en deux fragments : un fragment, fixé dans du liquide de Bouin ou du formol, sera destiné à l'examen histopathologique. L'autre, placé dans du sérum physiologique stérile, permettra l'examen mycologique.

V.5.1.3 Les milieux d'isolement et d'identification:

L'hémoculture étant positive et/ ou le prélèvement des sites digestifs, trachéales, urinaires, anaux montrant un index de colonisation élevé suspectant une candidémie, il convient d'identifier l'espèce de *Candida* impliquée dans la candidémie de nos patients. Cette identification se fait par l'intermédiaire des milieux chromogéniques. Ces milieux, auxquels sont ajoutés des substances chromogènes, confèrent aux colonies qui s'y développent une coloration particulière, variable en fonction de l'espèce. Cette coloration est dans la plupart des cas fondée sur la mise en évidence d'une activité de type hexosaminidase (N-acétyl- β -D-galactosaminidase). La multiplication des bactéries est également inhibée sur ces milieux. De nombreux milieux chromogéniques sont disponibles dans le commerce, la plupart permettent d'identifier correctement *C. albicans*, les colonies se colorant en bleu (*Candida* ID® 2, bioMérieux) ou en vert (CHROMagar® *Candida*, Becton-Dickinson) ou encore en rose Candiselect 4. Des sensibilités supérieures à 99% pour la détection de *C. albicans* sont rapportées par les différents fabricants. *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* et *C. kefyr* forment des colonies roses sur *Candida* ID© 2 tandis que *C. dubliniensis* présente les mêmes caractéristiques culturelles que *C. albicans*.

Le milieu CHROMagar *Candida* permet de distinguer *C. dubliniensis* dont les colonies sont d'un vert plus foncé que celles de *C. albicans*. *C. tropicalis* forme des colonies bleu métallique et *C. krusei* des colonies roses pâles plutôt rugueuses. La sensibilité de *C. tropicalis* sur ce milieu n'est que d'environ 66% [113] et d'autres espèces (*C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr*,...) ainsi que d'autres genres (*Cryptococcus sp*, *Saccharomyces sp*) peuvent produire des colonies roses d'aspect similaire.

Le Candiselect 4 des laboratoires Bio-Rad est le milieu chromogénique utilisé au sein du laboratoire de parasitologie de l'HMIMV. Il permet l'identification directe de *Candida albicans*, espèce de *Candida* la plus fréquemment isolée, ainsi que l'identification présomptive de *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* et *Candida krusei*. Les colonies *Candida albicans* sont de couleur rose à violette, les colonies de *Candida tropicalis* sont turquoise très intenses, bombées, à contours réguliers avec un morphotype lisse(S), les colonies de *Candida glabrata* sont turquoise, brillantes, plates à contours réguliers avec morphotype lisse(S), les colonies de *Candida krusei* sont turquoise, d'aspect sec, à contours irréguliers avec un morphotype rugueux(R). Ce milieu a permis d'identifier des souches de *Candida glabrata* chez 3 de nos 4 patients et une souche de *Candida albicans* chez une patiente.

Il faut donc se souvenir que l'identification des espèces non-albicans demeure présomptive sur ces milieux et qu'une identification formelle nécessite des tests complémentaires.

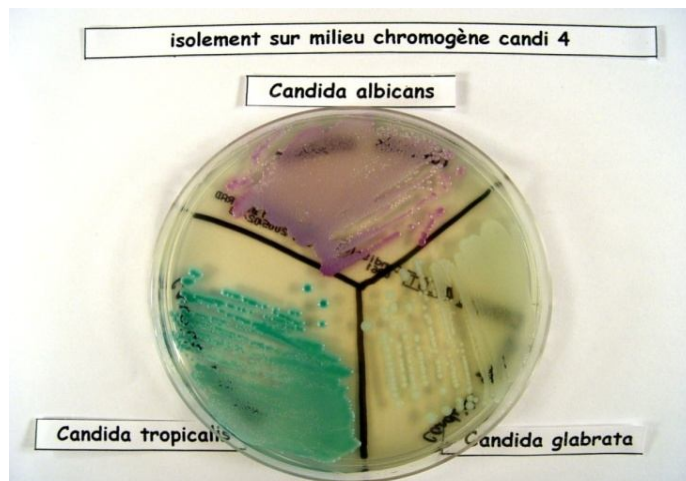


Figure 25 : Différentes espèces de levures sur milieu CandiSelect 4
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

V.5.1.4 Antifongigramme :

L'antifongigramme a pour but de déterminer la Concentration Minimum Inhibitrice (CMI) d'une souche fongique vis-à-vis de divers antifongiques. Par définition, la CMI est la plus faible concentration d'antifongique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une souche donnée après une certaine période d'incubation. Ses indications sont celles qui suivent :

- Sur toutes souches isolées dans une hémoculture, prélèvements profonds (LBA liquide broncho alvéolaire, per opératoire, biopsie, ponctions...).
- En cas d'échec thérapeutique chez un patient sous traitement antifongique correctement mené.
- Sur les souches isolées de sites de colonisations des patients présentant des facteurs de risques.
- Exceptionnellement, sur les souches impliquées chez l'immunocompétent dans des candidoses muqueuses superficielles (buccal, vaginal,...) récidivantes et rebelles aux traitements.

V.5.2 Méthodes non basées sur la culture:

Le diagnostic des infections fongiques invasives – en particulier celles causées par *Candida* et *Aspergillus* – est difficile et souvent tardif. De même, l'isolement de *Candida* à partir de sites normalement stériles est toujours le témoin d'une candidose profonde mais sa présence dans les urines, les bronches ou les liquides de drainage n'est souvent que le témoin d'un saprophytisme ^[95]. Complément du diagnostic mycologique, le diagnostic immunologique ne concerne que les mycoses profondes. Il repose sur l'éventuelle mise en évidence, des métabolites spécifiques des *Candida* ainsi que des anticorps et des antigènes circulants.

V.5.2.1 β -(1-3)-D-glucane

C'est un métabolite existant dans la paroi fongique. Sa recherche se fait par une méthode colorimétrique commercialisée sous le nom du *Fungitec G test* ^[114-115], qui nécessite deux heures pour être réalisée. Ce test a été évalué au cours de plusieurs études qui ont montré la présence d'une concentration élevée de β (1-3)-D-glucane chez les patients atteints de candidoses systémiques. Ce test est très sensible puisqu'il permet de détecter 20 pg/ml. Cependant, un taux positif n'indique pas la nature du champignon en cause puisque le glucane est un composant pariétal de la plupart des champignons pathogènes. Il peut donc être présent dans le sang des patients atteints des mycoses invasives notamment à *Aspergillus sp* ^[115-116].

Par ailleurs, des faux positifs ont été détectés chez les hémodialysés et les sujets traités par des immunoglobulines humaines.

V.5.2.2 Détection des anticorps

La présence d'anticorps circulants dans le sang permet une première approche du diagnostic de mycose profonde chez les sujets dont les défenses immunitaires ont été assez permissives pour laisser un champignon proliférer. La recherche d'anticorps spécifiques se heurte à une difficulté d'interprétation. En effet, la distinction entre colonisation et invasion est difficile vu la fréquence d'une sérologie positive chez des porteurs asymptomatiques même à des taux élevés. Il est donc indispensable de tenir compte, pour chaque technique, d'un seuil

de positivité. Par ailleurs, la sérologie est souvent faiblement négative chez les patients neutropéniques. Ainsi, un résultat négatif n'infirmes pas le diagnostic de mycose, celle-ci pouvant survenir sur un terrain immunodéprimé incapable de répondre à la sollicitation antigénique. De même, une augmentation significative des taux entre deux analyses successives (15 à 20 jours d'intervalle) fait partie du faisceau d'arguments permettant de confirmer le diagnostic de mycose profonde. Lors du suivi du patient, une variation (en plus ou en moins) des taux permet également de juger de l'évolution de l'état des défenses immunitaires du patient. Cela donne toute la valeur à l'étude de la cinétique des anticorps. En effet, une séroconversion ou une ascension significative, entre deux ou plusieurs prélèvements du taux d'anticorps quelle que soit la méthode utilisée, ont une valeur diagnostique beaucoup plus importante qu'un titre isolé^[97]. Plusieurs méthodes sérologiques ont été décrites pour le diagnostic de candidoses systémiques. Chacune d'entre elles réalise un compromis plus ou moins réussi entre sensibilité, spécificité, rapidité et coût.

Schématiquement, on peut distinguer deux types de méthodes :

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

La méthode Platelia qui est une Elisa utilisant le mannane comme antigène, est la plus appropriée et la plus utilisée^[117,118]. Elle est caractérisée par une sensibilité variant de 50 à 53 % et une spécificité allant de 80 à 94 %.

- *Les méthodes utilisant des antigènes exprimés au cours du processus invasif* : plusieurs antigènes essentiellement cytoplasmiques ont été décrits. Les mieux caractérisés sont : L'énolase vacuolaire de 48 kDa et la sous-unité 47 kDa de la HSP 90 (*heat shock protein 90*). Les anticorps dirigés contre ces antigènes sont mis en évidence par la méthode western blot ou Elisa. Ils permettent un diagnostic de candidose plus spécifique^[100].

V.5.2.3 *Détection d'antigènes circulants* :

La recherche d'anticorps ou de métabolites circulants ne donne pas actuellement de résultats significativement différents entre une population colonisée et une population avec candidoses systémiques [95]. Seule la mise en évidence de mannane, réalisée dans les laboratoires de recherche, donne des résultats intéressants. La mise en évidence des antigènes circulants s'effectue soit par agglutination de particules inertes revêtues d'anticorps mono- ou polyclonaux anti-mannanes, soit par des techniques de type ELISA, beaucoup plus sensibles. Ces réactions sont utilisées principalement sur le sérum sanguin. Face aux difficultés d'interprétation que soulèvent les hémocultures et la recherche d'anticorps, la détection d'antigènes circulants paraît le seul remède. Cependant, elle est caractérisée par un défaut de sensibilité.

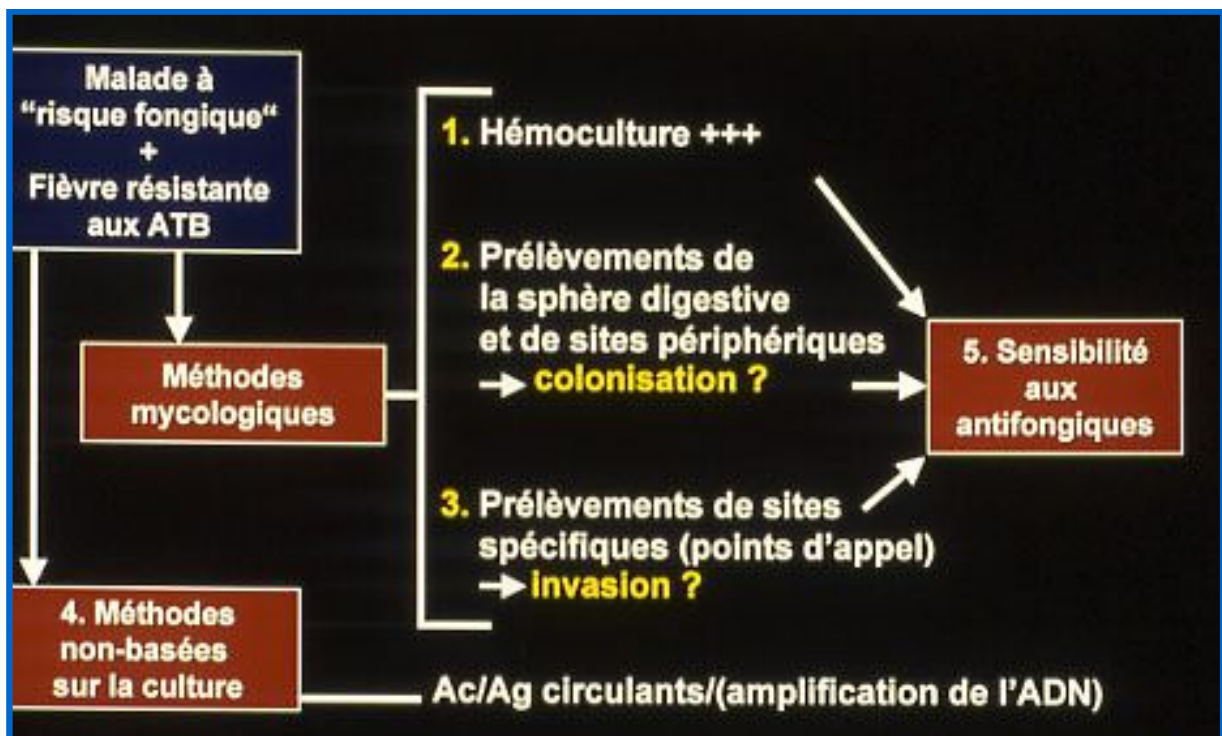


Figure 26 : Stratégie diagnostique [112]

V.6 Stratégies thérapeutiques des candidémies

La prise en charge des infections systémiques à *Candida* est devenue un enjeu important au cours du sepsis. Une candidose invasive est définie par une culture positive à partir du prélèvement d'un site stérile ^[119]. Une candidémie est définie par la présence d'au moins une hémoculture positive et requiert toujours un traitement antifongique rapide et approprié ^[120]. Il faut avant tout diminuer, voire supprimer les facteurs favorisant, puis administrer un traitement au patient. Ce traitement est délicat car on utilise des produits devant être actifs sur le métabolisme de la cellule, d'où le nombre réduit d'antifongiques à disposition.

V.6.1 Les différents antifongiques

Les antifongiques systémiques utilisés pour traiter les infections fongiques disséminées ou profondes se répartissent en quatre familles chimiques principales et possèdent globalement trois cibles cellulaires chez le champignon : la paroi de la cellule fongique, sa membrane cytoplasmique, et la biosynthèse de l'acide nucléique ^[121].

- Les polyènes et les azolés agissent sur la membrane des champignons.
- Les lipopeptides inhibent la biosynthèse de glucanes pariétaux (échinocandines).
- Les pyrimidines fluorées (flucytosine) agissent sur la réplication de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et la synthèse des protéines.

Pendant des années, une seule classe d'agents antifongiques, les polyènes étaient disponibles 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 ^[122]. 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.

Structure	Mécanisme d'action	Exemples
Polyènes	Rupture de la membrane	Amphotéricine B, nystatine
Azolés	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol	Imidazoles: Ketoconazole Triazoles: Fluconazole, Itraconazole
Allylamines	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol	Terbinafine, butenafine
Pyradone	Rupture de la membrane de la paroi	Ciclopirox olamine
Morpholine	Inhibition de la synthèse de l'ergostérol	Amorolfine
Pyrimidine fluorée	Inhibition de la synthèse de thymidylate	Flucytosine
Echinocandines	Inhibition de la synthèse du glycane	Caspofungine, Anidulafungine
Autres	Anti mitotique, rupture du fuseau cellulaire	Griséofulvine

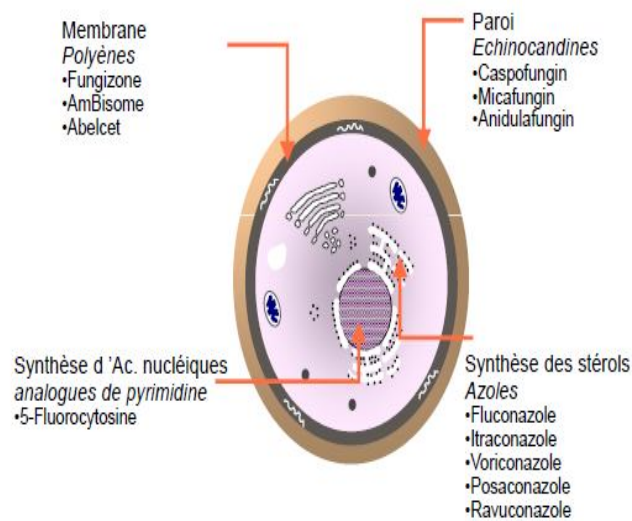


Figure 27 : Mécanisme d'action des différents antifongiques systémiques ^[119]

V.6.1.1 Les antifongiques agissant sur la membrane des champignons :

V.6.1.1.1 Polyènes : l'amphotéricine B

Les polyènes sont des macrolides comportant un cycle lactone et une chaîne carbonée avec des doubles liaisons conjuguées. Les deux principales substances de ce groupe sont l'amphotéricine B et la nystatine.

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 interagit avec l'ergostérol présent dans la membrane des levures et des champignons sensibles pour former des pores, canaux perméables aux cations comme le potassium qui sort du cytoplasme. Cette molécule 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 administration intraveineuse est réservée au traitement des mycoses profondes à germes sensibles. Il existe trois préparations d'amphotéricine B injectable, l'une ancienne avec du déoxycholate, les deux autres récentes, l'une avec un complexe lipidique et appelée ABLC (amphotericin B lipid complex), l'autre avec des liposomes. Ces dernières semblent moins toxiques que la première et ont un plus grand volume de distribution.

Son principal effet secondaire est sa néphrotoxicité, avec un coût accru et une durée d'hospitalisation plus longue en cas de toxicité rénale ^[123]. 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 (ABLC) et la forme liposomale (LAMB). ^[121] 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 ^[124-125].

V.6.1.1.2 Les azolés

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 ^[126].

L'émergence de souches résistantes aux azolés a remis en cause la possibilité de son utilisation systématique en première ligne. Chez les patients neutropéniques, il n'est pas recommandé 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 ^[127]. 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 [128]. 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 [128]. 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 [129]. 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 [130-131].

V.6.1.2 Les antifongiques agissant sur la paroi des champignons Les candines :

Les traitements antifongiques « classiques » comme l'amphotéricine B et les dérivés azolés sont certes efficaces mais entraînent, selon leur famille, des problèmes de tolérance et d'interactions médicamenteuses qui peuvent limiter leur utilisation. De plus, il est désormais admis qu'il existe une diminution de sensibilité aux nouveaux triazolés (voriconazole et posaconazole) des espèces de *Candida* résistantes au fluconazole [122, 132, 133].

Les échinocandines représentent ainsi une nouvelle classe d'antifongiques qui sont rapidement fongicides sur les *Candida spp.* Cette classe, représentée par la caspofungine (Cancidas®), la micafungine (Mycamine®, Fungard®), l'anidulafungine (Eraxis®, Ecalta®) et l'aminocandine, présente un mécanisme d'action original (par inhibition de la synthèse de β (1,3)-D-glucane, composant majoritaire de la paroi fongique), associé à un large spectre antifongique et un excellent profil de tolérance. 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 [134]. 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 moindre toxicité de la caspofungine. Les échinocandines représentent un ajout de choix dans l'arsenal thérapeutique des antifongiques. L'un des principaux avantages de cette classe est leur très bonne activité *in vitro*, *in vivo* chez l'animal et en clinique, sur les genres *Candida* et *Aspergillus*, et plus particulièrement sur les souches résistantes aux azolés ou aux polyènes. Les échinocandines possèdent un excellent profil de tolérance en comparaison de l'amphotéricine B et relativement peu d'interactions médicamenteuses par rapport aux azolés, ce qui en fait une alternative intéressante chez des patients présentant plusieurs co-morbidités. Les résistances sont actuellement rares. Toutefois, un effet de croissance paradoxal spécifique aux échinocandines peut être observé et nécessite un suivi pour en évaluer l'impact. Leur administration exclusivement intraveineuse et leur coût élevé, limitent leur utilisation à des infections non traitables par voie orale ou réfractaires aux traitements classiques [131].

V.6.1.3 Les antifongiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques :

Ce sont des analogues nucléosidiques, représentés pas la 5 fluorocytosine (Ancotil®). 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 %) [135]. La flucytosine est rapidement et presque complètement absorbée par voie digestive. Son utilisation est limitée du fait de sa toxicité médullaire potentielle et par le développement rapide de résistances, surtout en cas d'utilisation en monothérapie. 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 [136].

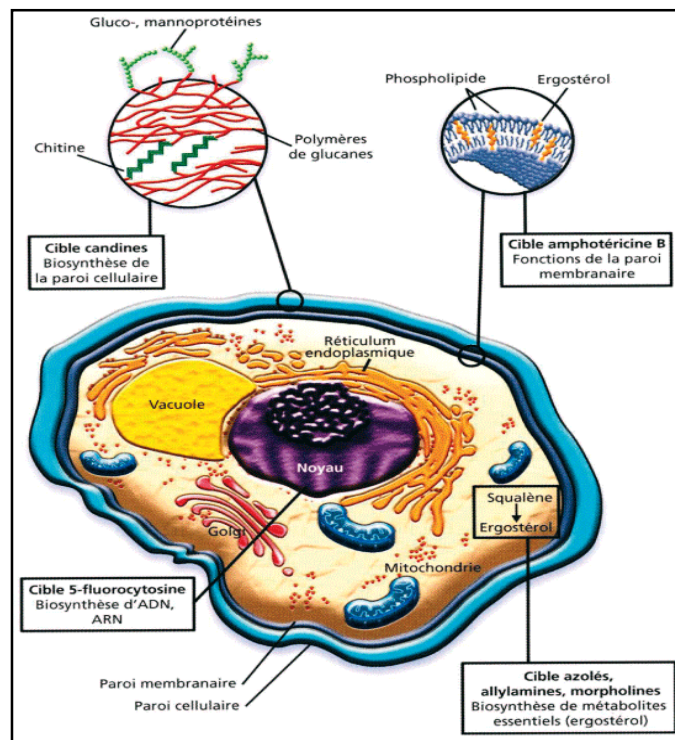


Figure 28: Principales cibles cellulaires des antifongiques [119].

V.6.2 Conclusion sur l'utilisation des antifongiques

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. Si l'amphotéricine B [AmB] désoxycholate reste le médicament de référence (inconvenient majeur : toxicité rénale), les azolés (kétokonazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole), et les échinocandines (casprofingine, anidulafingine, micafingine) ont modifié les indications thérapeutiques des mycoses profondes.

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 fongistatiques (comme les azolés) qui ne couvrent pas toutes les espèces observées chez de tels patients^[119]. La 5-fluorocytosine [5 FC] n'est pas utilisé en monothérapie : l'association antifongique AmB + 5 FC est synergique. Le coût élevé de l'amphotéricine B liposomiale rend ce médicament difficilement accessible aux pays pauvres et fait limiter ailleurs son utilisation aux insuffisants rénale ou aux formes cliniques mettant en jeu le pronostic vital.

V.6.3. Stratégie de prise en charge des candidémies

En réanimation il est difficile de définir une stratégie globale de prise en charge des candidémies. Les malades diffèrent les uns des autres en termes de nature de la maladie sous-jacente et du degré d'immunodépression. Par ailleurs dans un même hôpital on peut observer une différence d'écologie microbiologique au sein des services.

L'utilisation des antifongiques se fait selon trois approches différentes : en traitement prophylactique, en traitement probabiliste et en cas d'infection prouvée^[138] (Figure 28).

V.6.3.1 Traitement empirique

Un traitement empirique se définit comme une thérapie pour les patients chez qui on soupçonne une infection fongique, en l'absence de preuve microbiologique, histologique ou sérologique.

Il n'existe pas actuellement des recommandations établies, bien que dans les faits, le traitement empirique est clairement efficace chez les patients faisant un choc septique du fait d'une infection abdominale. Plusieurs auteurs ont suggéré que face à une suspicion clinique de candidémie, la colonisation de plus de deux sites corporels est suffisante pour justifier un traitement antifongique empirique^[139].

Le terme « suspicion clinique » basé sur l'appréciation des facteurs de risque reste à définir car il n'y a pas de consensus fort concernant ces facteurs de risque. Le clinicien devra apprécier cas par cas en se fondant sur les facteurs actuellement proposés dans la littérature.

V.6.3.2. *Traitement préemptif*

Un traitement préemptif se définit comme une thérapie chez les patients à haut risque et présentant des signes cliniques d'infection avec des résultats microbiologiques non probants mais laissant supposer une infection.

Eggiman et ses collaborateurs^[120] ont évalué l'efficacité clinique et l'innocuité d'une administration préemptive de fluconazole à 400 mg par jour (n=23) versus un placebo (n=20) chez des patients chirurgicaux à haut risque. Les patients devaient avoir subi une chirurgie abdominale récente avec perforations gastro-intestinales ou écoulements anastomotiques. Tous les patients recevaient un traitement antibactérien à large spectre, et la plupart présentaient d'autres facteurs de risque comme une colonisation à *Candida*, un score Apache II élevé et une alimentation parentérale. Seulement 1 patient (4%) dans le groupe fluconazole a développé une péritonite à *Candida*, comparativement à 7 patients (35 %) dans le groupe placebo. Aucune mortalité reliée à une infection fongique n'est survenue dans le groupe fluconazole.

La conférence de consensus de 2004 sur la prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives ^[141] a déclaré que malgré des études insuffisantes pour valider le traitement préemptif en réanimation, un tableau septique préoccupant sans autre documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida sp.* et des facteurs de risques de candidémie, autorise de débiter le traitement.

➤ *Les règles prédictives de développement d'une candidémie :*

Bien qu'une différence sémantique puisse être établie entre les deux modes de traitement (empirique et préemptif), il existe peu d'études cliniques permettant de les différencier. En se basant sur la présence d'une combinaison de plusieurs facteurs de risque, quelques groupes d'investigateurs ont tenté d'établir des règles prédictives du développement d'une candidose invasive ^[142]. Ainsi Dupont et al. ont rapporté à partir d'un collectif de 221 patients admis en réanimation chirurgicale pour une péritonite, que la combinaison de 4 éléments spécifiques est associée à un risque élevé (sensibilité 84% ; spécificité 50%) de détection de levure dans le liquide péritonéal. Ces 4 éléments sont : le sexe féminin, la perforation localisée du tractus digestif supérieur, la défaillance cardiocirculatoire préopératoire et l'exposition préalable de plus de 48 heures à des agents antimicrobiens au moment de la péritonite.

Une analyse rétrospective des facteurs de risque de développement d'une candidose invasive, réalisée dans un collectif de 1669 patients admis dans 75 services de réanimation espagnols pour une durée supérieure à sept jours, a permis de développer une règle clinique simple dont l'originalité réside dans la prise en compte d'une éventuelle colonisation fongique. Cette règle additionne des points (Chirurgie : 1; colonisation multiple : 1; nutrition parentérale complète : 1; sepsis sévère : 2) ; l'incidence de candidose invasive est de 52% pour des valeurs de score supérieures à 2,5 points. Une sensibilité de 81% et une spécificité de 74% permettent désormais d'envisager une étude prospective fondée sur cette règle.

Notons que ces règles ne sont pas encore utilisées de façon pratique en clinique car les études sont toujours en cours, et donc l'appréciation des facteurs de risque associés à un index de colonisation reste le seul moyen que le clinicien peut utiliser pour envisager un traitement chez les patients à haut risque.

V.6.3.3 Traitement curatif

Tous les auteurs s'accordent sur la nécessité de démarrer un traitement antifongique chez les patients à risque en cas de preuve bactériologique. Un examen direct positif au niveau d'un site normalement stérile, une seule hémoculture positive ou une candidurie importante (supérieure à 10^5 /ml) chez un malade présentant un tableau septique, suffisent pour instaurer un traitement antifongique [138].

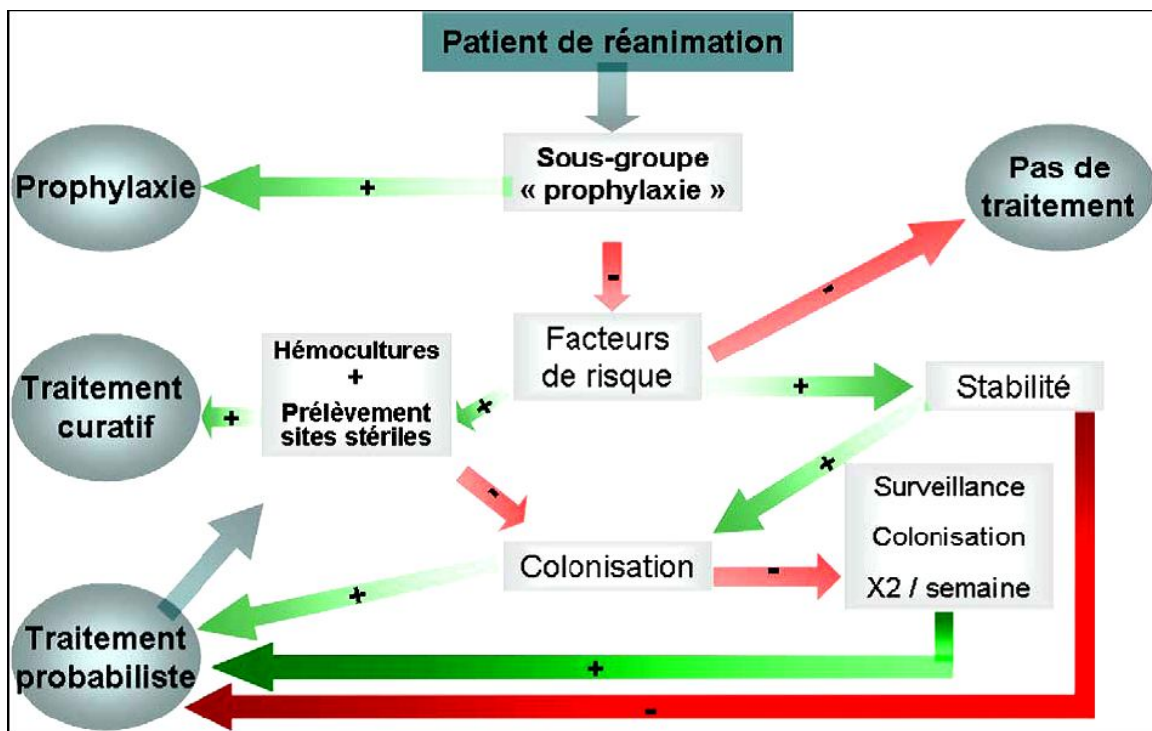


Figure 29: Algorithme de prise en charge des patients en réanimation [138].

Le choix de l'antifongique dans le traitement curatif: Il se fait après isolement de levure et avant l'identification de l'espèce et une fois l'espèce isolée, le traitement est adapté en fonction de la sensibilité aux antifongiques.

- *Le choix après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce* :

Les critères qui interviennent dans le choix sont: le statut clinique du patient (neutropénique ou non, stabilité sur le plan hémodynamique, fonction hépatique ou rénale), ses antécédents de traitement antifongique et la possibilité d'interaction médicamenteuse. Le fluconazole était utilisé en 1^{ère} ligne car il est actif sur la plupart des *Candida spp* pathogènes à l'exception de *C. krusei* qui est résistant et *C. glabrata* inconstamment sensible, mais l'émergence de souches résistantes aux azolés a remis en cause la possibilité de son utilisation systématique. L'IDSA (Infectious Diseases Society of America) 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^[139]. La notion d'instabilité est habituellement utilisée pour décrire des patients dont les fonctions vitales, notamment hémodynamiques et respiratoires sont altérées ou en cours d'aggravation. Chez les malades instables, dans les recommandations plus récentes pour le traitement des candidémies publiées en 2009 par l'IDSA, 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 5 mg/kg par jour pour ABLC en deuxième ligne.

Chez les patients neutropéniques, 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 fongistatiques (comme les azolés) qui ne couvrent pas des espèces observées chez de tels patients^[144].

- *Le choix après l'identification de l'espèce de Candida responsable* :

Après identification de l'espèce de *Candida* responsable, le choix du traitement dépend des caractéristiques épidémiologiques du service hospitalier. La connaissance des espèces et leur sensibilité aux différents antifongiques est importante pour guider le choix de l'antifongique. Concernant les données de la littérature sur les profils de sensibilité ou de résistance aux antifongiques, elles sont résumées dans le tableau ci-dessous, cependant, ces données sont à considérer avec réserve, car il existe beaucoup de variabilité en fonction de l'écologie locale de l'hôpital.

Tableau 20 : Sensibilité présumée des *Candida spp.* aux antifongiques ^[124]

Espèce	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Flucytosine	Amphotéricine B	Candines
<i>C.albicans</i>	S	S	S	S /R	S	S
<i>C.tropicalis</i>	SDD/R	SDD/R	S/I	S	S/I	S
<i>C.parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S/I
<i>C.glabrata</i>	SDD/R	S	S	S	S	S
<i>C.Krusei</i>	R	SDD/R	S	I/R	S/I	S

Etude de la sensibilité selon l'agent antifongique : 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 ^[135, 151]. 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. 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 spectre antifongique de l'amphotéricine B couvre la plupart des espèces pathogènes pour l'homme ^[152,153]. Seules certaines souches de *Candida lusitanae* et *C. guilliermondii* sont connues résistantes ^[154, 155]. *C. glabrata* et *C. krusei* tendent à avoir des concentrations minimales inhibitrices supérieures à celles de *C. albicans* ^[156, 157].

Le fluconazole a également un large spectre. Les espèces résistantes sont *C. krusei* et certaines souches de *C. glabrata* ^[158,159].

La 5-fluorocytosine est active sur la plupart des *Candida*. Cependant, 30 % des souches de *tropicalis* et de *C. krusei* sont résistantes. Le risque de développement de résistances en cours de traitement en cas de taux sériques trop faibles est élevé, d'où son utilisation en association à un autre antifongique^[160].

Les antifongiques récents (voriconazole et caspofungine) sont actifs contre pratiquement toutes les souches de *Candida*, y compris celles résistantes au fluconazole. L'efficacité de la caspofungine dans le traitement des candidoses profondes a été établie par l'étude de Mora-Duarte, en comparaison avec l'amphotéricine B^[158]. Le large spectre du voriconazole incluant *C. krusei* et *glabrata* est rapporté dans de nombreux travaux^[159].

Sensibilité au fluconazole : Les tests de sensibilité des 33 souches testées vis-à-vis du fluconazole, montre une efficacité modérée sur les souches isolées car 51% des souches sont résistantes au fluconazole. Ces résultats montrent une augmentation importante du nombre des souches résistantes au fluconazole, d'autres études ont montrées aussi une baisse de la sensibilité pour le fluconazole^[135, 151] qui est expliqué par l'utilisation accru du fluconazole en première attention dans les candidémies. Mais ces résultats ne sont pas la règle, d'autres travaux ont montrés des fréquences de sensibilité importante pour le fluconazole pouvant atteindre 76% ou même 95,8% de souches sensibles dans une étude plus ancienne menée à Taiwan entre 1996 et 1999. Une étude réalisée par la même équipe en 2002 a montré un pourcentage de souches sensibles au fluconazole égale à 93,5%. En revanche, d'autres études démontrent que le fluconazole montre toujours une bonne activité sur les espèce de *Candida* sauf le *C. krusei* qu'est résistant au fluconazole de façon intrinsèque^[124, 134, 142].

Sensibilité au voriconazole : Les résultats de la sensibilité vis-à-vis du voriconazole montrent une sensibilité de l'ordre de 87%. Cette étude montre que le voriconazole est plus actif sur les levures *Candida* que le fluconazole^[143].

Sensibilité au kétoconazole : Le kétoconazole a montré une activité intéressante sur les souches testées avec un pourcentage de sensibilité égale à 87%. Ce résultat peut être expliqué par le fait que c'est une molécule non commercialisée au Maroc^[143].

Sensibilité à la 5-flucytosine : Les résultats montrent un taux de sensibilité de l'ordre de 60,6%. Nous signalons que cette molécule n'est jamais utilisée en monothérapie à cause de sa toxicité hématologique. D'autres études démontrent aussi que la 5-FC montre des limites pour son utilisation dans le traitement des candidoses à cause des taux élevés de résistance [125, 143].

Etude de la sensibilité selon l'espèce :

Candida albicans : Le *Candida albicans* présente une sensibilité élevée vis-à-vis du kétoconazole car 90% des isolats de *C.albicans* sont sensibles au kétoconazole et un taux de sensibilité intéressant au voriconazole avec 90% des isolats, par contre des fréquences importantes de résistance sont notées vis-à-vis du 5-flucytosine (36,36%), et le fluconazole (54,54%). Ces résultats sont également retrouvés dans d'autres études [134, 143].

Candida glabrata : Les isolats de *Candida glabrata* montrent des fréquences de résistance élevées pour le fluconazole de l'ordre de 50%. Ces résultats rejoignent les données tunisiennes sur l'importance de cette espèce dans les flores fongiques isolées dans les services de réanimation ainsi que l'émergence de cette résistance importante. Par contre cette espèce montre une sensibilité intéressante pour le voriconazole (87,5%) qui ouvre de nouvelles voies thérapeutiques.

Candida tropicalis : Les isolats de *Candida tropicalis* montrent des fréquences de résistance élevées pour le fluconazole de l'ordre de 40%. Ces résultats suggèrent l'émergence de résistance comme celle remarquée pour le *Candida glabrata* [134, 143]. Par contre cette espèce montre une sensibilité intéressante pour le voriconazole (80%) qui ouvre de nouvelles voies thérapeutiques.

Candida krusei : Cette étude démontre que Le *Candida krusei* présente une résistance de 100% pour le fluconazole ce qui rejoint les données déjà connus puisque cette espèce présente une résistance innée au fluconazole [25].

Enfin, le succès thérapeutique ne dépend pas seulement de l'efficacité et de la tolérance de l'agent antifongique utilisé mais aussi du délai d'administration du traitement. En effet, Garey et al [145] ont étudié l'impact d'un retard de traitement antifongique dans plusieurs centres de soins aux Etats-Unis. Le but de leur analyse était d'établir la fréquence et le délai

d’initiation d’un traitement antifongique et d’évaluer la relation entre le retard de traitement et la mortalité. Sur un total de 230 patients hospitalisés atteints de candidémie, ils ont pu montrer que chaque jour de retard d’administration d’un traitement adapté (en l’occurrence le fluconazole) augmentait significativement et corrélativement la mortalité (Figure 30). De ce fait, il est nécessaire de mettre au point des méthodes de diagnostic rapide (sérologie *Candida*, identification des facteurs de risques) qui permettraient de diminuer le retard de délai d’administration d’un traitement antifongique.

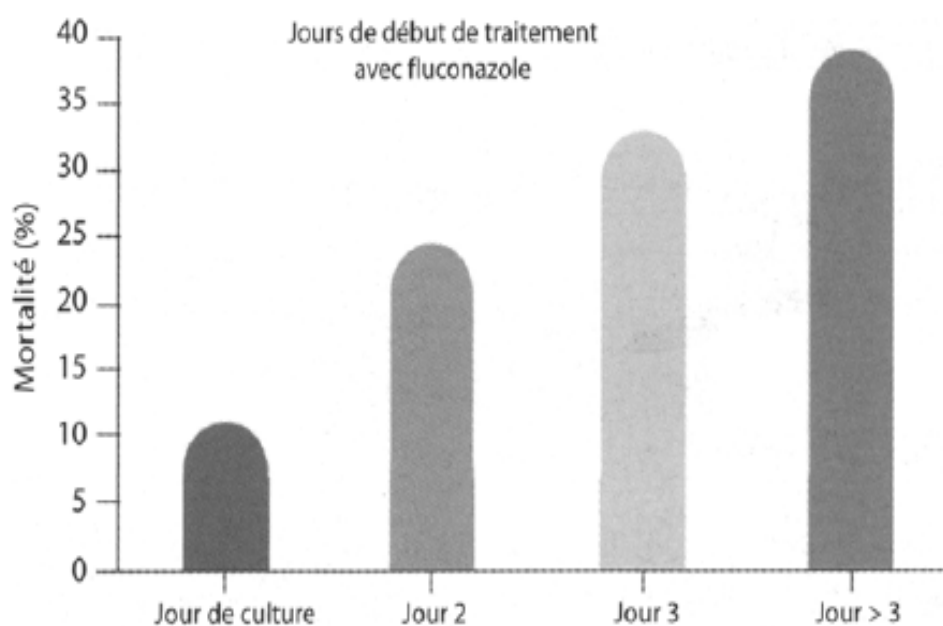


Figure 30: Impact d’un retard de traitement par un antifongique ¹¹²⁹¹

V.6.4. Choix de l’antifongique

Le choix du traitement antifongique à utiliser dépend de plusieurs facteurs. Avant l’identification de la souche de *Candida*, il doit être envisagé en fonction du terrain, notamment la stabilité, les antécédents de traitements antifongiques et les fonctions rénale et hépatique.

V.6.4.1 *Stabilité et antécédents de traitements antifongiques.*

La notion d'« instabilité » est assez vague. Elle est habituellement utilisée pour décrire des patients dont les fonctions vitales, notamment hémodynamiques et respiratoires sont altérées ou en cours d'aggravation. Chez le malade instable, l'efficacité thérapeutique est requise. Le délai nécessaire à la détermination de la résistance au fluconazole constitue un risque pour le malade. De ce fait, l'amphotéricine B est classiquement préconisée ^[145]. Seulement, depuis l'an 2000 la préférence est à la généralisation de l'utilisation du fluconazole même chez le malade instable : dans les « guidelines » de Rex, la préférence va à l'amphotéricine B pour son spectre plus large mais le fluconazole a aussi été utilisé avec succès ^[146]. Dans le consensus allemand de 2002, 11 experts sur 16 préconisent le fluconazole, contre deux pour l'association amphotéricine B – 5-fluorocytosine et trois pour ses formulations lipidiques ^[145]. Il a été constaté, depuis la généralisation de l'utilisation du fluconazole, l'apparition de souches de *C. albicans* ainsi que l'émergence de souches de *Candida-non albicans* résistantes au fluconazole ^[147-148]. Dans notre étude, nous avons isolé l'espèce *C. glabrata* chez 3 patients sur les 4 ayant fait une candi demie. Nous n'avons pas pu fournir de fréquences d'espèces de *candida* mais cette constatation met l'accent sur la présence de *C. glabrata* chez les patients de réanimation chirurgicale. L'utilisation du fluconazole comme antifongique prophylactique dans le service de réanimation chirurgicale de l'hôpital peut s'avérer inefficace : dans la littérature la résistance au fluconazole des souches de *Candida* est controversée. Depuis l'application du document M27A du NCCLS en 1997^[149] normalisant la mesure de la sensibilité des souches de *Candida* aux antifongiques, l'incidence réelle aussi bien des souches de *C. albicans* résistantes au fluconazole que celle des souches de *Candida-non albicans* intrinsèquement résistantes, a été nettement revue à la baisse. Si la prévalence de *Candida-non albicans* et la mortalité qui lui est attribuable ont globalement augmenté, le développement de résistances au fluconazole ne semble néanmoins pas incriminé.

Enfin, dans une large étude portant sur les *Candida* isolés d'hémocultures entre 1995 et 2000 [135], aucune relation n'a pu être établie entre l'incidence des infections à *C. glabrata* et sa résistance au fluconazole. En d'autres termes, la résistance au fluconazole d'une espèce particulière n'est statistiquement pas corrélée aux taux d'infections dus à cette espèce.

V.6.4.2 Insuffisance hépatique et rénale :

En cas d'insuffisance rénale, l'amphotéricine B est contre-indiquée du fait de sa néphrotoxicité. Le choix se portera sur le fluconazole (en adaptant les doses), l'itraconazole (aux mêmes doses) ou sur les nouvelles molécules. Le consensus français de 2004^[141] préconise, en cas de créatininémie supérieure à 1,5 fois la normale, l'utilisation des formes lipidiques de l'amphotéricine B, de la caspofungine ou du voriconazole.

En cas d'insuffisance hépatique, le médicament de choix est l'amphotéricine B. Les azolés et les échinocandines sont contre-indiqués.

V.6.5 Recommandations thérapeutiques

La conférence du consensus de 2004 sur la prise en charge thérapeutique des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte a mis au point des recommandations pour le traitement des candidoses invasives^[123] (Figures 31 et 32). Le traitement curatif dépend du genre et de l'espèce de la levure. Elle se fait après isolement de la levure mais avant l'identification pour éviter le retard d'administration. Le choix fait intervenir également l'augmentation de l'incidence des *Candida sp.* de sensibilité diminuée ou résistants aux azolés, une neutropénie, une insuffisance rénale, les médicaments co-prescrits et la localisation.

En ce qui concerne la localisation pour la candidémie, il n'y a pas d'arguments pour une association d'antifongiques. La durée du traitement est de 2 semaines après la dernière hémoculture positive et la disparition des symptômes, ou au moins 7 jours après la correction de la neutropénie. Le retrait des cathéters intravasculaires est recommandé.

Plus récemment l'IDSA a publié en 2009 des recommandations pour le traitement des candidémies^[121] (Tableau 22). Dans ces recommandations la durée du traitement de la candidémie est également de 2 semaines après la dernière hémoculture positive. Chez les sujets non neutropéniques, il est recommandé si possible l'ablation de tous les cathéters intravasculaires.

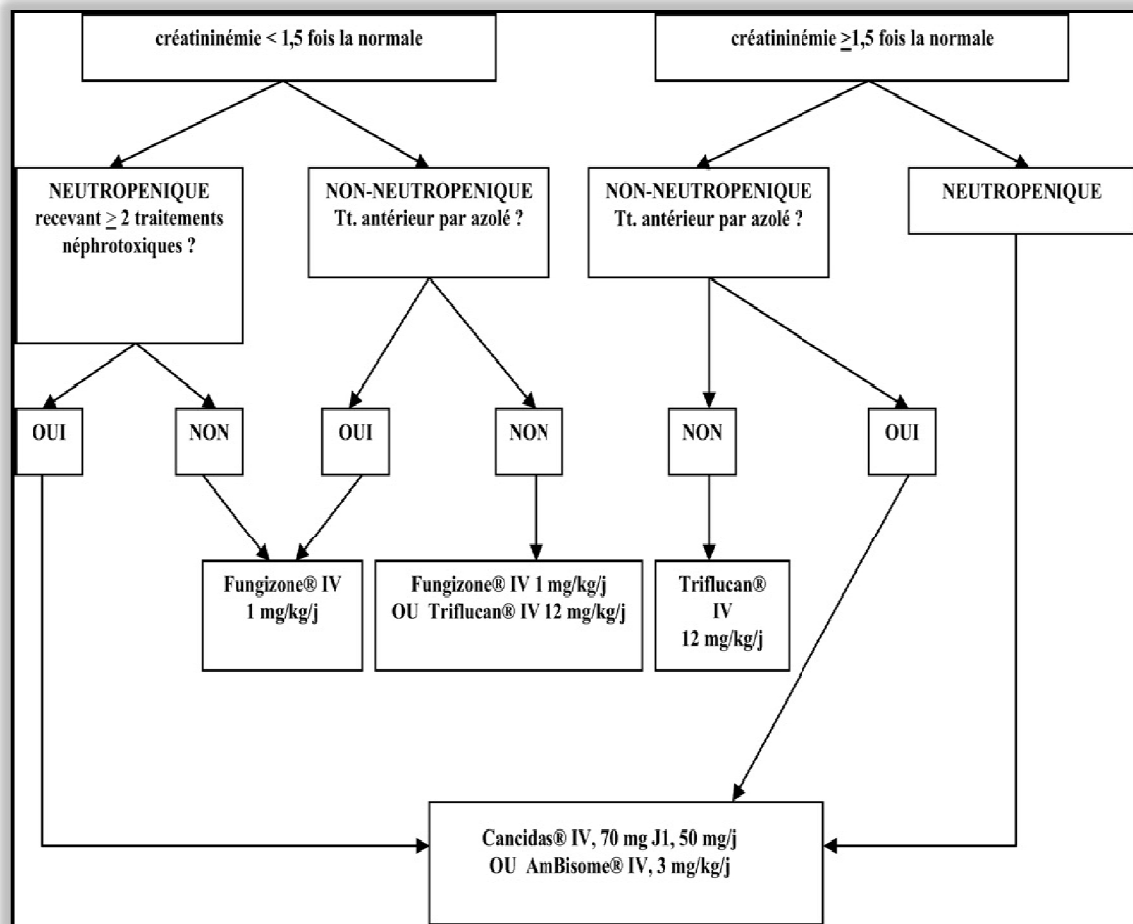


Figure 31: Traitement des candidoses invasives : après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce (d'après la conférence du consensus) ^[127]

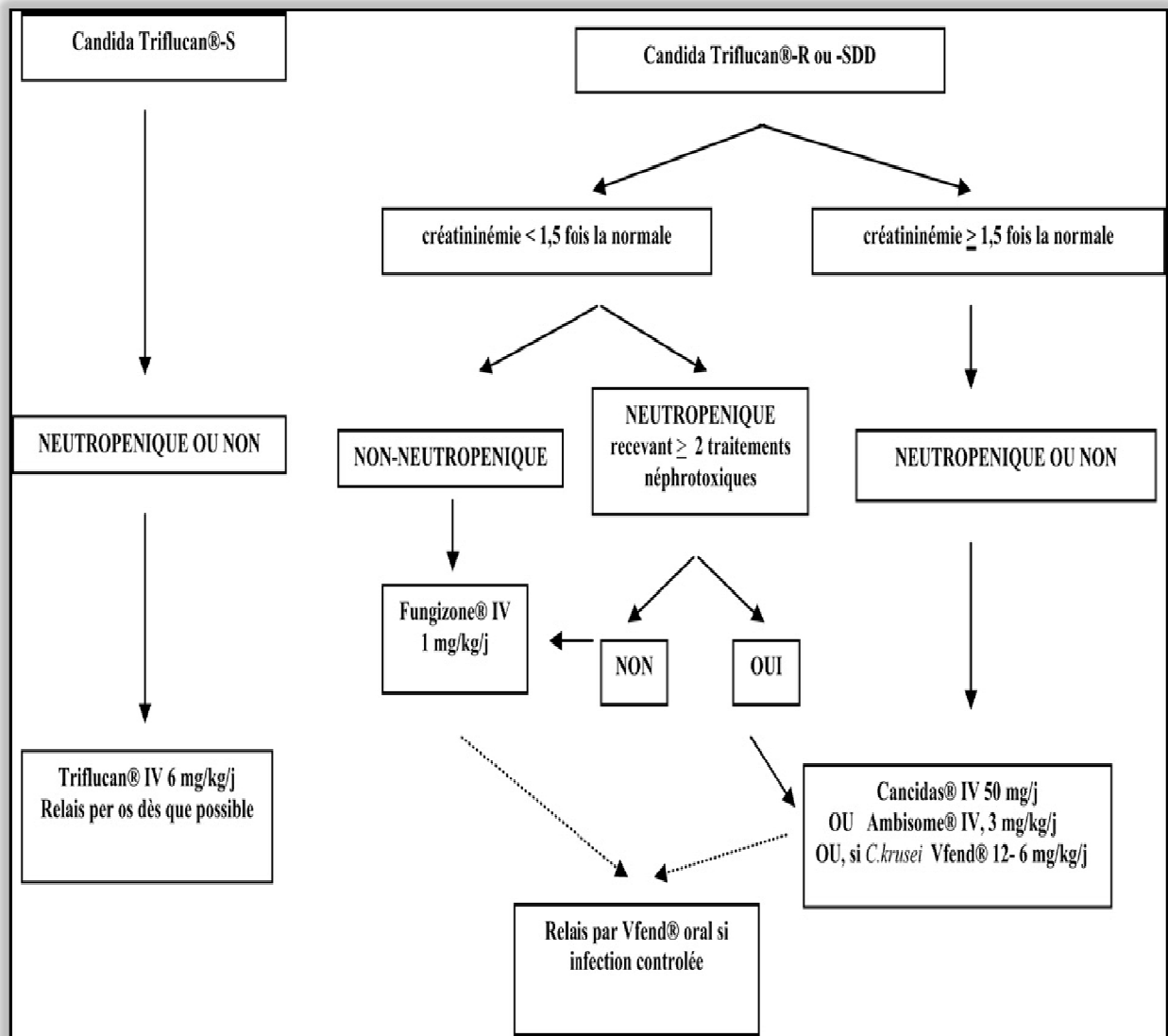


Figure 32: Traitement des candidoses invasives : après identification de l'espèce de *Candida sp.* (d'après la conférence du consensus)^[127].

Tableau 21 : Recommandations américaines concernant le traitement des candidémies :

Pappas 2009(IDSA) ^[121]

Traitement	Durée de traitement	Commentaires
Patients non-neutropéniques		
1^{ère} intention Fluconazole 800mg (12mg/kg) en dose de charge puis 400mg/kg ou echinocandine	14 jours après dernière hémoculture positive et symptômes + régression de la neutropénie chez les neutropéniques.	<ul style="list-style-type: none"> - Ablation de tous les cathéters intra-vasculaires si possible chez les patients non-neutropéniques. - Ablation de tous les cathéters intravasculaires controversée chez les patients neutropéniques, origine digestive classique.
2^{ème} intention LFAmb 3-5mg/kg/jour ou AmB 0,5-1 mg/kg/jour ou Voriconazole 400mg (6mg/kg) x2 pour deux doses puis 200mg (3mg/kg) x2/jour		
Patients neutropéniques LFAmb 3-5 mg/kg/jour ou echinocandine		

V.7 Stratégies préventives des candidoses invasives

La bio contamination de l'hôpital, les procédures invasives, la colonisation des mains des professionnels de santé sont les facteurs favorisant la survenue de toute infection nosocomiale.

La prévention des candidoses invasives consiste à empêcher une éventuelle dissémination d'origine exogène, à éliminer un foyer endogène par contamination digestive et à établir un protocole de surveillance mycologique régulière.

V.7.1 Diminution des facteurs de risque endogènes

Une majorité de patients hospitalisés sont colonisés par *Candida* pendant leur séjour, mais très peu (1 à 8%) développent une candidose grave. Toutefois, ce taux passe de 10 à

15% chez des patients hospitalisés en réanimation et la question du bénéfice d'un traitement prophylactique se pose.

Si les patients ne sont pas colonisés par *Candida*, mais font partie d'un groupe à haut risque, la prophylaxie doit être envisagée ^[161]. Cette stratégie permet de protéger les patients les plus à risque sans exposer tous les patients à un traitement qui n'est pas nécessaire. De nombreuses études prospectives ^[162,163] et plusieurs méta-analyses ^[162-165] ont montré une diminution des candidoses invasives ainsi que leur mortalité grâce à la prophylaxie.

Selon les recommandations de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America), le fluconazole 400 mg/jour en prophylaxie durant la période de neutropénie est recommandé pour les patients à haut risque ^[164]. Ce groupe est constitué des patients ayant reçu la chimiothérapie à doses usuelles pour une leucémie myéloïde aiguë et une greffe allogène de cellules souches hématopoïétiques ainsi que les patients devant subir une greffe d'organes solides.

Chez les patients séjournant en réanimation, il n'y a pas eu des études suffisantes pour recommander une chimioprophylaxie systématique. Néanmoins certaines études ont démontré l'effet favorable d'une prophylaxie par les triazolés. Dans un groupe de 249 patients séjournant plus de 3 jours en réanimation chirurgicale à Baltimore, Pelz et al. ^[166] ont montré que par rapport à placebo, l'administration de 400 mg de fluconazole par voie orale permet de réduire l'incidence des candidoses invasives de 16% à 9%. Cette réduction est symptomatique si le délai d'apparition est pris en compte. Il y a déjà plus d'une dizaine d'années, Todd et ses collaborateurs ont montré que chez les patients polytraumatisés admis en réanimation, le fluconazole permet de réduire l'incidence des infections fongiques de 14% à 2% ^[167].

Une étude a été menée à Lausanne et Zurich afin d'étudier l'impact de l'administration prophylactique de fluconazole (400mg/j IV) par rapport à un placebo dans un collectif de 49 patients chirurgicaux à risque élevé de candidose intra-abdominale. Parmi les malades qui n'étaient pas colonisés, les cultures de surveillance systémique ont révélé la présence de *Candida* chez 62% des patients du groupe de placebo comparé à seulement 5% des patients

du groupe de fluconazole. Une péritonite est survenue chez 7 malades sur 20 (30%) du groupe de placebo comparé à un malade sur 23 (4%) dans le groupe fluconazole [168].

La notion de prophylaxie antifongique a été renseignée pour nos patients inclus et un seul patient était sous prophylaxie au fluconazole. Vu le taux d'incidence qui est proche de celui de la littérature, cette stratégie n'est pas à recommander de façon systématique dans ce service. Par contre vu que la mortalité est élevée, un traitement empirique devrait être envisagé dans ce service pour éviter le retard de mise en route du traitement qui est corrélé avec la mortalité.

V.7.2 Intérêt du retrait du cathéter : Notion du biofilm

La pose, le maintien ou le retrait éventuel des accès intra-vasculaires est un élément important de la prévention des infections à *Candida*. La pose de cathéter doit répondre à des indications strictes, elle doit s'effectuer avec une asepsie rigoureuse et faire l'objet d'un changement répété.

La présence de cathéter veineux central est notre 3^{ème} facteur de risque (66%), la ventilation mécanique est notre 4^{ème} facteur de risque (53,4%) et la présence de cathéter artériel est notre 5^{ème} facteur de risque (29,6%).

Plusieurs expériences ont montré l'importance de l'asepsie lors de la pose des cathéters intra-vasculaires dans la prévention des infections nosocomiales.

L'expérience Genevoise qui consistait à sensibiliser régulièrement l'ensemble des médecins et infirmiers en charge des patients, d'appliquer les recommandations d'un programme comprenant des directives précises et fondées sur la démonstration de leur efficacité dans la littérature, (tableau 23) a donné de bons résultats. Dans les 8 mois suivant son introduction, l'incidence des bactériémies liées aux accès vasculaires a diminué de 67% (de 6,6 à 2,3 épisodes de bactériémie primaire par 1000 jours-cathéter) et celle des sites d'insertion des cathéters de 64% (de 9,2 à 3,3 épisodes par 1000 jours-cathéter). L'incidence globale des infections nosocomiales acquises dans ce service a diminué de 35% (de 52,4 à 34 épisodes par 1000 journées d'hospitalisation) [169].

Une autre expérience introduite dans une unité de réanimation chirurgicale polyvalente de l'hôpital Barnes-Jawis de Saint-Louis dans le Missouri, qui avait pour objectif l'amélioration des conditions d'utilisation et des soins de maintien des accès vasculaires centraux par le personnel infirmier, est également impressionnante ^[170]. Cette expérience était fondée sur une démarche d'auto-apprentissage en répondant à un questionnaire avant et après lecture d'une brochure de plusieurs pages sur l'épidémiologie, la pathogénie et les mesures de prévention pratique des infections liées aux accès vasculaires. Ce programme était complété par des affiches placardées dans le service et des rappels centrés sur les recommandations-clés très similaires à celles du programme Genevois. Son introduction a permis de faire diminuer la densité d'incidence des bactériémies de 10,8 à 3,7 épisodes par 1000 jours-cathéter après 18 mois d'observation.

L'analyse de la réduction des infections nosocomiales consécutive à l'application de ces programmes montre que leur impact est largement supérieur à celui qui aurait pu être attendu si des cathéters imprégnés d'antiseptiques et/ou d'antibiotiques auraient été utilisés ^[171,172].

Dans l'expérience de Saint-Louis, en multipliant le nombre d'infections épargnées en 18 mois par les coûts liés à ce type d'infection rapportés dans la littérature (de 3700 à 34 000 US-\$), les auteurs estiment que l'économie réalisée est comprise entre 185 000 et 2 808 000 US-\$ ^[170].

Ces données ont permis de faire évoluer le concept de prévention des infections liées aux accès vasculaires dont les candidoses invasives font partie. Ainsi l'éducation est désormais à la base des nouvelles directives de prévention communes à environ 15 organisations scientifiques publiées en août 2002 ^[92].

La gestion optimale des cathéters centraux dans les candidémies a été étudiée par Rex et al. ^[174] sur 206 patients non neutropéniques. 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 +/- 0,8 jours à 2,6 +/- 0,5 jours. Une étude espagnole confirme ces résultats, mais donne un délai de

48 heures pour l'ablation du cathéter ^[145]. En revanche, l'étude Amacand menée en France a montré une mortalité plus élevée si le cathéter est enlevé au-delà de 24 heures ^[175].

Dans les recommandations américaines ^[139] chez les sujets non neutropéniques, l'ablation si possible de tous les cathéters intravasculaires est recommandée, mais chez les sujets neutropéniques elle est controversée.

Les risques liés à l'alimentation parentérale ont considérablement été réduits par les préparations en atmosphère stérile, mais on aura recours à la voie entérale dès que possible.

La durée de l'antibiothérapie devrait être aussi brève que possible et son spectre aussi étroit que possible.

Enfin, la base de toute recommandation doit reposer sur le respect absolu des prescriptions d'hygiène. Une extrême rigueur sera apportée dans la préparation de perfusions, injections, pansements et un lavage soigneux des mains ^[120].

Tableau 22 : Recommandations pour l'insertion et les soins appliqués aux cathéters ^[92]

Hygiène	Désinfection des mains	Friction hydro-alcoolique systématiquement recommandée avant/après les soins
	Lavage des mains	Réservé aux situations où les mains sont souillées, suivi d'une désinfection
Matériel	Préparation	Selon une liste détaillée disponible au lit du patient, de manière à éviter toute interruption inutile lors de la pose
Patient	Installation	Installation du patient et du matériel de pose de manière à disposer de suffisamment de place pour insérer le cathéter sans faute de stérilité
	Préparation cutanée	Cheveux et poils à couper aux ciseaux plutôt que rasés
	Désinfectant	Solution alcoolique (75 %) de gluconate de chlorhexidine 0,5 %
	Technique	Précautions stériles maximales : blouse stérile, gants stériles, masque chirurgical, coiffe, champage stérile large
Insertion	Site d'insertion	Promotion du site sous-clavier (voies centrales)/ du poignet (voies périphériques). Promotion d'une fixation à l'émergence cutanée sans utilisation des dispositifs de blocage proposés par les fabricants de cathéter
	Dressing	Pansement
Manipulations	Mesures générales	Nouveaux bouchons stériles après chaque ouverture des connexions/réseaux
	Prises de sang	Sur des tampons imprégnés de désinfectant
	Médicaments	Mêmes précautions, nouvelle tubulure pour chaque administration de médicament
	Débit cardiaque	Systèmes clos uniquement, sans ouverture du réseau
Remplacement	À intervalles de 72 h	Pour les pansements, tubulures et réseaux branchés aux accès vasculaires
	À intervalles de 24 h	Pour les tubulures utilisées pour l'administration de solutions lipidiques/sang
Retrait	En général	Après 72 h pour toutes les voies périphériques Selon la clinique pour les accès centraux et artériels. Retrait immédiat de tout accès vasculaire non indispensable
	Situations spéciales	Échange sur guide systématiquement recommandé face à toute état septique clinique d'origine inexplicquée

V.7.3 Surveillance mycologique

Comme évoqué auparavant, une large proportion des patients admis en réanimation développe une colonisation à levures du genre *Candida*, mais seule une minorité d'entre eux développe une infection invasive. En l'absence d'outils biologiques permettant un diagnostic rapide, et dans l'attente de règles prédictives plus efficaces de facteurs de risque de prise en charge, seule une approche systématique fondée sur la présence de facteurs de risque et de la prise en compte de la dynamique fongique (Figure 33) semble capable d'orienter les cliniciens, afin de leur permettre d'initier un traitement précoce susceptible d'améliorer le pronostic.

Nous recommandons une surveillance mycologique chez les malades à risque dans ce service, qui peut se faire grâce à l'utilisation de l'index de Pittet (rapport du nombre de sites colonisés sur le nombre de sites non colonisés) de façon hebdomadaire. Cette surveillance pourra aider à faire un diagnostic rapide des patients à haut risque, que le clinicien jugera de traiter en fonction de la présence des autres facteurs de risque, afin de diminuer le taux de mortalité chez les patients développant une candidémie.

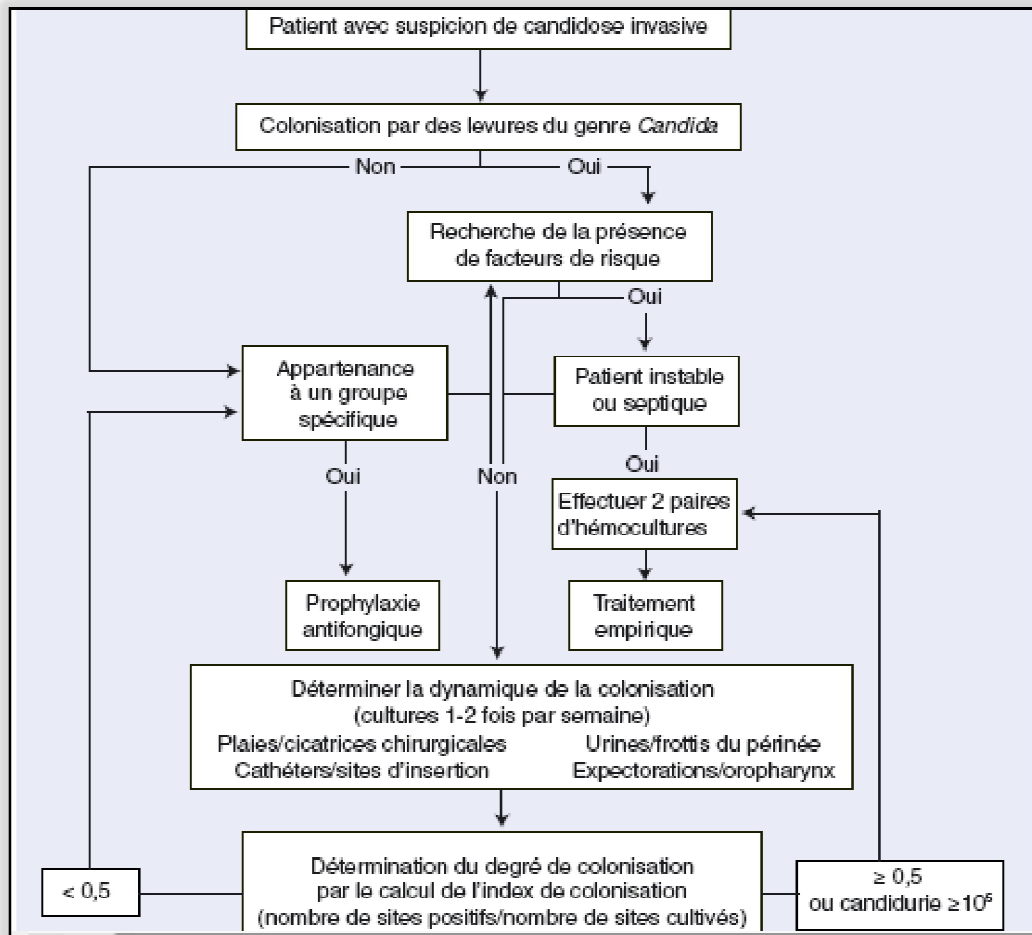


Figure 33:Arbre décisionnel : Prise en charge d'une suspicion clinique de candidémie [5].

Conclusion

VI. CONCLUSION :

Ces deux dernières décennies ont vu une augmentation croissante des mycoses profondes chez les patients immunodéprimés. Parmi ces infections, les candidémies constituent une menace majeure surtout en réanimation. Leur mortalité oscille entre 60 et 90%, ce taux important est principalement dû à la difficulté d'établissement d'un diagnostic rapide ce qui engendre un retard thérapeutique.

Les modifications dans la fréquence des candidémies, la répartition des espèces impliquées et l'évolution des résistances aux antifongiques sont des données qui permettent de cerner géographiquement les tendances épidémiologiques et de sélectionner un grand nombre de traitements empiriques. Dans ce contexte, il est de grande utilité de déterminer le profil de sensibilité d'isolats cliniques locaux aux nouveaux antifongiques.

Notre étude s'est ainsi déroulée sur une période de 14 mois dans les services de réanimation du CHU Rabat (HIS et HMIMV). Nous avons pu calculer l'incidence des candidémies dans ces services par le biais d'une sélection des patients à risque de développer une candidémie selon le critère d'inclusion principal qui a été la fièvre résistante à l'antibiothérapie pendant plus de trois jours. L'incidence retrouvée est de 1,83 candidémies/patient-jour. Elle est supérieure à celle observée aux Etats unis et en Europe. D'autre part nous avons pu établir notre écologie locale ainsi que le profil de résistance.

Cette étude nous a permis donc de générer des informations épidémiologiques indisponibles jusqu'à aujourd'hui au sein des différents services de réanimation. Ceci permettra l'établissement des lignes directrices locales pour le traitement des candidémies, notamment pour le choix de l'antifongique idéal.

L'amélioration de la prise en charge des patients nécessite de connaître l'évolution épidémiologique des agents pathogènes et de leur résistance aux différents antifongiques. Ce qui souligne l'importance de la surveillance et l'intérêt majeur de la réaliser d'une manière constante. De ce fait, notre étude reflète la volonté de notre établissement de s'inscrire dans une démarche d'amélioration de la connaissance de l'épidémiologie des résistances aux antifongiques. Les résultats de notre étude devront être confirmés par d'autres études complémentaires et comparatives, surtout qu'il s'agit d'une première de son genre au Maroc.

Résumés

RESUME

Titre : Incidence et épidémiologie des candidémies dans les services de réanimation du CHU Rabat (Septembre 2010 – Octobre 2011)

Auteur : Aïcha BARGACH

Mots-clés : Incidence – Candidémies – Facteurs de risque – Résistance – Antifongiques.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'incidence des candidémies dans les services de réanimation du CHU Rabat et de décrire leur profil épidémiologique.

Nous rapportons les résultats d'une étude prospective observationnelle multicentrique. Les hémocultures des patients hospitalisés ont été collectées selon le critère d'inclusion : fièvre résistant à l'antibiothérapie pendant 3 jours.

Durant la période de l'étude, 260 patients sont inclus pour 24 candidémies diagnostiquées. Le sexe ratio (H/F) est de 1,45. L'âge moyen des patients est de 45,5 ans. Le taux d'attaque est de 7,6 épisodes de candidémie / 1000 admissions. La densité d'incidence est 1,83 pour 1000 patient-jours. Les facteurs de risque les plus retrouvés sont l'antibiothérapie à large spectre ainsi que les procédures invasives.

L'incidence des candidémies est supérieure à celle observée aux Etats Unis et en Europe. Les candidémies représentent 18% des sepsis. *Candida glabrata* espèce majoritairement isolée chez les patients inclus est fréquemment responsable d'infection par translocation digestive.

Nécessité de mise en place de mesures prophylactiques générales pour diminuer l'incidence des candidémies chez les patients de réanimation.

SUMMARY

Title: Incidence and epidemiology of candidemia in intensive care units
CHU Rabat (September 2010 – October 2011)

Author: Aïcha BARGACH

Keywords: Incidence - candidemia - Risk factors - Resistance - Antifungals.

The aim of our study was to evaluate the incidence of candidemia in intensive care units of CHU Rabat and describe their epidemiological profile.

We report the results of a multicenter prospective observational study. Blood cultures of hospitalized patients were collected according to the inclusion criteria: fever resistant to antibiotic therapy for 3 days.

During the study period, 260 patients were included for 24 candidemia diagnosed. The sex ratio (M / F) was 1, 45. The average age of patients was 45, 5 years. The attack rate was 7.6 episodes of candidemia / 1,000 admissions. The incidence density was 1.83 per 1000 patient-days. The risk factors found are the most broad-spectrum antibiotics and invasive procedures.

The incidence of candidemia was higher than that observed in the United States and Europe. Candidaemia represent 18% of sepsis. *Candida glabrata* species predominantly isolated from patients included is frequently responsible for infection by gastrointestinal translocation.

The need for development of general preventive measures to reduce the incidence of candidemia in critically ill patients.

ملخص

العنوان: أوبئة و تأثير وجود المبيضات في الدم بمصالح العناية المركزة بالمركز الإستشفائي الجامعي بالرباط (شتبر 2010 – اكتوبر 2011).

الكاتبة: عائشة بركاش

الكلمات الأساسية: تأثير – مبيضات – عوامل الخطورة – مقاومة – مضادات فطرية.

الهدف من دراستنا هو تقييم تأثير وجود المبيضات في الدم بمصالح العناية المركزة بالمركز الإستشفائي الجامعي بالرباط ووصف وضعيتهم الوبائية.

سنقدم تقريراً عن نتائج الدراسة الوصفية المتعددة المراكز. جمعت أوساط زرع الدم من المرضى الداخليين في المستشفى وفقاً لمعايير الإدراج: حمى مقاومة للعلاج بالمضادات الحيوية لمدة 3 أيام.

خلال هذه الفترة، شملت الدراسة 260 مريضاً من بينهم تم تشخيص وجود 24 مبيضة في الدم. حيث شكلت نسبة الجنس (M/F): 1,45. ومتوسط عمر المرضى هو: 45,5 سنة. ويقدر معدل الإصابة ب: 7,6 مشهد وجود المبيضات في الدم لكل 1000 حالة مقبولة. في حين تصل كثافة وجودها ب: 1,83 لكل 1000 مريض. و تمكناً في هذه الدراسة من حصر عوامل الخطر الأكثر حضوراً، تتجلى في استعمال المضادات الحيوية الواسعة الطيف وكذلك الإجراءات الغازية.

أثر وجود المبيضات في الدم أعلى من تلك التي لوحظت في لوحظ في الولايات المتحدة وأوروبا. يمثل وجود المبيضات في الدم 18% من تعضنات الدم. حيث شكل نوع المبيضات الجرداء (*Candida glabrata*) الأكثر عزلاً في غالب الأحيان عند المرضى المعنيين بالدراسة، فهي مسؤولة عن العدوى عن طريق الإزفاء الهضمي.

إن الحاجة إلى وضع تدابير وقائية عامة تساهم في الحد من انتشار المبيضات في الدم عند المرضى

في العناية المركزة.

*Références
Bibliographiques*

- [1] **Beck-Sague CM, Jarvis W.** Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis* **1993**; 167: 1247-51.
- [2] **Klein JJ, Watanakunakorn C.** Hospital-acquired fungemia. Its natural course and clinical significance. *Am J Med* **1979**; 67: 51-8.
- [3] **Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD, Crane LR.** Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: Frequency, characteristics, and evaluation of factors influencing outcome. *Rev Infect Dis* **1989**; 11: 379-90.
- [4] **Pittet D, Wenzel RP.** Nosocomial bloodstream infections: Secular trends in rates, morality, and contribution to total hospital deaths. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1177-84.
- [5] **Weistein MP, Reller LB, Murphy JR, Lichtenstein KA.** The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* **1983**; 5:35-53.
- [6] **Crislip MA, Edwards JE Jr.** Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* **1989**; 3: 103-33.
- [7] **Horn R, Wong B, Kiehn TE, Armstrong D.** Fungemia in a cancer hospital: Changing frequency, earlier onset, and results of therapy. *Rev Infect Dis* **1985**; 7: 646-55.
- [8] **Wey SB, Motomi M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP.** Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* **1988**; 148: 2642-5.
- [9] **Dennis DL, Peterson CG, Fletcher WS.** *Candida* septicemia in the severely traumatized patient. *J Trauma* **1968**; 8: 177-85.

- [10] **Maksymiuk AW, Thongprasert S, Hopfer R, Luna M, Fainstein V, Bodey GP.** Systemic candidiasis in cancer patients. *Am J Med* **1984**; 77(4D): 20-7.
- [11] **Meunier-Carpentier F, Kiehn TE, Armstrong D.** Fungemia in the immunocompromised host. Changing patterns, antigenemia, high mortality. *Am J Med* **1981**; 71: 363-70.
- [12] **Richards KE, Pierson CL, Bucciarelli L, Feller I.** Monilial sepsis in the surgical patient. *Surg Clin North Am* **1972**; 52: 1399-406.
- [13] **Wey SB, Motomi M, Pfaller MA, Woolson RF, Enzel RP.** Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* **1989**; 149: 2349-53.
- [14] **Young RC, Bennett JE, Geelhoed GW, Levine AS.** Fungemia with compromised host resistance. A study of 70 cases. *Ann Intern Med* **1974**; 80: 605-12.
- [15] **Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S, Medoff G, Dunagan WC.** Candidemia in a tertiary care hospital: Epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* **1992**; 15: 414-21.
- [16] **Pfaller M, Wenzel R.** Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1992**; 11: 287-91.
- [17] **Krause W, Matheis H, Wulf K.** Fungemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet* **1969**; 1: 598-9.
- [18] **Burchard KW, Minor LB, Slotman GL, Gann DS.** Fungal sepsis in surgical patients. *Arch Surg* **1983**; 118: 217-21.
- [19] **Garbino J, Romand JA, Suter PM, Pittet D.** Use of antibiotics in patients receiving intensive care. *Clin Intensive Care* **1998**; 9: 25-35.
- [20] **Karp JE, Merz WG, Charache P.** Response to empiric amphotericin B during antileukemic therapy-induced granulocytopenia. *Rev Infect Dis* **1991**; 13: 592-9.

- [21] **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.
- [22] **Pfaller MA.** Epidemiology and control of fungal infections. *Clin Infect Dis* **1994**; 19 (Suppl 1): S8-13.
- [23] **Jarvis WR.** Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis* **1995**; 20: 1526-30.
- [24] **Eubanks PJ, de Virgilio C, Klein S, Bongard F.** *Candida* sepsis in surgical patients. *Am J Surg* **1993**; 166: 617-9.
- [25] **Persons DA, Laughlin M, Tanner D, Perfect J, Gockerman JP, Hathorn JW.** Fluconazole and *Candida krusie* fungemia. *N Engl J Med* **1991**; 325: 1315.
- [26] **Voss A, Le Noble JL, Verduyn Lunel FM, Foudraine NA, Meis JF.** Candidemia in intensive care unit patients/ Risk factors for mortality. *Infection* **1997**; 25: 8-11.
- [27] **Bross J, Talbot GH, Maislin G, Hurwitz S, Strom BL.** Risk factors for nosocomial candidemia : A case-control study in adults without leukemia. *Am J Med* **1989**; 87: 614-20.
- [28] **Garbino J, Romand JA, Suter PM, Pittet D.** Use of antibiotics in patients receiving intensive care. *Clin Intensive Care* **1998**; 9: 25-35.
- [29] **Jarvis WR, Edwards JR, Culver DH, Hughes JM, Horan T, Emori TG, Banerjee S, Tolson J, Henderson T, Gaynes RP, Martone WJ,** and the National Nosocomial Infections Surveillance System. Nosocomial infection rates in adult and pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Am J Med* **1991**; 91: 185S-91S.

- [30] **Pittet D, Garbino J.** Fungal infections in the critically ill. *Curr Opin Crit Care* **1995**; 1: 369-80.
- [31] **Richet HM, Andremont A, Tancrede C, Pico JL, Jarvis WR.** Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 211-5.
- [32] **Pappas P.G, Rex J.H, Lee J, 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: 634-643.
- [33] **Morgan J.** Global trends in candidemia: review of reports from 1995-2005. *Curr Infect Dis Rep* **2005**; 7: 429-439.
- [34] **Colombo A.L., Nucci M., Park B.J., et Al.** Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* **2006**; 44 : 2816-2823.
- [35] **Eggiman P., Garbino J., et Al.** Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* **2003**; (12) : 685-702.
- [36] **Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M., 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. *Epic International Advisory Committee Jama* **1995** ; 274 : 639-644.
- [37] **Grillot R., Lortholary O.** « Nosologie : du laboratoire au malade » dans les Candidoses Systémiques. *Jidif. Paris : Optimed Ed* **2003**, : 41-68.
- [38] **Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H., et Al.** Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study, *Intensive Care Med* **2002**; 28 : 108-121.
- [39] **Blumberg H. M., Jarvis W R., Soucie J .M., et Al.** Risk factors for candida bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the nems prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* **2001**; 33(2): 177-186.

- [40] **Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L., et Al.** Sepsis in European intensive care units: results of the soap study. *Crit Care Med* **2006**; 34: 344-353.
- [41] **Pfaller M.A., Boyken L., Hollis R.J et Al.** In vitro susceptibility of invasive isolates of *Candida spp.* To anidulafungin, caspofungin, and micafungin: six years of global surveillance. *J Clin Microbiol* **2008**; 46: 150–156.
- [42] **Thierry G., Morio F., Le Pape P. et Al.** Prevalence of *Candida parapsilosis*, *C. orthopsilosis* and *C. metapsilosis* in candidemia over a 5-year period at nantes hospital and in vitro susceptibility to three echinocandins by e-test” In *Pathologie* **2011**; Elsevier Masson : 52-56.
- [43] **Sullivan D.J., Westerneng T.J., Haynes K.A., et Al.** *Candida dubliniensis sp.* Nov.: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidosis in hiv-infected individuals. *Microbiol.* **1995**; 141 (Pt 7): 1507–1521.
- [44] **Fotedar R., Al Hedaithy.** *Candida dubliniensis* at a university hospital in Saudi Arabia. *J. Clin. Microbiol.* **2003**; 41 (5): 1907–1911.
- [45] **Jorge Garbino M.D Lenka K., Pittet et Al.** Evolution des candidémies sur 12 ans chez les patients hospitalisés en centre de soins spécialisés. *Revue Médecine* **6**, **2002**.
- [46] **Tortorano A. M., Peman J., et Al.** Epidemiology of candidaemia in Europe : results of 28 months european confederation of medical mycology (ecmm) hospital-bases surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2004**; 23(4): 317-322.
- [47] **Reagan D.R., Pfaller M.A., Hollis R.J., Wenzel R.P.** Evidence of nosocomial spread of *Candida albicans* causing bloodstream infection in a neonatal intensive care unit. *Diagn Microbiol Infect Dis* **1995**; 21 : 191-194.
- [48] **Wey S.B., Mori M., Pfaller M.A., Woolson R.F. And Wenzel.P.** Risk factors for hospital acquired candidemia. *Arch Intern* **1989**; 149: 2349–2353.

- [49] **Pittet D., Monod M., Suter P., Frenk E. And Auckenthaler R.** *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* **1994** ; 220 : 751–758.
- [50] **Eggiman P, Pittet D.** Candidoses du sujet non neutropénique: De la colonisation à l'infection. *Ann Fr Anesth Réanim* **2001**; 20 : 382-388.
- [51] **Poulain D.** Physiopathologie des candidoses systémiques, annales de l'institut Pasteur/ actualités, *Paris : Elsevier* **2003** : 105-124.
- [52] **Soll D.R.** The emerging molecular biology of switching in *Candida albicans*. *Asm News* **1996**, 62: 415–420.
- [53] **Lo H.J., Kholer J.R., Didomenico B. et Al.** Non filamentous *Candida albicans* mutants are avirulent. *Cell* **90** **1997**; 939–945.
- [54] **Staab J.F., Bradway S.D., Fidel P.L. et Al.** Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of *Candida albicans* Hwp1. *Science* **1999**, 283:1535–1538.
- [55] **Bouchara J.P., Tronchin G., Annaix V. et Al.** Laminin receptors on *Candida albicans* germ tubes. *Infect Immun* **1990**; 58: 48–54.
- [56] **Odds F.C.** Pathogenesis of *Candida* infections. *J Am Acad Dermatol* **1994**, 31 Suppl. 2.
- [57] **Hazen Kc, Howell Sa.** *Candida*, *Cryptococcus* and other yeasts of medical importance. *Manual Of Clinical Microbiology* **2007**: 1762-1788.
- [58] **Chabasse D.** Intérêt de la numération des levures dans les urines. Revue de la littérature et résultats préliminaires d'une enquête multicentrique réalisée dans 15 centres hospitaliers universitaires. *Ann Fr Anesth Reanim* **2001**; 20: 400-406.

- [59] **Almirante B., Rodriguez D., Park B.J., 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: 1829-1835.
- [60] **Trick W.E., Fridkin S.K., Edwards J.R., et Al.** Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* **2002**; 35 : 627-630.
- [61] **Chen S., Slavin M., Nguyen Q., et Al.** Active surveillance for candidemia. Australia *Emerg Infect Dis* **2006**; 12 : 1508-1516.
- [62] **Lavigne J.P., Sotto A.** Candiduria, *Prog. Urol.* **2005**; 15: 213–216.
- [63] **Febre N., Silva V., Medeiros E.A., Wey S.B. et Al.** Microbiological characteristics of yeasts isolated from urinary tracts of intensive care unit patients undergoing urinary catheterization. *J. Clin. Microbiol* **1999**; 37: 1584–1586.
- [64] **Alvarez-Lerma F, Nolla-Sallas J., Leon C., et Al.** Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive Care Med* **2003**; 29 :1069–1076.
- [65] **Sellami A, Sellami A.N., Makni F et Al.** La candidurie en milieu de réanimation : signification et intérêt de la numération des levures dans les urines. *Annales françaises d’anesthésie et de réanimation* **2006**; 25: 584-588.
- [66] **Ang B.S.P., Telenti A., King B et Al.** Candidemia from a urinary tract source: microbiological aspects and clinical significance. *Clin Infect. Dis* **1993**; 17 :662–666.
- [67] **Leu H.S. And Huang C.T.** Clearance of funguria with short-course antifungal regimens: a prospective, randomised, Controlled Study. *Clin Infect. Dis* **1995**, 20: 1152–1157.

- [68] **Sobel J.D.** Practice guidelines for the treatment of fungal infections. For the mycoses study group. Infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis* **2000**; 30: 652.
- [69] **Laupland K.B., Bagshaw S.M., Gregson D.B. et Al.** Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system. *Crit. Care* **2005**; 9: R60–R65.
- [70] **Jacobs L.G., Skidmore E.A., Freeman K. et Al.** Oral fluconazole compared with bladder irrigation with amphotericin b for treatment of fungal urinary tract infections in elderly patients. *Clin. Infect. Dis.* **1996**; 22: 30–35.
- [71] **Nassoura Z., Ivatury R.R., Simon R.J. et Al.** Candiduria as an early marker of disseminated infection in critically ill surgical patients: the role of fluconazole therapy. *J. Trauma* **1993**; 35: 290–294.
- [72] **Voss A., Verweij P.** Epidémiologie tendances actuelles des infections systémiques à *Candida*. *Les Candidoses Systémiques* **2001** : 11-28.
- [73] **Stephan F., Sialou Bah M., , Rezaiguia Delclaux S., et Al.** Molecular diversity and routes of colonization of *Candida albicans* in surgical intensive care unit, as studies using microsatellite markers. *Clin Infect Dis* **2002**; 35: 1477-1483.
- [74] **Sandven P., Bevanger L., Digranes A. et Al.** Candidemia in Norway (1991 to 2003): Results from a nationwide study. *J Clin Microbiol* **2006**; 44 : 1977-81.
- [75] **Bittner R et Al.** Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis. Different local septic complications in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* **1987**; 32: 1082-1087.
- [76] **Buchler MW et Al.** Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* **2000**; 232 : 619-626.
- [77] **Aloia T et Al.** *Candida* in pancreatic infection: a clinical experience. *Am Surg* **1994**; 60: 793-796.

- [78] **Eggimann P., Garbino J., Pittet D.** Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* **2003**; 3 : 772-785.
- [79] **Timsit JF.** Utilisation des scores de gravité et des scores de défaillance viscérale, réanimation médicale et infectieuse .Hôpital Bichat. Paris, *S.D.*
- [80] **Leon C, Ruiz Santana S, Saavedra P et Al.** A bedside scoring system ("*Candida* score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* **2006**; 34: 730-737.
- [81] **Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, et Al.** Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis. *Crit Care Med* **2003**; 31 : 752-757.
- [82] **Eggimann P., Pittet D., And Montravers D.** Prophylaxie des candidoses en reanimation infections fongiques: resistances et nouvelles modalités thérapeutiques. *Jidif, Paris: Optimed Ed* **2003** : 77-108.
- [83] **Jorge Garbino M.D Lenka K., Pittet et Al.** Evolution des candidémies sur 12 ans chez les patients hospitalisés en centre de soins spécialisés. *Revue Médecine* **6** **2002**.
- [84] **Gauzit R.** Epidémiologie et facteurs de risque des candidoses systémiques en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* **2001**; 20 : 394-399.
- [85] **Pittet D., Monod M., Suter P.M., Frenk E., Auckenthaler R.** *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* **1994**; 220: 751-8.
- [86] **Mermel L.A.** Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* **2000**; 132(5): 391–402.
- [87] **Maki D.G., Mermel L.A., Bennett J.V., Brachman P.S.** Hospital Infections. 4ed. Infections due to infusion therapy. Philadelphia: *Lippincott-Raven* **1998**; 44: 689–724.

- [88] **Eggimann P., Pittet D.** Physiopathologie et prévention des infections liées aux accès vasculaires. *Médecine et maladies infectieuses* **2003**; 33:554-563.
- [89] **Talarmin J.P., Boutoille D., Tattevin P. et Al.** Epidémiologie des candidémies : étude observationnelle prospective d'un an dans l'ouest de la France. *Médecine et Maladie Infectieuses* **2009**: 877-885.
- [90] **Garbino J., Kolarova L., Rohner P., Lew D., Pichna P., Pittet D.** Evolution des candidémies sur 12 ans chez les patients adultes hospitalisés en Centre de Soins Spécialisés. *Medicine* **2002**; 81:425-33.
- [91] **Lelarge P., Mariot J.** Candidoses systémiques: Annales Françaises d'anesthésie et De Réanimation **1992** ;11(5) : 558-565.
- [92] **Bille J.** Le diagnostic des infections fongiques invasives. *Revue Médicale Suisse* **2005**; 15.
- [93] **Anane S, Khalfallah F.** Diagnostic biologique des candidoses systémiques : difficultés et perspectives. *Pathologie biologie* **2007**; 55: 262-272.
- [94] **Denning D.W., Kibbler C.C., Barnes R.A.** British society for medical mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *The Lancet Infectious Diseases* **2003**; 3: 230-240.
- [95] **Chabasse D., Guiguen CP, And Contet-Audonneau N.** *Mycologie Médicale Masson Paris* **1999**.
- [96] **Poulain D., Feuilhade De Chauvin M.** Candidoses et levures diverses. *Encycl Med Chir (Paris- France) Maladies Infectieuses* **1995**.
- [97] **Hanna S., A. Blancard, J.C. De La Roziere J. et Al.** Diagnostic des candidémies par per nichée et comparaison avec les hémocultures. *J Mycol Med* **2003**; 13 : 61-66.

- [98] **Collier L., Balows A., Sussman M.** *Medical Mycology* **1998**, 9ème Édition.
- [99] **Arendorf T. M., And Walker D. M.** The prevalence and intra-oral distribution of *Candida albicans* in man, *Arch. Oral Biol* **1980**; 25.
- [100] **Kleinegger C.L., Lockhart S.R., Vargas K. et Al.** Frequency, intensity, species and strains de oral *Candida* vary as a function de host age. *J Clin Microbiol* **1996**; 34(9): 2246-54.
- [101] **Qi Q.G, Hu T., Zhou X.D.** Frequency, species and molecular characterization de oral *Candida* in hosts de different age in china. *J Oral Pathol Med* **2005**; 34(6): 352-356.
- [102] **Von Eiff M., Zuhlsdorf M., Roos N.** Pulmonary fungal infections in patients with hematological malignancies, *Ann Hematol* **1995**; 70 : 135-141.
- [103] **Delclaux C., Roupie E., Blot F., Et Al.** Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome : incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care M* **1997**; 156: 1092-1098.
- [104] **Schonebeck J.** Asymptomatic candiduria. Prognosis, complications and some clinical considerations. *Scand J Urol Nephrol* **1972**; 6: 136-146.
- [105] **Gubbins P.O., Piscitelli S.C., Danziger L.H.** Candidal urinary tract infections: a comprehensive review of their diagnosis and management. *Pharmacotherapy* **1993**; 13: 110-127.
- [106] **Goldberg P.K., Kozinn P.J., Wise G.J, Et Al.** Incidence and significance of candiduria. *Jama* **1979**; 241: 582-584.
- [107] **Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H. Et Al.** Nosocomial infections in medical intensive care units in the united states. *Crit Care Med* **1999**; 27: 887-892.
- [108] **Willinger B., Manafi M.** Evaluation of chromagar *Candida* for rapid screening of clinical specimens for *Candida* species. *Mycoses* **1999**; 42: 61-65.

- [109] **Richardson M.D.** And **Kokko M.H.** New perspectives in the diagnosis of systemic fungal infections. *Ann. Med.* **1999**; 31: 327–333.
- [110] **Denning D.W., Evans E.G.V., Kibbler C.C. et Al.** Guidelines for the investigation of invasive fungal infections in haematological malignancy and solid organ transplantation. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis* **1997**; 16: 424–436.
- [111] **Takesue Y., Kakehashi M., Ohge H Et Al.** Combined assessment of β -(1–3)-d-glucan and degree of *Candida* colonization before starting empiric therapy for candidiasis in surgical patients. *World J. Surg.* **2004**; 28: 625–630.
- [112] **Yera H., Sendid B., Francois N., Camus D. And Poulain D.** Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2001**; 20: 864–870.
- [113] **Sendid B., Caillot D., Baccouch-Humbert B. et Al.** Contribution of the platelia *Candida*-specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults. *J. Clin. Microbiol.* **2003**; 41 (10): 4551–4558.
- [114] **Ascioglu S., Rex J.H., De Pauw B. 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.
- [115] **Edwards J.E., Bodey G.P., Bowden R.A., et Al.** International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections, *Clin Infect Dis* **1997**; 25: 43–59.
- [116] **Accoceberry I., Noel T.** Antifongiques : cibles cellulaires et mécanismes de résistance. *Thérapie* **2006**; 3.
- [117] **Willinger B.** Laboratory diagnosis and therapy of invasive fungal infections. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 513–522.
- [118] **Bates D.W, Su.L, Yu D.T, et Al.** Mortality and costs of acute renal failure associated with amphotericin b therapy. *Clin Infect Dis* **2001**; 32: 686–693.

- [119] **Kuse E.R., Chetchotisakd P., Da Cunha C.A. et Al.** Micafungin versus liposomal amphotericin b for candidaemia and invasive candidosis: a phase 3 randomised double-blind trial. *Lancet* **2007**; 369 : 1519–1527.
- [120] **Lanternier F. and Lortholary O.** Liposomal amphotericin b: what is its role in 2008, *Clin Microbiol Infect* **2008**; 14 (Suppl. 4): 71–83.
- [121] **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: 384–410.
- [122] **Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D., et Al.** Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* **2009**; 48:503–535.
- [123] **Johnson L.B. and Kauffman C.A.** 48, Voriconazole: a new triazole antifungal agent, *Clin Infect Dis* **2003**; 36: 630–637.
- [124] **Kulberg B.J., Sobel J.D., Ruhnke M., 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: 1435–1442.
- [125] **Lortholary O., Dannaoui E., Raoux D. 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: 3378–3380.
- [126] **Taieb F., Mechai F., Lefort A. et Al.** *La revue de médecine interne* **2011** ; 32 : 173-180.
- [127] **Pfaller M.A., Messer S.A., Boyken L. et Al.** Use of fluconazole as a surrogate marker to predict susceptibility and resistance to voriconazole among clinical isolates of *Candida spp.* Tested by clinical and laboratory standards institute-recommended broth microdilution methods. *Journal Of Clinical Microbiology* **2007**; 45 : 70-75.

- [128] **Lanternier F ., Lortholary O.** Anidulafungine : une nouvelle option thérapeutique . *Médecine Et Maladies Infectieuses* **2010**; 40 : 440-448.
- [129] **Willinger B.** Laboratory diagnosis and therapy of invasive fungal infections. *Curr Drug Targets* **2006**; 7: 513–522.
- [130] **Pfaller M.A., Diekema D.J., Jones R.N., 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 : 3254–3259.
- [131] **Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D., Benjamin D.K. et Al.** Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* **2009**; 48 : 503–535.
- [132] **Kettani A., Belkhadir Z.H., Mosadik A., Faroudy M., Ababou A., Lazreq C., Sbihi A.** Traitement antifongique des candidoses systémiques en réanimation. *Journal de Mycologie Médicale* **2006**; 16: 16-25.
- [133] **Méchaï F., Lefort A., Lanternier F., Bougnoux M.E., Lortholary O.** Prise en charge des infections systémiques à *Candida spp.* *La revue de médecine interne* **2011**; 32:173-180.
- [134] Conférence de consensus commune organisée conjointement par la SFAR, la SPILF et la SRLF. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. *J Mycol Med* **2004**; 14: 142-6.
- [135] **Eggimann P., Pittet D.** Candidémie et Candidoses généralisés. *Anesthésie-Réanimation*; **2010**: 36-983-D-10.
- [136] **Garey K.W., Rege M., Pai M.P., Mingo D.E., Suda K.J., Turpin R.S. et al.** Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia multi-institutional study. *Clin Infect Dis* **2006**; 43: 25-31.

- [137] **Buchner T., Fegeler W., Bernhardt H. et Al.** Treatment of severe *Candida* infections in high-risk patients in Germany: consensus formed by a panel of interdisciplinary investigators. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2002**; 21: 337–352.
- [138] **Rex J.H., Walsh T.J., Sobel J.D. et Al.** Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* **2000**; 30 : 662–678.
- [139] **Maenza J.R., Merz W.G., Romagnoli M.J. et Al.** Infection due to fluconazole resistant *Candida* in patients with aids: prevalence and microbiology. *Clin. Infect. Dis.* **1997**; 24: 28–34.
- [140] **Revankar S.G., Kirkpatrick W.R. and Mc Atee R.K.** Detection and significance of fluconazole resistance in oropharyngeal candidiasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *J. Infect. Dis* **1996**; 174: 821–827.
- [141] National Committee For Clinical Laboratory Standards. Reference Method For Growth Dilution Antifungal Susceptibility Testing Of Yeasts, Approved Standard Document M 27 A. Wayne Pa. National Committee For Clinical Laboratory Standards **1997**.
- [142] **Marr K.A., White T.C., Van Burik J.A. et Al.** Development of fluconazole resistance in *Candida albicans* causing disseminated infection in a patient undergoing marrow transplantation. *Clin Infect Dis* **1997**; 25: 908–910.
- [143] **Sanglard D., Odds F.C.** Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect. Dis* **2002**; 2: 73–85.
- [144] **Canuto M.M., Rodero F.G.** Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *Lancet Infect. Dis* **2002**; 2 : 550–563.
- [145] **Verduyun F.M. And Meis J.F.G.M.** Nosocomial fungal infections: candidemia, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis* **1999**; 34 : 213–220.

- [146] **Pappagianis D., Collins M.S., Hector R. et Al.** Development of resistance to amphotericin b in *Candida lusitanae* infecting a human. *Antimicrob. Agents Chemother* **1979**; 16: 123–126.
- [147] **Collins B., Clancy C.J.** And Nguyen M.H. Antifungal resistance in non-albicans *Candida* species. *Drug Resist Updates* **1999**; 2: 9–14.
- [148] **Ellis D.** Amphotericin B: spectrum and resistance. *J. Antimicrob. Chemother* **2002**; 49 (Suppl A): 7–10.
- [149] **Nguyen M.H., J.E. Peacock and A.J. Morris.** The changing face of candidemia: emergence of *non-Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am. J. Med.* **1996**; 100: 617–623.
- [150] **Abi Said D., Anaissie E., Uzun O., et Al.** The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin. Infect. Dis.* **1997**; 24 : 1122–1128.
- [151] **Polak A., J.F. Ryley.** Editor, mode of action studies. *Springer-Verlag* **1990**: 153–182.
- [152] **Eggimann P., Garbino J., Pittet D.** Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* **2003**; 3:772-85.
- [153] **Garbino J.** Fluconazole prophylaxis for critically ill patients at high risk for *Candida* infection. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:1690-1.
- [154] **Eggimann P., Wolff M., Garbino J.** Oral nystatin as antifungal prophylaxis in critically ill patients: an old SDD tool to be renewed. *Intensive Care Med* **2005**; 31:1466-8.
- [155] **Cruciani M., Lalla F., Mengoli C.** Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* **2005**; 31:1479-87.

- [156] Sandven P., Qvist H., Skovlund E., Giercksky K.E., NORGAS Group and the Norwegian Yeast Study Group. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 2002; 30:541-7.
- [157] Pelz R.K., Hendrix C.W., Swoboda S.M.et Al. Double- Blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent *Candida* infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 2001; 233:542-8.
- [158] Caillot D., Chavanet P., Casanova O.et Al. Clinical evaluation of a new lipid based delivery system for intravenous administration of amphotericin B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 722-25.
- [159] Eggiman P., Francioli P., Bille J., Sceder R., Wu M.M., Chapuis G.et Al. Fluconazole prophylaxis prevents intraabdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999; 27: 1066-1072.
- [160] Eggimann P., Harbarth S., Constantin M.N., Touveneau S., Chevrolet JC., Pittet D. Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet* 2000; 355: 1864–8.
- [161] Coopersmith CM., Rebmann TL., Zack JE., Ward MR., Corcoran RM, Schallom ME., Sona CS, Buchman TG., Boyle WA., Polish LB., et Al. Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 2002; 30(1):59–64.
- [162] Veenstra DL., Saint S., Saha S., Lumley L., Sullivan S.D. Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection. A meta-analysis. *JAMA* 1999; 281(3):261–7.
- [163] Veenstra D.L., Saint S., Sullivan S.D. Cost-effectiveness of antiseptic impregnated central venous catheter for the prevention of catheter related bloodstream infection. *JAMA* 1999; 282(6):554–60.

- [164] **Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M., Pappas P.G., Serody J., Edwards J.E. et al.** Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis* **1995**; 21: 944-6.
- [165] **Leroy O., Gangneux J.P., Montravers P., Mira J.P., Gouin F., Sollet J.P. 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.
- [166] **Occhipinti D.J., Gubbins P.O., Schreckenberger P., Danziger L.H.** Frequency, pathogenicity and microbiologic outcome of *non - Candida albicans* candiduria. *Eur. J. Clin. Microbiol. Inf. Dis* **1994**; 13: 459-469.
- [167] **Michigan S.** Genito urinary fungal infections. *J. Urol* **1976**; 116: 390-397.
- [168] **Hamory B.H., Wenzel R.P.** Hospital-associated candiduria: predisposing factors and review of the literature. *J. Urol* **1978**; 120: 444-44.
- [169] **Shaberg D.R., Culver D.H., Gaynes R.P.** Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am. J. Med* **1991**; 91(suppl. 3B): 72-75.
- [170] **Dupont B.** Fongluries. Pathogénie et conduite thérapeutique. *Bult. Soc. Fr. Mugol. Med* **1986**; 15: 307-310.
- [171] **Fisher J.F., Chew W.H., Shadomy S., Duma R.J., Mayhall C.G., House W.C.** Urinary tract infections due to *Candida albicans*. *Rev. Infect. Dis* **1982**; 4: 1107-1116.
- [172] **Guze L.B., Haley L.D.** Fungus infections of the urinary tract. *Yale J. Biol. Med.*, **1958**; 30: 292-305.
- [173] **Rivett A.G., Perry J.A., Cohen J.** Urinary candidiasis: a prospective study in hospital patients. *Urol. Res* **1986**; 14: 183-186

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

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا لصحة 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 .

**تأثير وأوبئة المبيضات بمصالح العناية المركزة
بالمركز الإستشفائي الجامعي بالرباط
(شتنبر 2010 – أكتوبر 2011)**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيدة : عائشة بركاش

بالرباط فبراير 1987 المزدادة في: 12

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

عوامل الخطورة – مقاومة – مضادات فطرية الكلمات الأساسية: تأثير – مبيضات –

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: أحمد الصبيحي

أستاذ في الإنعاش و التخدير

مشرف

السيد: بدر الدين لميموني

أستاذ في علم الطفيليات

السيد: عبد الرحمان العزوزي

أستاذ في الإنعاش و التخدير

أعضاء

السيد: أمين علي زغواغ

أستاذ في الإنعاش و التخدير

السيد: الشرقي لحيمر

أستاذ في الإنعاش و التخدير