

**INCIDENCE DES CANDIDEMIES DANS LES SERVICES  
DE REANIMATION CHIRURGICALE DU CHU RABAT  
DE SEPTEMBRE 2010 A FEVRIER 2011**

THESE

*Présentée et soutenue publiquement le :.....*

PAR

**Mlle. Rim Faten ABDELLATIFI**

*Née le 01 Aôut 1985 à Lille (France)*

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

**MOTS CLES:** Incidence – Candidemie – Facteurs de risque – Service de réanimation chirurgicale.

*JURY*

**Mr. A. AZZOUZI**

Professeur d'Anesthésie Réanimation

**PRESIDENT**

**Mr. B. E. LMIMOUNI**

Professeur de Parasitologie

**RAPPORTEUR**

**Mme. W. EL MELLOUKI**

Professeur de Parasitologie

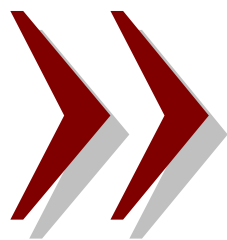
**Mr. A. BELMEKKI**

Professeur Agrégé d'Hématologie

**JUGES**

**Mr. R. MOUSSAOUI**

Professeur Agrégé d'Anesthésie Réanimation



سبحانك لا علم لنا إلا ما  
علمتنا إنك أنت العليم  
الحكيم

﴿

سورة البقرة: الآية: 31

اللهم انا نسألك علما نافعا و قلبا خاشعا و شفاء



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

**DOYENS HONORAIRES :**

**1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ**

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

**ADMINISTRATION :**

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

**PROFESSEURS :**

**Février, Septembre, Décembre 1973**

1. Pr. CHKILI Taieb

Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

2. Pr. HASSAR Mohamed

Pharmacologie Clinique

**Mars, Avril et Septembre 1980**

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam

Neurochirurgie

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

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

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

### **Janvier, Février et Décembre 1987**

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

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

### **Décembre 1988**

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

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

### **Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

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

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

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

Gynécologie -Obstétrique  
 Anatomie-Pathologique  
 Neurologie  
 Dermatologie  
 Anesthésie Réanimation

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

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

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

**Décembre 1992**

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

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

**Mars 1994**

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

Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Ophtalmologie

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

#### **Mars 1994**

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

#### **Mars 1995**

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

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

**Décembre 1996**

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

**Novembre 1997**

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

### **Novembre 1998**

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

### **Novembre 1998**

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

### **Janvier 2000**

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

### **Novembre 2000**

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

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

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

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

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

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

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

**Décembre 2001**

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

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

292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

**Décembre 2002**

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

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Janvier 2004**

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

Urologie

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

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

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

**Janvier 2005**

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

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

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

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

**AVRIL 2006**

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

**Octobre 2007**

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

Gynécologie Obstétrique  
 Histo-Embryologie Cytogénétique  
 Ophtalmologie  
 Gynécologie Obstétrique

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

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

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

**Mars 2009**

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

Biochimie  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie cardio vasculaire  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie générale  
 Chirurgie plastique  
 Chirurgie vasculaire périphérique  
 Dermatologie  
 Hématologie biologique  
 Médecine interne  
 Médecine préventive santé publique et hygiène  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Virologie  
 Neuro chirurgie  
 Oncologie médicale  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 Ophtalmologie  
 ORL  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Parasitologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pneumo phtisiologie  
 Pharmacie clinique  
 Pharmacie galénique  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Radiologie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Radiothérapie  
 Réanimation médicale  
 Réanimation médicale  
 Traumatologie orthopédie  
 Traumatologie orthopédie

Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Anesthésie Réanimation  
 Biochimie  
 Cardiologie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire

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

**Octobre 2010**

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

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

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

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

Ophthalmologie  
Hématologie  
Anatomie pathologique  
Anatomie pathologique  
Physiologie  
Biochimie chimie  
Microbiologie

## **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES**

### **PROFESSEURS**

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

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

\* *Enseignants Militaires*

# DEDICACES

*A Mon très cher papa: Monsieur Noureddine  
ABDELLATIFI*

*Je suis très heureuse de t'avoir pour modèle de rigueur et d'honnêteté, tu as su m'apprendre la rigueur scientifique par tous tes faits et gestes qui reflètent beaucoup ton caractère perfectionniste. Je te remercie aussi de tout ce que tu as fait pour moi durant ces 25 dernières années m'apprenant le sens des responsabilités et m'accordant en même temps l'initiative suffisante pour bâtir ma personnalité. Je te dédie cette thèse avec tout le respect que je te dois.*

*A ma très chère Maman : Madame Wafa CHEMAO*

*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 encouragé 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. Merci d'avoir été la locomotive de ma vie et le pansement de mon cœur.*

*A mon adorable sœur: Lina ABDELLATIFI*

*Je te dédie ce travail pour tous les moments qu'on a partagés ensemble qui resteront gravés dans ma mémoire. Merci d'avoir été ma tendre confidente.*

*A mon adorable frère: Moudrike ABDELLATIFI*

*Merci d'exister et d'égayer nos existences avec ta bonne humeur et ton beau sourire.*

*A mes grands-mères : Fanida LAHLOU et Khadija BELABBES*

*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.*

*A la mémoire de mes deux grands pères:*

*Habib ABDELLATIFI, je regrette de ne t'avoir jamais connu, je te dédie ce travail en priant que Dieu puisse t'accueillir en sa sainte miséricorde.*

*Ahmed CHEMAO, je garderai toujours un souvenir de ta grande douceur. Dieu puisse t'accueillir en sa sainte miséricorde.*

***A toute la famille ABDELLATIFI:***

*Mes oncles, Simohamed, Hassan, Abdelmoujib, mes tantes, Malika, Saida, Aziza et Houria je vous dédie ce modeste travail avec toute la chaleur dont vous avez fait preuve quand vous m'accueilliez chez vous. Mes cousins, mes cousines qui ont tjrs été comme des frères et sœurs pour moi, j'espère que vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus profonds.*

*A toute la famille CHEMAO,*

*Mes oncles et tante, Simohamed, Mountassir, Nacir ,  
Wessal, Mustafa, je suis heureuse de vous exprimer ici  
mon profond respect et mes sentiments les plus  
sincères. Je dédie aussi ce modeste travail à tous mes  
cousins et cousines, Imane pour son écoute, Amine  
pour sa gentillesse, nadia et yasmina pour les moments  
de notre enfance, Miriam, youssef, Walid, Ali,  
Soukaina.*

*A mes amis,*

*Simohamed pour avoir accepté de m'aider dans ce modeste travail , je te dédie ce travail pour ton dévouement et ta gentillesse envers moi, Yassine pour avoir été là pour m'encourager à passer le concours de pharmacie, Leila pour tous les bons moments passés ensemble.*

*Je dédie ce travail aussi à toute la coopération*

*MATICHA, kanza, Sophia, Nawal, Marielle, Hakim pour tous nos fous rires contagieux. Je n'oublie pas de citer mes camarades houda, Fatima Zahra, bouchra .*

*Je remercie le personnel du laboratoire de*

*Parasitologie Mycologie de l'Hôpital Militaire*

*Mohamed V, qui par leur présence et leur travail ont participé à l'élaboration de cette thèse.*

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

*A tous ceux dont le nom m'échappe mais qui sont toujours présents dans mes pensées et dans mon cœur.*

# REMERCIEMENTS:

***A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE  
MONSIEUR A. AZZOUZI***

***Professeur d'Anesthésie-Réanimation***

*Je vous remercie de m'avoir ouvert les portes de votre service et d'avoir mis à notre disposition le personnel soignant et aide soignant qui a été d'une précieuse aide dans l'élaboration de notre travail. Merci aussi d'avoir accepté de présider notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes salutations les plus respectueuses.*

***A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE  
MONSIEUR B. LMIMOUNI***

***Professeur de Parasitologie-Mycologie.***

*Je vous remercie tout d'abord d'avoir accepté de m'encadrer pour mon sujet de thèse, de m'avoir donner des directives de travail tout en me laissant la latitude de choisir. Je salue aussi en vous votre capacité à écouter les étudiants, à les rassurer dans le doute.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.*

***A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MADAME W. EL  
MELLOUKI***

***Professeur de Parasitologie-Mycologie***

*Je vous remercie d'avoir bien accepté de faire partie de  
notre jury de thèse et de maintenir une atmosphère  
agréable au sein du laboratoire de Parasitologie du  
HIMIV où j'ai effectué mon stage de biologie durant la  
quatrième année de pharmacie de mon cursus.*

*Veillez trouver ici le témoignage de mon admiration  
et de mon grand respect envers votre personne et vos  
compétences.*

***A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR A.  
BELMEKKI***

***Professeur agrégé d'Hématologie***

*Je vous remercie d'avoir aimablement accepté d'être  
dans mon jury de thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de  
mon respect pour l'honneur que vous me faites en  
acceptant de juger ce modeste travail.*

***A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MONSIEUR R.  
MOUSSAOUI***

***Professeur agrégé d'Anesthésie-Réanimation***

*Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail  
et vous exprime non profond respect pour l'honneur  
que vous me faites en acceptant de faire partie de mon  
jury.*

## SOMMAIRE

<b><u>I-INTRODUCTION.....</u></b>	<b><u>1</u></b>
<b><u>II-OBJECTIFS:.....</u></b>	<b><u>2</u></b>
<b><u>III-MATERIELS ET METHODES:.....</u></b>	<b><u>2</u></b>
III-1 CRITERES D'INCLUSION:.....	2
III-2 PERIODE ET TYPE DE L'ETUDE:.....	2
III-3 METHODOLOGIE DE L'ETUDE:.....	3
<i>III 3.1. Population étudiée :</i> .....	3
<i>III 3.2 Définition des cas :</i> .....	3
<i>III.3.3 Collecte de données :</i> .....	3
<i>III.3.4 Schéma de prélèvement des hémocultures :</i> .....	3
<i>III.3.5 Démarche diagnostique d'une candidémie au laboratoire de Parasitologie et Mycologie Médicale de l'Hôpital Militaire Mohammed V :</i> .....	4
<i>III 3.6 Analyse statistique</i> .....	5
<b><u>IV RESULTATS.....</u></b>	<b><u>6</u></b>
IV-1 RESULTATS DESCRIPTIFS :.....	6
IV-2 RESULTATS ANALYTIQUES :.....	15
<b><u>V DISCUSSION.....</u></b>	<b><u>30</u></b>
V-1 RAPPEL ET DEFINITIONS:.....	30
V.2 EPIDEMIOLOGIE DES CANDIDEMIES EN REANIMATION :.....	32
V.3 PATHOGENIE, VIRULENCE ET FACTEURS DE RISQUE .....	37
<i>V.3.1 Pathogénie</i> .....	37
V.3.1.1 Colonisation .....	39
V.3.1.2 Invasión tissulaire :.....	40
V.3.1.3 Dissémination hématogène :.....	40
<i>V.3.2 Facteurs de virulence de Candida albicans</i> .....	41
V.3.2.1 Adhésines de surfaces.....	41
V.3.2.2 Sécrétion d'enzymes lytiques .....	42
V.3.2.2.1 Protéases aspartiques .....	42
V.3.2.2.2 Phospholipase et lipase.....	42
V.3.2.3 Variabilité phénotypique ou «switching» :.....	43
V.3.2.4 Dimorphisme ou filamentation:.....	43
<i>V.3.3 Facteurs de risque :</i> .....	45

V.3.3.1 Facteurs de risque majeurs :	46
V.3.3.1.1 Colonisation	46
V.3.3.1.2 Antibiothérapie	47
V.3.3.1.3 Nutrition parentérale	48
V.3.3.1.4 Candidurie	48
V.3.3.1.5 Neutropénie	49
V.3.3.1.6 Chirurgie	50
V.3.3.1.7 Scores de gravité:	52
V.3.3.1.8 Hémodialyse:	53
V.3.3.2 Facteurs de risque mineurs	53
V.3.3.2.1 Ages extrêmes	53
V.3.3.2.2 Durée de séjour:	53
V.3.3.2.3 Accès vasculaires et dispositifs invasifs :	54
V.3.3.3 Autres facteurs de risque :	55
V.4 STRATEGIES DIAGNOSTIQUES DES CANDIDEMIES	55
V.4.1 <i>Méthodes de diagnostic biologique des candidémies :</i>	56
V.4.1.1 Hémoculture:	56
V.4.1.2 Prélèvements de la sphère digestive et des sites périphériques :	58
V.4.1.2.1 Ecouvillonnage anal ou selles :	59
V.4.1.2.2 Ecouvillonnage endobuccal :	59
V.4.1.2.3 Ecouvillonnage bronchique :	60
V.4.1.2.4 Examen mycologique des urines :	61
V.4.1.2.5 Autres prélèvements :	61
V.4.1.3 Les milieux d'isolement et d'identification:	62
V.4.1.4 Antifongogramme :	63
V.4.1.4.1 Les méthodes de référence	64
V.4.1.4.2 Les méthodes commercialisées :	65
V.4.2 <i>Méthodes non basées sur la culture:</i>	66
V.4.2.1 Détection des métabolites	66
V.4.2.1.1 $\beta$ -(1-3)-D-glucane	66
V.4.2.1.2 D-arabinitol	66
V.4.2.2 Détection des anticorps	67
V.4.2.3 Détection d'antigènes circulants :	69
V.4.2.3.1 La recherche des mannanes	69
V.4.2.3.2 La recherche d'énolase :	70
V.4.2.4 Détection des acides nucléiques :	70
V.5 STRATEGIES THERAPEUTIQUES DES CANDIDEMIES	70

V.5.1 Les différents antifongiques :.....	71
V.5.1.1 Les antifongiques agissant sur la membrane des champignons : .....	71
V.5.1.1.1 Polyènes : l'amphotéricine B.....	71
V.5.1.1.2 Les azolés.....	72
V.5.1.2 Les antifongiques agissant sur la paroi des champignons.....	73
V.5.1.2.1 Les candines : .....	73
V.5.1.3 Les antifongiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques :.....	75
V.5.1.4 Conclusion sur l'utilisation des antifongiques .....	77
V.5.2 Stratégie de prise en charge des candidémies.....	77
V.5.2.1 Stratégie thérapeutique.....	77
V.5.2.1.1 Traitement prophylactique. ....	78
V.5.2.1.2 Traitement probabiliste. ....	79
V.5.2.1.3 Traitement curatif. ....	80
V.5.2.2 Choix de l'antifongique .....	81
V.5.2.2.1 Stabilité et antécédents de traitements antifongiques. ....	81
V.5.2.2.2 Insuffisance hépatique et rénale :.....	82
V.5.2.3 Souche de candida isolé et spectre d'action des antifongiques.....	82
V.5.2.4 Coût des antifongiques : .....	85
V.6 STRATEGIES PREVENTIVES DES CANDIDOSES INVASIVES.....	86
V.6.1 Mesures prophylactiques générales : .....	86
V.6.2 Prophylaxie : .....	86
V.6.3 Recommandations thérapeutiques :.....	87
<b><u>VI- CONCLUSION.....</u></b>	<b>93</b>

## **I-Introduction**

La candidémie est une infection fongique invasive et une affection médicale grave qui concerne les patients hospitalisés et qui jusqu'à ce jour représente la quatrième infection nosocomiale aux Etats unis<sup>[1]</sup> Dans l'hémisphère nord, les populations à risque, la distribution des espèces et les sensibilités aux antifongiques différent d'un pays à l'autre. Il s'est aussi progressivement produit une modification de la répartition des différentes espèces de *Candida* dans les pays du nord avec l'émergence d'espèces non-albicans, notamment *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* et *Candida tropicalis* <sup>[2]</sup>. Les données épidémiologiques récentes laissent à penser que l'incidence des candidémies s'est stabilisée depuis 2000 après avoir connu une augmentation entre 1989 et 1999 dans cette même zone <sup>[3]</sup>. 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 avec des résultats concluants est celle réalisée dans 11 centres médicaux publics situés dans 9 grandes villes au Brésil <sup>[4]</sup>. Les résultats de cette étude sont alarmants : le taux d'incidence des candidémies au Brésil est 3 à 10 fois supérieur à celui aux Etats Unis, et qu'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 dernières années et des recommandations sur la prise en charge des candidémies invasives ont été édictées <sup>[5]</sup> 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 est donc nécessaire d'effectuer des études épidémiologiques afin de préciser les particularités des candidémies dans notre pays. Notre travail s'inscrit donc dans une enquête d'incidence des candidémies dans 6 centres de réanimation du CHU de Rabat de septembre 2010 à septembre 2011. Les apports de cette étude sont la prise en conscience de la charge des infections fongiques au Maroc et la formulation par les cliniciens des lignes directrices appropriées sur la prévention et le traitement de ces infections.

## **II-Objectifs:**

- Incidence des candidémies dans les services de réanimation chirurgicale du CHU Ibn Sina de Rabat (HIS et HMIMV).
- Analyse descriptive de la distribution d'espèces.
- Analyse descriptive des facteurs de risque et des groupes à haut risque dans ces services.

## **III-Matériels et Méthodes:**

### **III-1 Critères d'inclusion:**

Est éligible pour le dépistage de candidémie, tout patient âgé de plus de 18 ans présentant :

- une fièvre persistante plus de trois jours en réanimation
- une neutropénie ( $< 1000$  éléments/mm<sup>3</sup>) avec hyperthermie ou hypothermie
- une péritonite négligée ou une ré-intervention précoce en chirurgie digestive ( $< 1$  mois post- opératoire).

### **III-2 Période et type de l'étude:**

Notre étude observationnelle prospective a lieu sur une période de 6 mois allant de septembre 2010 à février 2011. Les services de réanimation chirurgicale du CHU de Rabat prennent en charge des patients à risque de développer une candidémie et ayant manifesté leur intérêt pour cette étude épidémiologique.

L'étude est coordonnée par un médecin qui de façon bihebdomadaire 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.Population étudiée :**

Le matériel d'étude est représenté par le sang des patients une fois le critère d'inclusion établi. Tous les patients présentant une fièvre résistante à l'antibiothérapie pendant trois jours ont été inclus.

#### **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 ayant une candidémie font l'objet d'une surveillance renforcée.

#### **III.3.3 Collecte de données :**

L'investigateur local spécifiquement désigné avait le contact avec le laboratoire de mycologie de l'hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V pour suivre l'ensemble des hémocultures réalisées.

Les données cliniques et épidémiologiques ont été collectées prospectivement pour l'ensemble des patients screenés, en temps réel, en utilisant la fiche d'observation standard

#### **III.3.4 Schéma de prélèvement des hémocultures :**

En présence du critère d'inclusion précité, une hémoculture sur milieu spécifique à la recherche de *Candida* a été réalisée.

Les patients inclus sont prélevés les jours ouvrables du lundi au jeudi et l'hémoculture est répétée durant trois jours successifs. Il suffit d'une seule hémoculture positive à *Candida* durant les trois jours suivant la fièvre résistante à l'antibiothérapie pour assurer le suivi du patient en tant que positif. Le patient positif à *Candida* est suivi de manière bihebdomadaire jusqu'à négativation des hémocultures.

Les prélèvements d'urines et de cathéters veineux centraux à la recherche de *Candida* ont été laissés à la discrétion des médecins traitants. Il en est de même concernant les hémocultures à la recherche d'autres micro-organismes.

### **III.3.5 Démarche diagnostique d'une candidémie au laboratoire de Parasitologie et Mycologie Médicale de l'Hôpital Militaire Mohammed V :**

#### ❖ Type de prélèvement et conditions de transports

Les hémocultures sont réalisées sur voie veineuse périphérique (10 ml de sang) sur milieu fongique Bactec® MYCOSIS-IC/F 1 fois par jour pendant 3 jours puis, en cas de positivité, 2 fois par semaine jusqu'à négativation.

Le transport des flacons d'hémocultures vers le laboratoire s'est fait dans l'heure qui suivait le prélèvement et dans des sacs isothermes.

#### ❖ Traitement des hémocultures au laboratoire de Parasitologie Mycologie de l'Hôpital d'Instruction Militaire Mohamed V.

#### ✓ Culture :

Une fois le prélèvement effectué et acheminé vers le laboratoire, le flacon d'hémoculture est incubé à 37°C dans l'automate Bactec® 9050 qui mesure les variations des émissions de CO<sub>2</sub> fluorescent pour détecter rapidement la croissance de levures. Une incubation de 7 jours suffit, au-delà de ce délai, les résultats sont rendus négatifs. Le milieu de résine BACTEC neutralise efficacement les antibiotiques, dont les pénicillines, céphalosporines, et vancomycines et donc minimise les faux négatifs. La lecture par fluorescence toutes les 10 minutes à la recherche du CO<sub>2</sub> produit dans les flacons permet d'obtenir une représentation graphique du temps. Un flacon est détecté positif si sa production de CO<sub>2</sub> augmente de façon exponentielle au cours du temps. Une alarme est déclenchée par l'appareil une fois qu'un flacon d'hémoculture est détecté positif.

#### ✓ 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. La mise en culture par repiquage est faite sur milieu sélectif chromogénique Candiselect 4® et incubé à 37°C pendant 48h. La lecture est faite après les 48 h d'incubation et permet de différencier les différentes espèces de *Candida*.

Si le flacon d'hémoculture ne contient que des bactéries, il est redirigé vers le laboratoire de bactériologie et les résultats sont communiqués au médecin.

La détection spécifique de 4 espèces de *Candida* (*C.tropicalis*, *C.albicans*, *C.krusei*, *C.glabrata*) se fait sur ce milieu en donnant des colonies de couleurs différentes.

### **III 3.6 Analyse statistique**

L'incidence cumulée (ou taux d'attaque) est calculée en rapportant le nombre de cas de candidémie 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 d'incidence (ou taux d'incidence) est calculée en rapportant le nombre de cas de candidémie 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. L'unité de temps choisie est le jour.

Pour calculer ces taux, les nombres des admissions et des patient-jours sont collectés. Les taux d'incidence sont calculés comme étant le nombre de candidémies par 1.000 admissions et 1.000 patient-jours. Les taux d'incidence sont calculés en utilisant donc les patient-jours et admissions comme dénominateurs.

En outre, pendant toute la période de surveillance, les données sur le nombre des bactériémies provoquées par différents micro-organismes (y compris bactéries et Champignons) sont collectées afin d'estimer la proportion des candidémies comme agent étiologique de ces bactériémies. Les données de l'ensemble des fiches d'exploitation sont saisies sur le logiciel SPSS version 13.0. Les données qualitatives sont analysées en utilisant le test exact de Fisher : le test de Chi-carré ne peut pas être utilisé parce que l'effectif total de nos patients est de 23 et que la validité du test chi-carré se limite à un effectif total  $> 30$ . Une valeur de  $p < 0,05$  est retenue pour la significativité statistique.

## **IV Résultats**

### **IV-1 Résultats descriptifs :**

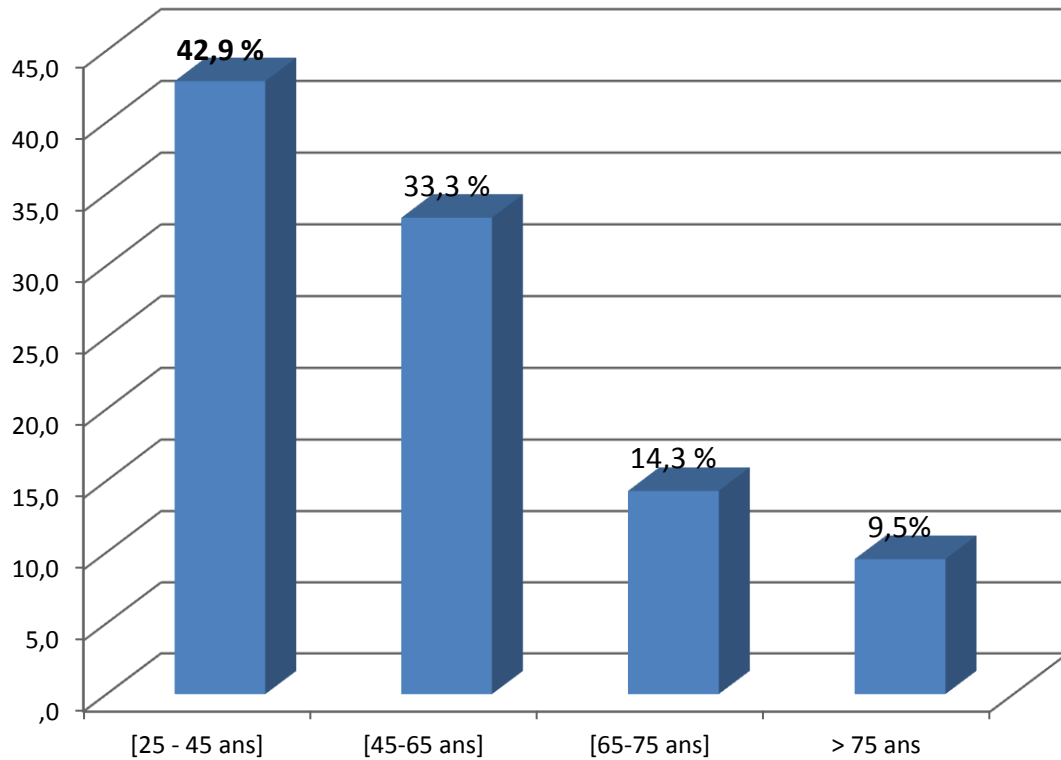
Durant la période de l'étude, nous avons inclus 20 patients au niveau du service de réanimation chirurgicale de l'Hôpital Ibn Sina (HIS) et seulement 3 patients au niveau du service de réanimation chirurgicale de l'Hôpital Mohamed V d'Instruction Militaire (HMIMV). La description des facteurs de risques est réalisée pour la population des deux services.

Les taux d'incidence sont calculés au niveau du service de réanimation chirurgicale HIS le nombre réduit des patients admis au service de réanimation chirurgicale de HMIMV ne permettant pas de calculer une incidence

**Sexe** : Notre population d'étude est constituée de 12 femmes et de 11 hommes soit un sexe ratio H /F= 0,91

**Age** : L'âge moyen des patients est de 50,2 ans (25-82 ans), la médiane est de 47 ans, le mode est à 40 ans.

### Répartition de l'âge des patients inclus

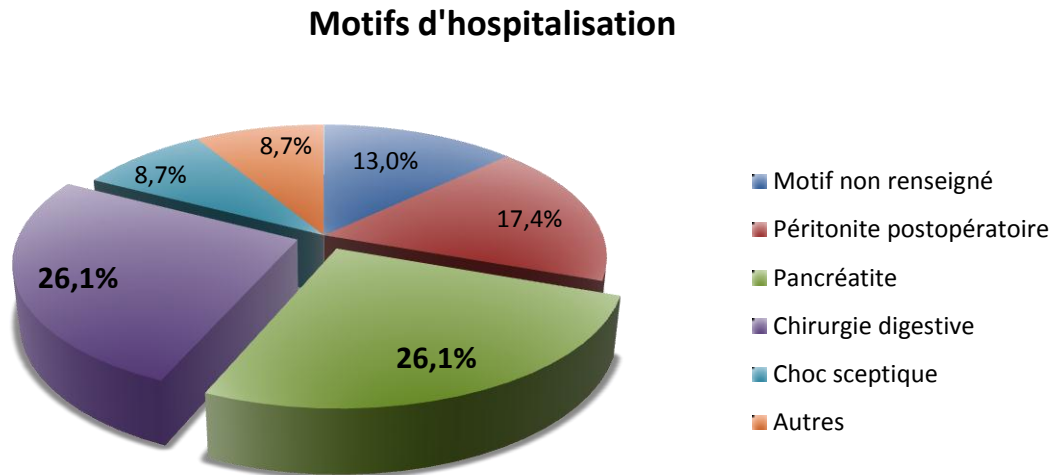


**Figure 1 : Répartition de l'âge des patients inclus**

**Présence de candidose invasive avant l'hospitalisation** : Les 23 patients inclus (100%) n'avait pas de candidose invasive avant leur hospitalisation.

### Motifs d'hospitalisation :

Les motifs d'hospitalisation les plus fréquents chez les patients inclus ont été la pancréatite et la chirurgie digestive avec plus de 50 % des hospitalisations au sein du service.



**Figure 2: Répartition des motifs d'hospitalisation des patients**

### Facteurs de risque : Sur les 23 patients

20 ont une sonde urinaire(87%)

19 ont un cathéter veineux(82,6%)

18 sont sous antibiothérapie à large spectre(78, 3 %)

7 sont sous ventilation mécanique( 30,4%)

6 ont subi une chirurgie digestive(26,1%)

6 sont sous nutrition parentérale(26,1 %)

6 ont une pancréatite( 26,1 %)

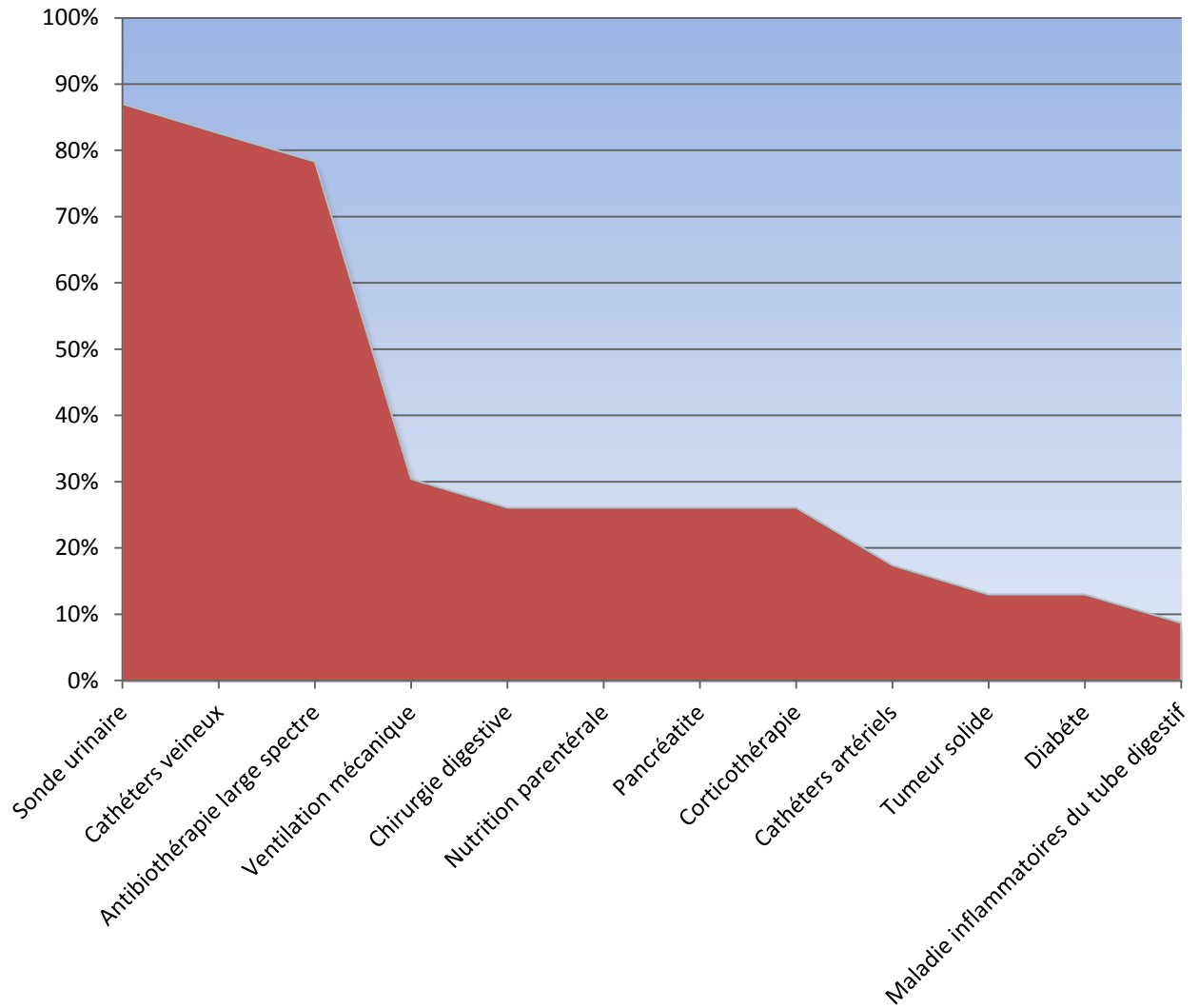
6 ont reçu une corticothérapie(26,1%)

4 ont un cathéter artériel( 17,4%)

3 ont un diabète( 13 %)

3 ont une tumeur solide( 13%)

2 ont une maladie inflammatoires du tube digestif( 8,7 %)



**Figure 3 : Fréquence des facteurs de risque chez les patients inclus.**

### Hémocultures :

Sur nos 23 patients inclus, 60 hémocultures ont été collectées au lieu de 69 (3 hémocultures/patient a raison d'une par jour pendant 3 jours après inclusion du patient ). Cette différence notable est due au décès de 4 patients et au transfert de 2 patients avant la collecte des 3 hémocultures/patient.

Sur les 60 hémocultures, 20 hémocultures ont été détectées positives par le Bactec-Alert : 15 hémocultures ont montré la présence de bactéries, 4 hémocultures ont montré la présence de levures de genre *Candida* après repiquage sur milieu d'isolement, 1 hémoculture a montré l'association entre une levure de type *Candida* et une bactérie.

### Résultats des hémocultures

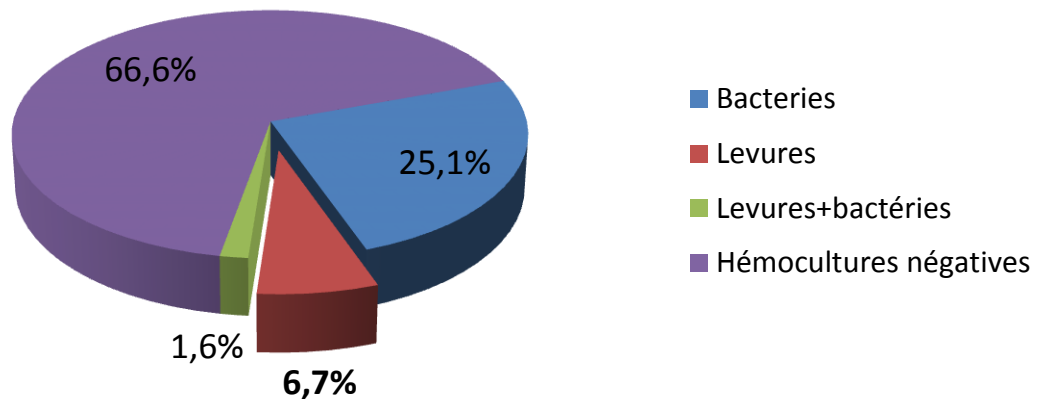


Figure 3 : Résultats des hémocultures

Sur nos 23 patients inclus, 4 patients ont une Candidémie :

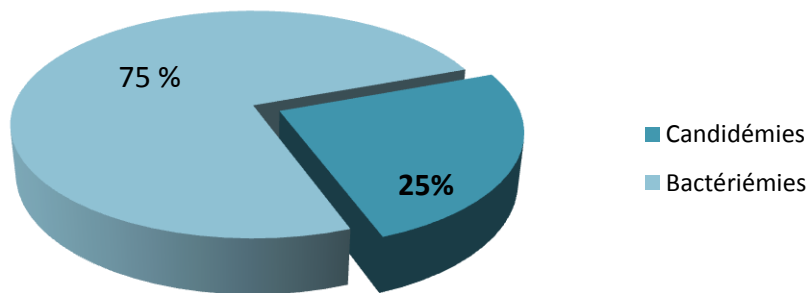
2 patients ont 1 hémoculture positive à *Candida* / 3 hémocultures réalisées.

1 patient a 1 hémoculture positive à *Candida* et à Bactérie/ 3 hémocultures réalisées.

1 patiente a 2 hémocultures positives à *Candida*/ 3 hémocultures réalisées.

5 hémocultures sur 20 hémocultures positives ont permis d'isoler des levures. La proportion des candidémies comme agent étiologique des bactériémies totales est de 25%.

### Pourcentage des candidémies sur les bactériémies totales



**Figure 4 : Pourcentage des candidémies par rapport aux bactériémies totales chez les patients inclus.**

#### 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®.

Sur les 5 levures de *Candida* identifiées par le milieu chromogène Candiselect 4® :

2 patients ont une hémoculture positive à *Candida glabrata*,.1 patiente a 2 hémocultures positives à *Candida glabrata*,.1 patient a 1 hémoculture positive à *Candida albicans*.

Soit au total, 4 souches de *Candida glabrata* t 1 souche de *Candida albicans* ont été isolées chez nos patients positifs



Figure 5 : Souche de *Candida Glabrata* sur milieu sélectif.

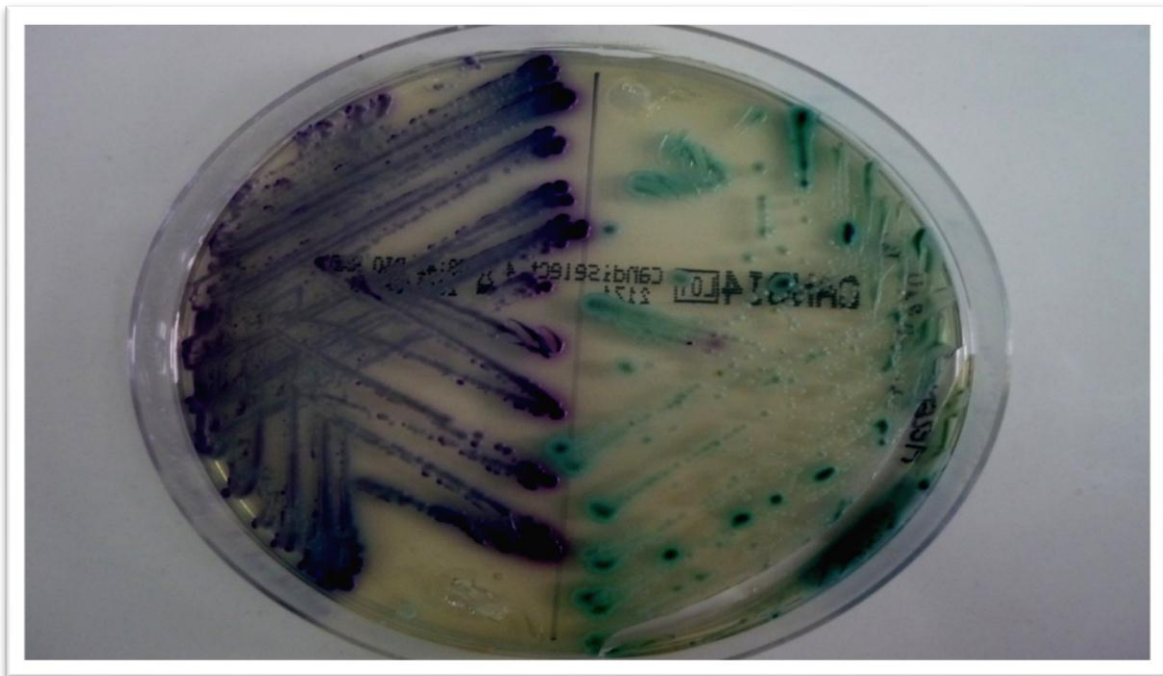


Figure 6 : Souche de *Candida Albicans* à gauche et de *Candida Glabrata* à droite.

Les 4 patients positifs ont été suivis après la confirmation du diagnostic de la candidémie par la réalisation hebdomadaire de 2 hémocultures jusqu'à négativation des hémocultures.

Toutes les hémocultures de suivi bihebdomadaire des 4 patients ont été négatives à *Candida*, 1 patient a par ailleurs 2 hémocultures hebdomadaires positives à bactéries.

### **Incidence cumulée ou taux d'attaque :**

Sur une période de 6 mois de septembre 2010 à février 2011, 220 patients ont été hospitalisés au service de réanimation chirurgicale de l'hôpital Ibn Sina. 3 patients ont présenté une candidémie

**Taux d'attaque= 1,4 %**

**Taux d'attaque= 13,6 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 220 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 en réanimation chirurgicale 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 de septembre 2010 à février 2011.

La durée moyenne de séjour des patients est de 4,8 jours par patient avec une durée minimale de séjour de 1 jour/ patient et une durée maximale de séjour de 95 jours/ patient.

La durée moyenne de séjour des patients atteints de candidémie est de 32 jours par patient

**Densité d'incidence = 2,86 pour 1000 patient-jours.**

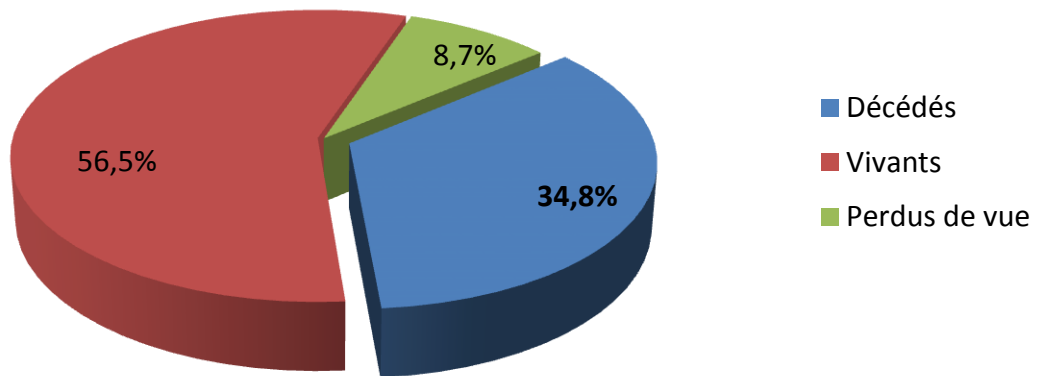
### **Attitude thérapeutique :**

La notion de traitement antifongique a pu être renseignée pour tous les patients, aucun patient n'a reçu de traitement antifongique prophylactique. 18 patients ont reçu une antibiothérapie générale.

### Evolution des patients :

Sur les 23 patients inclus dans notre étude, 13 patients (56,5 %) sont vivants, 8 patients(34,8%) sont décédés et 2 patients(8,7%) sont perdus de vue. Les 4 patients présentant des candidémies sont décédés.

### Evolution des patients



**Figure 19 : Evolution des patients inclus**

## **IV-2 Résultats Analytiques :**

### **Analyse statistique primaire : Relation entre les facteurs de risque et la présence de candidémie chez les patients inclus (test du Chi2)**

**Hypothèse 0** : Les cas de candidémies sont indépendants par rapport aux facteurs de risque de survenue des candidémies.

Si  $p < 0,05$  alors l'hypothèse 0 est rejetée.

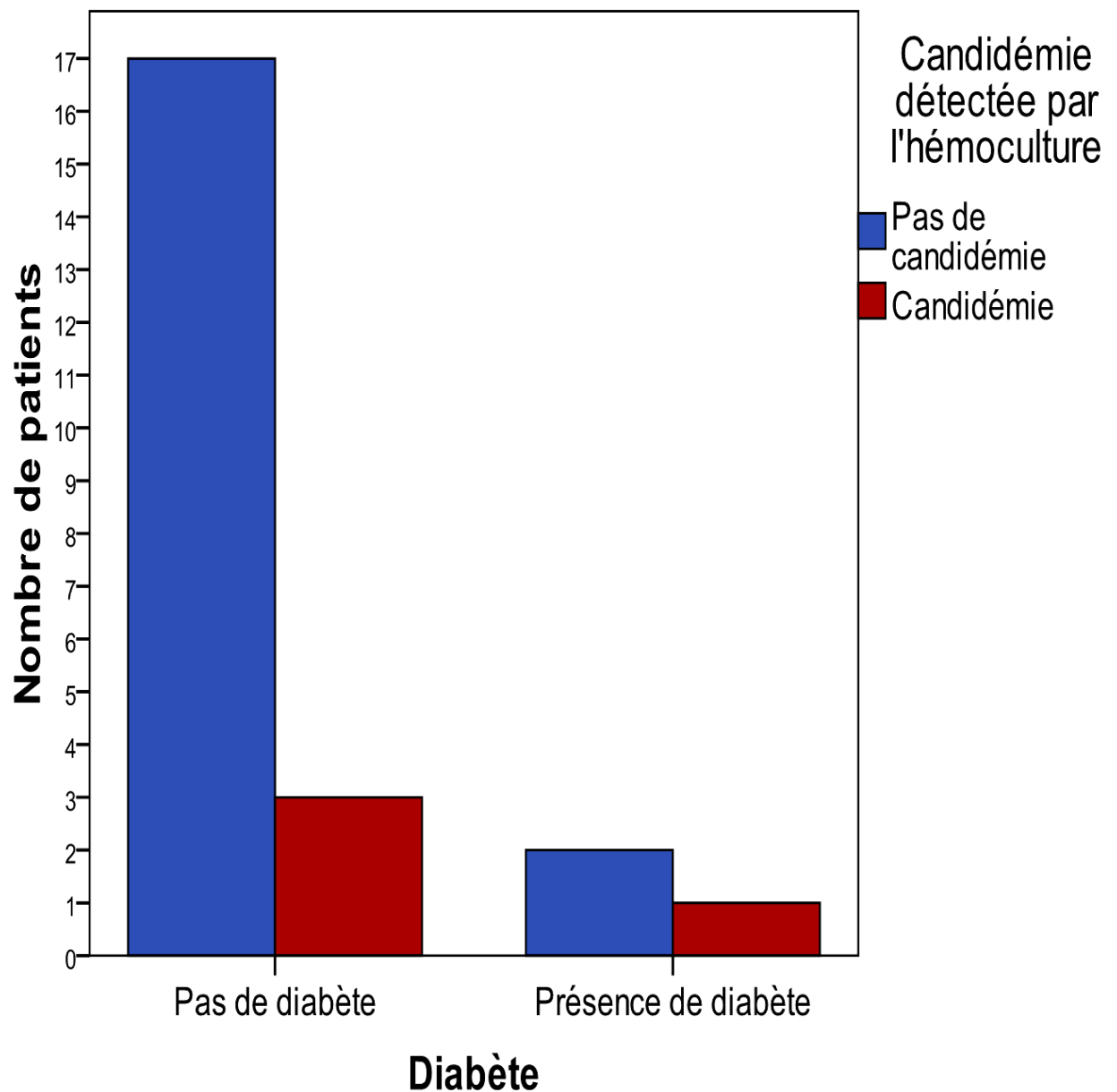
Les résultats significatifs ont été observés pour les facteurs de risque pancréatite et ventilation mécanique parce que sur le plan statistique la probabilité que la survenue de la candidémie et la présence ou l'absence de l'un des facteurs soient indépendants est de moins de 5% (  $p = 0,014 < 0,05$  pour la pancréatite et  $p = 0,03 < 0,05$  pour la ventilation mécanique).

**Tableau I: Comparaison entre les patients présentant un facteur de risque majeur de candidémie et les patients ne présentant pas de facteurs de risques de candidémies.**

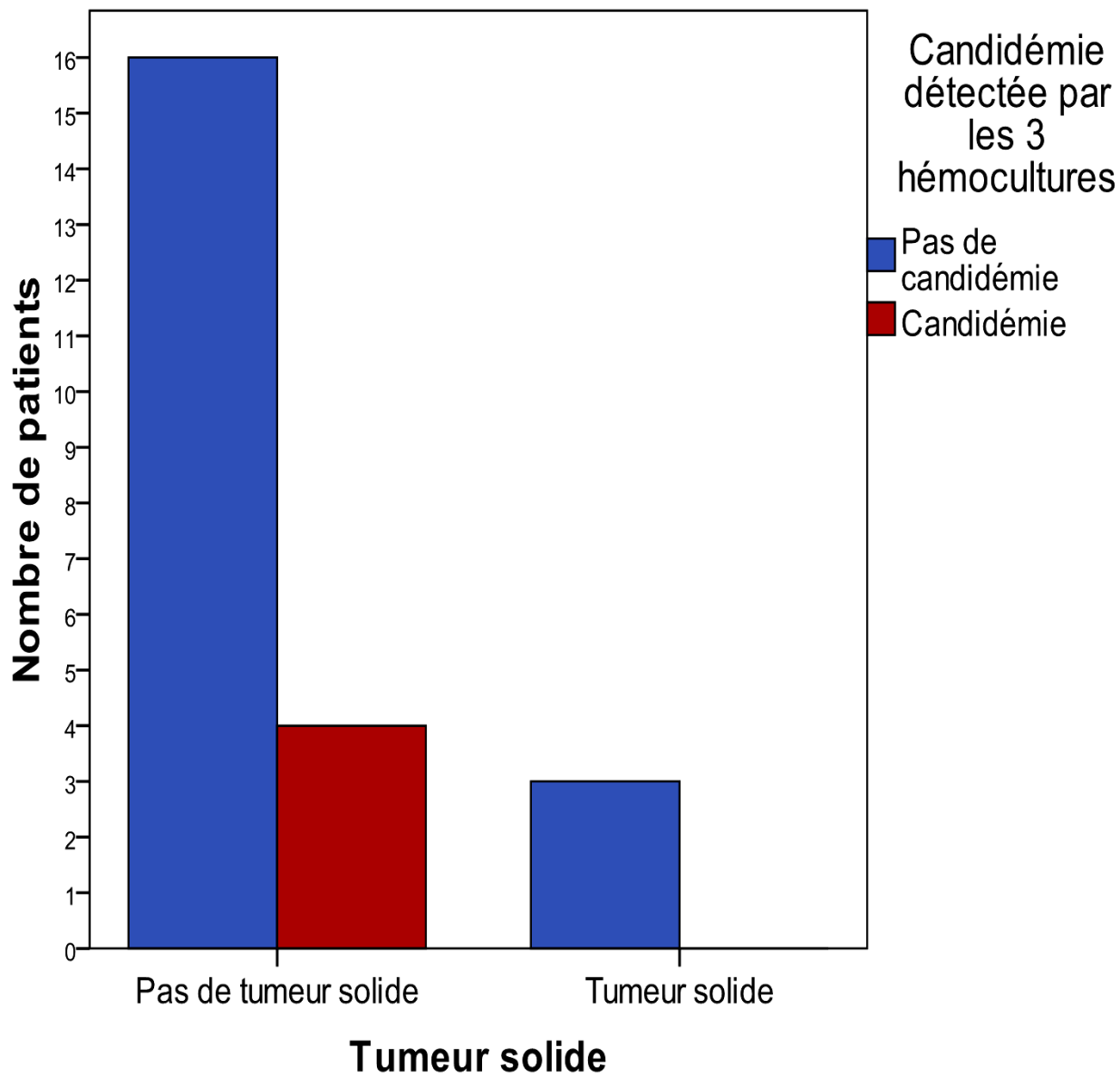
Facteurs de risque majeurs	Groupe	N=	F(candidémie)	Khi-carré	Valeur de p	dl	P< 0,05= *
Pancréatite aigue	Sans pancréatite	17	1	6,08	0,014	1	*
	Avec pancréatite	6	3				
Tumeur solide	Sans tumeur solide	20	4	0,726	0,394	1	
	Avec tumeur solide	3	0				
Maladies inflammatoires du tube digestif (MITD)	Sans MITD	21	3	1,621	0,203	1	
	Avec MITD	2	1				
Corticothérapie	Sans corticothérapie	17	4	1,709	0,91	1	
	Avec corticothérapie	6	0				
Antibiothérapie	Sans antibiothérapie	5	1	0,030	0,862	1	
	Avec Antibiothérapie	18	3				
Nutrition parentérale	Sans nutrition parentérale	17	4	1,709	0,191	1	
	Avec nutrition parentérale	6	0				
Chirurgie digestive	Sans chirurgie digestive	17	4	1,709	0,191	1	
	Avec chirurgie digestive	6	0				

**Tableau II: Comparaison entre les patients présentant un facteur de risque mineur de candidémie et les patients ne présentant pas de facteurs de risques de candidémies.**

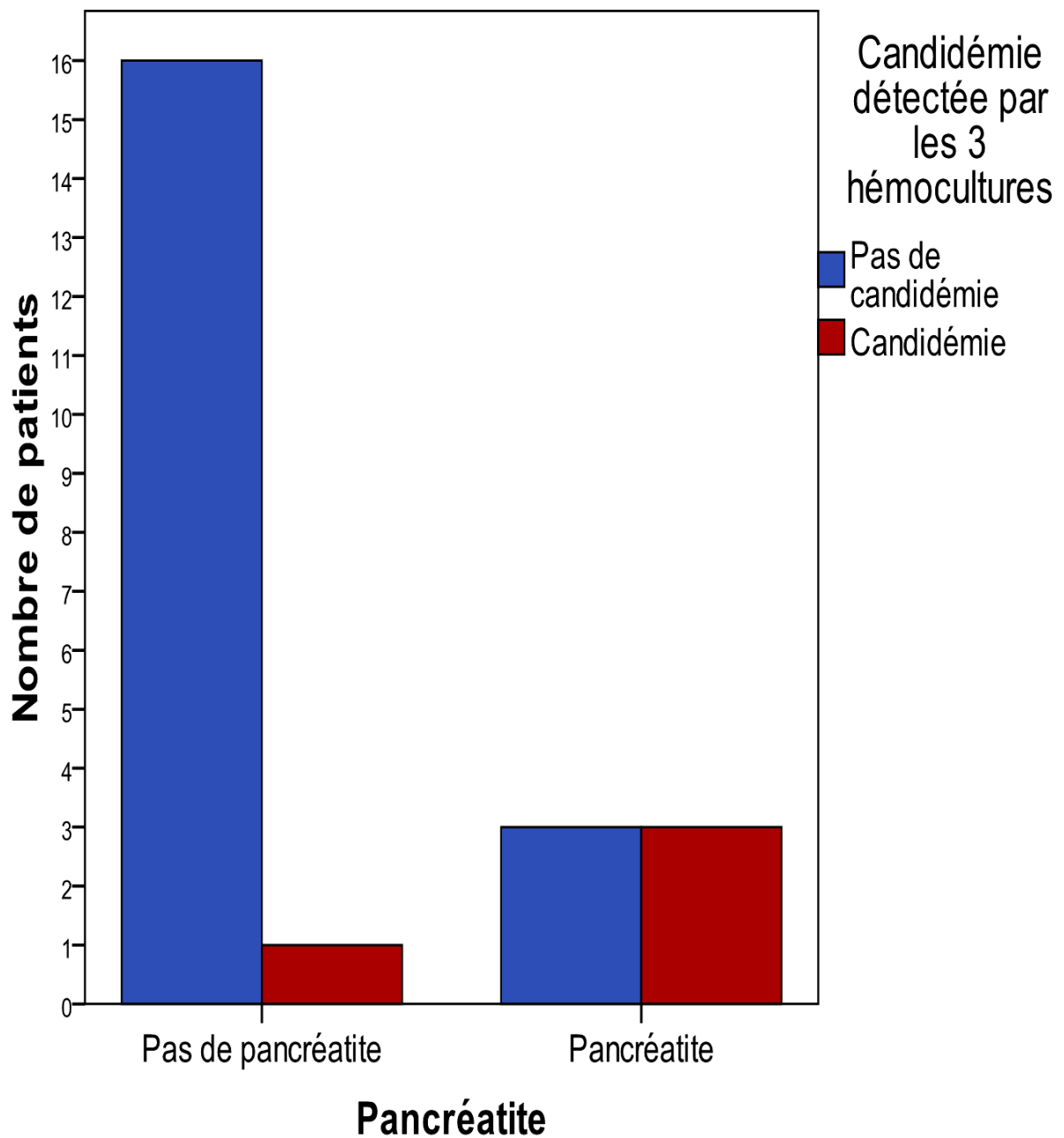
Facteurs de risque mineurs	Groupe	N=	F(candidémie)	Khi-carré	Valeur de p	dl	P < 0,05= *
Cathéters veineux	Sans cathéters veineux	4	1	0,195	0,659	1	
	Avec cathéters veineux	19	3				
Cathéters artériels	Sans cathéters artériels	19	4	1,019	0,313	1	
	Avec cathéters artériels	4	0				
Sonde urinaires	Sans sonde urinaire	3	1	0,619	0,435	1	
	Avec sonde urinaire	20	3				
Ventilation mécanique	Sans ventilation	16	3	4,542	0,033	1	*
	Avec ventilation	7	1				
Diabète	Sans diabète	20	3	0,610	0,445	1	
	Avec diabète	3	1				



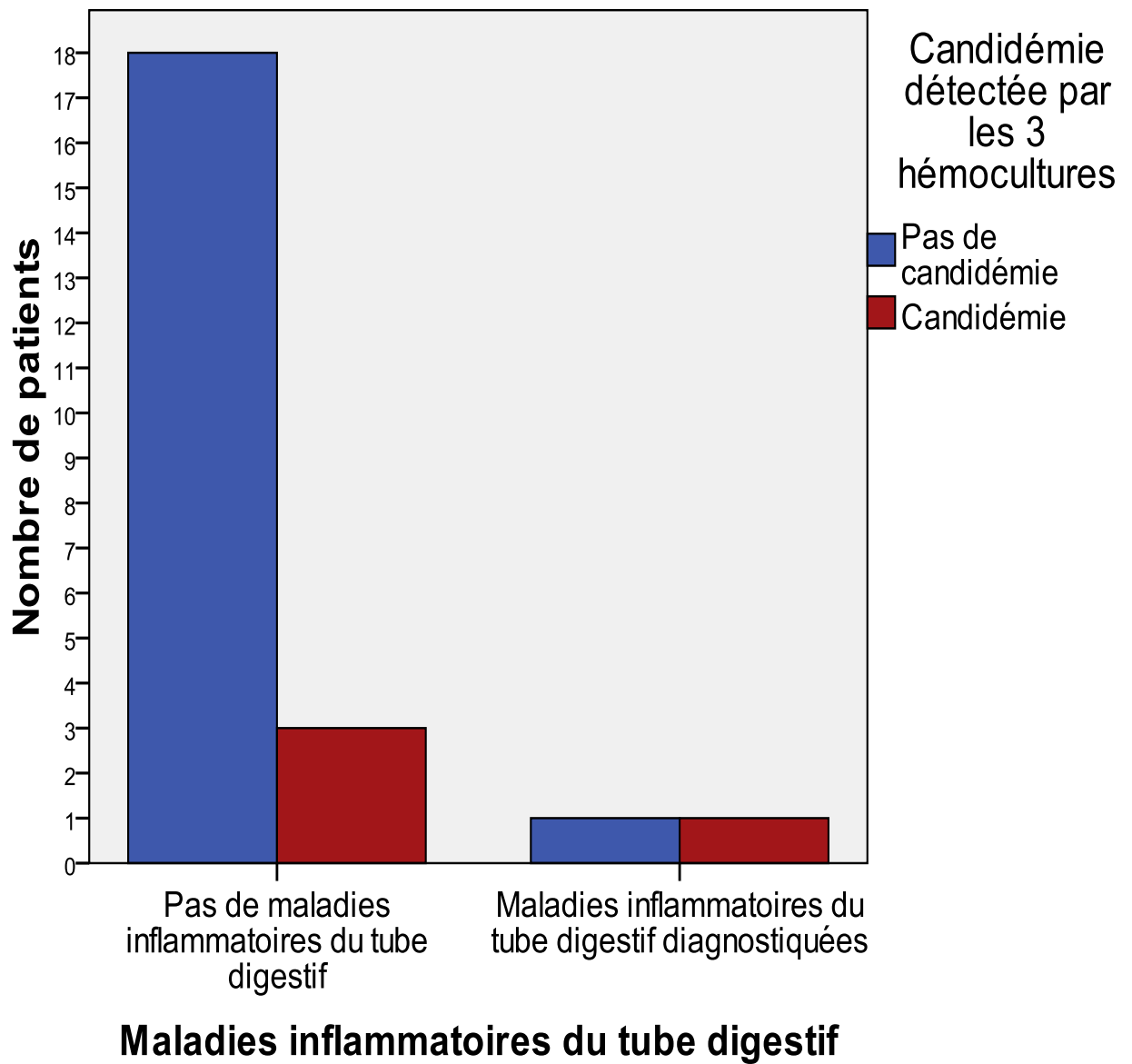
**Figure 7 : Répartition des candidémies chez les patients diabétiques et chez les patients non diabétiques**



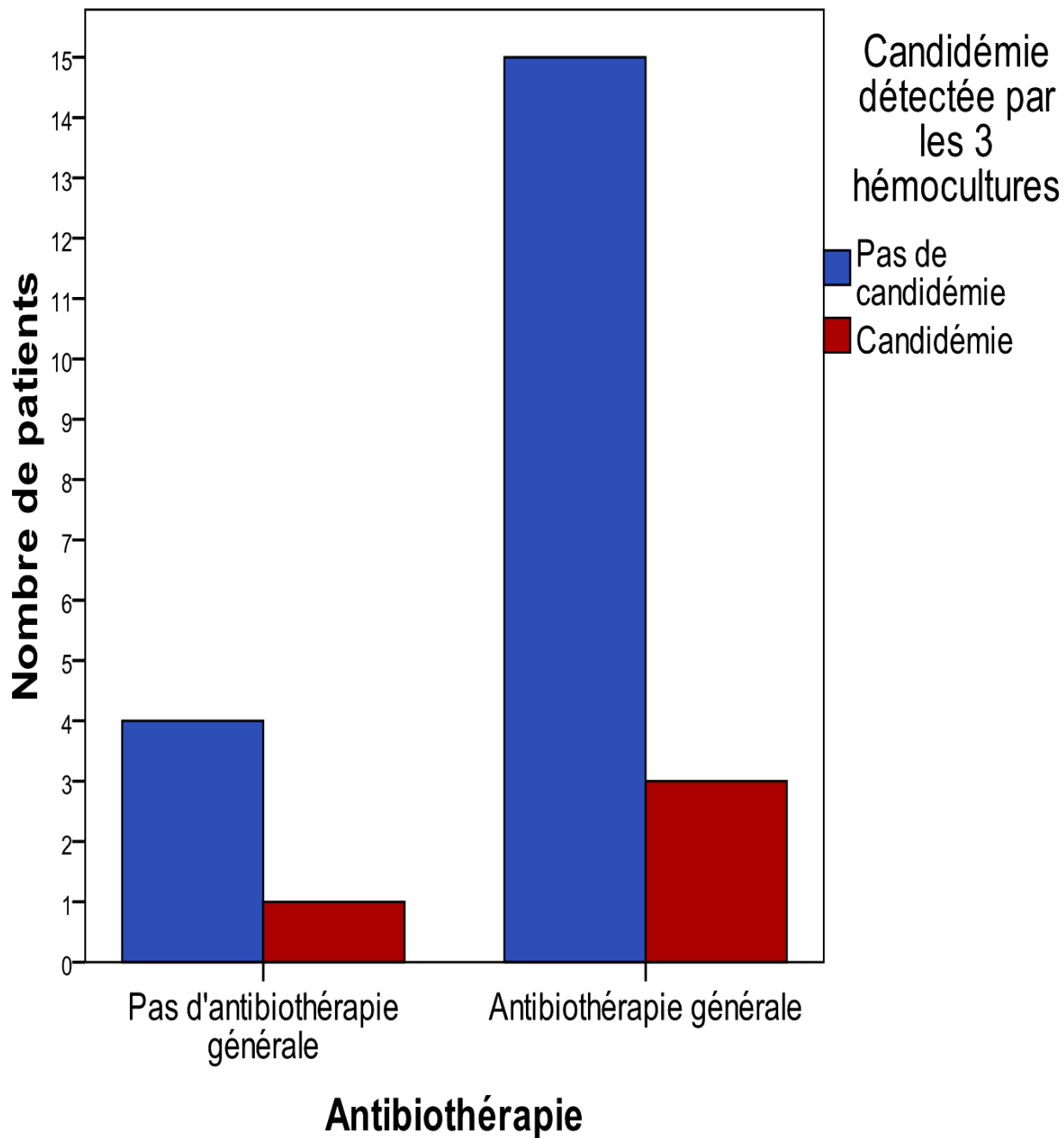
**Figure 8 : Répartition des candidémies chez les patients avec une tumeur solide et chez les patients sans tumeur solide**



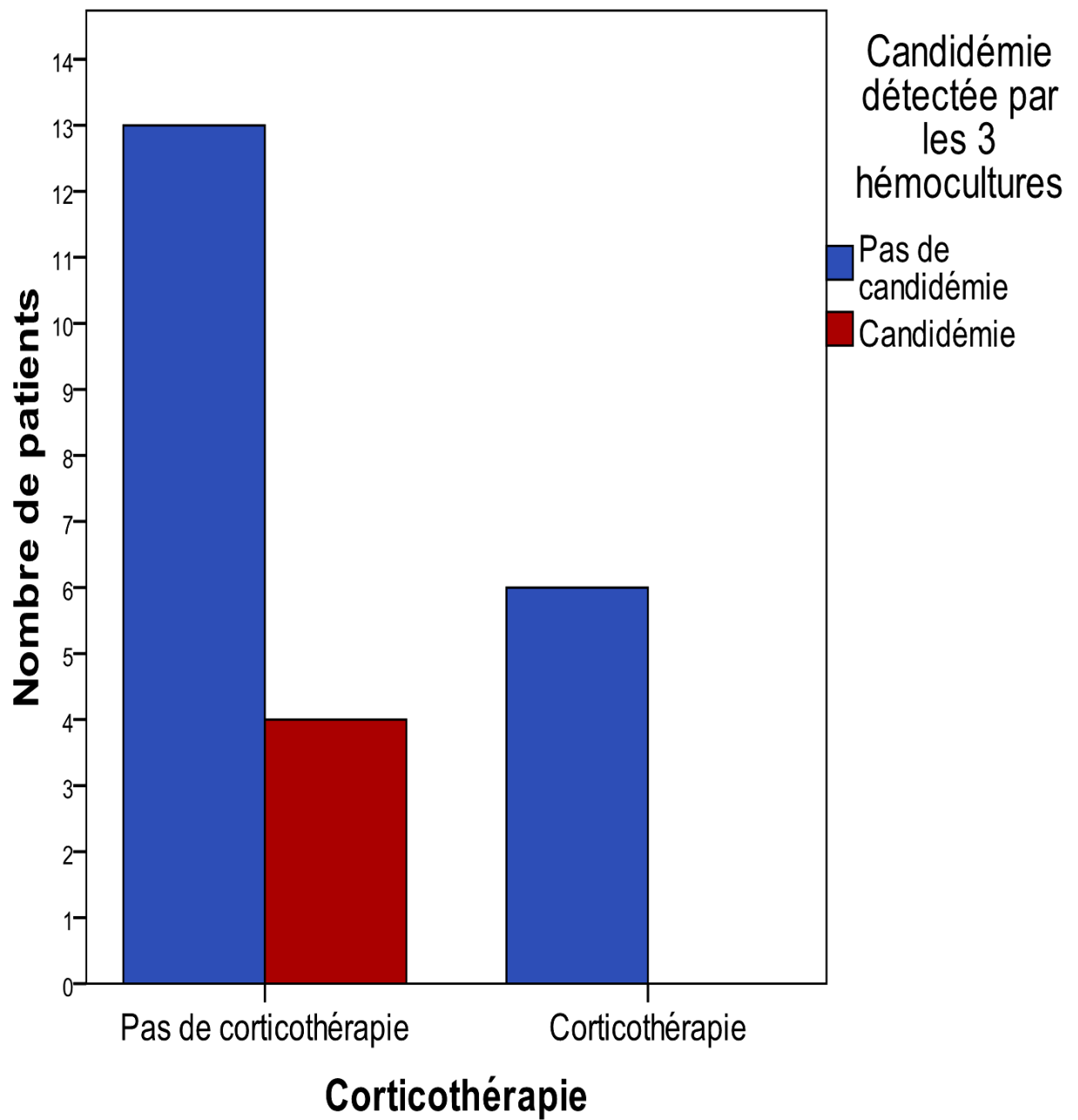
**Figure 9 : Répartition des candidémies chez les patients avec pancréatite et chez les patients sans pancréatite**



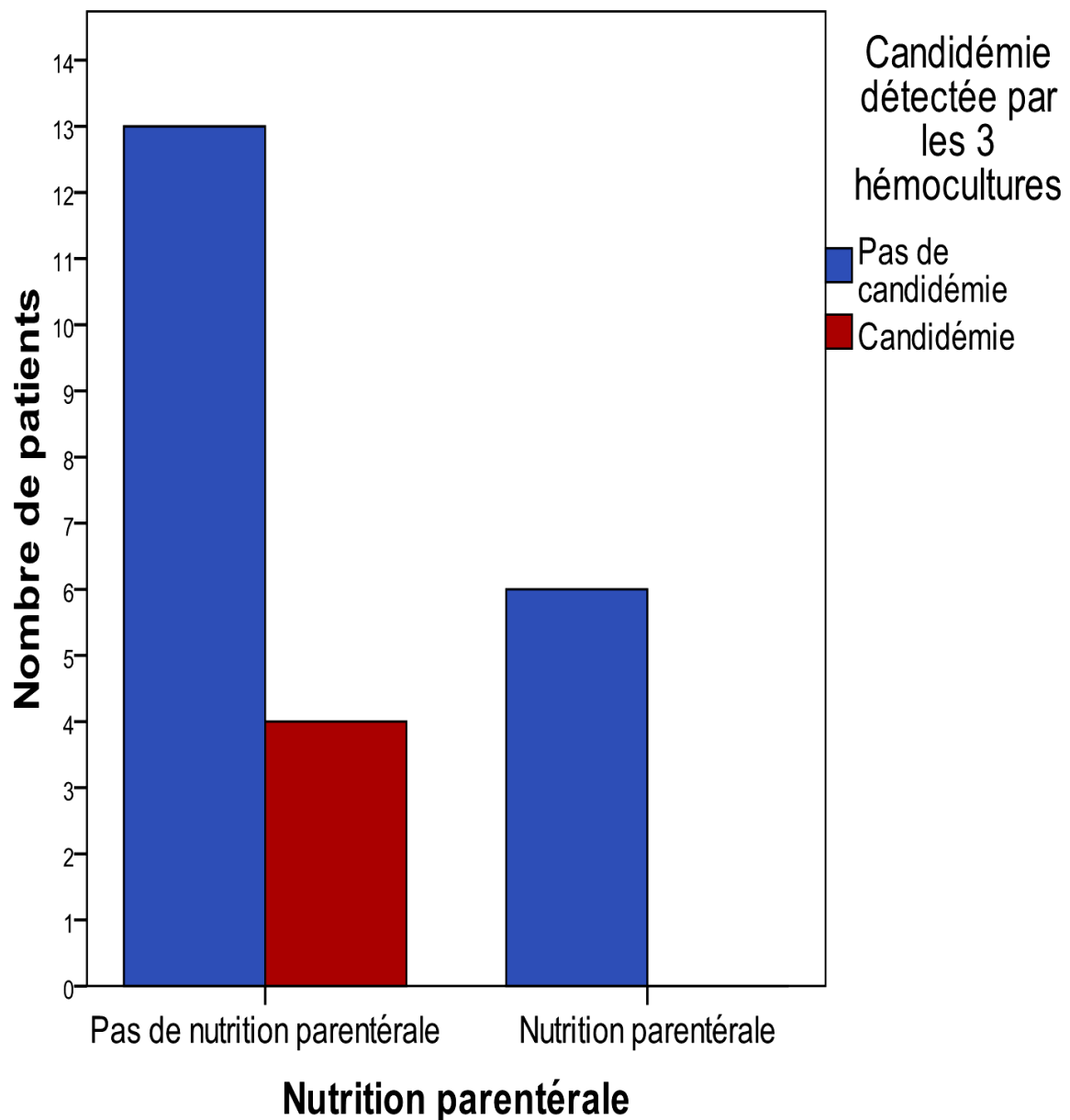
**Figure 10 : Répartition des candidémies chez les patients avec maladies inflammatoires du tube digestif et chez les patients sans maladies inflammatoires du tube digestif.**



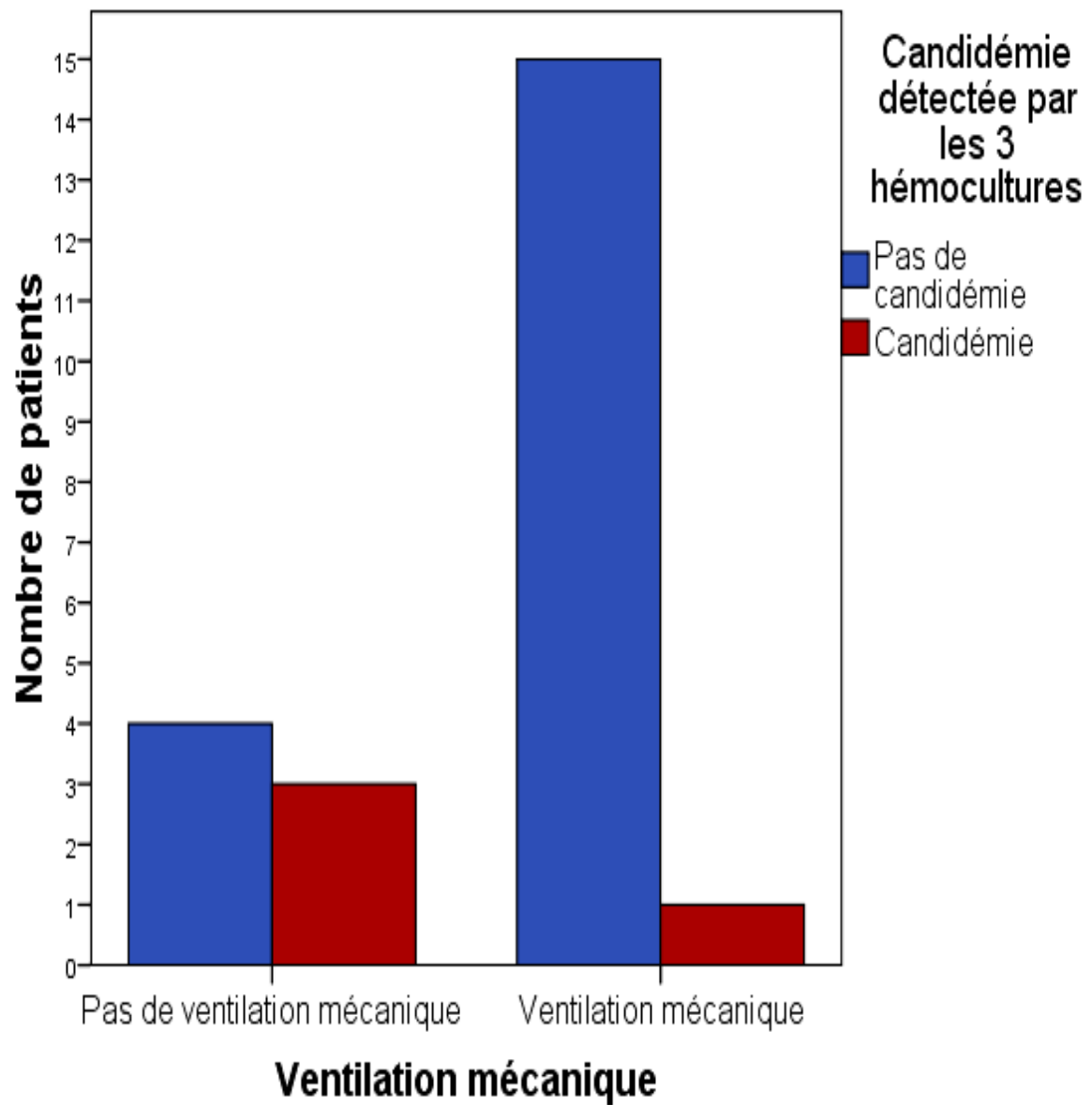
**Figure 11 : Répartition des candidémies chez les patients sous antibiothérapie et chez les patients qui ne sont pas sous antibiothérapie**



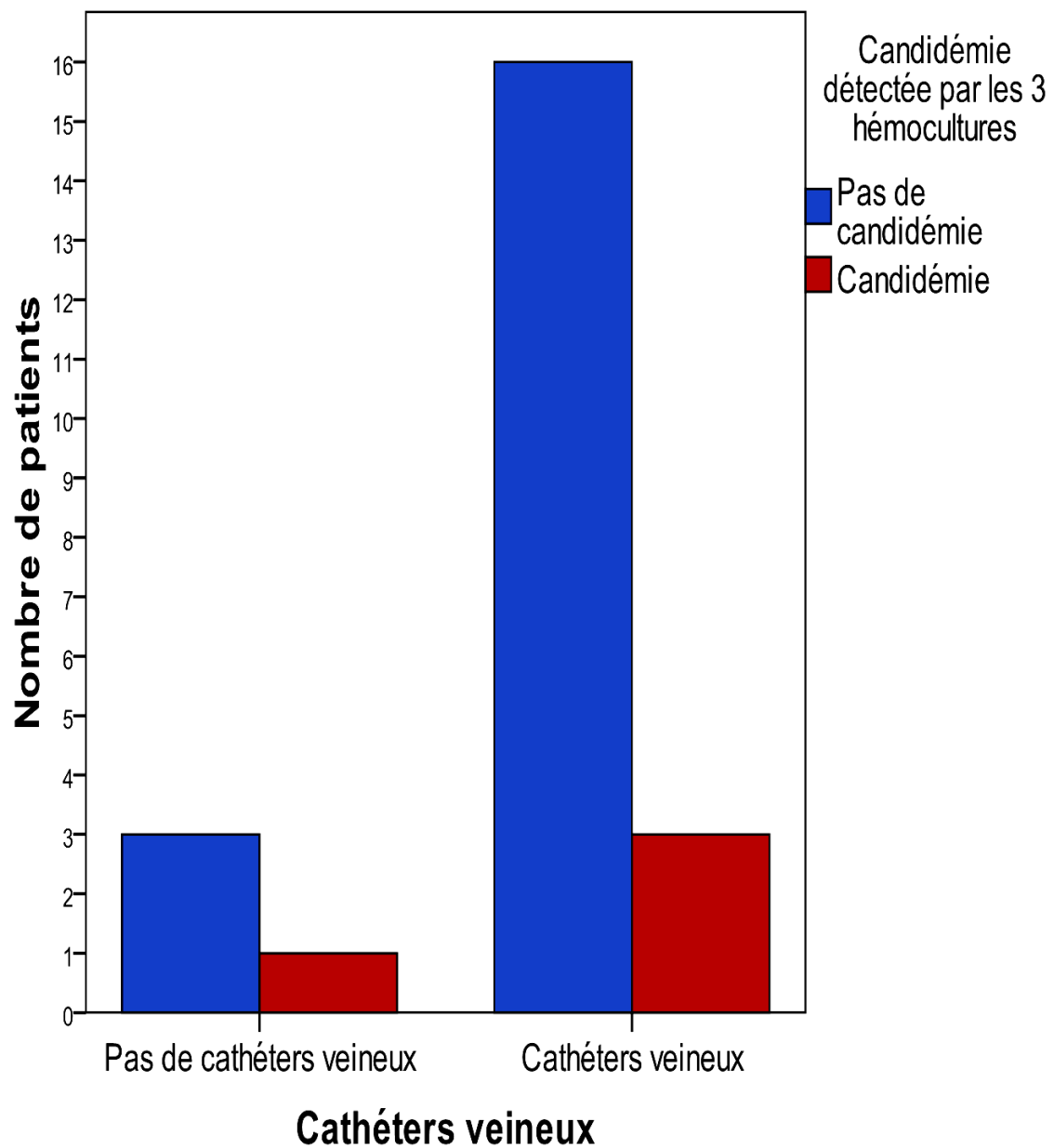
**Figure 12 : Répartition des candidémies chez les patients sous corticothérapie et chez les patients qui ne sont pas sous corticothérapie**



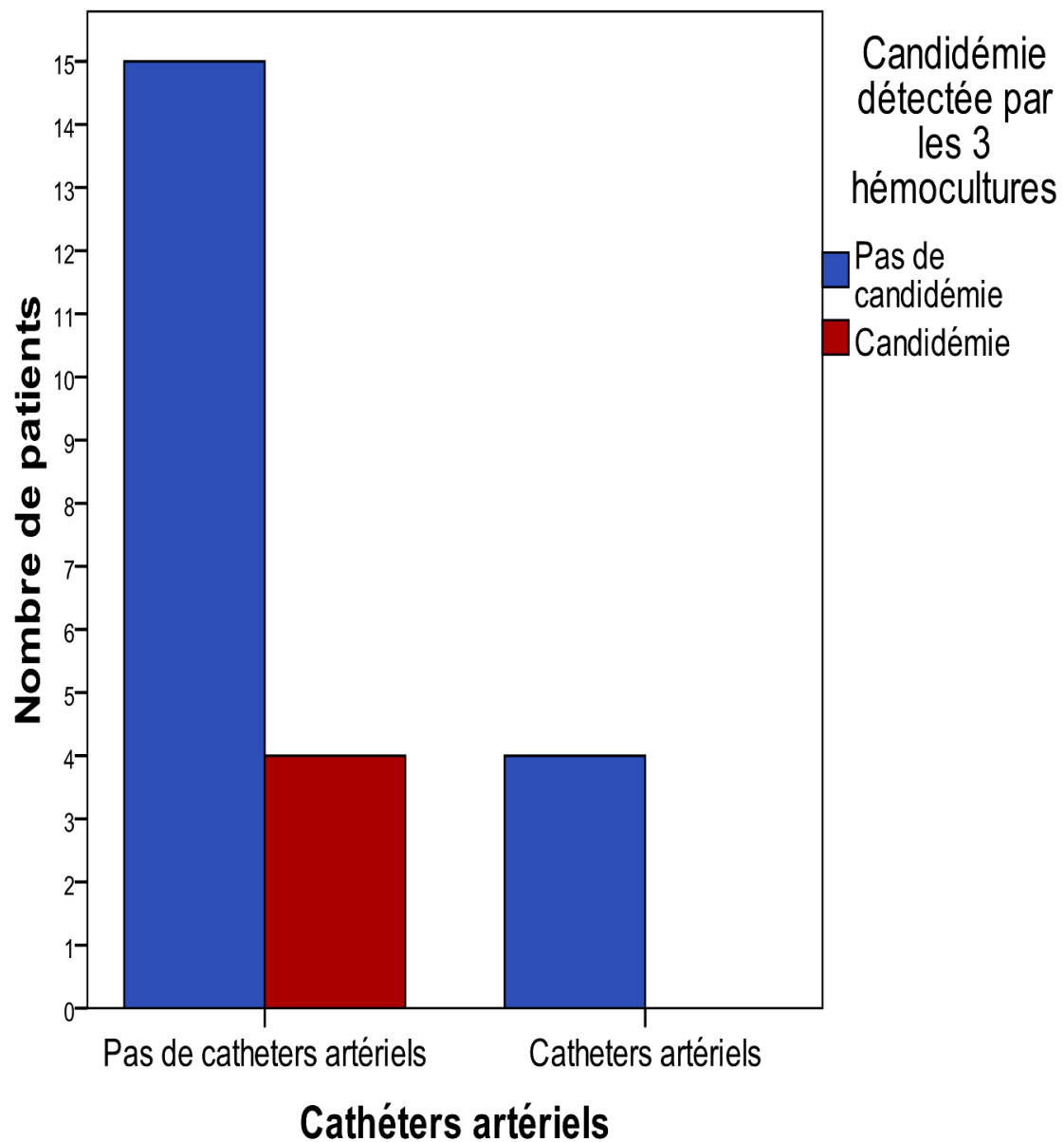
**Figure 13 : Répartition des candidémies chez les patients avec nutrition parentérale et chez les patients qui ne reçoivent pas de nutrition parentérale**



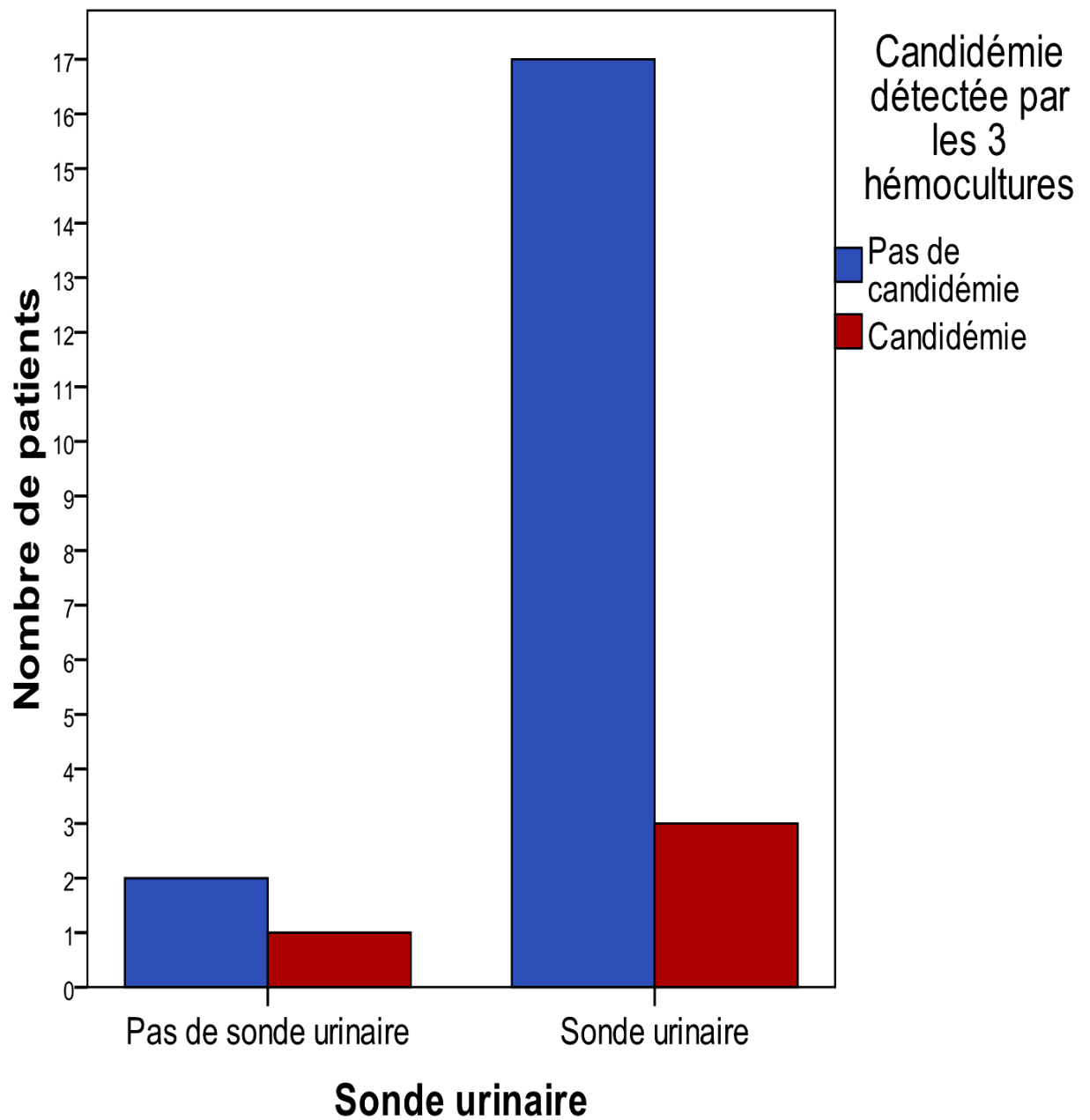
**Figure 14 : Répartition des candidémies chez les patients avec ventilation mécanique et chez les patients sans ventilation mécanique**



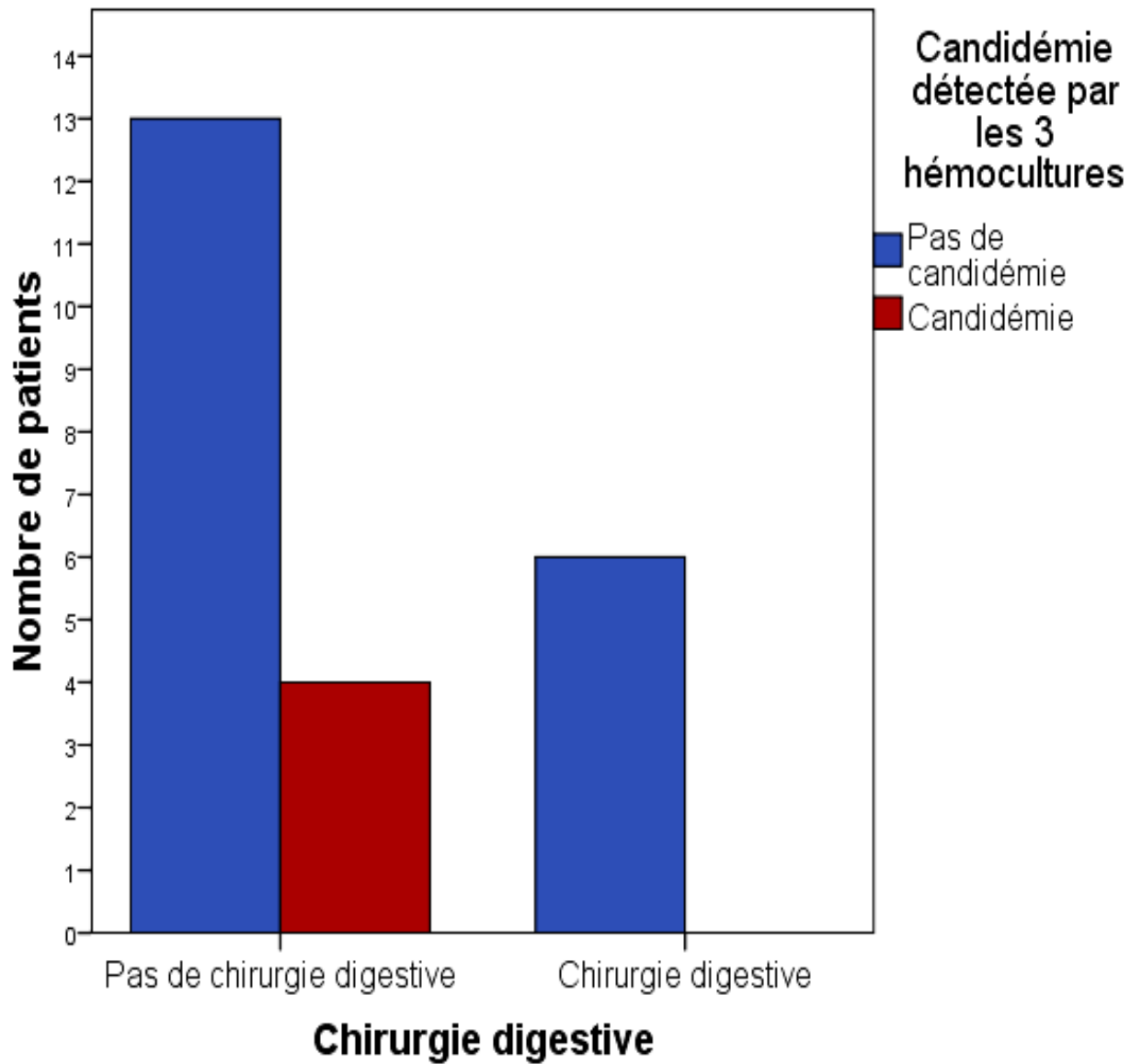
**Figure 15 : Répartition des candidémies chez les patients avec cathéters veineux et chez les patients sans cathéters veineux.**



**Figure 16 : Répartition des candidémies avec cathéters artériels et chez les patients sans cathéters artériels**



**Figure 17 : Répartition des candidémies chez les patients avec sonde urinaire et chez les patients sans sonde urinaire.**



**Figure 18: Répartition des candidémies chez les patients ayant subi une chirurgie digestive et chez les patients qui n'ont pas subi de chirurgie digestive.**

## V Discussion

### **V-1 Rappel et définitions:**

Les *Candida* sont des levures ubiquitaires fréquemment isolées dans l'environnement (sol, air, fruits, produits laitiers, viandes, céréales...). On compte aujourd'hui 248 espèces et 8 biovars (rang hiérarchique inférieur à la sous-espèce exprimant des différences biochimiques ou physiologiques) différentes de *Candida* allant de *C. aaseri* à *C. zeylanoides*. Seulement 23 espèces sont pathogènes pour l'homme : les plus connues sont *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilopsis*, *C. krusei*.

*C. albicans* et *C. glabrata* vivent à l'état commensal sur les muqueuses digestives et génitales humaines, tandis que *C. tropicalis* se rencontre aussi bien sur les muqueuses que sur la peau saine. Ces trois espèces sont responsables de la majorité des candidoses profondes. *C. parapsilopsis* est un commensal du revêtement cutané et est responsable de lésions de la peau et des ongles mais également de septicémies sur cathéter. Les autres espèces sont le plus souvent isolées du milieu extérieur mais peuvent se retrouver occasionnellement sur la peau ou dans le tube digestif. Le *Candida* prolifère dans l'organisme soit par voie hématogène, soit par contiguïté sur un terrain d'immunité cellulaire déficitaire. Ces conditions sont fréquemment réunies chez les patients hospitalisés, ce qui explique l'incidence croissante des candidoses disséminées. Elles se rencontrent essentiellement chez les sujets ayant nécessité soit une chirurgie compliquée surtout digestive, cardiaque ou de transplantation (à l'exception des greffes rénales) soit une réanimation prolongée.

La terminologie suivante devrait être utilisée pour qualifier les candidoses invasives :

- Candidose septicémique, lorsqu'une ou plusieurs hémocultures sont positives.
- Candidose systémique : infection fongique touchant un ou plusieurs organes solides profonds.
- Candidose viscérale profonde, lorsqu'un viscère ou un organe profond est atteint.
- Candidose disséminée, lorsqu'au moins deux organes profonds non contigus sont atteints.
- NB : Une candidose disséminée peut être ou non septicémique.

1) **Candidoses invasives et disséminées ou systémiques** : Suite à une dissémination hématogène (candidémie), les levures peuvent coloniser un site (candidoses invasives) ou plusieurs sites (candidoses disséminées) normalement stériles. Les localisations secondaires liées à une dissémination hématogène sont :

- **cutanée** avec un aspect papulo-pustuleux avec un centre nécrotique elles se rencontrent chez 10% des patients présentant une septicémie à *Candida*. *C. tropicalis* est le plus souvent isolé.
- **Oculaire**, ces endophtalmies sont rarement exogènes (chirurgie) mais le plus souvent endogène suite à une dissémination hématogène de *Candida*. Survenant dans 20% à 40% des candidémie, elles provoquent des lésions blanches, cotonneuses et bien délimitées pouvant conduire à la cécité.
- **Cardiaque**. ces endocardites à champignons représentent moins de 10% de toutes les endocardites.
- **Hépto-splénique**. La candidose hépto-splénique, appelée aussi candidose chronique disséminée (chronic systemic candidiasis CSC), survient pratiquement toujours chez le patient neutropénique soumis à une antibiothérapie à large spectre et à une chimiothérapie générant des ulcères digestifs.
- **Neuroméningée**. Localisation rare sauf chez le toxicomane et le nouveau-né . *Candida albicans* et *C. parapsilosis* sont les espèces les plus souvent mises en cause. La méningite est souvent associée à des abcès cérébraux microscopiques ou macroscopiques détectables au scanner .
- **Pulmonaire**. Les candidoses pulmonaires sont observées chez les patients dont la cavité buccale est largement colonisée par les *Candida* (infection par inhalation) ou comme conséquence de la dissémination hématogène du champignon.

2) **Candidémies** : Une candidémie est définie quand au moins une hémoculture est positive, c'est l'infection du sang qui présente le taux de mortalité le plus élevé, plusieurs études font état de plus de 50% de décès .

## V.2 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* (C) touchent près de 1% des patients hospitalisés séjournant en réanimation. Dans notre étude au niveau du service de réanimation chirurgicale de l'hôpital Ibn Sina qui a été effectuée sur une période de 6 mois, la candidémie est survenue chez 1,4 % des patients hospitalisés. De nombreux termes sont utilisés pour définir la même entité que sont les candidoses systémiques. Ces différents termes sont « candidose disséminée », « candidose viscérale », « candidose invasive ». Deux grands modes de dissémination des candidoses systémiques ont 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.<sup>[6]</sup>

La candidémie est une affection médicale grave et son incidence a augmenté au cours des 3 dernières décennies avec une mortalité de l'ordre de 60 à 80% et a été en constante augmentation jusque dans les années 1990.<sup>[7]</sup> La gravité de l'état des patients, l'usage intensif de procédures et de matériels invasifs, l'utilisation de plus en plus répandue d'antibiotiques à large spectre ont entraîné une augmentation de l'incidence des infections fongiques nosocomiales. Plusieurs études cliniques ont identifié comme agent pathogène nosocomial fréquent ( 8 à 15 %) l'espèce *Candida* dans les infections systémiques nosocomiales enregistrées dans les principaux hôpitaux américains en 1993. (*National Nosocomial Infections Surveillance of the Centers for Disease Control and Prevention*)<sup>[8]</sup>

Au niveau du service de réanimation chirurgicale du CHU Ibn Sina et dans le cadre de notre étude sur l'incidence des candidémies et facteurs de risque, 25% des hémocultures positives étaient des hémocultures positives à *Candida*, les 75% restant étaient représentées par des bactéries. Ces résultats rejoignent les résultats de la littérature où en réanimation, les infections fongiques peuvent représenter 15 % ou plus des infections nosocomiales<sup>[9]</sup>. Une étude multicentrique européenne publiée en 1995 a montré que *Candida* sp était responsable

de 17% des infections et/ou colonisations en réanimation.<sup>[10]</sup> 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.<sup>[11]</sup> 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.<sup>[12]</sup> Le pourcentage plus élevé de nos candidémies(25%) est dû à nos critères d'inclusion qui ne prenaient en compte que les patients ayant une fièvre résistant à l'antibiothérapie pendant trois jours. Les patients présentant une infection nosocomiale sans le critère fièvre n'ont pas été inclus dans notre étude ce qui diminue la fréquence des infections nosocomiales bactériennes au profit de la fréquence des candidémies puisque le critère d'inclusion a orienté la sélection des patients vers des patients ayant une candidémie. L'effectif faible de nos patients inclus (23 patients) peut aussi être incriminé dans ce calcul de pourcentage.

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<sup>[8]</sup> 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 2,88 pour 1000 patients /jour. 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<sup>[4]</sup>. 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 deux services de réanimation chirurgicale du CHU Rabat . L'enquête générale de septembre 2010 à septembre 2011 s'effectuant dans plusieurs centres de réanimation du CHU Ibn Sina donnera 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*.<sup>[13]</sup>

« 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* (*sensu lato*) occupait le troisième rang derrière *C. albicans* et *C. glabrata*.<sup>[14]</sup> 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.<sup>[15]</sup> 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. »<sup>[16]</sup> Notre travail s'inscrit dans une enquête d'incidence des candidémies dans 6 centres de réanimation du CHU Ibn Sina de Rabat de septembre 2010 à septembre 2011. Il permet de donner une idée sur l'épidémiologie locale des candidémies dans les hôpitaux au Maroc et d'identifier les espèces de *Candida* les plus fréquentes dans notre pays afin de les comparer à la littérature internationale.

Dans la littérature, *C. albicans* est l'espèce la plus fréquemment incriminée (60 %), suivi 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 %). 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 nouvelle espèce de *Candida* ayant des caractéristiques phénotypiques similaires à celles de *C. albicans* a été identifiée en 1995 et a été nommée *C. dubliniensis*.<sup>[17]</sup> 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 récemment 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. <sup>[18]</sup>

Dans notre étude, seulement 4 patients inclus ont présenté une candidémie ce qui ne nous permet pas de calculer une fréquence d'espèce mais nous pouvons préciser que l'espèce identifiée chez trois patients a été *C. glabrata* alors que l'espèce *C. albicans* n'a été identifié

que chez un patient. Cette constatation ne nous permet pas de conclure sur le type de *Candida* le plus fréquent mais l'étude plus élargie c'est-à-dire celle qui inclut les 5 autres centres de réanimation du CHU Ibn Sina de Rabat pourrait apporter une réponse. Nous pouvons néanmoins proposer un résumé de la littérature concernant la distribution des *Candida* dans plusieurs études.

Les levures de l'espèce *Candida albicans* représentent le premier pathogène parmi les *candidas* dans la plupart des études. Dans l'étude « Evolution des candidémies sur 12 ans chez des patients hospitalisés en Centre de soins spécialisés »<sup>[7]</sup>, *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.<sup>[10]</sup> L'étude d'Eggiman et coll.<sup>[9]</sup> 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.<sup>[19]</sup>

Des études portant plus spécifiquement sur la répartition des différentes espèces de *Candida* ont montré que sur plus de 13 000 candidémies rapportées dans les cinq dernières années,<sup>[2, 4, 20-30]</sup> la proportion de *C. albicans* est de 57 %, la proportion de *C. glabrata* de 15 %, la proportion de *C. parapsilosis* de 12,7 %, la proportion de *C. tropicalis* de 10,1 % et celle de *C. krusei* de 2 %.

**Tableau III : Epidémiologie des candidémies en fonction des pays<sup>[30]</sup>.**

Année	(n)	Pays	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>	Autres
2002	569	Italie <sup>[26]</sup>	58,5 %	12,8 %	14,6 %	6,1 %	0,9 %	7,1 %
2002	2 759	États-Unis <sup>[27]</sup>	59,0 %	12,0 %	11,0 %	10,0 %	1,2 %	7,0 %
2002	254	États-Unis <sup>[22]</sup>	58,0 %	20,0 %	7,0 %	11,0 %	2,0 %	2,0 %
2002	377	France <sup>[25]</sup>	53,0 %	11,0 %	16,0 %	9,0 %	4,0 %	6,0 %
2002	1 134	États-Unis <sup>[24]</sup>	55,0 %	15,0 %	15,0 %	9,0 %	1,0 %	1,0 %
2003	1 596	États-Unis <sup>[2]</sup>	46,0 %	20,0 %	14,0 %	12,0 %	2,0 %	6,0 %
2004	1 137	Suisse <sup>[23]</sup>	66,0 %	15,0 %	1,0 %	9,0 %	2,0 %	7,0 %
2004	1 890	États-Unis <sup>[20]</sup>	53,8 %	18,8 %	11,4 %	11,1 %	2,4 %	2,5 %
2005	313	Irlande <sup>[21]</sup>	50,0 %	18,2 %	21,2 %	ND	ND	ND
2005	345	Espagne <sup>[28]</sup>	51,0 %	9,0 %	23,0 %	10,0 %	4,0 %	3,0 %
2006	712	Brésil <sup>[4]</sup>	40,9 %	4,9 %	20,5 %	20,9 %	1,1 %	11,7 %
2006	1 393	Norvège <sup>[17]</sup> 4)	69,8 %	13,2 %	5,8 %	6,7 %	1,6 %	3,1 %
2006	1 095	Australie <sup>[1]</sup> 75)	47,3 %	15,4 %	19,9 %	5,1 %	4,3 %	5,9 %

**Tableau IV: Résumé des études récentes sur l'épidémiologie des candidémies <sup>[30]</sup>.**

<b>Espèce de <i>Candida</i></b>	<b>Tortorano et al., 2006<sup>[26]</sup></b>	<b>Trick et al., 2002<sup>[27]</sup></b>	<b>Diekema et al., 2002<sup>[22]</sup></b>	<b>Richet et al., 2002<sup>[25]</sup></b>	<b>Pfaller et al., 2001<sup>[24]</sup></b>	<b>Marchetti et al., 2004<sup>[23]</sup></b>
	<b>(n = 569) (%)</b>	<b>(n = 2759) (%)</b>	<b>(n = 254) (%)</b>	<b>(n = 377) (%)</b>	<b>(n = 1184) (%)</b>	<b>(n = 1137) (%)</b>
<i>C. albicans</i>	58,5	59	58	53	55	66
<i>C. glabrata</i>	13	12	20	11	15	15
<i>C. parapsilosis</i>	15	11	7	16	15	1
<i>C. tropicalis</i>	6	10	11	9	9	9
<i>C. krusei</i>	1	1	2	4	1	2
Autres	7	7	2	6	1	7

« En Suisse, Marchetti et al. ont comparé l'évolution de la proportion des souches de *Candida* isolées de candidémies sur quatre périodes entre 1991 et 2000. Il n'existe aucune variation des proportions de *Candida* en 10 ans. Un autre travail réalisé en France évaluant l'évolution de la distribution des *Candida* isolés de tous sites (n = 24 563 souches) en 20 ans retrouve exactement les mêmes résultats ... Aux États-Unis l'augmentation de la proportion d'isolement de souches non albicans, par rapport aux albicans est controversée. Quand on analyse plus finement les données américaines, on se rend compte que certes la proportion de souches non albicans augmente sur le nombre de candidémies, mais ce résultat n'est lié qu'à une diminution très importante du nombre de candidémies à *C. albicans* entre 1989 et 1999. »<sup>[6]</sup>

### **V.3 Pathogénie, virulence et facteurs de risque**

#### **V.3.1 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 V : 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) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Bouche : 20 % <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Selles : 25 % <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Vagin : 10 % <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Expectoration : 15 % H/A
<i>Candida tropicalis</i>	sol, eau - végétaux (thé, fruits) - produits laitiers	- Muqueuses : <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> bouche : 8 -10 % <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> selles : 10 % <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> vagin : 2 % <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 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. Une infection invasive et une dissémination hématogène secondaire peuvent se développer si l'intégrité de ces muqueuses est compromise<sup>[31]</sup> comme c'est le cas pendant les chirurgies ce qui explique le choix du service de réanimation chirurgicale pour notre étude. Plusieurs études dans lesquelles l'origine des souches était déterminées 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<sup>[32]</sup>. Pour montrer la physiopathologie des *candidas*, nous allons décrire celle du modèle *Candida albicans*.

#### **V.3.1.1 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.<sup>[33]</sup> Il apparaît aussi dans l'étude de Pittet et al<sup>[34]</sup> 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, cicatrices 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 trois, le risque de candidose profonde est accru : c'est une indication au traitement antifongique par voie générale<sup>[34]</sup>. *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 (partie de la flore normale de l'humain); 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.<sup>[32]</sup> *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.<sup>[35]</sup> L'adhérence aux cellules épithéliales constitue la première phase dans la pathogenèse des candidoses muqueuses.

#### ***V.3.1.2 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.3.1.3 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 d'une candidose. Le devenir de *C Albicans* en relation avec les plaquettes et les phagocytes circulants est inconnu. 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.<sup>[36]</sup>

### V.3.2 Facteurs de virulence de *Candida albicans*

« *Candida albicans* est associé à une grande variété de pathologies locales et systémiques. Ces infections surviennent dans leur forme systémique essentiellement dans un contexte d'immunosuppression rencontré chez les patients d'hématologie ou de réanimation.

Le *Candida* est néanmoins un hôte tout à fait normal de la flore cutané-muqueuse, ce caractère commensal en fait un opportuniste majeur chez les patients à haut risque. Parmi les facteurs de virulence reconnus de *Candida*, on retrouve, une capacité d'adhérence aux cellules de l'hôte, une production d'enzymes cytolytiques, une variabilité phénotypique ou switching et surtout la capacité de passer d'une forme blastospore à une forme filamenteuse.»<sup>[37]</sup>

#### V.3.2.1 Adhésines de surfaces

L'adhérence aux cellules épithéliales constitue la première étape dans la pathogenèse des infections à *C. albicans*. La levure s'intègre dans les fonctions physiologiques basales de son hôte par mimétisme moléculaire. Les adhésines de surface jouent donc un rôle majeur dans cette étape : ce sont des mannoprotéines de différents types : protéines Als (*agglutin-like sequence*) ; intégrines ; lectines ; protéine spécifique de la paroi des filaments ou *hyphal wall protein* (Hwp1p). Cette dernière protéine présente d'ailleurs une séquence analogue au substrat des transglutaminases et utilise cette enzyme pour établir avec les cellules épithéliales des liaisons covalentes : elle joue le rôle le ligands pour les cellules épithéliales.<sup>[38]</sup> L'existence en surface de la paroi de la levure d'homologues des récepteurs des fractions C3d et iC3b du complément permet la liaison avec la fraction C3 du complément. Les différentes molécules précédemment citées sont capables de se fixer sur les protéines de la matrice extracellulaire de l'hôte, tels que le collagène, la fibronectine ou la laminine.

### ***V.3.2.2 Sécrétion d'enzymes lytiques***

*C. albicans* sécrète plus de 40 enzymes qui sont indispensables à la dégradation des tissus parasités.

#### **V.3.2.2.1 Protéases aspartiques**

Les protéases aspartiques sécrétées (*secreted aspartic protease* ou Saps) jouent un rôle essentiel dans la phase d'adhérence. Leur fonction encore mal connue est définie dans deux hypothèses: (1) les Saps pourraient agir en tant que ligand pour les protéines de surface des cellules de l'hôte, et ce mécanisme ne ferait pas intervenir leur activité enzymatique; (2) l'activité enzymatique des Saps pourraient servir à altérer les structures cibles de la cellule de l'hôte, et entraîner ainsi un changement de conformation des protéines de surface qui permettrait une meilleure adhérence de la levure.<sup>[39]</sup>

«Les Saps interviennent aussi dans la phase d'invasion tissulaire. Ces enzymes sont capables de dégrader différentes protéines humaines présentes au niveau des sites infectés tels que l'albumine, la kératine, le collagène, la mucine, et les IgA sécrétoires. Elles sont aussi impliquées dans les mécanismes de filamentation et de *switching*.<sup>[40-42]</sup> Enfin, les Saps interviennent après la phagocytose en altérant les propriétés fongicides des macrophages par une action sur les enzymes-clés du métabolisme oxydatif.»<sup>[43]</sup>

#### **V.3.2.2.2 Phospholipase et lipase**

Les phospholipases [A, B, C et D] facilitent la pénétration de *C. albicans* en altérant la membrane cellulaire (formation de pores dans la membrane). *C. albicans* sécrète aussi des lipases numérotées de 1 à 10, mais leur rôle dans la virulence est mal connu.

### **V.3.2.3 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 des modèles animaux 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<sup>[44]</sup>»<sup>[43]</sup>

### **V.3.2.4 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 moisissure (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.<sup>[45]</sup> La forme levure est la forme saprophyte, et vit en symbiose avec l'organisme hôte, alors que la forme moisissure mycélienne est la forme parasite et pathogène. En effet, certaines adhésines sont exprimées principalement à la surface de la forme filamenteuse <sup>[46, 47]</sup> et cette forme ci présente une plus grande résistance à la lyse par les polynucléaires neutrophiles.<sup>[48]</sup> 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.

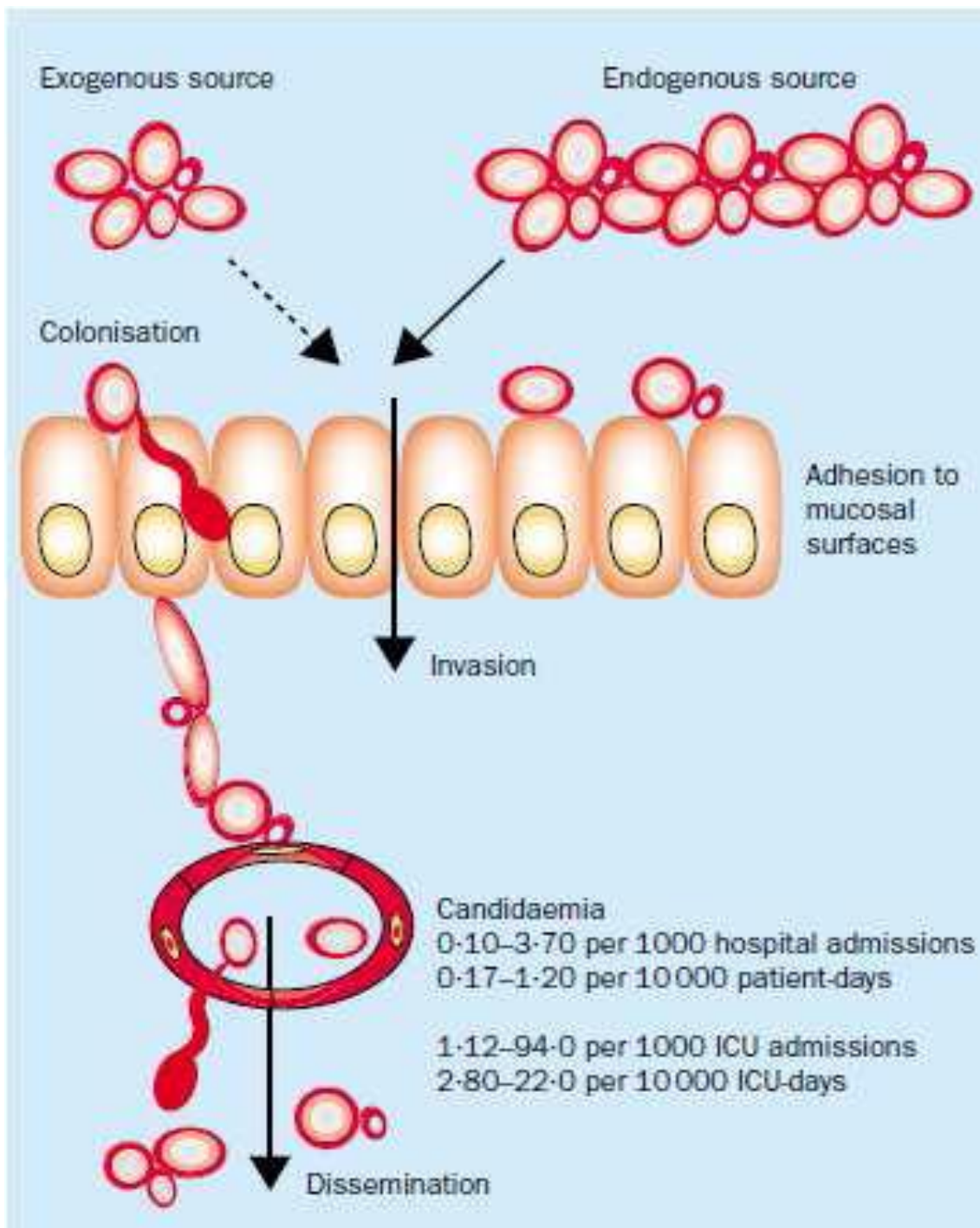


Figure 20 : Physiopathologie des candidoses systémiques

### V.3.3 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.<sup>[49]</sup> L'étude des infections à levure passe donc par celle de leurs facteurs de risque. Pour les formes cutanéomuqueuses, les facteurs locaux (macérations, irritations) sont souvent prédominants même si les facteurs généraux doivent être pris en considération (diabète, grossesse, âge inférieur à 2 ans et supérieur à 65 ans, certaines atteintes de l'immunité cellulaire comme au cours du sida, antibiothérapie à large spectre). Pour les infections invasives et les candidémies précisément, 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 une intervention chirurgicale et en unité de soins intensifs. Les 2 motifs d'hospitalisation pancréatite et chirurgie digestive ont représenté plus de 50 % (26,1% pour la pancréatite et 26,1 pour la chirurgie digestive) des admissions en service de réanimation chirurgicale. 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 VI : Facteurs de risque de candidoses profonde :d'après P. Eggiman, DPittet <sup>[12]</sup>**

<b><u>Facteurs de risque majeurs</u></b>	<b><u>Facteurs de risque mineurs</u></b>
Colonisation de plusieurs sites corporels	Ages extrêmes
Antibiothérapie à large spectre	Insuffisance rénale
Brûlures étendues ( >50 %)	Multiples accès vasculaires
Perforation digestive	Séjour prolongé en réanimation
Chirurgie abdominale majeure	Altération sévère du transit
Chirurgie de l'appareil urinaire majeure	Diabète
Traumatisme majeurs ( Injury Severity Score ISS> 20)	Sonde vésicale
Candidurie> 10 <sup>5</sup> UFC/ml	Intervention chirurgicale récente, en particulier digestive et urologique
Nutrition parentérale	
Score APACHE II > 20	
Neutropénie	
Hémodialyse	

Ces mêmes facteurs peuvent être classés en 5 catégories

**Tableau VI : Facteurs de risque des candidoses profondes classés en catégories[50]**

Prolifération locale des levures	Nombre de sites colonisés Densité de colonisation
Antibiothérapie antibacterienne	Nombre d'antibiotiques Large spectre Durée du traitement
Dispositifs invasifs	Cathéters veineux Nutrition parentérale Hémodialyse Sondage vésicale Ventilation mécanique
Atteinte épithéliales et muqueuses	Brûlures Péritonites Pancréatites Lésions digestives Diarrhée
Diminution des defenses	Neutropénie Immunosuppression Diabète Corticothérapie

**V.3.3.1 Facteurs de risque majeurs :**

**V.3.3.1.1 Colonisation**

La colonisation à partir du tube digestif précède le développement d'une candidémie.<sup>[34]</sup> 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-hébdomadaire 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.<sup>[11]</sup>

### **Index de colonisation proposé par Pittet<sup>[34]</sup> :**

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

Spécificité moyenne.

### **Index de colonisation corrigé ( ICC) :**

ICC = IC \* 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 :

IC moyen  $\geq 0.5$

ICC moyen  $\geq 0.4$

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

#### **V.3.3.1.2 Antibiothérapie**

Sur les 23 patients inclus dans notre étude, 18 étaient sous antibiothérapie générale soit près de 78,3% des patients présentaient ce facteur de risque de candidémie. L'antibiothérapie représente le troisième facteur de risque de notre étude. 3 patients sur les 4 patients diagnostiqués candidémie positifs à l'hémoculture étaient sous antibiothérapie générale. Nous avons eu donc recours au test exact de Fisher pour calculer la probabilité de la liaison entre l'antibiothérapie et la présence de la candidémie. Le test n'a pas montré de lien statistique entre la présence de candidémie et le facteur de risque antibiothérapie générale(  $p=0,862 > p=0,05$ ). L'hypothèse de la liaison de l'antibiothérapie et de la présence de candidémie n'a cependant pas été rejetée puisque 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.<sup>[34]</sup> Elle détruit la flore microbienne normale et permet la prolifération opportuniste du *Candida*.<sup>[51]</sup> L'impact de certaines céphalosporines pourrait être plus important que celui d'autres classes d'antibiotiques,<sup>[28]</sup> 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.<sup>[27]</sup> Dans l'étude de Wey et al., le nombre d'antibiotiques utilisés constituait un des facteurs de risque les plus importants de candidémie.<sup>[7]</sup> C'est également le cas dans la série de Fraser et al., qui 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.<sup>[29]</sup>

#### **V.3.3.1.3 Nutrition parentérale**

Une étude réalisée aux États-Unis à l'hôpital Barnes de St Louis de 1988 à 1989 montre une association significative entre la nutrition parentérale et l'apparition d'une candidémie. 82% des sujets candidémiques ont reçu une alimentation parentérale contre 52,5% dans le groupe témoin.<sup>[52]</sup> L'alimentation parentérale intervient à la fois par un cathétérisme et du fait des éventuelles altérations de la muqueuse digestive mise au repos. Sur les 23 patients inclus dans notre étude, 6 ont reçu une alimentation parentérale soit près de 26,1% des patients inclus. Aucun des 4 patients diagnostiqués-candidémie positifs à l'hémoculture n'a reçu d'alimentation parentérale. D'ailleurs les espèces de *Candida glabrata* et *albicans* isolées des hémocultures des 4 patients ont montré que la source d'infection de ces 4 patients était endogène puisque l'habitat de *C. Glabrata* et *C. Albicans* sont les muqueuses et qu'elles sont très rarement présentes dans le sol et l'air et par conséquent sur la peau des malades et les mains des soignants. La candidémie de nos patients peut être dûe aux altérations de la muqueuse digestive et *C. glabrata* espèce isolée chez 3 de nos 4 patients est surtout responsable de fongémie par translocation digestive.

#### **V.3.2.1.4 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.<sup>[53]</sup> 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<sup>[51]</sup>. 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 %.<sup>[54-57]</sup> Ceci étant expliqué par la gravité de l'état des malades et par la durée d'hospitalisation qui est souvent supérieure à trois jours.<sup>[58]</sup> 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. <sup>[34]</sup> 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.<sup>[59]</sup> 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<sup>[60-63]</sup> et supérieure ou égale à  $10^4$  UFC/ml pour d'autres.<sup>[55, 57, 64]</sup> D'autres auteurs accordent une valeur d'au moins  $10^5$  UFC/ml avec des signes d'infection urinaire.<sup>[65]</sup> Pour les patients immunodéprimés profonds (neutropéniques fébriles, prématurés, transplantés), la candidurie est un signe d'alarme de candidose disséminée.<sup>[66]</sup> 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 87 % de nos patients inclus, elle représente le premier facteur de risque chez les patients du service de réanimation chirurgicale du CHU Ibn Sina. 3 patients sur les 4 diagnostiqués candidémie positifs à l'hémoculture ont une sonde urinaire. Le test exact de Fisher n'a pourtant pas établi de lien statistique entre la présence de la sonde urinaire et la candidémie ( $p=0,435 > p=0,05$ ). Ce lien statistique n'a pas pu être prouvé du fait du manque de puissance du test dû au manque d'effectif total de patients.

#### V.3.3.1.5 Neutropénie

Aucun de nos 23 patients n'est neutropénique, ce facteur de risque n'a pas été pris en compte dans notre étude mais il s'agit d'un facteur de risque majeur d'infection candidosique et de candidémie.<sup>[9]</sup> La neutropénie est un trouble sanguin qui survient lorsque le nombre de neutrophiles est anormalement faible ( $< 500/ \text{mm}^3$  pendant plus de 7 jours). Les neutrophiles participent à la lutte contre les agents infectieux dans l'organisme notamment les levures.

#### V.3.3.1.6 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*.<sup>[8]</sup> La chirurgie digestive a représenté 26,1% des motifs d'hospitalisation des patients inclus mais aussi le 4<sup>ème</sup> facteur de risque de notre étude. Les patients souffrants de pancréatite aigüe sont aussi inclus dans la catégorie facteur de risque chirurgicale.<sup>[67]</sup> 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 aigüe représente ainsi 26,1 % 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 aigües graves ; 80 % des décès lui sont attribués. Un patient sur deux, porteur de pancréatite aigüe 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. Les 3 cas de candidémies diagnostiqués chez les patients inclus de notre étude avaient une pancréatite. Ils ont probablement eu une infection de la nécrose, leur durée d'hospitalisation moyenne étant de 32 jours. 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.<sup>[174]</sup> 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.<sup>[177]</sup> Dans des études récentes, les *candidas* sont devenus des germes importants,<sup>[178-180]</sup> représentant jusqu'à 29% des germes isolés. Il s'agit principalement de *Candida albicans*, mais d'autres levures peuvent être isolées.<sup>[178]</sup> 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).<sup>[180]</sup> Le test exact de fisher a montré un lien statistique entre la pancréatite aiguë et la présence d'une candidémie, ( $p=0,014 < p=0,05$ ). Ce résultat conforte celui de la littérature qui révèle un nombre croissant de publications concernant l'incidence des pancréatites aiguës et la pathogénicité des levures. Ces dernières sont isolées dans les pancréatites aiguës avec une incidence croissante au prorata des explorations invasives, des abords chirurgicaux et des antibiothérapies. Alors que la pathogénicité des levures isolées à partir de prélèvements abdominaux « tout venant » est souvent discutée, une distinction entre pancréatite aiguë et autres circonstances abdominales a été établie sur ce point, d'ailleurs le test exact de Fisher n'a pas pu montrer un lien statistique entre la chirurgie digestive et la présence de candidémie chez les patients de notre étude ( $p=0,191 > p=0,05$ ). Une pathogénicité supérieure des levures isolées à partir des foyers de pancréatite aiguë a été retrouvée dans la littérature<sup>[178]</sup>. 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.3.3.1.7 Scores de gravité:

Une revue exhaustive de la littérature a été menée afin d'identifier des facteurs de risque de candidémie en réanimation.<sup>[68]</sup> De multiples facteurs ont été retrouvés en fonction des études avec pour principal facteur de risque l'hospitalisation des patient en service de réanimation. L'index de colonisation n'est pas suffisant pour classer les patients les plus à risque de développer une candidose systémique.<sup>[34]</sup> Plusieurs scores de gravité intégrant les facteurs de risque et la colonisation expriment la sévérité de la pathologie durant les 24 heures d'admission en réanimation. L'objectif de ses scores de gravité étant de stratifier les patients en groupes de gravité homogènes pour comparer des procédures et/ou des résultats et de tenter d'obtenir un pronostic individuel. Le score de Mac Cabe décrit l'état de santé du patient avant son admission en réanimation.<sup>[69]</sup> Le pronostic, qui doit avoir été défini dans les trois mois précédant l'entrée dans le service de réanimation, suit une échelle selon que la maladie soit mortelle, mortelle au bout de 5 ans ou mortelle à 1 an. Il existe trois types de scores de gravité non spécifiques : les indices généralistes, les indices spécifiques et les indices de défaillance viscérale. Les principaux scores utilisés sont APACHE (**A**cute **P**hysiology and **C**hronic **H**ealth **E**valuation), IGS (**I**ndice de **G**ravité **S**implifié) et le MPM (**M**odèle de **P**robabilité de **M**ortalité). Le plus célèbre est le « Candida score »,<sup>[70]</sup> il prend en compte l'existence d'une chirurgie, d'une nutrition parentérale totale, d'un sepsis severe et d'une colonisation multiple. Un score > 2,5 a une sensibilité de 81% et une spécificité de 74% mais sa spécificité n'est pas excellente à cause de l'item chirurgie qui est bien trop vaste.

Un deuxième score « Peritonitis score »<sup>[71]</sup> est prédictif de présences des levures dans les péritonites prend en compte la localisation sus-mesocolique de la perforation, l'existence d'une antibiothérapie de plus de 48 h en cours, d'un état de choc lors de la chirurgie et le sexe féminin. Un score  $\geq 3$  a une sensibilité de 84% et une spécificité de 50%.

« *Candida* score »<sup>[70]</sup>

Candida score = 1 × (nutrition parentérale) + 1 × (chirurgie) + 1 × (colonisation multifocale à <i>Candida</i> sp) + 2 × (sepsis sévère)
Codage de toutes les variables : absente = 0, présente = 1
Une colonisation multifocale à <i>Candida</i> spp. est définie par plus de deux sites colonisés
Indication à un traitement antifongique précoce : « <i>Candida</i> score » > 2,5

#### V.3.3.1.8 Hémodialyse:

En analyse multivariée d'une étude visant à déterminer les facteurs de risque d'infection invasive,<sup>[72]</sup> l'existence d'une dialyse entre J1 et J3 du séjour a été un facteur de risque indépendant d'infection à *Candida*.

#### V.3.3.2 Facteurs de risque mineurs

##### V.3.3.2.1 Ages 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).<sup>[9]</sup> Le portage augmente aussi avec l'âge notamment pour *Candida Albicans*. Dans notre étude au service de réanimation chirurgicale, l'âge moyen des patients inclus se situait au dessus de 50 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<sup>[52]</sup>, 61 ans pour l'étude rétrospective de 12 ans aux Etats unis.<sup>[7]</sup>

##### V.3.3.2.2 Durée de séjour:

Nos patients inclus ont une durée moyenne de séjour en réanimation chirurgicale de 4, 8 jour /patient. La durée de séjour est fréquemment décrite comme un facteur de risque lorsqu'elle dépasse 8 jours.<sup>[73]</sup> Wey et al au cours d'une étude comparant un groupe de sujets présentant une candidémie à un groupe témoin obtiennent une différence significative pour les patients séjournant plus de sept jours en unité de soin en un cas d'infection prouvée à *Candida*

( 25 jours) que d'infection probable( 12 jours,  $p < 0.01$ ).<sup>[9]</sup> Les cas de candidémie dans notre étude ont une durée moyenne de séjour en réanimation chirurgicale de 32 jours / patient. La durée de séjour n'est pas un facteur majeur de survenue de candidémie mais elle augmente le risque d'infection fongique et de candidémie quand elle est associée à d'autres facteurs de risque, notamment l'antibiothérapie, et les multiples dispositifs invasifs ( sonde urinaire, cathéter veineux et artériels, ventilation artificielle) qui sont quasi systématiques chez les patients des services de réanimation chirurgicale.

#### **V.3.3.2.3 Accès vasculaires et dispositifs invasifs :**

Chez les patient des services de réanimation, 60 à 80 % des épisodes de candidémies sont secondaires à la colonisation d'un accès vasculaire.<sup>[35]</sup> La présence des cathéters veineux centraux ( CVC) représente le deuxième facteur de risque dans l'étude observationnelle prospective d'un an dans l'Ouest de la France :72,6 % des patients étaient porteurs d'un cathéter veineux central au moment de l'épisode de candidémie. Quarante-vingt-dix de ces cathéters ont été ôtés (66,7 %), dont 77 ont été mis en culture ; la culture était positive dans 58,4 % des cas. <sup>[74]</sup> Dans notre étude, la présence des cathéters veineux centraux a aussi représenté le deuxième facteur de risque, 19 patients sur les 23 patients inclus soit près de 82,6% étaient porteurs de cathéters veineux centraux. 3 patients sur les 4 patients diagnostiqués candidémie-positifs à l'hémoculture étaient porteurs de cathéters veineux. Le test exact de Fisher a permis de calculer la probabilité de la liaison entre la présence de cathéters veineux centraux et la présence de la candidémie. Le test n'a pas montré de lien statistique entre la présence de candidémie et le facteur de risque cathéters veineux centraux ( $p=0,659 > p=0,05$ ). L'hypothèse de la liaison de la présence de cathéters veineux centraux et de la présence de candidémie n'a cependant pas été rejetée. La présence des cathéters artériels est aussi un facteur de risque de candidémie, mais n'a représenté dans notre étude que le 6<sup>ème</sup> facteur de risque avec 17,4% des patients porteurs de ce dispositif invasif. Les 4 patients candidémie-positifs ne portaient pas de cathéters artériels, le test exact de Fisher n'a pas montré de lien statistique ( $p=0,313 > p=0,05$ ) entre la présence de cathéters artériels et la présence de candidémie. Parmi les facteurs de risque liés aux dispositifs invasifs, la ventilation mécanique est aussi présente dans notre serie. La grande majorité des patients en réanimation sont sous ventilation mécanique. Sur 23 de nos patients inclus, 7 patients ont présenté ce

facteur de risque soit près de 30,4 % (4<sup>ème</sup> facteur de risque de notre étude). Le test exact de Fisher a montré un lien statistique entre la ventilation assistée et la présence de la candidémie chez nos patients ( $p=0,033 < p=0,05$ ).

#### **V.3.3.3 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. Sur nos 23 patients inclus, 3 patients sont diabétiques dont l'un présente une candidémie. Dans la littérature, 13 à 26 % des patients admis en réanimation sont diabétiques ce qui concorde avec la fréquence du diabète chez nos patients inclus qui est de 13%. 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 est présente chez 6 de nos 23 patients inclus soit près de 26,1%. Le test exact de Fisher n'a montré aucun lien statistique entre la présence de diabète et la survenue d'une candidémie chez les patients de notre étude ( $p=0,445 > p=0,05$ ). De même, aucun lien statistique n'a pu être prouvé entre la corticothérapie et la survenue de la candidémie ( $p=0,91 > p=0,05$ ). Cependant le diabète est un terrain favorable pour toute infection nosocomiale bactérienne et fongique, candidémie y compris. 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.

#### **V.4 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'immuno-déprimé, 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.<sup>[75]</sup> 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.<sup>[76]</sup>

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.<sup>[77]</sup> 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 est encore au stade de recherche mais elle promet un diagnostic fiable et rapide.

#### **V.4.1 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 oeuvre 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 médicales. 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.<sup>[78]</sup>

##### **V.4.1.1 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 maladie 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 se fait habituellement sur milieu Sabouraud–chloramphénicol–actidione, en plus du milieu Sabouraud–chloramphénicol. L'incubation se fait à 37 °C. La lecture se fait au bout de 24 à 48 heures.<sup>[79, 80]</sup> L'examen macroscopique des cultures montrera des colonies blanches, humides. Leur examen microscopique mettra en évidence des levures bourgeonnantes.

Il existe aussi des milieux de primo-isolement qui permettent à la fois l'isolement et l'identification des espèces de *Candida*. Ce sont des milieux chromogènes ou fluorogènes permettant d'emblée le diagnostic de *C. albicans* et d'autres espèces par une réaction colorée ou fluorescente.

L'hémoculture qui est un examen clé dans le diagnostic des candidoses systémiques reste de sensibilité faible (40 à 60 %) malgré le développement des systèmes récents pour améliorer la sensibilité des hémocultures (système Isolator [lyse–centrifugation], automates). Ce qui implique qu'une hémoculture négative n'élimine pas le diagnostic d'une candidose systémique. Cependant, une seule hémoculture positive confirme le diagnostic.<sup>[81-83]</sup>

La méthode de lyse–centrifugation comporte une étape de lyse des cellules sanguines puis, une centrifugation pour se débarrasser du surnageant et pour concentrer les agents infectieux. Le culot sera ensemencé sur milieu de culture. Cette méthode qui est de réalisation délicate a

un intérêt quand les prélèvements sont effectués sous antifongiques ou si une infection mixte levures–bactéries est suspectée.

Par ailleurs, la supériorité des automates d'hémoculture sur les systèmes manuels n'est plus à démontrer. On distingue les automates Bactec system (Becton-Dickinson) et BacT/Alert system (BioMérieux). De nombreuses études ont évalué ces automates en utilisant différents milieux : BacT/Alert Fan Aerobic, Plus Aerobic/F, Mycosis IC/F.<sup>[84-85]</sup> Les résultats montrent une supériorité des milieux BacT/Alert sur les milieux Plus Aerobic/F. Mycosis IC/F qui est un milieu spécifique pour les champignons est plus efficace que les deux milieux précédents c'est d'ailleurs l'automate utilisé au niveau du laboratoire de parasitologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V. En effet, il est plus sensible et plus précoce pour le diagnostic des candidoses systémiques, particulièrement quand il s'agit des espèces *C. albicans* et *C. glabrata* qui représentent 70 % des espèces incriminées et quand il y a présence concomitante des levures et des bactéries. Cette association commune représente 18 à 21 % des fongémies. Dans cette situation, l'absence de détection des levures dans les milieux bactériens peut être due à l'inhibition de la croissance des levures par le développement plus rapide des bactéries ou par la production des substances antifongiques par ces dernières. D'où l'intérêt d'associer Mycosis IC/F aux milieux bactériens au cours de syndrome septicémique chez les patients à haut risque et cela pour augmenter la sensibilité et la rapidité du diagnostic des candidoses systémiques.

#### ***V.4.1.2 Prélèvements de la sphère digestive et des sites périphériques :***

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.<sup>[79-80]</sup>

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.<sup>[34-86]</sup> 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.<sup>[34-77]</sup>

#### **V.4.1.2.1 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.

#### **V.4.1.2.2 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.<sup>[87]</sup>

Environ 40% des individus sains hébergent des levures du genre *Candida* dans leur cavité buccale <sup>[88]</sup>. Le portage augmente avec l'âge et concerne surtout *C. albicans*. <sup>[89,90]</sup> 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%.

#### **V.4.1.2.3 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 hémotogène 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.<sup>[91-94]</sup>

#### **V.4.1.2.4 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.<sup>[95,96]</sup> Néanmoins, on constate une candidurie chez 0,2% à 6% des sujets sains dans la population générale.<sup>[97]</sup> Les levures du genre *Candida* sont fréquemment isolées des urines des patients hospitalisés.<sup>[98]</sup> L'incidence atteint 20% à 25% dans les unités de soins intensifs.<sup>[97]</sup> 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.<sup>[51]</sup>

#### **V.4.1.2.5 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.4.1.3 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 culturales 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%<sup>[99]</sup> et d'autres espèces (*C. parapsilosis*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr*,...) ainsi que d'autres genres (*Cryptococcus*, *Saccharomyces*) 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'Hôpital Mohamed V d'Instruction militaire. 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). Ces milieux de Candiselect 4 ont 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.

#### **V.4.1.4 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, peropératoire, 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 superficielles récidivantes et rebelles aux traitements.

#### V.4.1.4.1 Les méthodes de référence :

Les techniques disponibles pour l'antifongigramme sont des méthodes de référence avec les méthodes avec dilution dans un milieu liquide, et les méthodes avec diffusion en milieu solide.

❖ Les méthodes avec dilution dans un milieu liquide:

- **Standard américain : Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)**

M27-A3: levures (*Candida* sp., *Cryptococcus neoformans*)

M38-A2: champignons filamenteux (*Aspergillus* sp., *Fusarium* sp., *Rhizopus oryzae*...).

- **Standard européen : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing(EUCAST)**

Ce sont deux méthodes de référence dont les résultats s'expriment de trois façons :

**CMI(mg/L) = Concentration Minimale Inhibitrice**

Plus petite concentration d'antifongique qui donne une réduction visible de la croissance de l'inoculum / Témoin.

**CME(mg/L) = Concentration Minimale Efficace Filamenteux / échinocandines**

Plus petite concentration d'antifongique pour laquelle on observe des hyphes courtes, trapues et compactes / Témoin.

**CMF(mg/L) = Concentration Minimale Fongicide**

Plus petite concentration d'antifongique qui tue  $\geq 99,9\%$  de l'inoculum ou qui diminue de 3 log au moins la densité de l'inoculum / Témoin.

❖ Les méthodes de diffusion en milieu solide:

**Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI):**

M44-A2: *Candida* sp./ fluconazole, voriconazole et caspofungine<sup>[100]</sup>

La fiabilité d'un antifongigramme est influencée par de nombreux paramètres qui doivent être rigoureusement contrôlés : il est difficile d'établir de bonnes corrélations entre une valeur de CMI in vitro et la réponse clinique au traitement qui est souvent surtout dépendante d'autres facteurs tel que la persistance d'une immunosuppression. Dans le traitement d'une

candidémie, le rôle du biologiste est d'isoler et d'identifier la souche impliquée puis de déterminer *in vitro*, à l'aide de tests standardisés et reproductibles, l'activité de divers antifongiques. Les laboratoires doivent rendre, le plus rapidement possible, des résultats explicites et sélectifs afin que le clinicien puisse proposer des stratégies thérapeutiques adaptées, en tenant compte en particulier des indications de résistance mesurées *in vitro*.

#### **V.4.1.4.2 Les méthodes commercialisées :**

Les méthodologies sont en général difficiles à standardiser ; celle du NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*) est utilisée dans la plupart des pays. Le concept de sensibilité dépendante de la dose (S-DD), qui permet de prendre en compte à la fois la posologie et la biodisponibilité des antifongiques s'est dès lors imposé.<sup>[100]</sup>

La méthode NCCLS est lente et difficile à mettre en œuvre, de sorte que de nombreux laboratoires utilisent des tests commerciaux tels que le Fungitest®, l'ATB Fungus® ou le E-test®, dont la reproductibilité est cependant loin d'être unanimement admise .

Les méthodes commercialisées sont standardisées par rapport aux méthodes de référence, elles ont l'avantage d'être économiques et faciles à utiliser en routine et à interpréter, de donner des résultats plus rapides, et sont une alternative pour la pratique clinique et le screening pour le dépistage des souches avec des CMI hautes.

Ces méthodes n'ont pas développé leurs propres «valeurs seuils d'interprétation» mais proposent des valeurs obtenues par corrélation avec CLSI ou EUCAST ce qui n'est pas recommandé.

D'un point de vue pratique, la réalisation d'un antifongigramme doit être réservée aux infections graves (toute candidémie ou infection d'organe profond) et aux situations cliniques particulières : telles qu'un échec clinique inexpliqué en particulier en dépit d'un traitement chirurgical adéquat, toute candidémie causée par une souche de *Candida non albicans* potentiellement résistante ou S-DD ou en cas de prophylaxie ou de traitement antifongique préalable. Une concertation entre le réanimateur, l'infectiologue et le microbiologiste ou le mycologue permettra d'en préciser le type.

#### **V.4.2 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.<sup>[75]</sup> 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 *candidas* ainsi que des anticorps et des antigènes circulants.

##### ***V.4.2.1 Détection des métabolites***

###### **V.4.2.1.1 $\beta$ -(1-3)-D-glucane**

C'est un métabolite existant dans la paroi fongique. Sa recherche se fait par une méthode colorimétrique commercialisée sous le nom du *Fungitec G test*,<sup>[101-104]</sup> 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  $\beta$ -(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.*<sup>[104-107]</sup>

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

###### **V.4.2.1.2. D-arabinitol**

C'est un métabolite de la plupart des espèces de *Candida*. Il peut être déterminé par chromatographie à gaz ou par Elisa.

L'Elisa est la méthode la plus employée utilisant le D-arabinitol déshydrogénase de *C. tropicalis* ou de *C. albicans*. La recherche du D-arabinitol peut se faire soit dans les urines ou dans le sérum. Le taux du D-arabinitol est proportionnel à la créatinine puisque son

excrétion se fait par voie rénale. Par ailleurs, le D-arabinitol et le L-arabinitol sont présents chez l'homme.

Par conséquent, c'est l'augmentation du rapport *D-arabinitol*/L-arabinitol ou du rapport *D-arabinitol*/créatine dans le sérum ou dans les urines du patient qui est un indicateur de candidose systémique.<sup>[101-108]</sup>

#### ***V.4.2.2 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'infirme 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.<sup>[77]</sup> 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 trois 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.<sup>[81,109]</sup> 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.<sup>[80]</sup>
- *Les méthodes en cours d'évaluation*. Des études ont été faites sur la recherche des anticorps dirigés contre des fragments natifs de la paroi cellulaire (Ac anti-CW) et des anticorps dirigés contre la phosphopeptidomannane qui est une fraction de la paroi cellulaire (Ac anti-PPM). Ces études rapportent que les patients ayant une candidose systémique ont un taux élevé d'immunoglobulines de type G anti-CW et anti-PPM en les comparant à un groupe témoin<sup>[110]</sup>. Par ailleurs, Les IgG1 anti-CW et les IgG2 anti-PPM sont des marqueurs précoces des candidoses systémiques. L'élévation associée du taux de ces deux types d'anticorps a une sensibilité de 92 % et une spécificité de 100 %.<sup>[111]</sup>

#### **V.4.2.3 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 de candidoses systémiques.<sup>[75]</sup> Seule la mise en évidence de mannanes, 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.

##### **V.4.2.3.1. La recherche des mannanes**

La détection de protéines est donc abandonnée au profit de la mannanémie : l'antigène mannane pariétal, étant un composant majeur de la paroi cellulaire du *Candida sp*, est un épitope oligomanoside circulant.<sup>[109, 112]</sup>

Les tests permettant de détecter les candidémies sont :

- *Pastorex Candida* : C'est un test immunoenzymatique permettant la détection de l'antigène mannane utilisé en routine dans les laboratoires de mycologie. Il est fondé sur le principe d'agglutination des particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal antimannane pariétal de *C. albicans*. Il nécessite un traitement préalable du sérum à 100 °C pour dissocier les immuns complexes évitant ainsi les faux négatifs. Il est d'excellente spécificité variant de 95 à 100 %. Cependant, sa sensibilité est faible (20 %) dû au caractère transitoire de l'antigénémie : ce test nécessite donc une pratique fréquente.<sup>[102, 103, 105, 106]</sup> Chez les patients dont la réponse humorale est préservée, les taux d'anticorps très élevés induits par la prolifération tissulaires de *Candida spp.* accélèrent la clairance de l'antigène.<sup>[113]</sup>

- *Platelia Candida* : C'est un test Elisa de routine dans le laboratoire de parasitologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V qui utilise un anticorps monoclonal EB-CA1 qui

reconnaît le mannane. Son seuil de détection est de 0,25 ng/ml. Sa sensibilité est de 40 % et sa spécificité est de 98 %. [81, 109, 112, 114]

#### **V.4.2.3.2 La recherche d'énolase :**

L'énolase est un antigène cytoplasmique de *Candida sp* de 48 kDa. Il est détecté par la méthode western blot qui met en évidence la bande 48 kDa. Sa sensibilité varie de 71,8 à 75 % et sa spécificité est comprise entre 96 et 100 %. Cependant, son coût est très élevé. [101-104, 112, 115]

#### **V.4.2.4 Détection des acides nucléiques :**

La détection des acides nucléiques est fondée sur les méthodes d'amplification génique : *polymerase chain reaction* (PCR). Récemment, plusieurs techniques utilisant la PCR ont été mises au point pour amplifier et mettre en évidence l'ADN des espèces de *Candida* pathogènes. La PCR peut être réalisée sur le sang, le sérum, ou les biopsies d'organes. L'extraction d'ADN à partir du sérum est la plus recommandée puisqu'elle est la plus facile. Pour avoir un maximum de sensibilité, les méthodes de PCR s'adressent à des gènes multicopies comme ceux codant pour les acides ribonucléiques ribosomiaux( ARN ribosomiaux). [106] Les meilleurs résultats sont obtenus avec la PCR nichée et la PCR en temps réel. La révélation se fait par un southern blot utilisant des sondes radioactives ou des sondes à révélation immunoenzymatique. Ces sondes sont spécifiques des quatre espèces les plus répandues. [86, 116]

### **V.5 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. [122] Une candidémie est définie par la présence d'au moins une hémoculture positive et requièrent toujours un traitement antifongique rapide et approprié. [123] 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.5.1 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.<sup>[124]</sup>

- Les polyènes et les azolés agissent sur la membrane des champignons.
- Les lipopeptides inhibent la biosynthèse de glucanes pariétaux. (échinocandine).
- 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.<sup>[125]</sup> 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.

#### ***V.5.1.1 Les antifongiques agissant sur la membrane des champignons :***

##### **V.5.1.1.1 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 <sup>[126]</sup>. 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). <sup>[124]</sup> 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. <sup>[127-128]</sup>

#### V.5.1.1.2 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. » <sup>[129]</sup>

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.<sup>[130]</sup> 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.<sup>[131]</sup> 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.<sup>[131]</sup> 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.<sup>[132]</sup> 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.<sup>[133]</sup> »<sup>[134]</sup>

### ***V.5.1.2 Les antifongiques agissant sur la paroi des champignons***

#### **V.5.1.2.1 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.<sup>[125, 135, 136]</sup>

Les échinocandines représentent ainsi une nouvelle classe d'antifongiques qui sont rapidement fongicides sur les *Candida* spp. Cette classe, représentée par la caspofungine (Cancidas®), lamicafungine (Mycamine®, Fungard®), l'anidulafungine (Eraxis®, Ecalta®) et l'aminocandine, présente un mécanisme d'action original (par inhibition de la synthèse de  $\beta$  (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.<sup>[137]</sup> 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 comorbidités. 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.<sup>[134]</sup>

### ***V.5.1.3 Les antifongiques agissant sur la synthèse des acides nucléiques :***

Ce sont des analogues nucléosidiques, représentés par la 5 fluorocytosine (Ancotil<sup>®</sup>). 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 %) [138]. 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 [139].

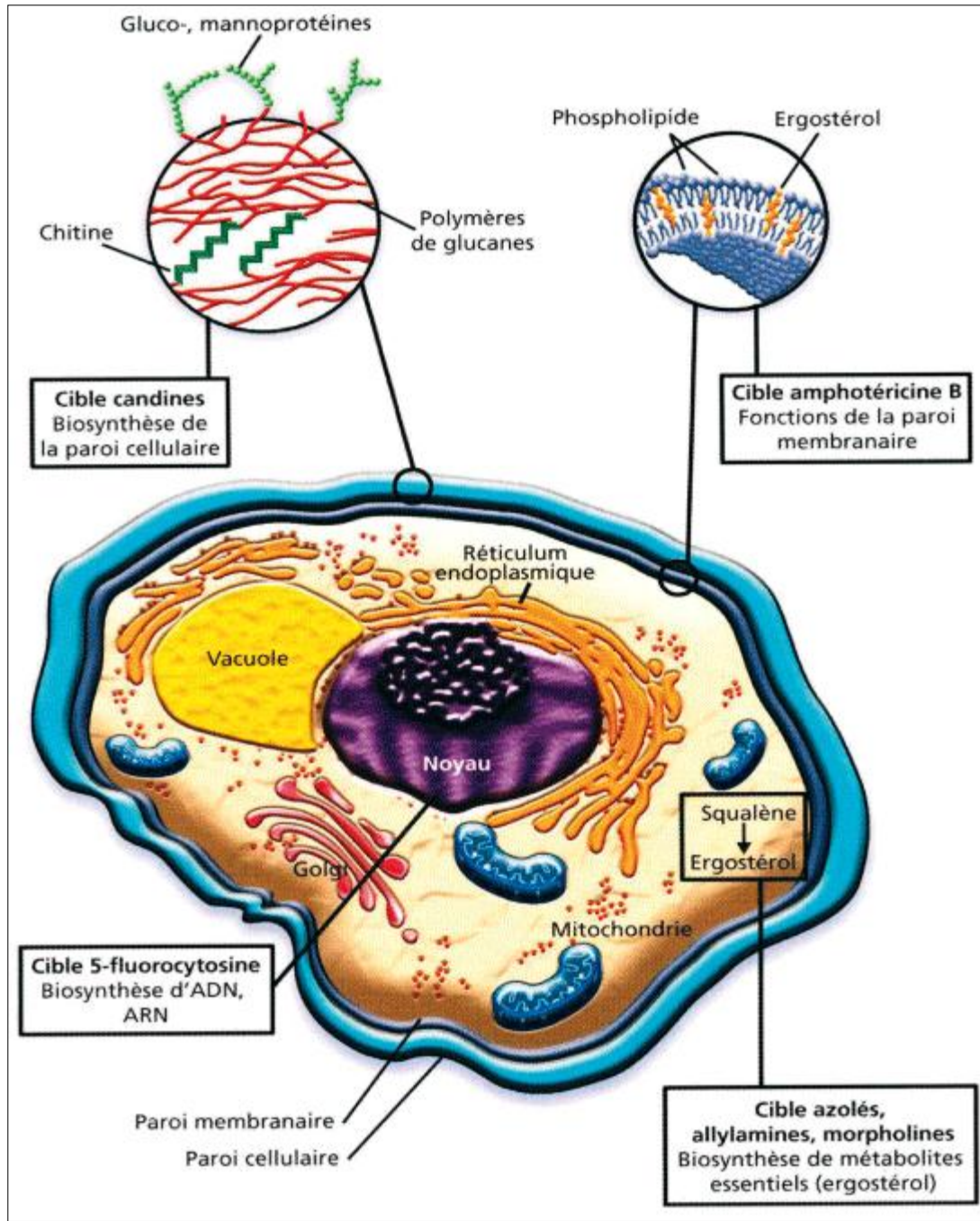


Figure 21 : Principales cibles cellulaires des antifongiques. <sup>[137]</sup>

#### ***V.5.1.4 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 (kétoconazole, 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.<sup>[140]</sup> 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.5.2 Stratégie de prise en charge des candidémies**

#### ***V.5.2.1 Stratégie thérapeutique***

Le diagnostic de candidose profonde et des candidémies est difficile, souvent tardif et rarement certain. En effet, les signes cliniques sont ceux d'un sepsis, les hémocultures, quoique spécifiques, ont une sensibilité qui ne dépasse pas 50 % et le terrain, en général très altéré, impose une décision thérapeutique rapide. Les risques possibles sont :

- le traitement abusif, responsable de coûts élevés, d'effets secondaires et du développement de souches résistantes ;
- le retard thérapeutique, majorant la mortalité et la morbidité.<sup>[141]</sup>

Il est donc difficile de définir une stratégie globale de traitement des candidoses invasives en réanimation à cause de l'hétérogénéité des malades, notamment en termes de nature de la maladie sous-jacente, de degré d'immunodépression et d'écologie microbiologique des services.

Trois approches se dégagent de la littérature :

- la prophylaxie : visant à prévenir l'infection fongique, il s'agit du traitement systématique de sous-groupes de patients strictement sélectionnés pour leur risque élevé de développer une candidose sévère ;
- le traitement probabiliste : visant à prévenir ou à traiter une candidose profonde. Il s'adresse à des individus à haut risque (traitement préemptif) ou fortement suspects (traitement empirique) d'avoir une candidose sévère, sans preuve bactériologique ou histologique ;
- le traitement curatif est le traitement d'une candidose documentée avec une preuve bactériologique ou histologique.<sup>[141]</sup>

#### **V.5.2.1.1 Traitement prophylactique.**

Il s'agit d'un traitement préventif appliqué à une population de patients sans prise en compte des risques individuels, dans le but de prévenir la survenue d'une infection.

Les modalités du traitement prophylactique antifongique et la définition des malades devant en bénéficier en postopératoire et en réanimation sont sujets à controverse.

« Eggiman et al.,<sup>[142]</sup> Pelz et al.,<sup>[143]</sup> et Garbino et al.<sup>[144]</sup> ont défini des populations à risque où la prophylaxie antifongique serait bénéfique. Mais leurs études ont souffert d'un effectif réduit et surtout n'ont pas prouvé de gain en termes de complications à long terme, de mortalité et de coût. Par ailleurs, leurs résultats ne concernent qu'une catégorie limitée des malades de réanimation.

Le retentissement écologique d'une prophylaxie antifongique généralisée peut sembler problématique vu le développement des infections à *Candida*-non *albicans* et l'augmentation de la proportion des souches résistantes au fluconazole. Pourtant, à ce jour, aucune étude traitant de la prophylaxie antifongique en réanimation n'a prouvé de retentissement en termes de résistances. Les tendances épidémiologiques observées proviennent surtout des services d'oncologie ou d'hématologie où la prophylaxie antifongique est systématique. » <sup>[141]</sup>

#### V.5.2.1.2 Traitement probabiliste.

Il s'agit d'un traitement appliqué à un patient suspect de présenter cliniquement une mycose invasive alors qu'il n'existe aucune confirmation microbiologique, histologique ou sérologique. <sup>[145]</sup> La difficulté du diagnostic et l'urgence du traitement font tout l'intérêt du traitement probabiliste. La précocité du traitement constitue un facteur pronostique très important. En effet, selon Nolla Salas et al., la probabilité de survie des malades candidémiques passe de 60 % si le traitement est précoce (inférieure à deux jours après l'épisode de candidémie) à 20 % s'il est retardé. <sup>[146]</sup>

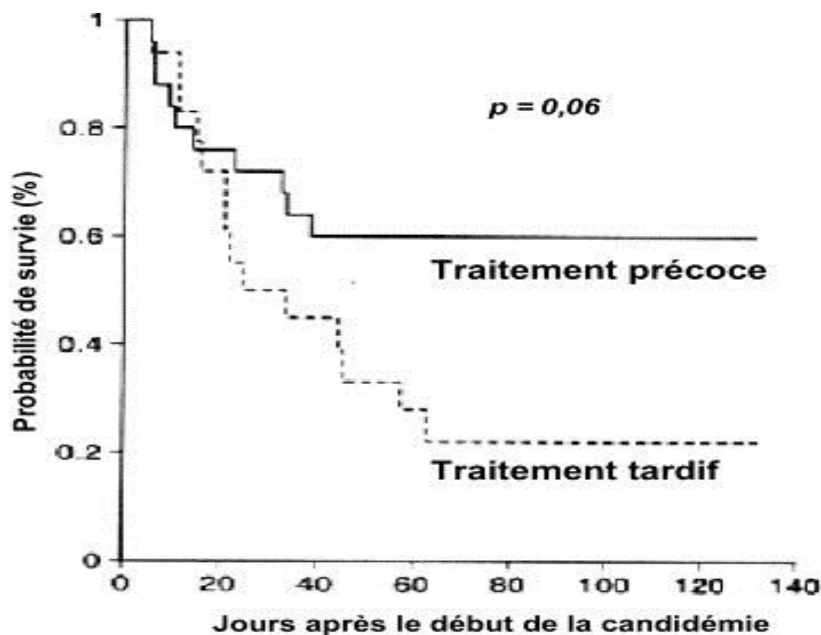


Figure 22. Corrélation entre la probabilité de survie et le délai du traitement antifongique (Retardé  $\geq 2$  j, Précoce  $\leq 2$  j) d'après <sup>[146]</sup>.

Le traitement probabiliste paraît indiqué chez les malades présentant des facteurs de risque d'infection fongique avec une forte colonisation. Il n'y a actuellement pas de consensus fort concernant ces facteurs de risque. Un « score de probabilité d'infection fongique », étayé par des études fiables aux effectifs suffisants gagnerait à être développé. En l'absence de ces données, l'appréciation de cette probabilité devra être faite au cas par cas par le médecin traitant en se fondant sur les facteurs proposés actuellement dans la littérature.

#### V.5.2.1.3 Traitement curatif.

Il s'agit d'un traitement instauré chez un patient 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.

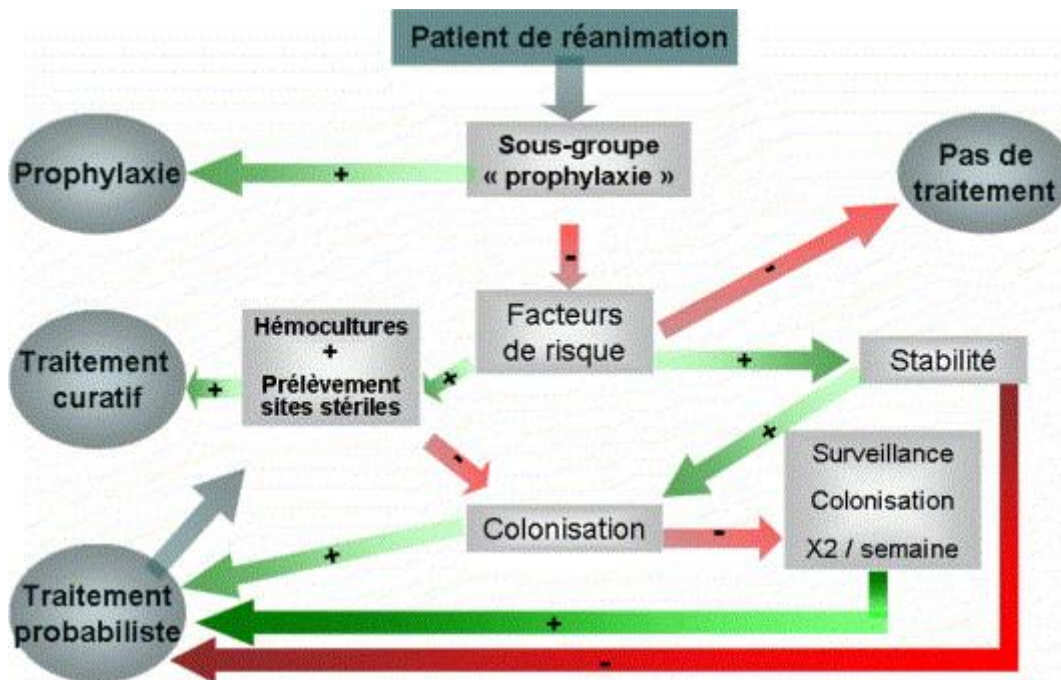


Figure 23 : Algorithme de prise en charge des patients en réanimation.<sup>[141]</sup>

### ***V.5.2.2 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.5.2.2.1 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.<sup>[147]</sup> Seulement, la tendance actuelle est à la généralisation de l'utilisation du fluconazole même chez le malade instable : en 2000, 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.<sup>[148]</sup> 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.<sup>[147]</sup> 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.<sup>[149-151]</sup> Dans notre étude, nous avons isolé l'espèce *C. glabrata* chez 3 patients sur les 4 cas de candidémie détectée positive à l'hémoculture, 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. L'application du document M27A du NCCLS en 1997<sup>[152]</sup> 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, [138] 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.5.2.2.2 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 [153] 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.5.2.3 Souche de candida isolé et spectre d'action des antifongiques***

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

La connaissance des espèces est hautement prédictive de la sensibilité présumée et peut être utilisée afin de guider la thérapeutique.

**Tableau VII :Sensibilité présumée des *Candida* spp. aux antifongiques (d'après [37]).**

Espèce de <i>Candida</i>	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Flucytosine	AmphotéricineB	Candines
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S (à I ?)
<i>C. glabrata</i>	S (dose dépendante) à R	S (dose dépendante) à R	S à I	S	S à I	S
<i>C. krusei</i>	R	S (dose dépendante) à R	S à I	I à R	S à I	S
<i>C. lusitanae</i>	S	S	S	S	S ou R	S

S= sensible, R= résistante, I= sensibilité intermédiaire

De façon plus importante que pour les autres maladies fongiques invasives, le traitement des candidoses systémiques peut être guidé par l'espèce impliquée. Dans les cas d'infections systémiques, *C. albicans* reste généralement sensible à tous les agents antifongiques majeurs. La résistance aux azolés (< 3 %) pour cette espèce est sporadiquement signalée chez des adultes dans un état clinique sévère et ayant une candidose invasive. [138, 154] 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.<sup>[155,156]</sup> Seules certaines souches de *Candida lusitaniae* et *C. guilliermondii* sont connues résistantes.<sup>[157, 158]</sup> *Glabrata* et *krusei* tendent à avoir des concentrations minimales inhibitrices supérieures à celles d'*albicans*.<sup>[159, 160]</sup>

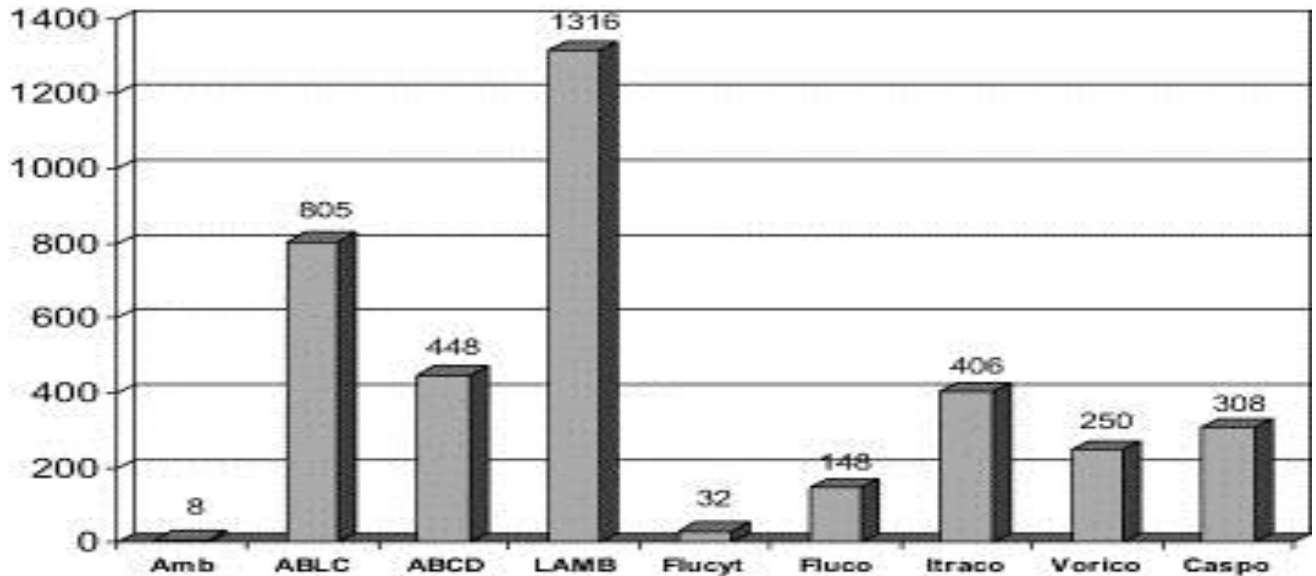
Le fluconazole a également un large spectre. Les espèces résistantes sont *C. krusei* et certaines souches de *C. glabrata*.<sup>[161-162]</sup>

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.<sup>[163]</sup>

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.<sup>[161]</sup> Le large spectre du voriconazole incluant *C. krusei* et *glabrata* est rapporté dans de nombreux travaux.<sup>[162]</sup>

#### V.5.2.4 Coût des antifongiques :

Le coût du traitement est un élément important dans la stratégie thérapeutique. Les coûts journaliers approximatifs sont représentés dans la figure qui suit



**Figure 24 : Coûts journaliers comparés des traitements antifongiques en Euro.**

Il ressort que l'amphotéricine B de loin reste le traitement le moins onéreux. Cela plaide en faveur de son utilisation malgré sa toxicité, dans la conférence de consensus française de 2004.<sup>[153]</sup>

Le coût du traitement par fluconazole est nettement plus élevé mais peut se justifier en vue du bénéfice attendu en termes d'innocuité.

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

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

## V.6 Stratégies préventives des candidoses invasives

### V.6.1 Mesures prophylactiques générales :

Malgré l'absence d'indicateurs permettant de mesurer leurs rôles dans la survenue des infections fongiques, il est établi que la bio contamination à l'hôpital constitue un risque majeur pour les patients fragilisés (Berche *et al.*, 1988), de même pour certains lieux où sont pratiqués des soins ou actes invasifs. En effet, les infections contractées en milieu hospitalier, appelées infections nosocomiales, constituent par leur gravité et leur fréquence un vrai problème de Santé Publique. Comme pour la prévention de toute infection nosocomiale, les recommandations reposent d'abord sur un respect rigoureux des prescriptions d'hygiène de base. La promotion de la désinfection des mains au moyen d'une solution hydro-alcoolique permet d'améliorer l'observance du personnel, pour lequel l'application stricte des règles d'hygiène exigeraient un lavage des mains dont la durée pourrait aller en réanimation jusqu'à deux tiers du temps de travail. <sup>[166]</sup>

Une amélioration soutenue de l'observance à l'hygiène manuelle a été associée à une réduction significative du taux des infections nosocomiales. <sup>[167]</sup>

### V.6.2 Prophylaxie :

Il n'y a pas d'argument en faveur de l'utilisation d'une chimioprophylaxie dans les services de réanimation. L'absence de données suffisantes et la faible incidence des candidoses systémiques et des candidémies ne permettent pas d'identifier les patients qui en bénéficieraient. Les patients hospitalisés dans le service de réanimation chirurgicale de l'Hôpital Ibn Sina ne sont d'ailleurs pas traités en chimioprophylaxie par triazolés. Chez des patients non neutropéniques séjournant en réanimation, quatre études dont 3 récentes, ont démontré l'effet favorable d'une prophylaxie par triazoles. Todd et collaborateurs ont montré que chez des patients polytraumatisés admis en réanimation, le fluconazole permettait de réduire l'incidence des infections fongiques de 14 % à 2 %. <sup>[167]</sup>

A Genève, dans une étude prospective en double-insu portant sur 220 patients ventilés mécaniquement pendant plus de 48 heures, randomisés à recevoir du fluconazole (100 mg.j-1 IV) ou un placebo, il a été montré qu'une colonisation par levures du genre *Candida* survenait

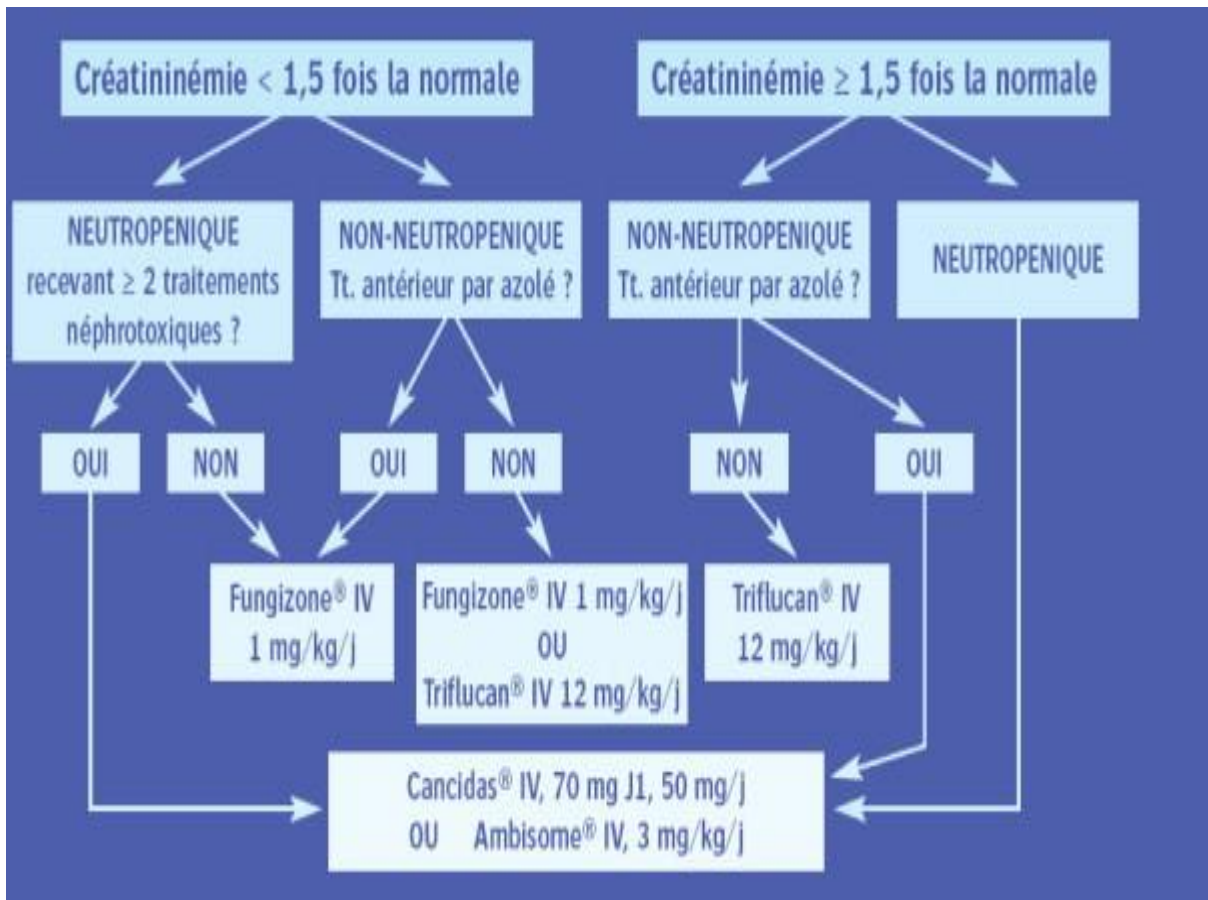
chez 78 % des patients du groupe placebo comparés à 53 % des patients du groupe fluconazole (P = 0,01). Dans cette étude, 8,7 % (9 sur 103) patients du groupe placebo ont développé une candidémie comparé à un 1 % (1 sur 101) patient du groupe fluconazole (P = 0,014).<sup>[168]</sup>

Dans un collectif de 249 patients séjournant plus de 3 jours en réanimation chirurgicale à Baltimore et chez lesquels la proportion d'insuffisance hépatiques aiguë était élevée, Pelz et coll. ont montré que par rapport à celle d'un placebo, l'administration de 400 mg de fluconazole par voie orale permettait de réduire l'incidence des candidoses invasives de 16 % à 9 % et que cette réduction était symptomatique si le délai d'apparition était pris en compte.<sup>[169]</sup>

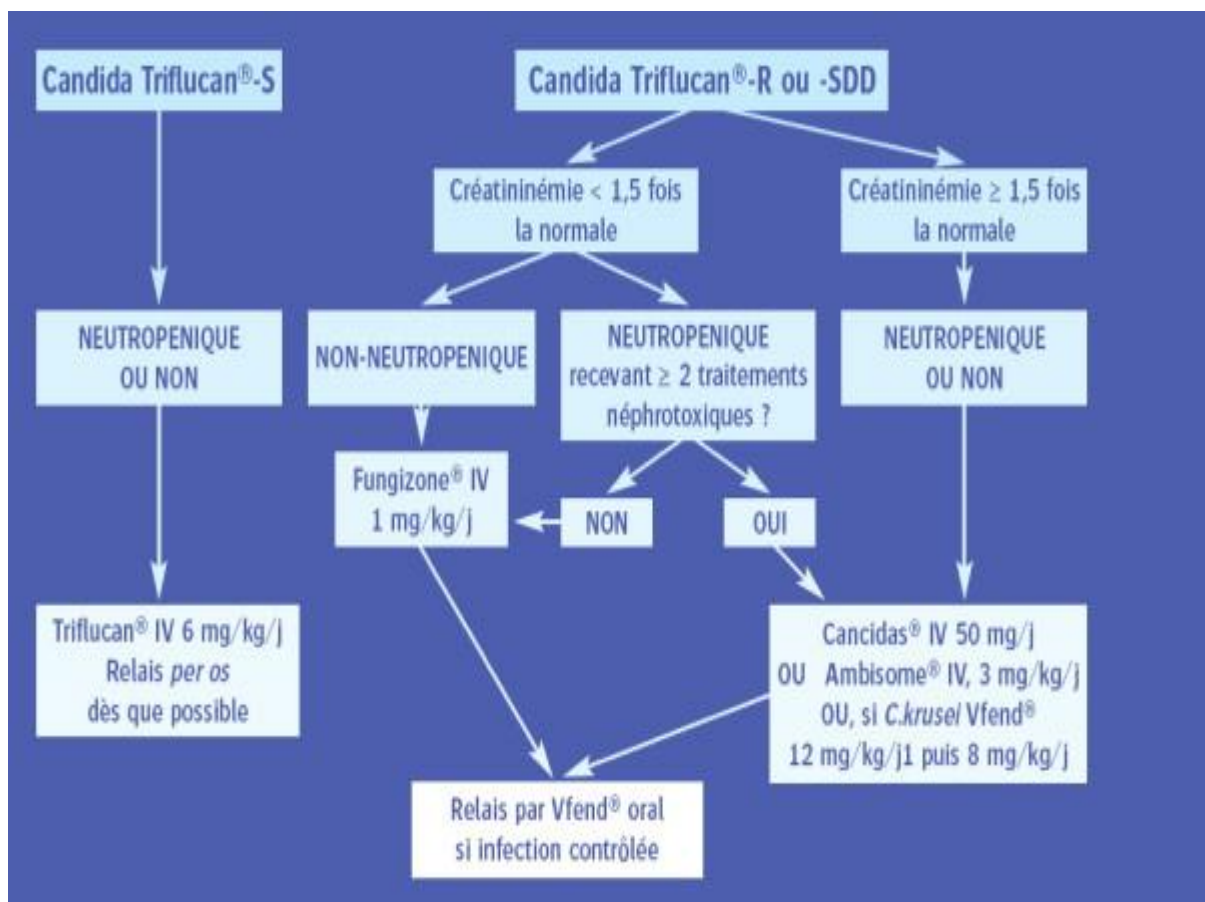
Bien que très efficace, la prophylaxie anti-fongique doit toutefois rester strictement limitée aux groupes de patients chez lesquels le risque de développement d'une candidose est élevé (> 10 %), et chez lesquels elle a été montrée efficace <sup>[170]</sup>. Cette stratégie est l'une des seules que nous pouvons appliquer en réanimation, de manière à tenter de limiter le développement et la dissémination de résistances aux agents antifongiques constatés dans de nombreux centres spécialisés dans la prise en charge des immunosupprimés. Les modalités du traitement prophylactique antifongique et la définition des malades devant en bénéficier en postopératoire et en réanimation sont encore sujets à controverse.

### **V.6.3 Recommandations thérapeutiques :**

La conférence de consensus de 2004 sur la prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte a édicté des recommandations pour limiter les candidoses invasives.<sup>[153]</sup> Le choix du traitement curatif dépend du genre et de l'espèce de la levure et se fait après isolement de la levure mais avant l'identification pour éviter le retard d'administration. Aussi, l'augmentation de l'incidence des *Candida sp.* de sensibilité diminuée ou résistants aux azolés, une neutropénie, une insuffisance rénale et les médicaments co-prescrits (néphrotoxicité, interactions) et surtout la localisation interviennent dans les choix.



**Figure 26 :Recommandations de la conférence de consensus française sur la prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte <sup>[171]</sup> : traitement après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce.**

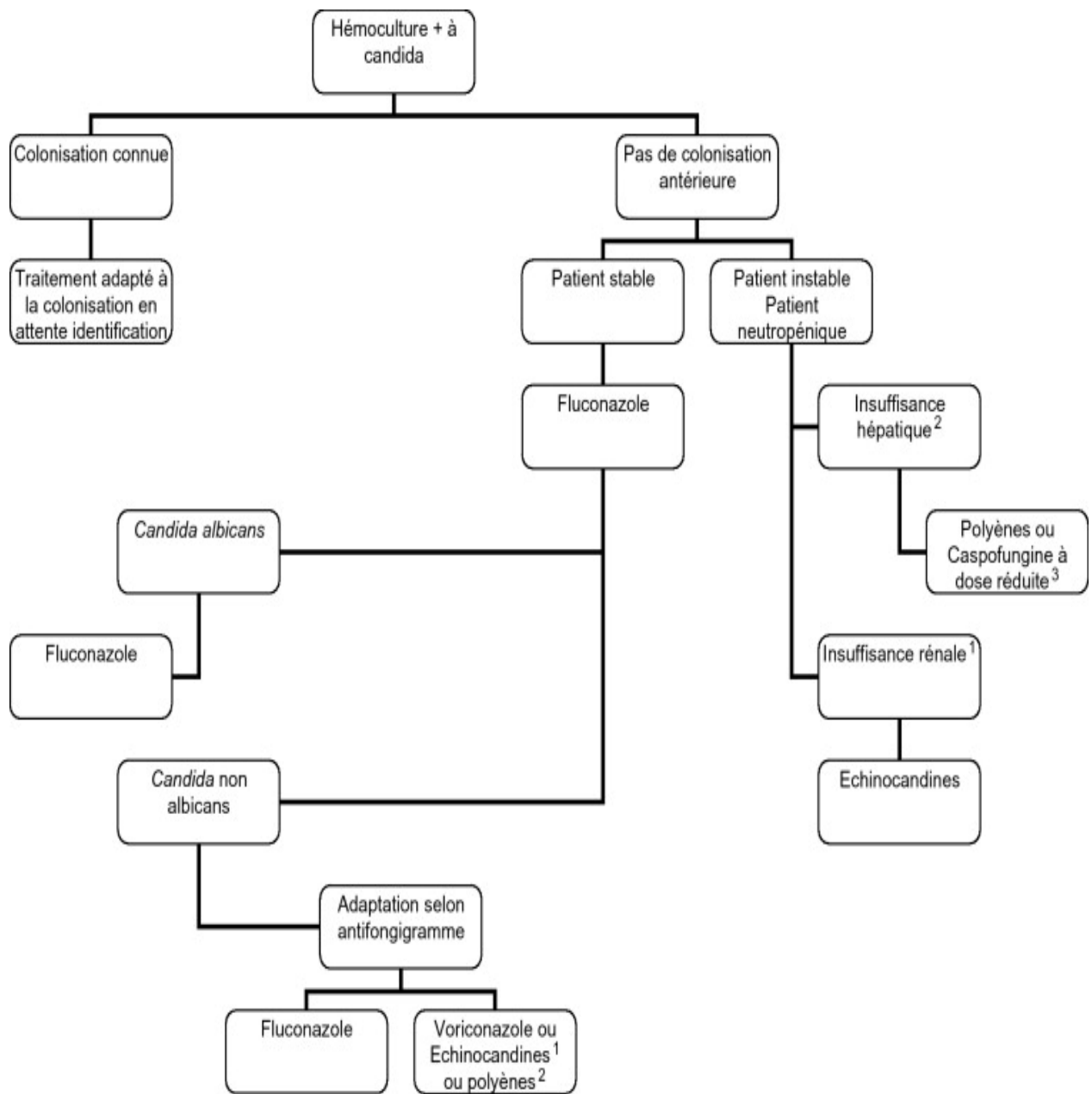


**Figure 25 : Recommandations de la conférence de consensus française sur la prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte <sup>[171]</sup> : traitement après identification de l'espèce de *Candida* sp.**

En ce qui concerne la localisation de la candidose systémique, le cas des candidémies a été traité durant la conférence et les recommandations sont celles qui suivent :

- Il n'y a pas d'argument pour une association d'antifongiques.
- La durée de 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 du cathéter intravasculaire est recommandé.

Plus récemment, l'IDSA a publié en 2009 des recommandations pour le traitement des candidémies,<sup>[130]</sup> plus récentes que les recommandations françaises. Pour les patients cliniquement stables qui n'ont pas été exposés de façon récente aux azolés, le fluconazole est le choix le plus approprié. Pour les patients cliniquement instables sans diagnostic d'espèce, la caspofungine est préférée. Quant aux formes lipidiques de l'amphotéricine B, elles sont recommandées à une posologie de 3 mg/kg par jour pour LAMB et 5 mg/kg par jour pour ABLC, en deuxième ligne. Les recommandations britanniques sont l'utilisation soit du fluconazole soit de l'amphotéricine B comme traitement standard des candidémies, même si l'amphotéricine B liposomale est reconnue comme étant une alternative habituelle.<sup>[172]</sup> L'actualisation 2007 des recommandations du conférence européenne sur les infections dans les leucémies (ECIL) a placé l'amphotéricine B liposomale en haute recommandation dans le traitement antifongique des patients atteints de leucémie, de même que la caspofungine quand l'espèce a été identifiée.<sup>[173]</sup> La durée de traitement de la candidémie doit être de deux semaines après la dernière hémoculture positive et la résolution des signes infectieux.



<sup>1</sup> Echinocandines à privilégier en cas d'insuffisance rénale.

<sup>2</sup> Polyènes à privilégier en cas d'insuffisance hépatique.

<sup>3</sup> Caspofungine à dose réduite en cas d'insuffisance hépato-cellulaire sévère.

**Figure 27 : Modèle de prise en charge des candidémies.** [134]

**Tableau VIII Recommandations américaines et françaises concernant le traitement des candidémies.** <sup>[134]</sup>

<b>Recommandations</b>	<b>Traitement de première intention</b>	<b>Durée de traitement</b>	<b>Commentaires</b>
<p>Recommandations américaines : Pappas 2009 (IDSA)</p>	<p>Non-neutropéniques            Fluconazole 800 mg (12 mg/kg) en dose de charge puis 400 mg/jour (6 mg/kg) ou echinocandine            Deuxième intention : LFAmb<sup>a</sup> 3–5 mg/kg/jour ou AmB-d 0.5–1 mg/kg/jour ou Voriconazole 400 mg (6 mg/kg) × 2 pour deux doses puis 200 mg (3 mg/kg) x 2/jour            Neutropéniques            LFAMB 3–5 mg/kg/jour ou echinocandine</p>	<p>14 jours après dernière hémoculture positive et résolution des signes et symptômes (+ régression de la neutropénie chez les neutropéniques)</p>	<p>Ablation de tous les catheters intravasculaires si possible            Ablation de tous les catheters intravasculaires controversée chez le neutropénique, origine digestive classique</p>
<p>Recommandations françaises : consensus SPILF 2004</p>	<p>Non-neutropéniques            Fungizone<sup>®</sup> IV 1 mg/kg/jour ou fluconazole IV 12 mg/kg/jour            Si traitement antérieur par azolés : Fungizone<sup>®</sup> IV 1 mg/kg/jour            Si insuffisance rénale<sup>b</sup> et traitement antérieur par azolés : Cancidas<sup>®</sup> IV 70 mg J1 puis 50 mg/j ou Ambisome<sup>®</sup> IV 3 mg/kg/j            Neutropéniques            Fungizone IV 1 mg/kg/jour            Si insuffisance rénale<sup>c</sup>: Cancidas<sup>®</sup> IV 70 mg J1 puis 50 mg/jour ou Ambisome<sup>®</sup> IV 3 mg/kg/jour</p>	<p>Durée de deux semaines après la dernière hémoculture positive et la disparition des symptômes ou au moins sept jours après la correction de la neutropénie</p>	<p>Pas d'arguments pour une association dans cette indication            Retrait du catheter intravasculaire recommandé</p>

## **VI- Conclusion**

Notre étude s'est déroulée sur une période de 6 mois dans les services de réanimation chirurgicale du CHU Rabat. Nous avons pu calculer l'incidence des candidémies dans le service de réanimation chirurgicale HIS 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 résistant à l'antibiothérapie pendant plus de trois jours. En ce qui concerne le service de réanimation chirurgicale de HMIMV le nombre réduit des patients admis durant cette période ne nous a pas permis de calculer l'incidence. L'incidence retrouvée au niveau du service de réanimation chirurgicale HIS a donc été de 2,88 candidémies par patient-jour . Elle est trois fois supérieure à celle observée aux Etats unis et en Europe. D'autre part notre deuxième objectif qui était l'analyse descriptive de la distribution d'espèces de *Candida* au niveau du service n'a pas pu être atteint à cause du faible nombre de cas de candidémies recensés. Cependant *Candida Glabra* a été l'espèce majoritairement isolée ce qui la place devant *Candida Albicans* en terme de fréquence dans notre étude. Les facteurs de risque ont été étudiés chez les patients inclus et le groupe des patients candidémie-positifs a été comparé à celui des non-candidémies-positifs. Notre troisième objectif a été atteint avec pour principaux facteurs de risque incriminés la pancréatite et la ventilation mécanique où nous avons pu montrer un lien statistique entre la présence de candidémie chez les patients inclus et la présence de l'un de ces deux facteurs de risque. Lors de notre étude, nous avons rencontré quelques problèmes d'interprétation de nos résultats dûs au faible effectif des patients inclus : les test statistiques n'ont pas révélé de liaison entre plusieurs facteurs de risques de candidémies et la présence de candidémie à l'hémoculture. L'étude plus généralisée, se déroulant dans plusieurs centres de réanimation du CHU Ibn Sina, pourra démontrer la liaison entre d'autres facteurs de risque de survenue de candidémie et la présence de candidémie chez les patients, notamment l'antibiothérapie générale qui dans la littérature internationale est responsable du changement de la distribution des espèces de *Candida* et de leur fréquence en Europe et aux Etats unis. Les recommandations thérapeutiques ne préconisent pas l'antibiothérapie prophylactique pour les patients de réanimation, les patients inclus du service de réanimation chirurgicale n'ont donc pas été préalablement traités. Mais face à l'incidence plutôt inquiétante des candidémies dans ce service, des mesures devraient être prises afin d'éviter l'infection des patients

hospitalisés. Notre étude a pu mettre en évidence une réelle liaison entre la surinfection d'une pancréatite et l'apparition d'une candidémie. Nous recommandons un suivi clinique des patients hospitalisés atteints de pancréatite aigue. Ces patients devraient être traités dès que leur durée d'hospitalisation dépasse une semaine parce que la pathogénicité des levures isolées à partir des foyers de pancréatite aigue a été prouvée [180]. La présence de *Candida* dans la nécrose pancréatique infectée est associée à une mortalité augmentée notamment quand elle est combinée avec une antibiothérapie générale qui favorise le développement d'infection candidosique. Pour ce qui est des traitements prophylactique et curatif, les résultats de l'enquête réalisée sur les 6 centres de réanimation du CHU Ibn Sina pourront donner une idée sur les espèces de *Candida* les plus fréquemment incriminées et leur résistance aux antifongiques standards. Ces résultats pourront aider les cliniciens à rédiger des lignes de conduite directrices appropriées sur la prévention et le traitement de ces infections en fonction du profil de résistance des espèces et de leur fréquence.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Edmond M.B., Wallace S.E., Mc Clish D.K. et Al. Nosocomial Bloodstream Infections In United States Hospitals: A Three-Year Analysis. *Clin Infect Dis* **1999**; **29**: 239–244.
- [2] 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.
- [3] Morgan J, Global trends in candidemia: review of reports from 1995-2005. *Curr Infect Dis Rep* **2005** ; **7** : 429-439.
- [4] Colombo A.L., Nucci M., Park B.J., et Al. Epidemiology of candidemia in brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical center. *J Clin Microbiol* **2006** ; **44** : 2816-2823.
- [5] Spellberg B.J., Filler S.G. And Edwards J.E. Current treatment strategies for disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2006; **42** : 244–251.
- [6] Beck-Sague C. , Jarvis W R. 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** (5): 1247-1251.
- [7] Jorge Garbino ,M.D Lenka K., Pittet et Al. Evolution des candidémies sur 12 ans chez le patients hospitalisés en centre de soins spécialisés. *Revue Médecine* **6**, **2002**.
- [8] Blumberg H. M., Jarvis W R., Soucie J .M., et Al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the nems prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* **2001**; **33**(2): 177-186.
- [9] Eggiman P., Gabrino J., et Al. Epidémiology of candida species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* **2003**; (**12**) : 685-702.
- [10] 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.
- [11] Grillot R., Lortholory O. « Nosologie : du laboratoire au malade » In Les Candidoses Systémiques. Jidif. Paris : *Optimed Ed* **2003**, : 41-68.

- [12] Alberti C., Brun-Buisson C., Burchadi H., et Al. Epidemiology of sepsis and infection in icu patients from an international multicentre cohort study, *Intensive Care Med* **2002**; 28 : 108-121.
- [13] 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.
- [14] Horn D.L., Neofytos D. , Anaissie E.J et Al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* **2009**; 48 :1695–1703.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Fotedar R., Al Hedaithy. Candida dubliniensis at a university hospital in saudi arabia. *J. Clin. Microbiol.* **2003**; 41 (5): 1907–1911.
- [19] Tortorano A. M., Peman J., et Al. Epidémiology of candidaemia in europe : results of 28 months european confédération of medical mycology (ecmm) hospital-bases surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2004**; 23(4): 317-322.
- [20] Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M. et Al. Nosocomial bloodstream infections in us hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* **2004**, 39 : 309-317.
- [21] Boo T.W., O'reilly B., O'leary J., et Al. Candidaemia in an irish tertiary referral hospital: epidemiology and prognostic factors. *Mycoses* **2005** ; 48 : 251-259.
- [22] Diekema D.J., Messer S.A., Brueggemann A.B., et Al. Epidemiology of candidemia: 3-year results from the emerging infections and the epidemiology of iowa organisms study. *J Clin Microbiol* **2002**; 40 : 1298-1302.
- [23] Marchetti O., Bille J., Fluckiger U., et Al. Epidemiology of candidemia in swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis* **2004**; 38 : 311-320.

- [24] Pfaller M.A., Diekema D.J., Jones R.N., et Al. Trends in antifungal susceptibility of candida spp. Isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: sentry antimicrobial surveillance program, 1997 to 2000. *J Clin Microbiol* **2002** ; 40 : 852-856.
- [25] Richet H., Roux P., Des Champs C., et Al. Candidemia in french hospitals: incidence rates and characteristics. *Clin Microbiol Infect* **2002**, 8 : 405-412.
- [26] Tortorano A.M., Biraghi E., Astolfi A., et Al. European confederation of medical mycology (ecmm) prospective survey of candidaemia: report from one italian region. *J Hosp Infect* **2002** ; 51 : 297-304.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] Chen S., Slavin M., Nguyen Q., et Al. Active surveillance for candidemia. Australia *Emerg Infect Dis* **2006** ; 12 : 1508-1516.
- [30] Taieb F., Mechai F., Lefort A. et Al. *La Revue De Médecine Interne* **2011**, :173-180.
- [31] Rangel-Frausto M.S., Wiblin T., Blumberg H.M., et Al. National epidemiology of mycoses survey : variations in rates of bloodstream infections due to candida species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* **1999** ; 29 : 253-258.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Eggiman P, Pittet D, Candidoses du sujet non neutropénique: de la colonisation a l'infection. *Ann Fr Anesth Réanim* **2001** ; 20 : 382-388.
- [36] Poulain D. Physiopathologie des candidoses systémiques , annales de l'institut Pasteur/ actualités, Paris : Elsevier **2003** : 105-124.

- [37] Bendel Cm, Hess Dj, Garni Rm Et Al. Comparative virulence of candida albicans yeast and filamentous forms in orally and intravenously inoculated mice. *Crit Care Med* **2003**; 31(2) :501-7.
- [38] Hoyer L.L. , Clevenger J, Hecht Je, et Al Detection of als proteins on the cell wall of candida albicans in murine tissues. *Infect Immun* **1999**; 67 :4251–4255.
- [39] Bjorg M., Zepelin V, Meter I.et Al. Hiv-protease inhibitors reduce cell adherence of candida albicans strains by inhibition of yeast secreted aspartic proteases. *J Invest Dermatol* **1999**; 113 :747–751.
- [40] Bjorg M., Zepelin V M. Borg et Al. Expression of extracellular acid proteinase by proteolytic candida spp during experimental infection of oral mucosa. *Infect Immun* **1988**; 56 :626–631.
- [41] Hube B. Candida albicans secreted aspartyl proteinases. *Curr Top Med Mycol* **1996**; 7 :55–69.
- [42] Kaminishi H. , Miyaguchi H. And Tamaki T. Degradation of humoral host defense by candida albicans proteinase. *Infect Immun* **1995** ; 63: 984–988.
- [43] Millon L,Piarrouxa R. , Monodb et Al. Physiopathologie de la candidose oropharyngée au cours de l’infection par le vih physiopathology of oropharyngeal candidosis in hiv-infected patients. *Médecine et maladies infectieuses* **2002**; 32: 696-703.
- [44] Soll D.R. The emerging molecular biology of switching in candida albicans. *Asm News* **1996**, 62: 415–420.
- [45] Lo H.J. , Kholer J.R. , Didomenico B.et Al . Non filamentous candida albicans mutants are avirulent. *Cell* **90** **1997**; 939–945.
- [46] 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.
- [47] Bouchara J.P. , Tronchin G., Annaix V.et Al. Laminin receptors on candida albicans germ tubes. *Infect Immun* **1990**; 58: 48–54.
- [48] Odds F.C. pathogenesis of candida infections. *J Am Acad Dermatol* **1994**, 31 Suppl. 2
- [49] Hazen Kc, Howell Sa. Candida, Cryptococcus and other yeasts of medical importance. *Manual Of Clinical Microbiology* **2007**: 1762-1788
- [50] Pourriat J.L., Martin C. Principes de réanimation chirurgicale. *Edition Arnette* **2005** : 1169.

- [51] Chabasse D. Intérêt de la numérations 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.
- [52] Wey S. B., Mori M., Pfaller M A. et Al. Risk factors for hospital-acquired candidemia: a matched case-control study. *Arch Intern Med* **1989**; 149: 2349-2353.
- [53] Lavigne J.P., Sotto A. Candiduria, *Prog. Urol.***2005**; 15 : 213–216.
- [54] 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.
- [55] 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.
- [56] Spencer R.C. Predominant pathogens found in the european prevalence of infection in intensive care study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **1996** ; :281–285.
- [57] 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.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] Kauffman C.A., Vazquez J.A., Sobel J.D., et Al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. *Clin. Infect. Dis* **2000**; 30 14–18.
- [62] Voss A., Meis J.F. And Hoogkamp-Korstanje J.A. Fluconazole in the management of fungal urinary tract infections. *Infection* **1994**; 22: 247–251.
- [63] 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.
- [64] 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.

[65] 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.

[66] Voss A., Verweij P. Epidémiologie tendances actuelles des infections systémiques a *candida*. *Les Candidoses Systémiques* **2001** : 11-28

[67] 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.

[68] Eggimann P., Garbino J., Pittet D. Management of *candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* **2003** ; 3 : 772-785.

[69] Timsit Jf, Md. Utilisation des scores de gravité et des scores de défaillance viscérale, réanimation médicale et infectieuse .Hôpital Bichat. Paris, *S.D.*

[70] 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.

[71] 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.

[72] Eggimann P., Pittet D., And Montravers D. Prophylaxie des candidoses en reanimation, in: infections fongiques: resistances et nouvelles modalités thérapeutiques. *Jidif, Paris: Optimed Ed* **2003** : 77-108.

[73] Gauzit R. Epidémiologie et facteurs de risque des candidoses systémiques en réanimation. *Ann Fr Anesth Reanim* **2001** ; 20 : 394-399.

[74] Talarmin J P, Boutoille D, Tattevin P et Al. Epidémiologie des candidémies : etude observationnelle prospective d'un an dans l'ouest de la France. *Médecine Et Maladies Infectieuses* **2009** . : 877-885.

[75] **Lelarge P., Mariot J.** Candidoses systémiques . *Annales Françaises d'anesthésie Et De Réanimation* **1992** ; 11( 5) : 558-565.

[76] Bille J .Le diagnostic des infections fongiques invasives . *Revue Médicale Suisse* **2005** ; 15.

- [77] Anane S, Khalfallah F. Diagnostic biologique des candidoses systémiques : difficultés et perspectives. *Pathologie biologique* **2007** ; 55 : 262-272.
- [78] 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.
- [79] Chabasse D., Guiguen C.P. And Contet-Audonneau N. *Mycologie Médicale Masson Paris* **1999**.
- [80] Poulain D., Feuilhade De Chauvin M. Candidoses et levures diverses. *Encycl Med Chir (Paris- France) Maladies Infectieuses* **1995**.
- [81] 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.
- [82] Mc Donald L.C., Weinstein M.P., Fune J., et Al. Controlled comparison of bact/alert fan aerobic medium and bactec fungal blood culture medium for detection of fungemia. *J. Clin. Microbiol.* **2001** 39 (2): 622–624.
- [83] Mirret S., Reller B.R., Petti C.A Et Al. Controlled clinical comparison of bact/alert standard aerobic medium with bactec standard aerobic medium for culturing blood. *J. Clin. Microbiol.* **2003**; : 2391–2394.
- [84] Lynn L.H., Ben Jamin J.G., Clinton K.M. et Al. Direct Comparison Of The Bactec 9240 And Bact/Alert 3d Automated Blood Culture Systems For Candida Growth Detection. *J. Clin. Microbiol.* **2004**; 42 (1) 115–118.
- [85] Meyer M.H., Letscher Bru V., Jaulhac B. et Al. Comparison of mycosis ic/f and plus aerobic/f media for diagnosis of fungemia by the bactec 9240 system. *J. Clin. Microbiol.* **2004**, 42 (2) : 773–777.
- [86] Hanna S., A. Blancard, J.C. De La Roziere J. et Al. Diagnostic des candidémies par pcr nichée et comparaison avec les hémocultures. *J Mycol Med* **2003** ; 13 :61–66.
- [87] Collier L., Balows A., Sussman M. *Medical Mycology* **1998**, 9ème Édition.
- [88] Arendorf T. M., And Walker D. M. The prevalence and intra-oral distribution of candida albicans in man, *Arch. Oral Biol* **1980**; 25.
- [89] 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): 2246-2254.

- [90] 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.
- [91] Von Eiff M., Zuhlsdorf M., Roos N. Pulmonary fungal infections in patients with hematological malignancies, *Ann Hematol* **1995**; 70 : 135-141.
- [92] Bodey G.P. Candidiasis in cancer patients. *Am J M* **1984** ; 77 : 13-19.
- [93] Santos J., Palacios R, Esteve A. Et Al. Fungemia in patients with hiv infection. *An Med Interna* **1998** ; 15 : 523-527.
- [94] 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.
- [95] Schonebeck J. Asymptomatic candiduria. Prognosis, complications and some clinical considerations. *Scand J Urol Nephrol* **1972**; 6: 136-146.
- [96] 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.
- [97] Goldberg P.K., Kozinn P.J., Wise G.J, Et Al. Incidence and significance of candiduria. *Jama* **1979**; 241: 582-584.
- [98] 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.
- [99] Willinger B., Manafi M. Evaluation of chromagar candida for rapid screening of clinical specimens for candida species. *Mycoses* **1999**; 42 : 61-65.
- [100] Mallie M. Surveillance des traitements antifongiques: les antifongigrammes et les dosages d'antifongiques sont-ils utiles? 11<sup>ème</sup> Journée Nationale d'infectiologie, Montpellier, **2010**.
- [101] Richardson M.D. And Kokko M.H. New perspectives in the diagnosis of systemic fungal infections. *Ann. Med.***1999**; 31 : 327–333.
- [102] Mitsutake K., Miyazaki T., Tashiro Et Al. Enolase antigen, mannan antigen, cand-tec antigen and  $\beta$ -glucan in patients with candidemia. *J. Clin. Microbiol* **1996** : 1918–1921.
- [103] Yeo S.F. And Wong B. Current status of non-culture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin. Microbiol.* **2002**; 15 (3): 465–484.

- [104] 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.
- [105] Pelloux H., Lebeau B. And Grillot R. Diagnostic biologique d'une candidose profonde. *Techniques Et Biologie* **1995** ; 4 : 86–91.
- [106] Poulain D. Physiopathologie et diagnostic des candidoses systémiques. *La Lettre De l'infectiologue* **2000** 15 (5) : 182–190.
- [107] Takesue Y., Kakehashi M., Ohge H Et Al. Combined assessment of  $\beta$ -(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.
- [108] Sigmundsdottir G., Christensson B., Bjorklund L.J. et Al. Urine d-arabinitol/1-arabinitol ratio in diagnosis of invasive candidiasis in newborn infants. *J. Clin. Microbiol* **2000**; 8: 3039–3042.
- [109] 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.
- [110] Kondori N., Edebo L. And Mattsy-Baltzer I. Circulating  $\beta$ -(1-3)-d-glucan and immunoglobulin g subclass antibodies to candida albicans cell wall antigens in patients with systemic candidiasis. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* **2004**; 11 (2): 344–350.
- [111] Odabazi Z., Mattiuzzi G., Estey E., et Al. B-d-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff, development and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin. Infect. Dis.* **2004**, 39 (2) : 199–205.
- [112] Sendid B, Tabouret M, Poirot J L, et Al. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating candida albicans mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* **1999**; 37 (5): 1520-1517.
- [113] Rimek D., Singh J., Kappe R. Cross-reactivity of the platelia *candida* antigen detection enzyme immunoassay with fungal antigen extracts. *J Clin Microbiol.* **2003** J; 41(7): 3395–3398.
- [114] Willinger B. Laboratory diagnosis and therapy of invasive fungal infections. *Curr Drug Targets* **2006** ; 7: 513–522.

- [115] Walsh T.J., Hathorn J.W., Sobel J.D., et Al. Detection of circulating candida enolase by immunoassay in patients with cancer and invasive candidiasis. *N. Engl. J. Med.* **1991** 324 (15): 1026–1031.
- [116] Bretagne S. Diagnosis des infections fongiques profondes, recherche d'antigènes et d'anticorps, détection d'adn, définitions et avancées récentes. *Les Mycoses* **2003** :13-31.
- [117] Ahmad S., Khan Z., Mustafa A.S. et Al. Seminested pcr for diagnosis of candidemia: comparison with culture, antigen detection, and biochemical methods for species identification. *J. Clin. Microbiol.* **2002** ; 40 (7): 2483–2489.
- [118] Maaroufi Y., Ahariz N., Husson M. et Al. Comparison of different methods of isolation of dna of commonly encountered candida species and its quantitation by using a real time pcr based assay. *J. Clin. Microbiol.* **2004** ; 42 (7): 3159–3163.
- [119] Fujita S.I., Lasker B.A., Lott T.J. et Al. Microtitration plate enzyme immunoassay to detect pcr amplified dna from candida species in blood. *J. Clin. Microbiol.* **1995**; 33 (4): 962–967.
- [120] Imhof A., Schaer C., Schoedon G, Et Al. Rapid detection of pathogenic fungi from clinical specimens using light cycler real time fluorescence pcr. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2003** ; 22 : 558–560.
- [121] Cheryl M.E., Timothy J.L., Errol R. et Al. Rapid identification of candida species with species specific dna probes. *J. Clin. Microbiol.* **1998** 36 (11) :3260–3265.
- [122] Ascioğlu 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.
- [123] 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.
- [124] [Accoceberry I., Noel T. Antifongiques : cibles cellulaires et mécanismes de résistance. *Thérapie* **2006** ; 3.
- [125] Willinger B. Laboratory diagnosis and therapy of invasive fungal infections. *Curr Drug Targets* **2006**; 7: 513–522.
- [126] 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.

- [127] 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.
- [128] Lanternier F. and Lortholary O. Liposomal amphotericin b: what is its role in 2008?, *Clin Microbiol Infect* **2008**; 14 (Suppl. 4): 71–83.
- [129] 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.
- [130] 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.
- [131] Johnson L.B. and Kauffman C.A. 48, Voriconazole: a new triazole antifungal agent, *Clin Infect Dis* **2003**; 36: 630–637.
- [132] 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.
- [133] 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.
- [134] Taieb F., Mechai F., Lefort A. et Al. *La revue de médecine interne* **2011** ; 32 : 173-180.
- [135] 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.
- [136] Lanternier F., Lortholary O. Anidulafungine : une nouvelle option thérapeutique . *Médecine Et Maladies Infectieuses* **2010** ; 40 : 440-448.
- [137] Willinger B. Laboratory diagnosis and therapy of invasive fungal infections. *Curr Drug Targets* **2006**; 7: 513–522.
- [138] 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.

- [139] 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.
- [140] Ascoglu S., Rex J., 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.
- [141] Kettani A., Belkhadir Z.H, Mosadik A. et Al. Traitement antifongique des candidoses systémiques en réanimation. *Journal de mycologie médicale* **2006** ; 16(1) : 16-25.
- [142] Eggimann P, Francioli P. and Bille J. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit. Care Med.* **1999** ; 27 :1066–1072.
- [143] Pelz R.K., Hendrik C.W. and Swoboda S.M.L. Double blind placebo controlled trial of fluconazole to prevent candida infections in critically ill surgical patients. *Ann. Surg.* **2001**; 233: 542–548.
- [144] Garbino J., Lew D.P. and Romand J.A. Prevention of severe candida infections in non-neutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomised, double blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med.* **2002**; 28, :1708–1717.
- [145] Azoulay E, Schelemmer B. Faut il proposer une prophylaxie antifongique aux patients non neutropéniques de reanimation ? Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. *Conférence de consensus sfar, spilf et srlf* ( 13 Mai **2004** : Institut Pasteur Paris)
- [146] Nolla-Salas J., Sitges-Serra A., Leon-Gil C. et Al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Intensive Care Med.* **1997**; 23 :23–30.
- [147] 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.
- [148] 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.
- [149] Maenza J.R., Merz W.G., Romagnoli M.J. et Al. Gallant, infection due to fluconazole resistant candida in patients with aids: prevalence and microbiology. *Clin. Infect. Dis.* **1997**; 24: 28–34.

- [150] Laguna F., Rodriguez-Tudela J.L. and Martinez-Suarez J.V. patterns of fluconazole susceptibility in isolates from human immunodeficiency virus-infected patients with oropharyngeal candidiasis due to candida albicans. *Clin. Infect. Dis.* **1997** ; 24 : 124–130.
- [151] 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.
- [152] National Committee For Clinical Laboratory Standards. Reference Method For Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing Of Yeasts, Approved Standard Document M 27 A. Wayne Pa. National Committee For Clinical Laboratory Standards **1997**.
- [153] 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 : 142–146.
- [154] 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.
- [155] Sanglard D., Odds F.C. Resistance of candida species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect. Dis.* **2002** ; 2 : 73–85.
- [156] Canuto M.M., Rodero F.G. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *Lancet Infect. Dis.* **2002** ; 2 : 550–563.
- [157] Verduyun F.M. And Meis J.F.G.M. Nosocomial fungal infections: candidemia, Diagn. Microbiol. *Infect. Dis.* **1999** ; 34 : 213–220.
- [158] 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.
- [159] Collins B., Clancy C.J. And Nguyen M.H. Antifungal resistance in non-albicans Candida species. *Drug Resist Updates* **1999**; 2 : 9–14.
- [160] Ellis D. Amphotericin b: spectrum and resistance. *J. Antimicrob. Chemother* **2002**; 49 (Suppl A): 7–10.
- [161] 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.
- [162] 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.

- [163] Polak A., J.F. Ryley. Editor, mode of action studies. *Springer-Verlag* **1990** :153–182.
- [164] Mora-Duarte J., Betts R., Rotstein C., et Al. Comparison of caspofungin and amphotericin b for invasive candidiasis. *New Engl. J. Med.* **2002** ; 347: 2020–2029.
- [165] Drago M., Scaltrito M.M., Morace G. In vitro activity of voriconazole and other antifungal agents against clinical isolates of candida glabrata and candida krusei. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2004** ; 23: 619–624.
- [166] Pittet D., Mourouga P., Pernerger T.V. Members of the infection control program compliance with handwashing in a teaching hospital. *Ann Intern M* **1999** ; 130 : 126-130.
- [167] Walsh T.J., Finberg R.W., Arndt C., et Al. Liposomal amphotericin b for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *National Institute Of Allergy And Infectious Diseases Mycoses Study Group Nejm* **1999** ; 340 : 764-771.
- [168] Caillot D., Chavanet P., Casanovas 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 : 722-725.
- [169] Utz J.P. Flucytosine. *Nejm* **1972** ; 286 : 777-778.
- [170] Anaissie E.J., Darouiche R.O., Abi-Said K. et Al. Management of invasive candidal infections : results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin b and review of the literature. *Clin Infect Dis* **1996** ; 23 : 964-997.
- [171] Conférence de consensus commune. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. *Ann Fr Anesth Reanim* **2004**:1-118.
- [172] Denning D.W., Kibbler C.C. and Barnes R.A. British society for medical mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis* **2003** 3: 230–240.
- [173] Annon. Ecil guidelines for antifungal therapy in leukemia patients. *Eur J Cancer* **2008** 44 : 2112–2117.
- [174] 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.
- [175] Chen S, Slavin M, Nguyen Q, et Al. Active surveillance for candidemia australia. *Emerg Infect Dis* **2006** ; 12 : 1508-1516.

[176] BEGER HG et al. Bacterial contamination of pancreatic necrosis. A prospective clinical study. *Gastroenterology* **1986**; 91 : 433-438.

[177] BITTNER R et Al. Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis. Different local septic complications in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* **1987**; 32 : 1082-1087.

[178] BUCHLER MW et Al. Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* **2000**; 232 : 619-626.

[179] FARKAS G et al. – Surgical strategy and management of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* **1996**; 83 : 930-933.

[180] ALOIA T et al. Candida in pancreatic infection: a clinical experience. *Am Surg* **1994**; 60 : 793-796.

## RESUME

**Titre:** Incidence des candidémies dans les services de réanimation chirurgicale du CHU de Rabat de septembre 2010 à February 2011.

**Auteur:** ABDELLATIFI Rim Faten

**Mots clés :** incidence- candidémie- facteurs de risque-réanimation chirurgicale

**Introduction :** L'objectif de notre travail a été d'évaluer l'incidence des candidémies dans deux services de réanimation chirurgicale du CHU Ibn Sina de Rabat et de faire l'analyse descriptive de la distribution d'espèces et des groupes à haut risque dans ces services.

**Matériel et Méthodes :** Nous rapportons les résultats d'une étude prospective de 6 mois ayant inclus 23 patients. Les hémocultures des patients hospitalisés ont été collectées selon le critère d'inclusion : fièvre résistant à l'antibiothérapie pendant 3 jours. L'identification des souches de *Candida* a été faite sur milieu d'isolement Candiselect 4®. Nous avons utilisé le test exact de Fisher du logiciel SPSS 13.0 pour mettre en évidence le lien statistique entre les facteurs de risque et la survenue de la candidémie.

**Résultats :** Le sexe ratio (H/F) est de 0,91. L'âge moyen des patients est de 50,2 ans . Le taux d'attaque est 13,6 épisodes de candidémie / 1000 admissions. La densité d'incidence est 2,86 pour 1000 patient-jours avec une mortalité des patients atteints de 100%. Les facteurs de risque incriminés dans notre étude sont la pancréatite avec  $p= 0,014$  et la ventilation mécanique avec  $p= 0,033$ .

**Discussion :** L'incidence des candidémies est trois fois supérieure à celle observée aux Etats Unis. *Candida glabrata* espèce majoritairement isolée chez les patients inclus est fréquemment responsable d'infection par translocation digestive. Les patients atteints de pancréatite aigue ont une durée d'hospitalisation qui dépasse une semaine favorisant l'épisode de nécrose-infection à *Candida* de la pancréatite.

**Conclusion :** Nécessité d'une prise en charge préventive des patients atteints d'une pancréatite aigue et séjournant plus d'une semaine en réanimation.

## SUMMARY

**Title:** Incidence of candidemia in surgical intensive care units of teaching hospital of Rabat since September 2010 to February 2011.

**Author:** ABDELLATIFI Rim Fatem

**Keywords:** Incidence-Candidemia- Risk factors-surgical intensive care unit

**Introduction :** The aim of our study was to evaluate incidence of candidemia in two surgical intensive care units of teaching hospital Ibn Sina Rabat and to describe the distribution of species and groups at high risk.

**Materials and Methods:** we have the results of a prospective study of 6 months included 23 patients. Blood cultures were collected from hospitalized patients in both services. Inclusion criterion of patients was fever resistant to antibiotics for three days. We used Fisher's exact test of SPSS 13.0 to highlight the statistical link between the risk factors and the occurrence of candidemia.

**Results :** Sex ratio (M / F) is 0.91. The mean age of patients was 50.2 years. The attack rate is 13.6 episodes of candidemia per 1000 admissions. The incidence density is 2.86 per 1,000 patient-days with a mortality of patient with 100%. The main risk factors were the invasive procedure: urinary catheters and mechanical ventilation and antibiotherapy. Risk factors implicated in our study were pancreatitis with  $p = 0.014$  and mechanical ventilation with  $p = 0.033$ .

**Discussion:** The incidence of candidemia is three times higher than that observed in the United States. *Candida Glabrata* species mostly isolated from patients included is commonly responsible in infection by digestive tract translocation. Patients with acute pancreatitis have a duration of hospitalization beyond one week which promotes the episode of necrotic infection by *Candida* in pancreatitis.

**Conclusion :** Necessity of preventative care of patients with acute pancreatitis and staying more than a week in intensive care.

## ملخص

**العنوان.** أثر تعفن الدم بالمبيضات في مصلحتي الإنعاش الجراحي للمركز الإستشفائي ابن سينا في الفترة الممتدة ما بين شتبر 2010 و فبراير 2011.

**الطالبة.** عبد اللطيفي ريم فاتن.

**مفتاح الكلمات الأثر-** تعفن الدم بالمبيضات - عوامل الخطر - مصلحة الإنعاش الجراحي.

**الأهداف.** تتجلى الأهداف في حساب معدل الإصابة بتعفن الدم بالمبيضات في مصلحتي الإنعاش الجراحي للمركز الإستشفائي ابن سينا و التحليل الوصفي لتوزيع الأنواع و المجموعات المعرضة للمخاطر شديدة في هتين المصلحتين.

**المواد و الأساليب.** نقدم تقرير عن نتائج دراسة إستطلاعية مدتها 6 أشهر شملت 23 مريضا وقد تم جمع الإستنباتات الدموية للمرضى المعالجين في مصلحتي الإنعاش الجراحي للمركز الإستشفائي ابن سينا وفقا لمعير هو حمى مقاومة للمضادات الحيوية امتدت لثلاثة أيام. تم تحديد سلالات المبيضات عن طريق وضعها في وسط عزل كاندي سيليكيت .تم الكشف عن علاقة إحصائية بين عوامل الخطر و حدوث تعفن الدم بالمبيضات وذاك بإستعمال الإختبار الدقيق فيشر لبرنامج س .ب .س .س .س .: 13.0

**النتائج.** نسبة الجنس ذ/أ هي 0,91 وكان متوسط العمر 50,2 سنة ومعدل الإصابة هو 1000/13,6 مريض مقبول و كثافة الإصابة 1000/2,86 مريض يومي. معدل الوفيات للمرضى المصابين هو 100%. لاحظ أن القسطرة و التهوية المكانية وكذا العلاج بالمضادات الحيوية أكثر عوامل الخطر المجرودة في دراستنا. لقد وجدت علاقة إحصائية بين إلتهاب "البنكرياس" الحاد ب إ = 0,014 و التهوية المكانية إ = 0,033 و وقوع تعفن الدم بالمبيضات علما انه لم يحصل أي مريض على تغطية مسبقة بمضادات الفطريات.

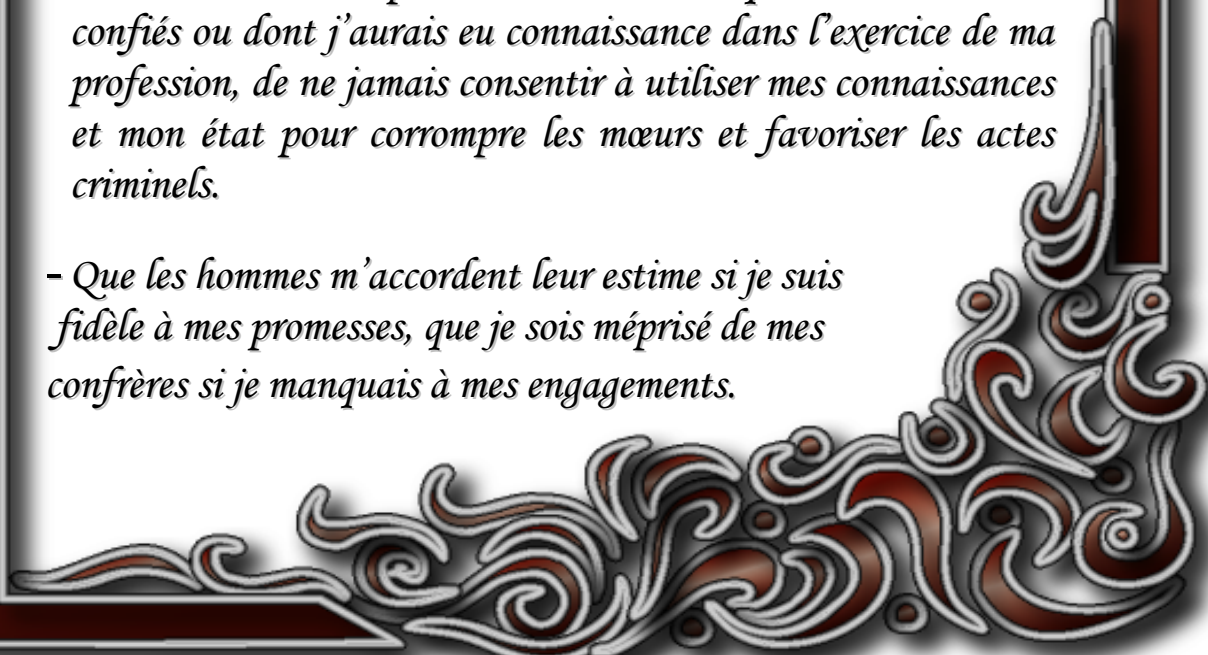
**المناقشة .** تتجاوز نسبة الإصابة بتعفن الدم بالمبيضات بثلاثة مرات بما هو عليه في الولايات المتحدة الأمريكية و أوروبا. لقد تم عزل "كانديديا جلبراطا" عند أغلبية المرضى وهي مسوءلة عن التعفن بإزفاء معوي- كانت مدة إستشفاء المرضى المصابين بإلتهاب البنكرياس الحاد تفوق أسبوع مما جعلهم أكثر تعرضا لتتكرز المتعفن بالمبيضات، و يعزى ذلك لعدم حصولهم على علاج وقائي بمضادات للفطريات.

**إستنتاج.** يجب النظر في ضرورة إتخاذ الإحتياطات الوقائية للمرضى المصابين بإلتهاب حاد للبنكري و التي فاقت مدة إستشفائهم أسبوع في مصلحة الإنعاش الجراحي.

## *Serment de Galien*

*Je jure en présence des maîtres de cette faculté :*

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



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

### قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أحسب باللَّهِ العظيم

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

"والله على ما أقول شهيد"

أطروحة رقم: 43

سنة : 2011

أثر تعفن الدم بالمبيضات في مصلحتي  
الإنعاش الجراحي بالمركز الإستشفائي بالرباط  
ما بين شتنبر 2010 وفبراير 2010

## أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: .....

من طرفه

الآنسة: ريم فاتن عبد اللطيفي  
المزودة في: 01 غشت 1985 بليل (فرنسا)

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الأثر – تعفن الدم بالمبيضات – عوامل الخطر – مصلحة الإنعاش الجراحي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

السيد: عبد الرحيم عزوزي  
أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: بدر الدين الميموني  
أستاذ في علم الطفيليات

السيدة: وفاء الملوكي  
أستاذة في علم الطفيليات

السيد: عبد القادر بلمكي  
أستاذ مبرز في علم الدم

السيد: رشيد موستاوي  
أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير

أعضاء

}