

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

ANNEE: 2011

THESE N°: 86

**EPIDEMIOLOGIE DES CANDIDEMIES EN REANIMATION
DES URGENCES CHIRURGICALES IBN SINA**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Josiane SINDAYIGAYA
Née le 12 Décembre 1986 au Rwanda

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES: Réanimation – Candidémie – Incidence – Facteurs de risque – Antifongogramme

JURY

M. A. SBIHI Professeur d'Anesthésie Réanimation	PRESIDENT
M. B. E. LMIMOUNI Professeur de Parasitologie	RAPPORTEUR
M. M. FAROUDY Professeur d'Anesthésie Réanimation	} JUGES
M. I. LAHLOU AMINE Professeur de Microbiologie	
M. A. BELMEKKI Professeur d'Hématologie	



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
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

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

11. Mai et Novembre 1982

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

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

Novembre 1983

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

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

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

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

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

Cardiologie
athologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-ptisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

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

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

Décembre 1988

45. Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
46. Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
47. Pr. FAIK Mohamed	Urologie
48. Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
49. Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

50. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
51. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
52. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
53. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
54. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
55. Pr. CHKOFF Rachid	Urologie
56. Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
57. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
58. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
59. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
60. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

61. Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
62. Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
63. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
64. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
65. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
66. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
67. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
68. Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
69. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
70. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
71. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
72. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
73. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
74. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
75. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
76. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
77. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
78. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
79. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
80. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
81. Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

82. Décembre 1992

83. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
84. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
85. Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
86. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
87. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
88. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
89. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
90. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
91. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
92. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
93. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
94. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
95. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
96. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
97. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
98. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

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

Mars 1994

126. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
127. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
128. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
129. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
130. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
131. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique

132. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
133. Pr. CHAMI Ilham
134. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
135. Pr. EL ABBADI Najia
136. Pr. HANINE Ahmed*
137. Pr. JALIL Abdelouahed
138. Pr. LAKHDAR Amina
139. Pr. MOUANE Nezha

Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

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

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

175. 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.RL.
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	Gastro-Entérologie
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-ptisiologie
198. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale
202. Pr. EZZAITOUNI Fatima	Néphrologie
203. Pr. KABBAJ Najat	Radiologie
204. Pr. LAZRAK Khalid (M)	Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*	Hématologie
206. Pr. KHATOURI ALI*	Cardiologie
207. Pr. LABRAIMI Ahmed*	Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*	Pneumophtisiologie
209. Pr. AIT OUMAR Hassan	Pédiatrie
210. Pr. BENCHERIF My Zahid	Ophtalmologie
211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd	Pédiatrie

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 OTMANY Azzedine
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

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

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*
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. ROUIMI Abdelhadi

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

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil
248. Pr. AOUAD Aicha
249. Pr. BALKHI Hicham*
250. Pr. BELMEKKI Mohammed

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie

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

293. Décembre 2002

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

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

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

362. Janvier 2005

363. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
364. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
365. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
366. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
367. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
368. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
369. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
370. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
371. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
372. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
373. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
374. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
375. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
376. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
377. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie

378. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
379. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
380. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
381. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
382. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
383. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
384. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
385. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
386. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
387. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
388. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
389. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
390. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
391. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL

489. Pr. AOUFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADÉ Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie

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

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
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

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

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces



Je dédie cette thèse :



A Dieu tout puissant

« C'est par ta sagesse que la terre a été fondée, c'est par ton intelligence que les cieux se sont affermis, c'est par ta science que les abîmes se sont ouverts, et que les nuages distillent la rosée »

Sans ton aide je ne saurais bien travailler, sans ton aide je ne saurais dépasser les circonstances de la vie pour réaliser mes objectifs, sans ton aide ce travail n'aurait pu aboutir. Reçois l'honneur et la Gloire pour les siècles des siècles. Amen !





A mes chers Parents (en mémoire)

*La vie a été courte pour vous, mais là où vous
êtes soyez fiers du fruit de vos entrailles.*

*Vous avez su utiliser le peu de temps que le Dieu Tout Puissant
vous avait donné pour nous témoigner un grand amour
et une parfaite éducation.*

*La rigueur dans le travail, le respect et l'estime du prochain,
l'hospitalité, l'humilité, l'amour et la patience que vous avez
communiqués à mon être, ont été pour moi d'un grand appui
pour l'aboutissement de ce travail.*

Vous resterez des parents exemplaires.

Paix à vos âmes !





*A mon frère NGOGA J.Damacène
et ma sœur MUTETERI Jeanine*

(en mémoire)

Merci à Dieu Tout Puissant qui vous a créés.

*Votre présence sur terre n'a pas été vaine, nous avons appris
de vous la chose la plus importante dans la vie :
l'amour des autres et du service.*

Reposez en paix !





*A ma sœur ainée Mutesi Josélyne,
son cher époux KAYIRANGA Didace
et leurs enfants.*

*Votre soutien, votre amour, vos encouragements,
vos conseils et vos prières m'ont soutenue durant
tout ce parcours.*

*Les mots me manquent pour vous dire combien
j'ai de l'estime pour vous.*

*Je vous dédie ce modeste travail pour vous témoigner
ma profonde reconnaissance.*

Paix, bonheur et longue vie à vous et à vos enfants !

Que Dieu Tout Puissant vous bénisse et vous protège !





*A mes frères et Sœurs : Muhire Clément, Karera Patric,
SINDAYIGAYA Germaine, KWIZERA Spès Caritas.*

La vie reste spéciale quand je suis parmi vous.

*Vos conseils, vos prières, vos encouragements
ont été pour moi d'un grand réconfort.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur,
de santé et de réussite.*

*Que Dieu Tout Puissant vous bénisse
et vous protège !*





A mon bien-aimé UWIHOREYE Yves

*Toi qui n'as jamais cessé de m'encourager, de me soutenir,
de me conseiller, de me témoigner un grand amour
et affection.*

Ce travail est le tien, c'est le fruit de tes prières.

*Les mots me manquent pour te dire combien
je suis infiniment reconnaissante.*

Puisse le Dieu Tout puissant te garder dans ses voies !

*Puisses-tu trouver dans ce travail l'expression
de mon estime à ton égard.*

Paix, réussite, bonheur, longue vie à toi et à ta famille.

Que Dieu te bénisse et te protège.





A mes chers amis TUYIKUNDE Yves, RUHANAMIRINDI Eric, MUHOZA Stella et son époux RINDIRO, MBABAZI Rose , UDAHEMUKA Marguerite, SEMATURO Lionel ,NDISHIMYE Pacifique, UWIRAGIYE Eugène, NIYOMWUNGERE Alexis, FORO Leila Corine, ZAITAR Mariam, TRAORE Ban, KABORE Jean Luc, le Pasteur SHEMBO Philippe et sa femme SHEMBO Désiré et tout le groupe musical de l'Assemblée Chrétienne de Rabat.

La vie est un long voyage sur cette terre ; la meilleure chose qui puisse exister est une bonne compagnie, je remercie Dieu Tout Puissant qui vous a mis sur mon parcours, merci pour vos conseils et encouragements.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de ma profonde reconnaissance.

Que Dieu vous bénisse et vous protège.





*A la Faculté des Sciences et Techniques de Fès
Au Corps Professoral de la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Rabat*

*A l'Agence Marocaine de Coopération Internationale
A SFAR (Student Financing Agency for Rwanda)*

Ce travail est le vôtre.

Je vous remercie pour votre soutien et vos encouragements.

*A toute la communauté Rwandaise
et Burundaise Au Maroc*

*Votre présence, vos conseils et votre amitié m'ont été d'une
grande aide.*

*En reconnaissance de votre soutien incontestable et de votre
encouragement, Je vous dédie ce travail.*





*A tous mes camarades étrangers
et Marocains de promotion.*

*Mon travail n'est que le reflet de la bonne ambiance qui a
toujours régné entre nous.*

*Que le Dieu Tout Puissant guide chacun de vos pas et vous
donne la force d'exercer vos professions respectives avec dignité
où que vous soyez.*

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

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

Je puis vous garantir une infinie reconnaissance.





Remerciements



J'adresse mes sincères remerciements :



*A Notre Maître et Président du jury
Monsieur Ahmed SBIHI
Professeur d'Anesthésie réanimation*

Nous sommes très honorée de vous avoir parmi nous en tant que président du jury et coordinateur de l'étude sur l'incidence des candidémies au sein de cinq services de réanimation du CHU de Rabat, dont notre travail fait partie.

Sans votre accord et votre dévouement à la réalisation de cette étude, ce travail n'aurait pu aboutir.

Vos compétences scientifiques et surtout vos qualités humaines ont suscité en nous une profonde admiration.

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

Merci





*A Notre Maître et Rapporteur de thèse
Monsieur Badre Eddine LMIMOUNI
Professeur de Parasitologie*

Nous vous remercions de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail.

Sans votre clairvoyance et vos corrections minutieuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.

Votre amabilité, votre sérieux, votre compétence, et surtout vos qualités humaines nous ont beaucoup marquée. La clarté et la richesse de votre enseignement ont suscité en nous une profonde admiration.

Nous n'oublierons jamais la gentillesse dont vous nous avez fait preuve en nous accueillant en toutes circonstances.

Veillez trouver cher Maître dans ce travail, l'assurance de notre grande estime et de nos profonds respects.

Merci





*A Notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Mamoun FAROUDY
Professeur d'Anesthésie réanimation*

*Nous vous remercions pour la simplicité que vous avez
témoignée en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*Vous nous avez reçue avec beaucoup d'amabilité, nous en
avons été touchée.*

*En acceptant de juger ce travail, vous nous accordez un
très grand honneur.*

*Veillez accepter l'expression de notre considération la
plus distinguée.*

Merci





*A Notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Idriss LAHLOU AMINE
Professeur de Microbiologie*

*Nous vous remercions pour la simplicité que vous avez
témoignée en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.*

*En acceptant de juger ce travail, vous nous accordez un
très grand honneur.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre
gratitude et de notre grande estime.*

Merci





*A Notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Abdelkader BELMEKKI
Professeur d'Hématologie*

*Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité
avec laquelle vous avez bien voulu siéger parmi notre jury de
thèse.*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger
notre travail.*

*Veillez trouver ici, cher Maître, l'expression de notre
reconnaissance et de nos sincères remerciements.*

Merci





*A Tout le personnel du Service de Réanimation
des Urgences Chirurgicales Ibn Sina*

*A tout le personnel du Laboratoire de Parasitologie Mycologie de
l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat*

Vous nous avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles. Nous sommes très heureuse de pouvoir exprimer notre profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés et l'oreille attentive que vous nous avez accordée afin que ce travail puisse aboutir.

Veillez recevoir l'expression de notre reconnaissance et de notre respect.

Merci



Sommaire

I. INTRODUCTION	2
II. MATERIELS ET METHODES	6
II.1 Critères d'inclusion.....	6
II.2 Période et type d'étude	6
II.3 Méthodologie de l'étude.....	6
II.3.1 Prélèvement des hémocultures et conditions de transports	6
II.3.2 Définition des cas.....	7
II.3.3 Collecte de données.....	7
II.3.4 Démarche diagnostique adoptée	7
III. RESULTATS	14
III.1 Résultats descriptifs.....	14
III.2 Résultats analytiques	22
IV.DISCUSSION	30
IV.1 Epidémiologie des candidémies en réanimation.....	30
IV.1.1 Incidence des candidémies en réanimation	31
IV.1.2 Impact des candidémies.....	33
IV.1.3 Distribution géographique	36
IV.2 Pathogénie et virulence	39
IV.2.1 Pathogénie des infections à <i>Candida</i>	39
IV.2.2 Virulence et dimorphisme de <i>Candida albicans</i>	40
IV.3 Facteurs de risque.....	43
IV.3.1 Facteurs de risque majeurs	44
IV.3.1.1 Colonisation	44

IV.3.1.2	<i>Antibiothérapie à large spectre</i>	46
IV.3.1.3	<i>Chirurgie</i>	47
IV.3.1.4	<i>Neutropénie</i>	50
IV.3.1.5	<i>Score de gravité</i>	51
IV.3.1.6	<i>Candidurie</i>	52
IV.3.1.7	<i>Nutrition parentérale</i>	54
IV.3.1.8	<i>Corticothérapie</i>	54
IV.3.2	Facteurs de risque mineurs	55
IV.3.2.1	<i>Âges extrêmes</i>	55
IV.3.2.2	<i>Durée de séjour</i>	55
IV.3.2.3	<i>Accès vasculaires et dispositifs invasifs</i>	56
IV.3.2.4	<i>Sonde urinaire</i>	58
IV.4	Stratégies diagnostiques des candidémies et candidoses invasives	59
IV.4.1	Méthodes mycologiques	61
IV.4.1.1	<i>Hémocultures</i>	61
IV.4.1.2	<i>Prélèvements de sites spécifiques et de la sphère digestive</i>	68
IV.4.1.3	<i>Antifongigramme</i>	71
IV.4.2	Méthodes non basées sur la culture	74
IV.4.2.1	<i>Détection d'anticorps</i>	74
IV.4.2.2	<i>Détection d'antigènes circulants</i>	76
IV.4.2.2.1	<i>La recherche des mannanes</i>	76
IV.4.2.2.2	<i>La recherche d'énolase et β D (1,3) glucane</i>	77
IV.4.2.3	<i>Détection des acides nucléiques</i>	77
IV.5	Stratégies thérapeutiques des candidémies	78
IV.5.1	Les classes d'antifongiques	78

IV.5.1.1	<i>Les antifongiques polyéniques</i>	78
IV.5.1.2	<i>Les analogues nucléosidiques</i>	79
IV.5.1.3	<i>Les dérivés azolés</i>	80
IV.5.1.4	<i>Les Echinocandines</i>	80
IV.5.2	Stratégie de prise en charge des candidémies	81
IV.5.2.1	<i>Traitement probabiliste</i>	81
IV.5.2.1.1	<i>Traitement empirique</i>	81
IV.5.2.1.2	<i>Traitement préemptif</i>	82
IV.5.2.2	<i>Traitement curatif</i>	84
IV.6	Stratégies préventives des candidoses invasives	93
IV.6.1	Diminution des facteurs de risque endogènes	93
IV.6.2	Diminution des facteurs de risque iatrogènes.....	95
IV.6.3	Surveillance mycologique	100
CONCLUSION	102
RESUMES		
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		



Introduction



I. INTRODUCTION

La candidémie est une infection nosocomiale redoutable et se traduit par une importante morbi-mortalité et un coût élevé. Au cours des 20 dernières années son incidence a augmenté à cause de la gravité accrue de l'état des patients hospitalisés, l'usage intensif de procédures et matériels invasifs, et l'utilisation de plus en plus d'antibiotique à large spectre ^[1].

Le potentiel invasif de *Candida sp.* a été documenté pour la 1^{ère} fois par Krause et al. en 1969 ^[2], mais ce n'est que pendant les deux dernières décennies que plusieurs études ont identifié *Candida sp.* comme un important agent pathogène, pouvant menacer le pronostic vital des patients dans un état clinique critique.

De nos jours *Candida sp.* est au 4^{ème} rang des pathogènes isolés des hémocultures dans le contexte d'infection nosocomiale aux Etats-Unis et au 7^{ème} rang en Europe ^[1,3-5]. Au Maroc, cette donnée n'est pas disponible.

L'incidence estimée des candidémies pour la période 1992-2005 montre des inégalités géographiques très marquées. En Europe, elle varie de 0,019 (Finlande) à 0,11(Danemark) pour 1000 personnes/an et en Amérique du Nord de 0,028 à 0,24/1000 personnes/an en fonction des régions et elle est 10 fois plus élevée dans les services de réanimation ^[5,6]. En Amérique du Sud peu de données sont disponibles, la plupart des informations cohérentes sur l'incidence des candidémies vient du Brésil. Un travail récemment publié par Colombo et al. ^[7] réalisé dans onze centres médicaux publics situés dans 9 grandes villes de ce pays montre des résultats inquiétants. Le taux d'incidence est 3 à 10 fois supérieur à celui des Etats-Unis et de l'Europe.

Candida albicans est l'espèce la plus fréquemment incriminée mais on remarque une émergence des espèces de *Candida* non *albicans* avec une distribution différente dans les deux hémisphères [8].

Le traitement des candidoses invasives a connu des avancées ces dernières années avec la découverte de nombreuses molécules et la mise en place des recommandations de traitement bien établies. Néanmoins le pronostic demeure encore très mauvais et la mortalité reste lourde surtout dans les pays de l'hémisphère Sud. Ceci est dû d'une part, à la non considération des différences notoires existant entre la distribution et la sensibilité aux antifongiques des espèces rencontrées dans les différentes parties du globe et d'autre part à l'ignorance absolue de l'incidence des candidémies et leur impact sur l'état des patients dans la majorité des pays du sud de la planète.

Les données sur les candidémies en Afrique et plus précisément au Maroc ne sont pas disponibles. Une étude épidémiologique est menée depuis Septembre 2010 dans 5 centres de réanimation du CHU de Rabat, afin de connaître précisément l'incidence de ces candidémies, la distribution des espèces fongiques impliquées et les groupes à haut risque.

Ce travail aborde une partie de cette étude dans le service de Réanimation des Urgences Chirurgicales de l'hôpital Ibn Sina de Rabat. Les résultats trouvés dans ce travail peuvent mettre à la disposition des cliniciens de ce service, une base de données sur laquelle ils peuvent travailler, pour formuler les lignes directives locales appropriées, afin d'adapter au mieux la prise en charge de ces candidémies au pronostic sombre.

Les objectifs de ce travail sont donc:

- ✧ Mesurer l'incidence des candidémies dans le service de Réanimation des Urgences Chirurgicales de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat.
- ✧ Faire une analyse descriptive de la distribution d'espèces, des facteurs de risque et des groupes à haut risque.
- ✧ Evaluer le taux de résistance aux antifongiques.



Matériels et méthodes



II. MATERIELS ET METHODES

II.1 Critères d'inclusion

A été inclus dans notre étude tout patient âgé de plus de 18 ans présentant :

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

II.2 Période et type d'étude

Notre étude est une étude observationnelle prospective de 1 an (1^{er} Septembre 2010 - 31 Août 2011), réalisée dans le service de Réanimation des Urgences Chirurgicales de l'Hôpital Ibn Sina de Rabat.

II.3 Méthodologie de l'étude

II.3.1 Prélèvement des hémocultures et conditions de transports

Durant la période d'étude, en présence d'un des facteurs d'inclusion précités, les hémocultures à la recherche de *Candida* sont réalisées par voie veineuse périphérique (10 ml de sang) sur milieu fongique Bactec® MYCOSIS-IC/F une fois par jour pendant trois jours successifs. En cas de positivité, une hémoculture est réalisée deux fois par semaine jusqu'à la négativation.

Le transport des flacons d'hémoculture vers le Laboratoire de Parasitologie-Mycologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat, se fait dans des sacs isothermes, dans l'heure qui suit le prélèvement.

Les prélèvements d'urine et de cathéters veineux centraux à la recherche de *Candida*, sont laissés à la discrétion des médecins traitants.

II .3.2 Définition des cas

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

II.3.3 Collecte de données

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

II.3.4 Démarche diagnostique adoptée

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

Identification : En cas de positivité de l'hémoculture, un examen à l'état frais entre lame et lamelle et une coloration de Gram sont effectués. En cas de présence de levures, la mise en culture par repiquage se fait sur milieu sélectif chromogénique Candiselect® et incubé à 37°C. La lecture se fait après 48h d'incubation. La morphologie et la couleur des colonies permettent d'identifier les 4 espèces de *Candida*. En cas de présence de *C. albicans* et *C. tropicalis*, le résultat est direct. La présence de *C. glabrata* est confirmée par un test rapide RTT Glabrata®, et celle de *C. krusei* par le Krusei-Color®. Pour les autres espèces, leur identification est réalisée par la galerie API 20C AUX®.

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

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

Antifongigramme : Un antifongigramme est réalisé par méthode de disque (Figure 1) sur toutes les souches isolées, afin de déterminer la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI). Pour chaque souche, les antifongiques suivant sont testés: le fluconazole, le voriconazole, la 5-fluorocytosine et le kétoconazole. Pour l'amphotéricine B et la caspofungine, elles seront testées ultérieurement pour cause d'indisponibilité durant la période de l'étude.

II.3.5 Analyse des données

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

La densité de l'incidence (ou taux d'incidence) est calculée en rapportant le nombre de cas de candidémies survenant durant la période d'étude au total des durées de temps d'exposition au risque des patients pendant cette même période.

La durée du temps d'exposition au risque est évaluée jusqu'à la fin de la période d'observation (ou la fin de l'exposition au risque) correspondant à la sortie ou au décès du patient.

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

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

Pendant toute la période de surveillance les données sur le nombre des bactériémies provoquées par différents micro-organismes y compris les bactéries et les champignons filamenteux sont collectées, afin d'estimer la proportion des candidémies comme agent étiologique de ces bactériémies. Cette donnée sera disponible à la fin de l'étude globale concernant les 5 services de réanimation.

Les données de l'ensemble des fiches d'exploitation sont saisies sur le logiciel SPPSS version 13 .0.

Les données qualitatives sont analysées en utilisant le test χ^2 ou le test exact de Fisher et les variables quantitatives par le test t Student ou le test U de Mann-Whitney. Une valeur de $p < 0,05$ est considérée comme significative.

FICHE D'EXPLOITATION : Incidence des candidémies

Détail du patient : Age..... Sexe F M Code n°.....

1.0 Date d'hospitalisation.../.../.....

1.1 Date d'admission dans les unités de soins intensifs/...../...

1.2 Motif d'hospitalisation.....

1.3 Présence de la candidose invasive avant l'admission dans l'ICU

OUI NON Date..../...../.....

1.4 APACHE score II.....

1.5 Durée d'hospitalisation jusqu'à détection de l'infection fongique (jours).....

1.6 Site de l'infection fongique :.....

CANDIDOSE INVASIVE POST OPERATOIRE

2.0 Site de la colonisation abdominale..... date.../.../...

2.1 Site de colonisation thoracique..... date.../.../...

2.2 Polytraumatisme..... date.../.../.....

2.3 Transplantation d'organes..... date.../.../...

2.4 Autre..... date.../.../.....

2.5 Reprise d'intervention chirurgicale après admission.....

LES PATHOLOGIES SOUS-JACENTES

3.0 Diabète

3.1 Pancréatite

3.2 VIH

3.3 Transplantation d'organes solides..... date...../...../.....

- 3.4 Les hémopathies malignes.....date... /...../.....
3.5 Tumeur solide.....date... /...../.....
3.6 Maladie rhumatologique.....date... /..... /.....
3.7 Autre..... date... /..... /.....

LES FACTEURS DE RISQUE

- 4.0 Antibiotique à spectre élargie Corticothérapie Neutropénie
4.1 Immunosuppresseurs
4.2 Nutrition parentérale (jours).....
4.3 Dialyse Hémodialyse Hémofiltration autre.....
4.4 Ventilation assistée (jours) :.....
4.5 KT veineux central KT artériel Sonde urinaire Autre...

TRAITEMENT

- 5.0 Antifongique prophylactique Oui Non
Le médicament :..... Durée du traitement prophylactique.....
5.1 Traitement initial de la candidose invasive/ L'infection fongique
Oui Non
Le médicament.....Durée du traitement thérapeutique....

EVOLUTION

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

FONGEMIE

- 7.0 Date de la première culture du sang positive : date.../...../.....
7.1 Site de prélèvement
KT veineux central KT artériel Périphérique
7.2 Heure de détection de l'échantillon.....

7.3 La culture du sang positive

Avant Après traitement antifongique systémique

Le médicament

7.4 Espèce(s) identifiée(s).....

7.5 Association fongique/bactérienne :.....

7.6 Date de la dernière culture positive du sang :.../.../.....

7.7 Nombre total de cultures positives du sang/Nombre totale des cultures du sang...../.....

INDEX DE COLONISATION

8.1 Buccal Positive Négative Non Espèce(s).....Date.../.../.....

8.2 Nasal Positive Négative Non Espèce(s).....Date.../.../.....

8.3 Auriculaire Positive Négative Non Espèce(s).....Date.../.../.....

8.4 Urine Positive Négative Non Espèce(s).....Date.../.../.....

8.5 Rectal Positive Négative Non Espèce(s)..... Date.../.../.....

8.6 Pulmonaire Positive Négative Non Espèce(s).....Date.../.../.....

8.7 Vaginale Positive Négative Non Espèce(s).....Date.../.../.....

8.8 Autre Positive Négative Non Espèce(s)..... Date.../.../.....

8.9 Nombre de sites colonisés 1 2 ≥ 3

8.10 Nombre de cultures positives/Total des cultures...../= Index de colonisation.....

CULTURE DU KT

9.1 Site de prélèvement : KT veineux central KT artériel

9.2 Date de la culture positive/...../.....

9.3 Espèce(s) identifiée(s).....



Résultats



III. RESULTATS

III.1 Résultats descriptifs

Durant une année d'étude, nous avons inclus 54 patients dont 12 femmes et 42 hommes, soit un sex ratio H/F=3,5

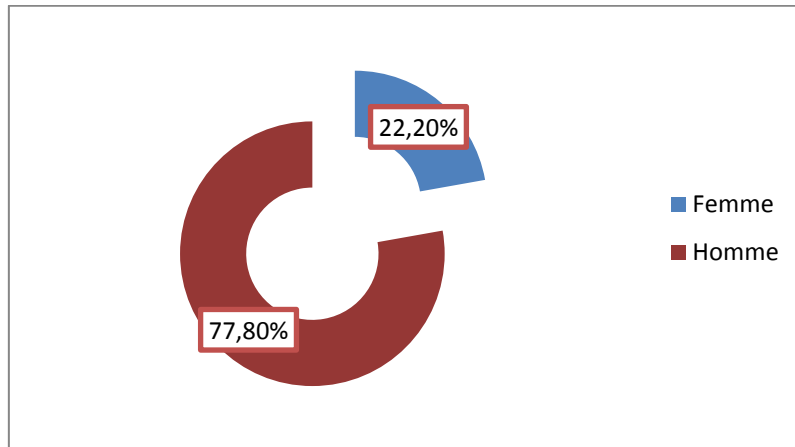


Figure 1: Répartition de sexe des patients.

L'Age : l'âge moyen des patients est de 35,8 ans [20-95 ans], la médiane est de 30 ans.

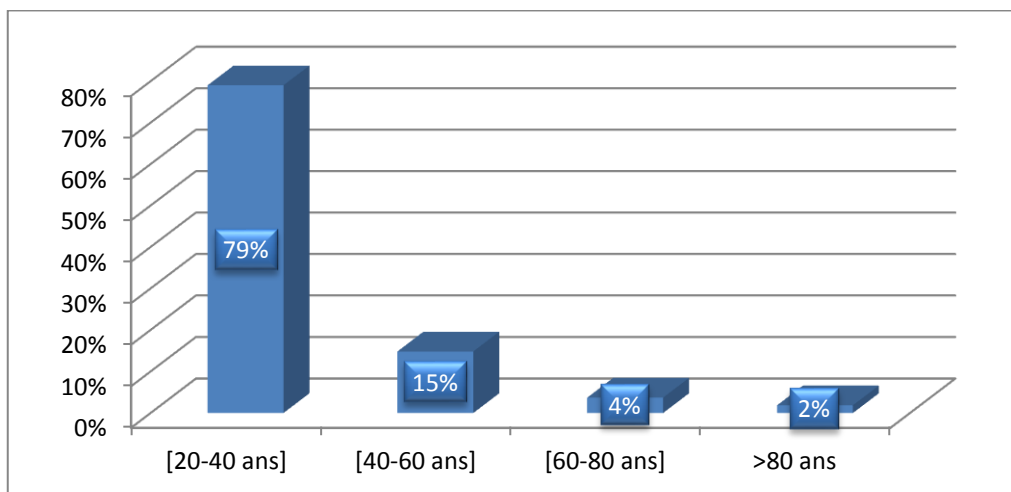


Figure 2: Répartition de l'âge des patients inclus.

Motifs d'hospitalisation : Les motifs d'hospitalisation les plus fréquents chez les patients inclus sont : les traumatismes avec 37% des cas suivis de pathologies chirurgicales et post opératoires avec 17% et de péritonite qui fait également 17%.

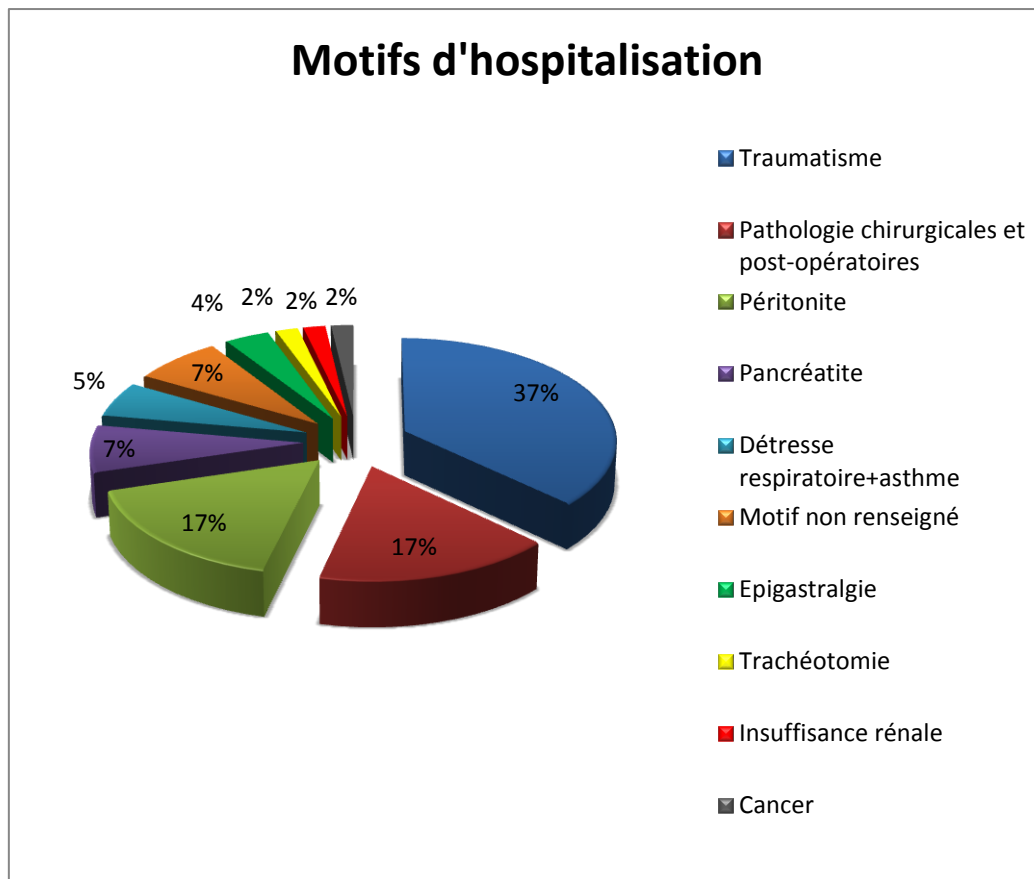


Figure 3 : Répartition des motifs d'hospitalisation des patients inclus.

Facteurs de risques : Sur les 54 patients inclus, 48 sont sous antibiothérapie à large spectre (88,8%), 39 ont une sonde urinaire (72,2%), 36 ont un cathéter veineux central (66,6%), 29 sont sous ventilation mécanique (53,7%), 16 ont un cathéter artériel (29,6%), 15 sont sous nutrition parentérale (27,7%), 8 ont une pancréatite (14,8%), 3 sont sous corticothérapie (5,5%).

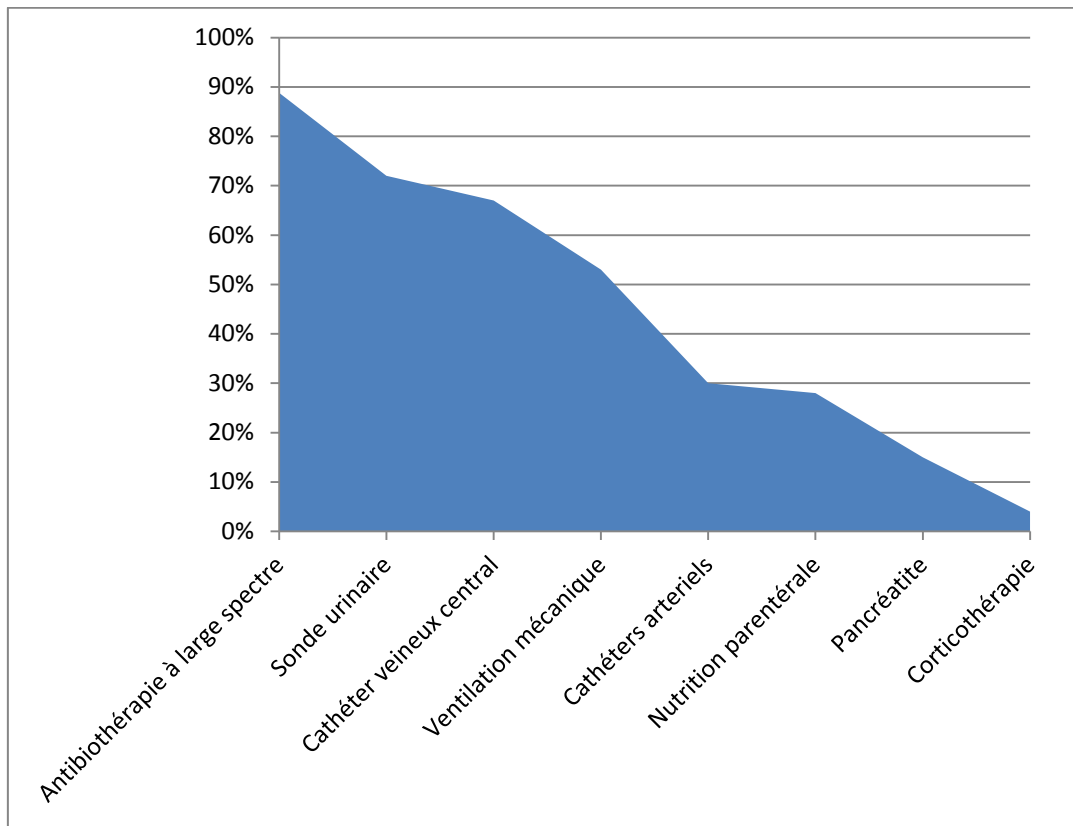


Figure 4: Fréquence des facteurs de risque chez les patients inclus.

Hémocultures : Pour les 54 patients inclus, 151 hémocultures sont collectées au lieu de 162 (3 hémocultures/patients à raison d'une fois par jour pendant 3 jours successifs). Cette différence est due au décès de 9 patients avant la collecte des 3 hémocultures prévues.

Sur les 151 hémocultures, 45 sont positives. Parmi les hémocultures positives, 39 ont montré la présence de bactéries (25,8%), 5 ont montré la présence de levures du genre *Candida* après repiquage sur milieu d'isolement (3,31%) et 1 a montré l'association entre des levures du genre *Candida* et des bactéries (0,7%).

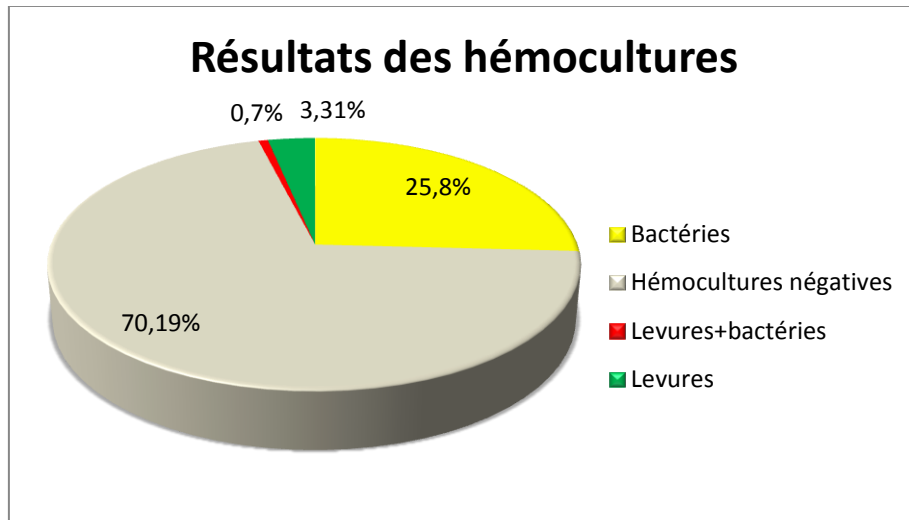


Figure 5: Résultats des hémocultures (N=151)

Sur les 45 hémocultures positives, 6 ont permis d'isoler des levures. La proportion des candidémies comme agents étiologiques des sepsis est donc de 13,3%.

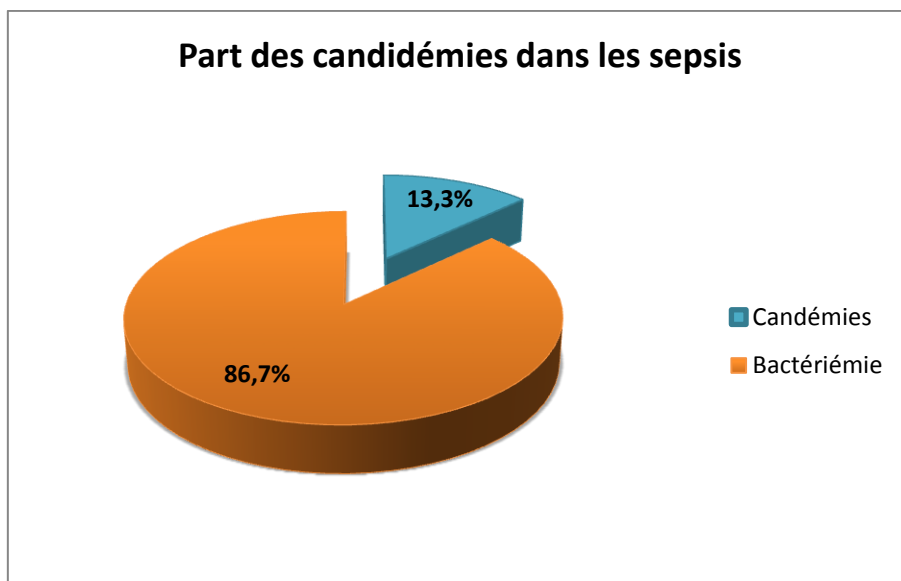


Figure 6: Pourcentage des candidémies par rapport au total des hémocultures positives (N=45)

Sur les 54 patients inclus dans notre étude, 4 patients ont eu une candidémie, le taux est de **7,4%**.

La répartition des 6 hémocultures positives à *Candida* chez les 4 patients est la suivante :

- ✧ un patient a eu une hémoculture positive à *Candida* et une hémoculture positive à *Candida* et bactéries sur les trois hémocultures réalisées,
- ✧ un patient a eu une hémoculture positive à *Candida* sur deux hémocultures réalisées car il est décédé avant le prélèvement de la 3^{ème} hémoculture,
- ✧ une patiente a eu deux hémocultures positives à *Candida* sur les trois hémocultures réalisées,
- ✧ un patient a eu une hémoculture positive à *Candida* sur les trois hémocultures réalisées.

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

L'identification des souches de *Candida* impliquées a été faite par repiquage sur milieu sélectif chromogénique Candiselect 4®. Ainsi deux patients ont eu une hémoculture positive à *Candida albicans* dont un a eu une 2^{ème} à *Candida albicans* associée à une bactérie, un patient a eu une hémoculture positive à *Candida glabrata* et une patiente a eu une hémoculture positive à *Candida albicans* et une autre hémoculture positive à *Candida tropicalis*.

Soit au total, six isolats de *Candida* identifiés : quatre souches de *Candida albicans*, une souche de *Candida tropicalis* et une souche de *Candida glabrata* sont isolées chez nos patients positifs.

Antifongigramme : L'étude de sensibilité aux antifongiques a été faite pour les souches isolées. Les valeurs de catégorisation cliniques selon la valeur de leur CMI en Sensible (S), Sensible Dose Dépendant (SDD), Intermédiaire (I), ou Résistant (R) sont données dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1: Catégorisation des souches selon la valeur de CMI ($\mu\text{g/ml}$)^[9-12]

	KCZ	5 FC	FCZ	VCZ
Sensible	= 1,56	= 1,56	≤ 8	≤ 1
Sensible dose dépendant			16-32	=2
Intermédiaire	1,56-6,4	1,56-25		
Résistant	= 6,4	= 25	≥ 64	≥ 4

*KCZ : Kétoconazole, FCZ : fluconazole,, VCZ : voriconazole

Le concept de sensibilité dépendante de la dose (S-DD), permet de prendre en compte à la fois la posologie et la biodisponibilité de l'antifongique^[3].

•Résultats de sensibilité des différentes espèces

Parmi les souches isolées chez nos patients (Tableau 2) ; *Candida albicans* est sensible à intermédiaire au kétoconazole, elle est résistante à la 5-fluorocytosine et de sensibilité dose dépendante à résistante vis-à-vis du fluconazole et du voriconazole. *Candida glabrata* est sensible à tous les antifongiques testés, quant à *Candida tropicalis*, elle est de sensibilité intermédiaire vis-à-vis du kétoconazole, résistante au fluconazole, au voriconazole et à la 5- fluorocytosine.

Tableau 2 : Sensibilité des souches isolées de l'hémoculture, déterminée par la méthode des disques.

Espèce de <i>Candida</i>	KET	5FC	FCZ	VCZ
<i>C.albicans</i>	S/I	R	SDD/R	SDD/R
<i>C.glabrata</i>	S	S	S	S
<i>C.tropicalis</i>	I	R	R	R

Incidence cumulée ou taux d'attaque : Pendant une année d'étude (septembre 2010 à Août 2011), 671 patients ont été hospitalisés au service de Réanimation des Urgences Chirurgicales Ibn Sina. Quatre patients ont présenté une candidémie. Ceci nous donne **un taux d'attaque de 0,59%, soit 5,9 épisodes de candidémie/1000 admissions.**

Densité d'incidence : La durée de temps d'exposition au risque a été calculée en cumulant la durée de séjour des 671 patients hospitalisés durant l'année de l'étude. Le risque a été défini comme étant l'hospitalisation dans le service de Réanimation des Urgences chirurgicales Ibn Sina. La durée totale de séjour des 671 patients a été de 3005 jours. Le nombre total de patient-jours est 3005 patient-jours de Septembre 2010 à Août 2011. La durée moyenne de séjour des patients est de 4,48 jours par patient. La durée moyenne de séjour des patients atteint de candidémie est de 24 jours.

La densité d'incidence = 1,31 pour 1000 patients-jour.

Attitude thérapeutique : La notion de traitement antifongique en prophylaxie a été renseignée pour tous les patients inclus, une seule patiente souffrant d'insuffisance rénale chronique a été sous prophylaxie au fluconazole.

Evolution des patients : Sur les 54 patients inclus dans notre étude, 38 patients (70,4%) sont vivants, 15 patients (27,8%) sont décédés, et 1 patiente (1,8%) a été transféré dans un autre service. Les 4 patients présentant des candidémies sont tous décédés. Cependant on ne peut rien dire sur la mortalité attribuable.

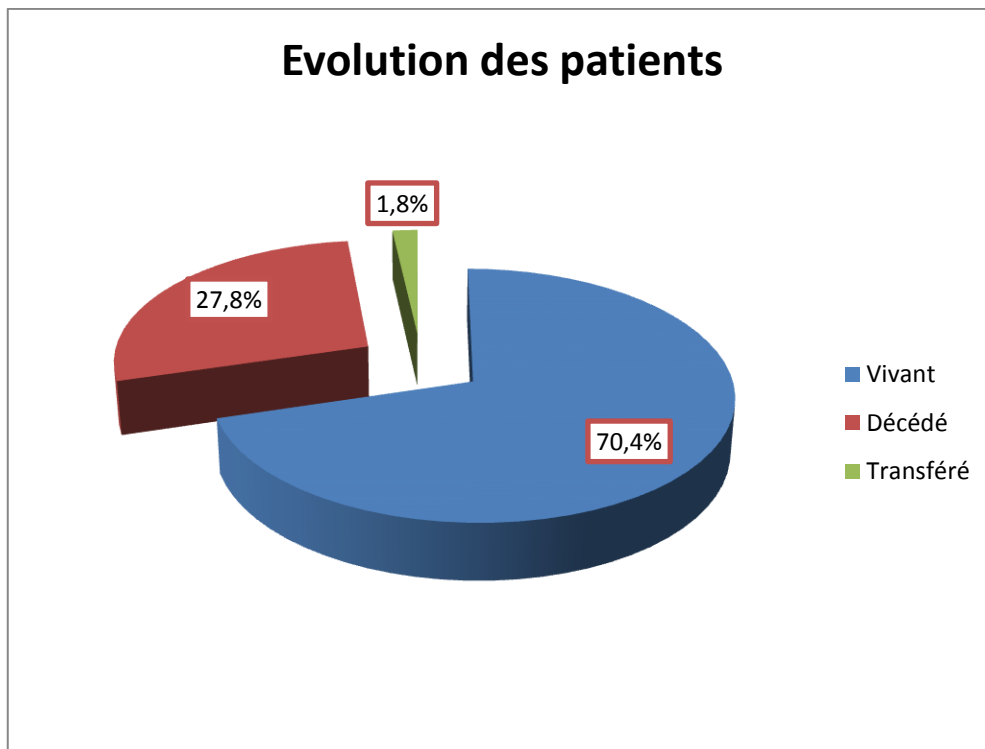


Figure 7: Evolution des patients inclus

III.2 Résultats analytiques

Analyse statistique primaire : Relation entre les facteurs de risque et la présence de candidémie chez les patients inclus (test de 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.

Des résultats significatifs ont été observés pour les facteurs de risque antibiothérapie à large spectre, pancréatite et cathéter veineux central car 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% ($p=0,03 < 0,05$ pour l'antibiothérapie à large spectre, $p=0,01 < 0,05$ pour la pancréatite et $p=0,01 < 0,05$ pour les cathéters veineux centraux).

Tableau 3 : Comparaison entre les patients présentant un facteur de risque majeur de candidémie et les patients ne présentant pas ce facteur de risque majeur de candidémie.

Facteurs de risque majeur	Groupe	N	F (candidémie)	p
Antibiothérapie	Sans antibiothérapie	6	0	0,003
	Avec antibiothérapie	48	4	
Nutrition parentérale	Sans nutrition parentérale	39	3	0,78
	Avec nutrition parentérale	15	1	
Pancréatite	Sans pancréatite	46	3	0,001
	Avec pancréatite	8	1	
Corticothérapie	Sans corticothérapie	51	4	0,98
	Avec corticothérapie	3	0	

Tableau 4 : Comparaison entre les patients présentant un facteur de risque mineur de candidémie et les patients ne présentant pas ce facteur de risque mineur de candidémie.

Facteurs de risque mineur	Groupe	N	F (candidémie)	p
Sonde urinaire	Sans sonde urinaire	15	0	0,78
	Avec sonde urinaire	39	4	
Cathéters veineux central	Sans cathéter veineux central	18	2	0,001
	Avec cathéter veineux central	36	2	
Ventilation mécanique	Sans ventilation mécanique	25	2	0,57
	Avec ventilation mécanique	29	2	
Cathéter artériel	Sans cathéter artériel	38	4	0,96
	Avec cathéter artériel	16	0	

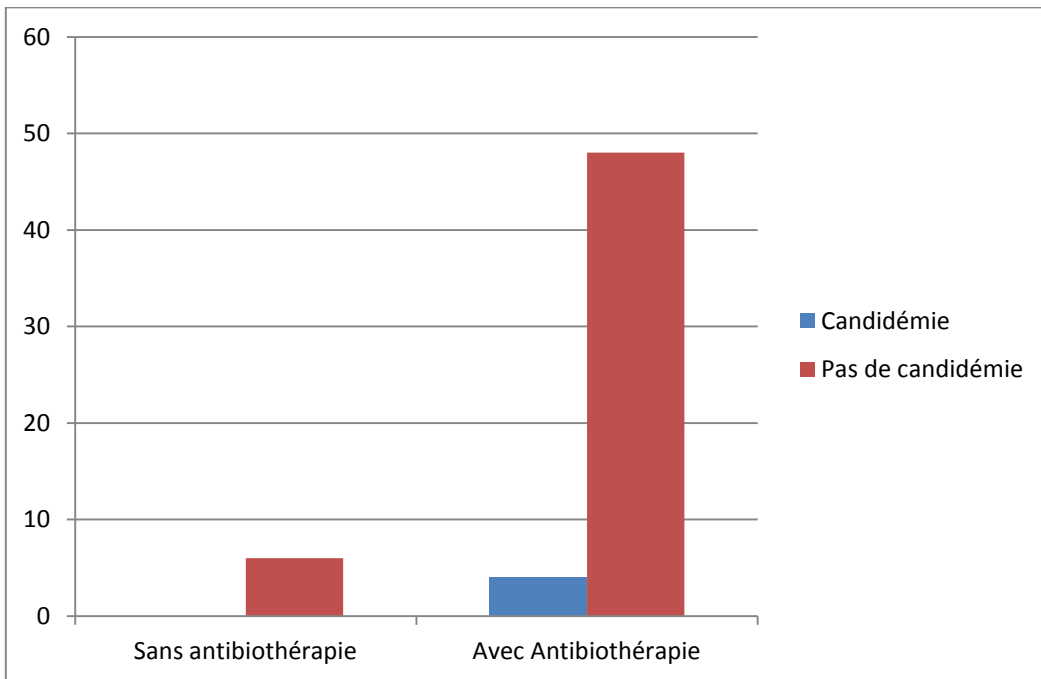


Figure 8: Répartition des candidémies chez les patients sous antibiothérapie et chez les patients sans antibiothérapie

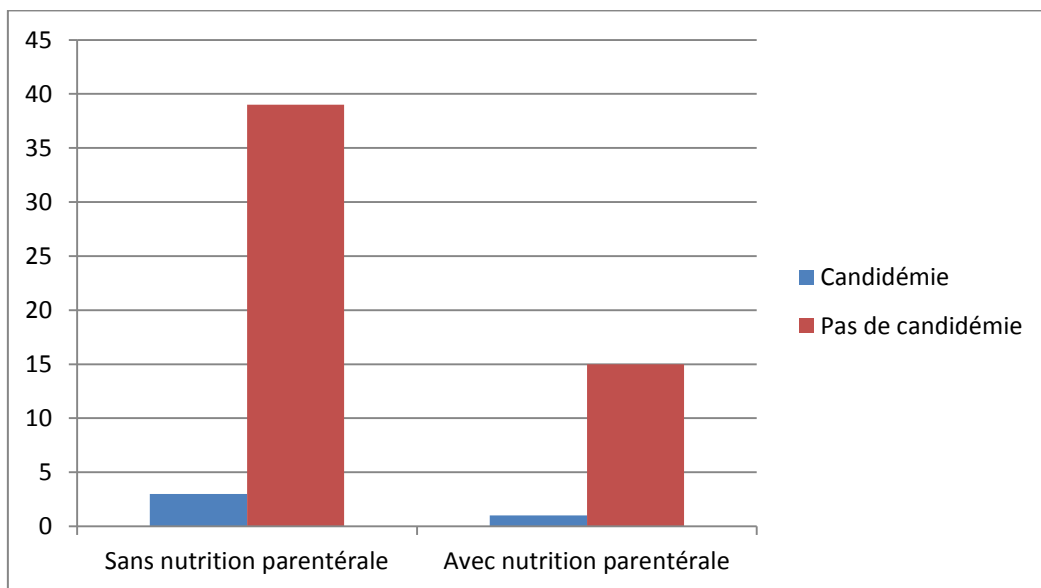


Figure 9: Répartition des candidémies chez les patients sous nutrition parentérale et chez les patients sans nutrition parentérale

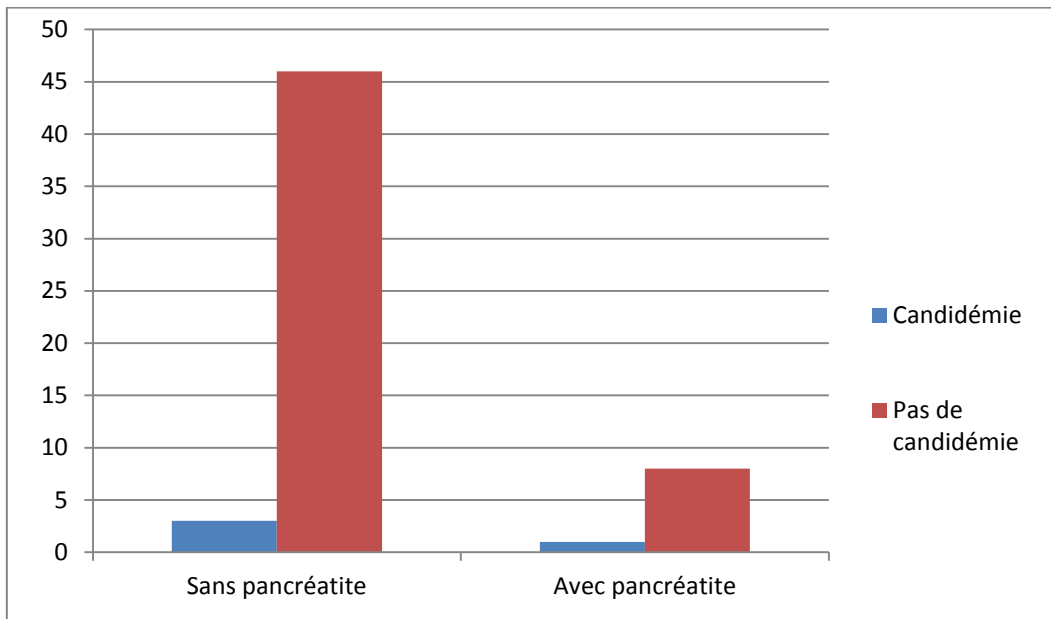


Figure 10: Répartition des candidémies chez les patients avec pancréatite et chez les patients sans pancréatite

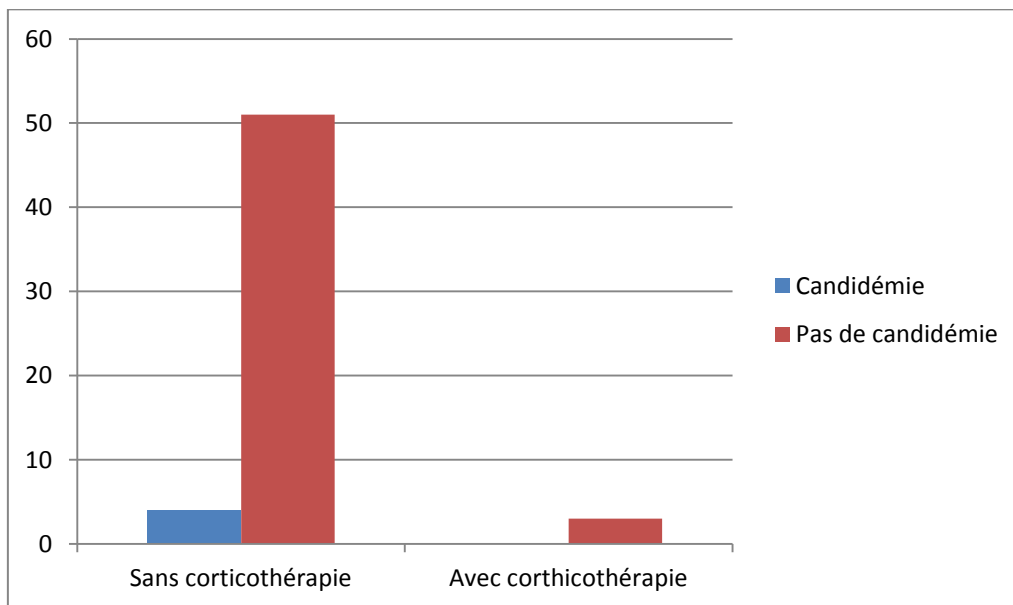


Figure 11: Répartition des candidémies chez les patients sous corticothérapie et chez les patients sans corticothérapie

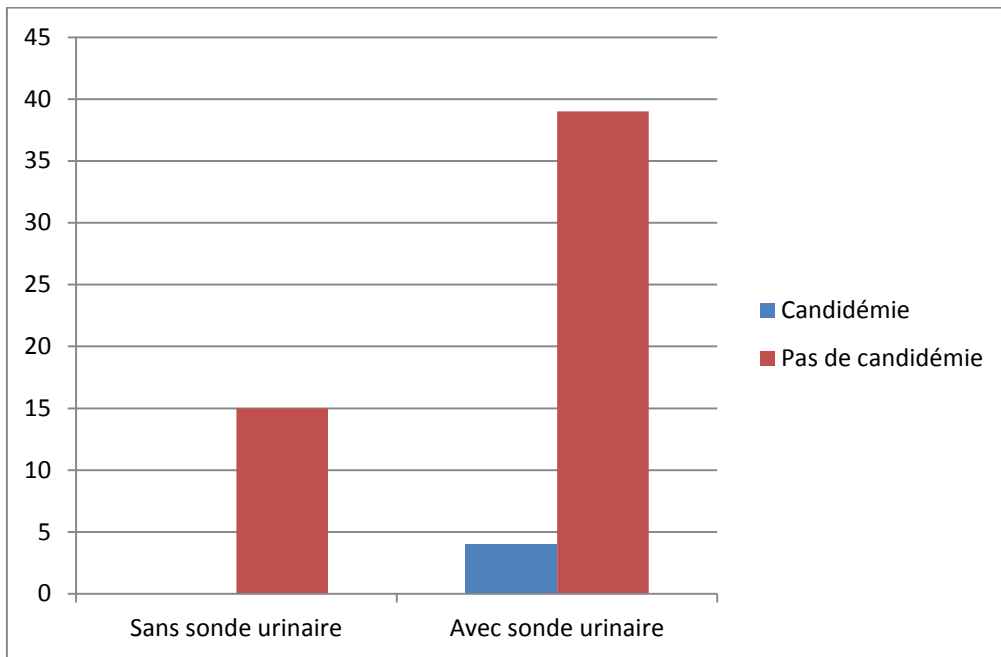


Figure 12: Répartition des candidémies chez les patients avec sonde urinaire et chez les patients sans sonde urinaire

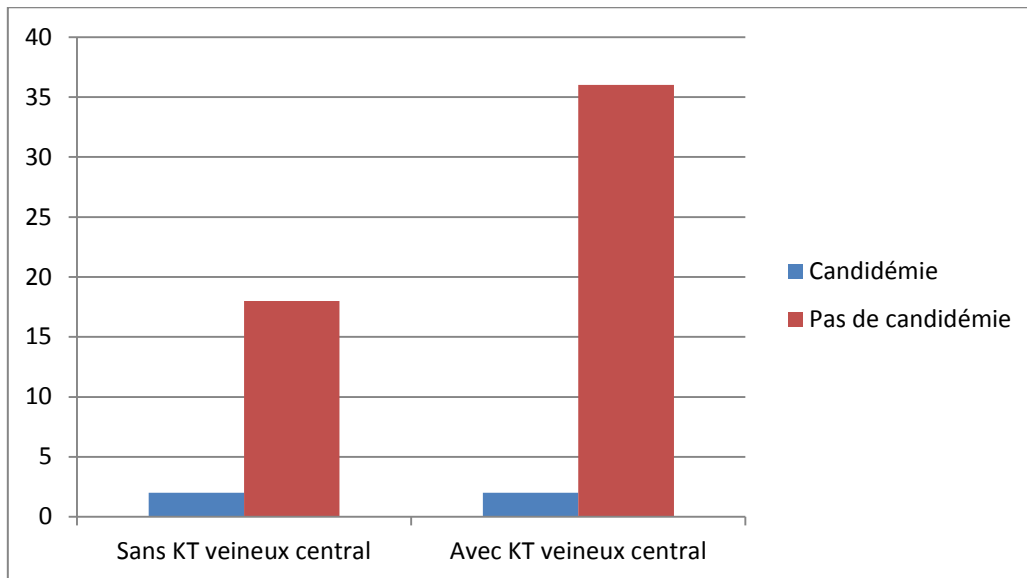


Figure 13: Répartition des candidémies chez les patients avec cathéter veineux central et chez les patients sans cathéter veineux central

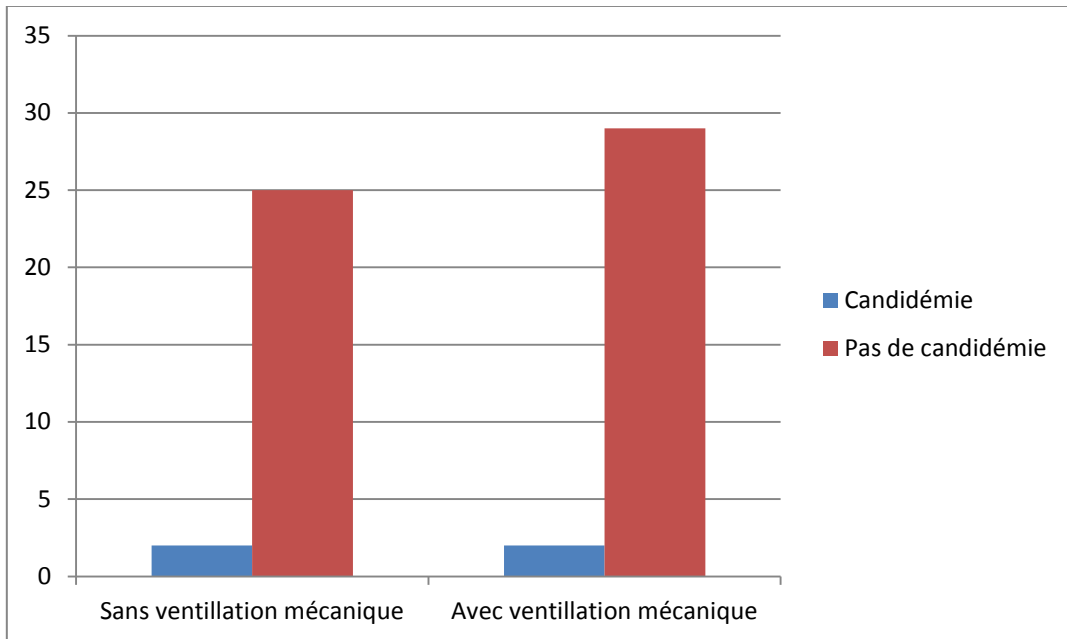


Figure 14: Répartition des candidémies chez les patients sous ventilation mécanique et chez les patients sans ventilation mécanique

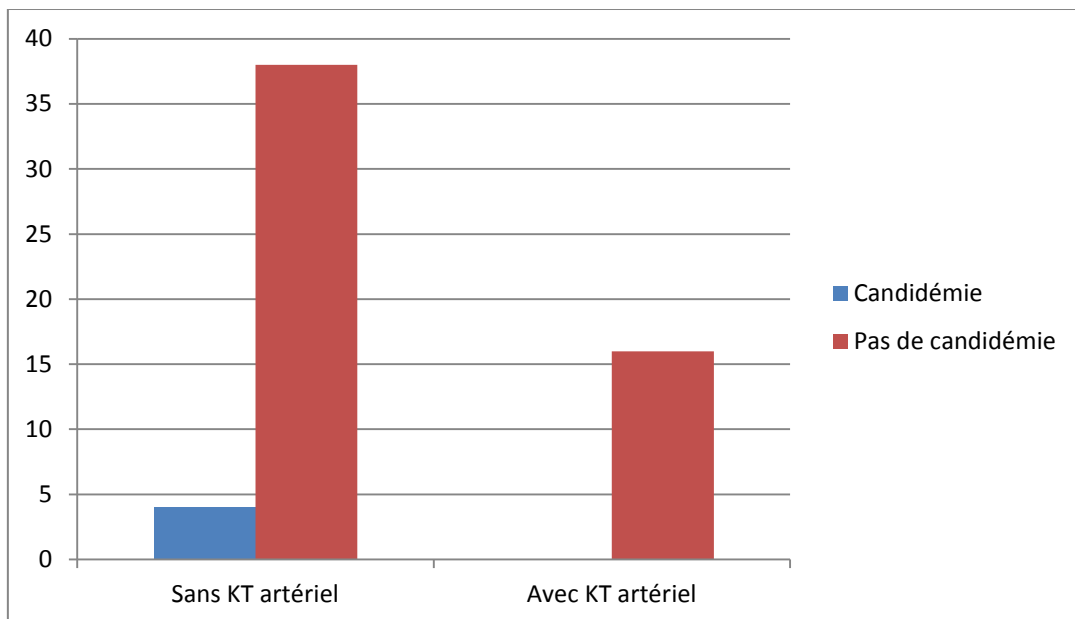


Figure 15: Répartition des candidémies chez les patients avec cathéter artériel et chez les patients sans cathéter artériel



Discussion



IV.DISCUSSION

IV.1 Epidémiologie des candidémies en réanimation

La candidémie définit une condition au cours de laquelle une levure du genre *Candida* a été identifiée par une hémoculture au moins.

Le terme de « candidose hématogène » réunit les deux conditions que sont la candidémie et la candidose disséminée. L'expression « candidose disséminée ou invasive » se réfère à une condition dans laquelle, une levure du genre *Candida* a été identifiée par des moyens directs (cultures) ou indirects, dans plusieurs tissus non contigus, et impliquant une dissémination hématogène. Cette condition n'est pas rare, compte tenu en particulier de la faible sensibilité (40-60%) des hémocultures pour la détection de ces levures.

La candidose chronique disséminée, aussi appelée « candidose hépatosplénique» est décrite chez des patients victimes d'une neutropénie sévère et prolongée, révélée le plus souvent au sortir d'un épisode de neutropénie ; elle n'a jamais été décrite chez des patients en l'absence de neutropénie.

La candidémie a fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques aux Etats-Unis et en Europe par rapport au reste du monde. Elle survient chez 0,05 % des patients hospitalisés, mais touche près de 1% de ceux séjournant en réanimation ^[3]. Dans le cas de notre étude elle est survenue chez 0,6% des patients séjournant dans le service de Réanimation des Urgences Chirurgicales Ibn Sina.

IV.1.1 Incidence des candidémies en réanimation

Globalement l'incidence des candidémies est plus élevée aux Etats-Unis qu'en Europe. Les données de la décennie en cours montrent qu'aux Etats-Unis le nombre de cas de sepsis à *Candida* augmente plus rapidement que celui dû aux bactéries à Gram positif et négatif. Elle se situe au 4^{ème} rang des agents étiologiques (9%) après les *Staphylocoques* à coagulase négative (31,3%), les *Staphylocoques* dorés (20,2%) et les *Entérocoques* (9,4) % ^[8].

L'augmentation de l'incidence rapportée pour les Etats-Unis ne semble pas toutefois avoir été observée en Europe où plusieurs auteurs constatent une stabilité de l'incidence des candidémies (de 0,4 à 0,5 pour 10 000 jours d'hospitalisation) entre 1991 et 2000, et où elles se placent au 7^{ème} rang des infections nosocomiales. Des observations comparables ont été faites au cours de la même décennie en Norvège, et plus récemment à l'hôpital Foch à Paris entre 2000 et 2006, à Modène en Italie entre 2000 et 2003 et à Louvain en Belgique entre 2001 et 2005 ^[5]

L'incidence des épisodes de candidémie survenant en réanimation est 10 fois plus élevée que dans les services généraux. Dans différentes études on constate qu'en service de réanimation les taux d'incidence de candidémie sont compris entre 5,3 et 9,8 pour 1000 admissions et de 0,59 et 0,99 pour 1000 patient-jours ^[5] (Tableau 5). Dans notre étude, les taux d'incidence des candidémies sont de **5,9 pour 1000 admissions** et de **1,31 pour 1000 patients-jour**. Ces taux sont proches de la littérature, et on constate une diminution de moitié par rapport aux taux rapportés dans les résultats préliminaires de 6 mois (13,6/1000 admissions et 2,86 /1000 patient-jours) au niveau du service de réanimation chirurgicale de cet hôpital ^[13].

Tableau 5: Comparaison d'incidence des candidémies chez les patients hospitalisés.

Auteurs	Période observée	Type de patients	Taux/1000 admissions	Taux/1000 patients-jour
Richet et al. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2002	1995	Tout l'hôpital	0,17	0,017
Tortorano et al. <i>Hosp Infect</i> 2002	1997-1998	Tout l'hôpital	0,38	0,044
Garbino et al. <i>Medecine</i> 2002	1990-1999	Tout l'hôpital	0,62	0,027
Rangel-Frausto et al. <i>Clin Infect Dis</i> 1999	1993-1995	Réanimation chir.	9,8	0,99
Bouginou et al. <i>J Critical Care</i> 2002	2001-2002	Réanimation méd.	5,3	0,59
Bourgnoux et al. <i>Intensive Care Med</i> 2008	2001-2002	Réanimation chir	7,3	0,60
Bougnoux et al. <i>Intensive Care Med</i> 2008	2001-2002	Réanimation, adulte	6,7	0,69
Abdellatifi R.F. <i>Thèse en Pharmacie</i> 2011	1/9/2010-28/2/2011	Réanimation chir. Ibn Sina	13,6	2,86
Sindayigaya J. <i>Thèse en Pharmacie</i> 2011	2010-2011	Réanimation des Urgences chirurgicales Ibn Sina	5,9	1,31

Chir : Chirurgicale, Méd : Médicale

Parmi les infections nosocomiales, l'espèce du genre *Candida* a été identifiée dans plusieurs études cliniques comme agent pathogène fréquent avec un taux de 8 à 15%, enregistré dans les principaux hôpitaux américains en 1993^[14].

Dans notre étude, au niveau du service de Réanimation des Urgences Chirurgicales de l'hôpital Ibn Sina, 13,3% des hémocultures positives étaient des hémocultures positives à *Candida*, les 86,7% restant étaient représentées par des bactéries. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature où en réanimation les infections fongiques peuvent représenter 15% des infections nosocomiales.

Une étude multicentrique européenne publiée en 1995 a montré que *Candida sp.* était responsable de 17% des infections et/ou colonisation en réanimation^[15]. En 2000 Eggiman P.H. et Pittet D. ont rapporté un taux de 10-15% des candidémies en réanimation par rapport aux autres infections bactériennes^[16]. En 2006 une étude observationnelle multicentrique européenne portant sur 198 unités de soins intensifs dans 24 pays a retrouvé la présence de levures dans 17% avec 13% de candidémie^[17].

IV.1.2 Impact des candidémies

Compte tenu d'une mortalité brute comprise entre 40 et 60%, les candidémies figurent parmi les complications infectieuses nosocomiales les plus sévères^[5].

La mortalité attribuable, définie comme la proportion de décès directement liés à l'épisode infectieux suscite certaines controverses. Dans la littérature elle se situe entre 20% et 40 %^[3, 5, 18] (Tableau 6).

A part cette mortalité élevée, dans une revue systématique des études cas-témoins, Falagas et al. ont montré que chez les patients atteints de la candidémie la durée de séjour ainsi que les coûts hospitaliers sont significativement élevés pour les survivants ^[19].

Dans le cas de notre étude, le taux de mortalité des patients inclus est de 27,8% et parmi les patients ayant développé la candidémie, le taux de mortalité est de 100% tout comme dans les résultats préliminaires de 6 mois au niveau du service de réanimation chirurgicale de cet hôpital ^[13] sans pour autant dire si cette mortalité est attribuable à la candidémie. Ce taux est élevé par rapport aux taux rapportés dans la littérature. Ceci peut être dû à un retard du diagnostic pour une mise en marche rapide du traitement. Néanmoins le nombre faible des patients dans notre étude peut être incriminé, les résultats de l'étude générale qui inclut les 4 autres services de réanimation pourront donner une confirmation de ce résultat.

Tableau 6: Impact des candidémies au sein des diverses populations

Auteurs	Période d'observation	Pays	Type d'hôpital	Nombre de cas	Mortalité brute	Mortalité attribuable
Blot et al. <i>Am J Med</i> 2002	1992-2000	Belgique	Universitaire	73	48%	43%
Leleu et al. <i>J Critical Care</i> 2002	1995-1997	France	Universitaire	121	56%	31%
Ellis et al. <i>Med Mycol</i> 2003	1995-2001	Emirats arabes Unis	Universitaire	60	50%	30%
Morgan et al. <i>Med Mycol</i> 2005	1998-2000	Etats-Unis	Universitaire	529	39%	24%
Colombo et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2005	2003-2004	Brésil	Universitaire	712	54%	-
Kung et al. <i>J Microbiol Immunol Infect</i> 2007	1995-2005	Taiwan	Universitaire	56	55%	32%
Sindayigaya J. <i>Thèse en Pharmacie</i> 2001	2010-2011	Maroc	Universitaire	54	27,8%	100% ??

IV.1.3 Distribution géographique

Depuis une dizaine d'années, on remarque une modification de la distribution des espèces de *Candida* dans plusieurs pays. Dans la littérature, *C. albicans* est l'espèce la plus fréquemment isolée (60%), suivie de *C. glabrata* (20%) qui est la seule espèce aux Etats-Unis dont l'incidence augmente régulièrement, allant jusqu'à 24% des candidémies. *C. tropicalis* vient en 3^{ème} position (10%) suivi de *C. parapsilosis* (5%) qui, en Amérique latine est prédominant. Il faut aussi citer l'émergence d'autres espèces à savoir *C. krusei* dont l'émergence est attribuée à sa résistance primaire au fluconazole, *C. Kefyr*, *C. famata*, *C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. norvegis*, etc ^[4]. Les études faites durant ces 9 dernières années, portant plus spécifiquement sur la répartition de différentes espèces de *Candida* ^[7, 18,20-29] (Tableau7) confirme ces résultats de la littérature. *Candida albicans* reste l'espèce la plus fréquemment isolée avec un taux de plus 50%, sauf en Amérique Latine où le taux est à 41% et une prédominance de *C. parapsilosis* (38%) par rapport aux autres partis du globe ^[5].

Dans notre étude, seulement 4 patients inclus ont présenté la candidémie. Parmi ces quatre, deux avaient une candidémie à *C. albicans*, un avait une candidémie à *C. tropicalis* et un avait une candidémie à *C. glabrata*. On peut constater que *C. albicans* a été l'espèce la plus isolée, mais le nombre d'isolats est trop faible pour calculer la fréquence d'espèces.

L'étude élargie qui a inclus les 5 services de réanimation du CHU Ibn Sina de Rabat pourra apporter une réponse sur la fréquence de répartition des espèces, qui peut faire l'objet d'une discussion à la lumière de la littérature.

Tableau 7: Distribution des espèces de *Candida spp.* Surveillance fondée sur les données de laboratoire, 1997-2005^[5]

Auteurs	Période d'observation	Pays	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	Autres <i>Candida</i>
Pfaller et al. <i>J Clin Microbiol</i> 1998	1997	Etats-Unis	56%	7%	9%	19%	3%	6%
		Canada	53%	8%	23%	12%	2%	2%
		Amérique Du Sud	41%	12%	38%	2%	0%	8%
Pfaller et al. <i>Diagn Microbiol Infect</i>	1997-1998	Etats-Unis	56%	7%	9%	19%	2%	7%
		Canada	53%	8%	23%	11%	2%	3%
		Amérique du sud	41%	12%	38%	2%	0%	7%
		Europe	53%	6%	21%	12%	1%	7%
Edmond et al. <i>Clin Infect Dis</i> 1999	1995-1998	Etats-Unis Nord-Est	46%	16%	8%	26%	4%	1%
		Etats-Unis Sud-Est	51%	12%	13%	18%	4%	3%
		Etats-Unis Nord-Ouest	56%	10%	12%	17%	3%	2%
		Etats-Unis Sud-Ouest	70%	9%	5%	15%	1%	1%
		Mondial*	71%	5%	5%	10%	2%	7%
Pfaller et al. <i>J Clin Microbiol</i> 2007	1997-2000	Mondial*	71%	5%	5%	10%	2%	7%
	2001		65%	7%	7%	11%	2%	7%
	2002		61%	7%	7%	11%	3%	11%
	2003		62%	8%	7%	12%	3%	8%
	2004		63%	8%	7%	12%	2%	9%
2005		66%	8%	6%	11%	2%	7%	

*Inclut des données de 5 continents : Asie-Pacifique (28 sites), Amérique Latine (16 sites), Europe (66 sites), Afrique/Moyen-Orient (11 sites), Amérique du Nord (13 sites).

En termes de résistance aux antifongiques, la sensibilité de *Candida glabrata* s'est révélée variable ces dix dernières années. Les résistances au fluconazole de *Candida albicans*, *Candida tropicalis* ou *Candida parapsilosis*, varient de 0 à 5% et *Candida krusei* est intrinsèquement résistant ^[30-32].

La 5-fluorocytosine est active sur la plupart des espèces de *Candida* mais 30% de souches de *Candida tropicalis* et *Candida krusei* sont résistantes. Les antifongiques récents (voriconazole et caspofungine) sont actifs contre pratiquement toutes les souches de *Candida*, y compris celles résistantes au fluconazole. *C. albicans* reste généralement sensible à tous les antifongiques majeurs, mais une résistance aux azolés (< 3%) a été sporadiquement signalée chez des adultes dans un état clinique sévère, et ayant une candidémie ^[31,33].

En ce qui concerne l'amphotéricine B, la majorité des *Candida spp.* isolés reste sensible, seules certaines souches de *Candida lusitaniae* et *Candida guilliermondii* sont connues résistantes ^[34,35].

Dans le cas de notre étude le nombre de souches isolées ne permet pas de discuter le profil de leur sensibilité aux différents antifongiques testés, néanmoins on remarque que deux souches de *Candida albicans* isolées sur les trois sont résistantes au fluconazole et au voriconazole, et toutes les souches de *Candida tropicalis* sont résistantes à la 5-fluorocytosine, au fluconazole et au voriconazole. Par ailleurs *Candida glabrata* a un phénotype sauvage.

Les données de 5 centres de réanimation du CHU de Rabat pourront donner le profil de sensibilité des souches isolées chez les patients de ces services, qui pourra aider les cliniciens à bien orienter le traitement adéquat chez les patients ayant une candidémie, car les recommandations de prise en charge actuelle ne tiennent pas compte des variabilités locales.

IV.2 Pathogénie et virulence

IV.2.1 Pathogénie des infections à *Candida*

Les levures du genre *Candida* sont des micro-organismes commensaux du tractus digestif et de la sphère oropharyngée, où l'écologie de la microflore et les défenses immunitaires ne leur permettent pas d'atteindre un seuil de colonisation suffisant pour permettre le développement d'une infection.

Les modifications de l'écologie de la microflore résidente induite surtout par l'administration d'antibiotiques en particulier ceux qui sont actifs contre les bactéries anaérobies, favorisent la croissance de *Candida* qui colonise alors la surface des muqueuses ^[36]. Lorsque l'intégrité de ces dernières est rompue, une infection localement invasive se développe et une dissémination hématogène secondaire peut alors survenir à l'occasion d'une baisse, même transitoire, de l'immunité liée par exemple à de nombreuses affections nécessitant un séjour en réanimation ^[37,38] (Figure 16).

Bien que ce mécanisme soit probablement à l'origine de la majorité des épisodes de candidémie, il faut insister sur le fait que la transmission nosocomiale peut se faire soit par manuportage, soit à partir des accès vasculaires ou à partir des solutions de perfusion. Dans une étude de Rangel-Frausto et al. les résultats des cultures de surveillance effectuées pendant 18 mois auprès des patients et du personnels de 13 unités de réanimation ont mis en évidence des souches de *Candida* sur 33% des cultures des mains du personnel soignant des unités admettant des adultes et sur 29% des unités pédiatriques.

Ces données ne prouvent en rien l'importance du manuportage dans la transmission, mais révèlent un risque potentiel ^[16].

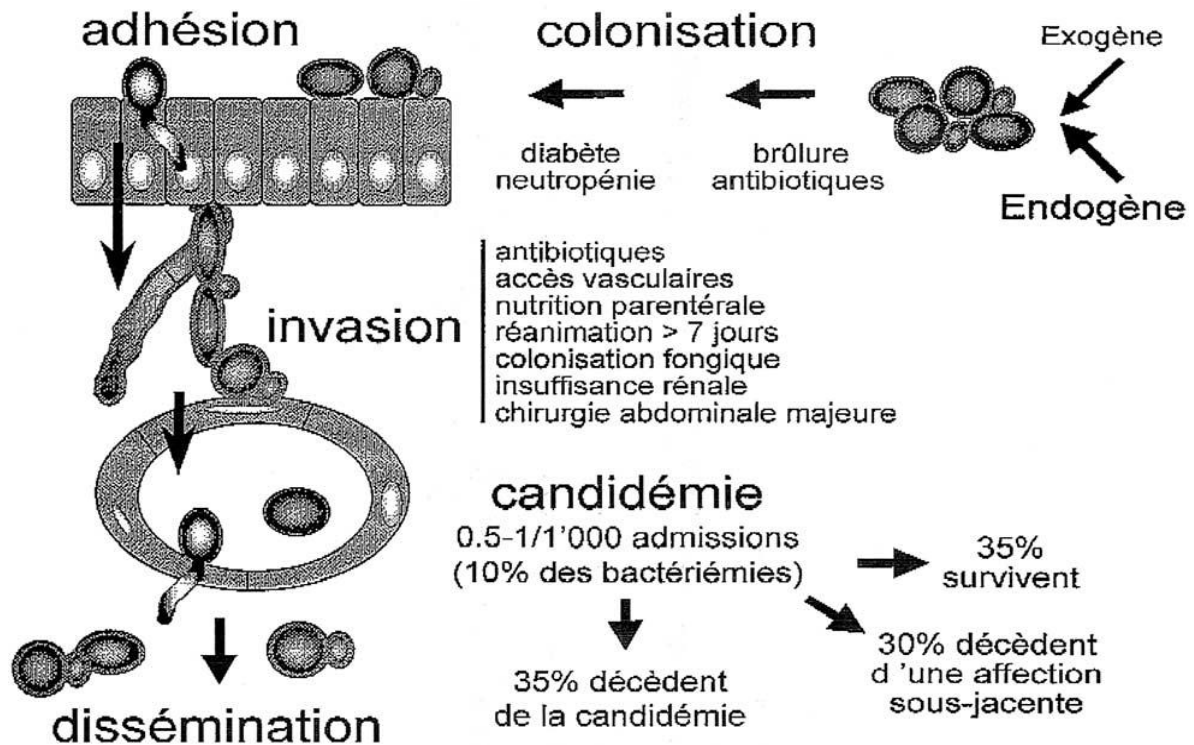


Figure 16: Pathogénie des infections à *Candida* [3]

IV.2.2 Virulence et dimorphisme de *Candida albicans*

Multiple caractères ont été identifiés comme facteurs de virulence de *Candida albicans* : les adhésines de surfaces, le dimorphisme, la variabilité phénotypique ou « switching » et la sécrétion d'enzymes lytiques (protéases aspartiques, phospholipase et lipase) [39].

Adhésines de surfaces : L'adhérence aux cellules épithéliales constitue la première étape dans la pathogénèse des infections à *C. albicans*. Les adhésines de surface qui jouent un rôle majeur dans cette étape, sont des mannoprotéines de différents types : protéines Als (agglutin-like sequence), intégrines, lectines,

et les protéines spécifiques de la paroi des filaments ou hyphal wall protein (Hwp1p). Ces différentes molécules sont capables de se fixer sur les protéines de la matrice extra-cellulaire de l'hôte, telles que le collagène, la fibronectine ou la laminine. Certaines jouent le rôle de ligands pour les cellules épithéliales de l'hôte ou pour la fraction C3 du complément [40-42].

Dimorphisme ou filamentation: *Candida albicans* peut se développer dans une variété de formes morphologiques, allant de la forme levure au pseudohyphae (chaînes de cellules allongées avec constriction visible sur les sites des cloisons) et des hyphes (Filaments linéaires sans contraintes visibles aux cloisons), sous l'influence de conditions environnementales particulières tel que le pH neutre et la température de 37°C [43-47].

Cette propriété est utilisée pour l'identification *C. albicans* par le test de blastèse, est un facteur essentiel de la virulence. En effet, certaines adhésines sont exprimées principalement à la surface de la forme filamenteuse et cette forme présente une plus grande résistance à la lyse par les polynucléaires neutrophiles [47,48].

Variabilité phénotypique ou « switching » : Le switching est une seconde forme de transformation cellulaire de *C. albicans*, qui aboutit à une grande variabilité du phénotype exprimé. Il implique la régulation coordonnée de nombreux gènes, et concerne des caractères très différents comme l'aspect morphologique des colonies, la taille de la cellule fongique, la structure antigénique de la paroi, la sécrétion de protéases aspartiques, l'adhérence, la virulence et la sensibilité aux antifongiques. Ce mécanisme permet une sélection rapide du phénotype le mieux adapté au site de l'infection et à la réponse de l'hôte [49,50].

Sécrétion d'enzymes lytiques : Les enzymes lytiques sécrétées par *Candida albicans* sont les protéases aspartiques, les phosphatases et lipases.

- *Protéases aspartiques* : Les protéases aspartiques sécrétées (secreted aspartic protease ou Saps), jouent aussi un rôle essentiel dans la phase d'adhérence. Leur fonction précise dans ce processus d'adhérence est mal connue, mais deux hypothèses sont avancées : la 1^{ère} est que les Saps pourraient agir en tant que ligands pour les protéines de surface des cellules de l'hôte, et ce mécanisme ne ferait pas intervenir leur activité enzymatique ; la 2^{ème} est que l'activité enzymatique des Saps pourrait 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 [51].

Par ailleurs, 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* [52,53].

Enfin, les Saps interviennent après la phagocytose en altérant les propriétés fongicides des macrophages par une action sur les enzymes clés du métabolisme oxydatif.

- *Phospholipase et lipase* : Les phospholipases facilitent la pénétration de *C. albicans* en altérant la membrane cellulaire (formation de pores dans la membrane) ; par contre le rôle des lipases est mal connu dans la virulence.

IV.3 Facteurs de risque

La connaissance des facteurs de risque des candidémies reste primordiale. Ces facteurs orientent le diagnostic, ils permettent de cibler les patients à haut risque, et même de mettre en marche le traitement préventif car le diagnostic biologique est souvent tardif et l'absence de *Candida* dans l'hémoculture n'élimine pas le diagnostic d'une candidose systémique vu que sa sensibilité est trop faible. Les données de la littérature sur le sujet sont très abondantes et de nombreux facteurs de risque ont été étudiés. Ils sont classés en facteurs de risque majeurs et mineurs ^[54] (Tableau 8).

Les facteurs de risque les plus rencontrés dans notre population d'étude sont : antibiothérapie à large spectre, port de sonde urinaire et cathéter veineux central. Les facteurs incriminés dans la candidémie sont : antibiothérapie à large spectre, pancréatite et cathéter veineux central (Tableau 9).

Tableau 8: Facteurs de risque des candidoses invasives ^[54]

Facteurs de risque majeurs	Facteurs de risque mineurs
Colonisation de plusieurs sites	Âges extrêmes
Antibiothérapie à large spectre	Insuffisance rénale
Brûlures étendues (> 50 %)	Multiplés accès intravasculaires
Perforation digestive	Séjour prolongé en réanimation (> 7 j)
Chirurgie abdominale majeure	Altérations sévères du transit
Chirurgie de l'appareil urinaire (endoprothèse)	Diabète
Traumatisme majeur (ISS > 20)	Sonde vésicale
Intervention chirurgicale récente surtout digestive ou urologique	
Candidurie > 10 ⁵ UFC/ml	
Nutrition parentérale	
APACHE II > 20	
Neutropénie	
Hémodialyse	

Tableau 9 : Fréquence des facteurs de risque en fonction de la candidémie chez les patients inclus

Facteurs majeurs	Patients (n)	Candidémie (%)	p	Facteurs mineurs	Patients (n)	Candidémie (%)	p
Antibiothérapie à large spectre	48	8,3	0,003	Sondes urinaires	39	10,25	NS
Nutrition parentérale	15	6,6	NS	Cathéter veineux central	36	5,5	0,001
Pancréatite	8	12,5	0,001	Ventilation mécanique	29	6,9	NS
Corticothérapie	3	0	NS	Cathéter artériel	16	0	NS

NS : non significatif

IV.3.1 Facteurs de risque majeurs

IV.3.1.1 Colonisation

Une colonisation préalable par *Candida sp.* particulièrement digestive est un facteur de risque important voir spécifique des candidoses invasives [4,8].

Chez les patients non neutropéniques, les travaux de Solomkin et al. sur la péritonite au début des années 80 ont montré qu'il existe bien une progression séquentielle à partir de la colonisation de la cavité abdominale et que le nombre de sites corporels colonisés est proportionnel au risque de développement d'une candidose invasive [55].

Les données épidémiologiques indiquent qu'une proportion croissante de patients se colonise au cours de leurs séjours en réanimation, et que celle-ci peut atteindre 50 à 70% après 7j, et que 1 à 5% développent une candidose invasive^[56].

Dans une étude menée par Pittet et al. chez 650 patients séjournant en réanimation chirurgicale, des cultures de surveillance trihebdomadaire de cinq sites différents (oro-pharyngé et broncho-pulmonaire, périnéal et selles, urines, liquides d'aspiration gastrique et liquide de drainage des sites opérés) sur une période de 6 mois a permis d'identifier les levures du genre *Candida* au niveau de plus de deux sites chez 29 sujets et le développement d'une candidose invasive chez 11 (38%). L'identification de l'ADN de toutes les souches responsables d'infections invasives était celle qui avait préalablement colonisé les patients dans tous les cas. Dans cette étude, l'index de colonisation défini comme le rapport du nombre de site colonisés par *Candida* divisé par le nombre de sites testés, était significativement élevé chez les patients qui développaient une candidose invasive(0.70) comparé à ceux qui demeuraient colonisés (0,47) [3, 5,57].

La sensibilité de cet index, dont le seuil était atteint en moyenne 6 j avant le développement d'une candidose invasive, était de 100 % et sa valeur positive prédictive de 66 %^[57]. Ainsi par leur étude, ils ont démontré que l'index de colonisation supérieur ou égal à 0,5 permet d'identifier les patients susceptibles de développer une candidose invasive.

Dans notre étude, l'index de colonisation n'a pas été utilisé, il était fait en cas de demande du médecin traitant.

IV.3.1.2 Antibiothérapie à large spectre

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 ^[58-60]. La prolifération anormale des levures est principalement due à l'antibiothérapie à large spectre qui perturbe l'écologie de la flore digestive normale.

Dans notre étude, l'antibiothérapie à large spectre représente le 1^{er} facteur de risque, avec 48 patients exposés sur les 54 inclus, soit un taux de près de 88,8%.

Le test exact de Fisher a montré un lien statistique entre la présence de candidémie et ce facteur de risque ($p = 0,003 < p = 0,05$)

Ce résultat rejoint ceux de la littérature, qui montre que toute antibiothérapie est potentiellement associée à une augmentation du risque d'infection fongique ^[57].

Dans une étude menée par Wey et al. le nombre d'antibiotiques utilisés constituait un des facteurs de risque le plus important de candidémie ^[61]. C'est également le cas dans une série de Fraser et al, qui rapporte que près 94 % des patients ayant présenté une candidémie dans leur étude avaient été préalablement exposés à une antibiothérapie et que plus de quatre agents différents avaient été administrés chez 61% d'entre eux ^[62]. Ce facteur a été également le 1^{er} des facteurs de risques des patients inclus dans l'étude prospective observationnelle d'un an à l'ouest de la France ^[63].

IV.3.1.3 Chirurgie

Les complications de chirurgie abdominale soit préopératoire, perforation digestive postopératoire, pancréatite postopératoire et la dialyse péritonéale, exposent les patients à une forte colonisation et /ou à une infection à *Candida* [14,64].

Dans notre étude les pathologies chirurgicale et postopératoire est le 2^{ème} motif d'hospitalisation avec 17 % des motifs d'hospitalisation des patients inclus. Sur les 4 patients ayant développé une candidémie, 3 avaient un motif chirurgical.

La pancréatite qui est incluse dans la catégorie des facteurs de risque chirurgicaux, est notre 6^{ème} facteur de risque avec 8 patients inclus sur les 54 soit 14,8%.

L'incidence annuelle de la pancréatite aiguë (PA) est de 10 à 50 pour 100 000 habitants. Dans 80% des cas, la pathologie est bénigne ; une simple prise en charge permet d'améliorer rapidement le pronostic [65]. Lorsque les paramètres vitaux évoluent de manière défavorable, une forme grave de la maladie doit être soupçonnée car elle évolue vers une nécrose-infection de pronostic redoutable, créditée d'une mortalité moyenne de 40%.

Un patient sur deux porteurs de pancréatite aiguë 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.

Parmi les 4 patients qui ont développé une candidémie, un parmi eux avait une pancréatite. Il a probablement eu l'infection de la nécrose vu que sa durée de séjour a été de 28 jours.

Dans 90% des cas, l'infection est polymicrobienne ; une revue de la littérature conduite sur 1100 cas de nécrose pancréatique a montré que les germes les plus souvent isolés sont: *E. coli*, *Klebsiella spp*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp*, et *Enterobacter spp* [66]. Les études les plus récentes montrent que les levures du genre *Candida* deviennent de plus en plus importantes représentant 29% des germes isolés, et *Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment rencontrée [67,68]. Dans une petite série monocentrique, la chronologie d'apparition des levures a été précisée ; *Candida sp.* peut être isolé dans 12% des interventions initiales, ou être retrouvé secondairement à la suite de geste de drainage (18% des cas), ou lors de ré-intervention (47% des cas) [67].

Le test exact de Fisher a montré un lien statistique entre la pancréatite aiguë et la présence d'une candidémie ($p=0,001 < p=0,05$). Ce résultat rejoint celui de la littérature qui révèle un nombre de publication croissant concernant la pathogénicité des levures et l'incidence des pancréatites aiguës.

La pathogénicité des levures isolées à partir de tous les prélèvements abdominaux a été souvent discutée, mais une pathogénicité supérieure des levures isolées à partir des foyers de pancréatite aiguë a été retrouvée dans la littérature [68].

La péritonite dans la littérature est également un facteur de risque de candidose invasive [69].

Le mécanisme de survenue des péritonites permet de les classer en 3 entités différentes : une péritonite primaire telle que l'infection du liquide d'ascite du cirrhotique est une infection dite spontanée du péritoine sans effraction de la cavité péritonéale ni du tractus digestif ou à sa nécrose ; une péritonite secondaire qui regroupe l'ensemble des infections abdominales suite à une perforation du tube digestif ou à sa nécrose^[70] ; enfin la péritonite tertiaire qui concerne les patients avec une infection intra-abdominale sans étiologie macroscopique mais avec la persistance des germes dans le liquide péritonéal. La péritonite tertiaire est essentiellement observée après une péritonite postopératoire, une pancréatite ou une nécrose digestive. Sa physiopathologie reste imprécise. Elle peut survenir malgré une antibiothérapie bien adaptée et bien conduite^[71].

Dans notre étude, la péritonite a été au 2^{ème} rang de nos motifs d'hospitalisation comme les pathologies chirurgicales et postopératoire (17%). Un patient sur les 4 qui ont développé la candidémie souffrait de péritonite.

La fréquence d'isolement des levures dans le liquide péritonéal est variable d'une étude à l'autre en fonction du caractère communautaire ou postopératoire de la péritonite, de la cause initiale ou du terrain sous-jacent des patients^[72]. Dans une série récente Roehrbm a isolé seulement 4 *Candida spp.* parmi 111 isolats de péritonite soit 4%^[72]. Dans une série française rapportant 100 péritonites postopératoire, *Candida spp.* était isolé chez 23 patients soit 9,2% des microorganismes isolés^[73]. *Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment isolée, mais depuis une dizaine d'années, les souches de *Candida* non *albicans* telles que *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, *C.*

lusitaniae ont émergé. Leur fréquence varie selon la population étudiée et l'écologie locale mais ces souches restent minoritaires ^[74]. La fréquence des candidémies au cours des péritonites à levure est très variable. Selon les études il existe entre 0 à 32,5% de candidémies ^[58,71]. Les milieux de culture utilisés sont souvent peu spécifiques aux levures ce qui pourrait expliquer cette variabilité fréquence.

Dans des publications récentes, l'isolement d'une levure dans la cavité péritonéale était un facteur indépendant de mortalité en analyse multivariée dans les péritonites postopératoires à levure.

Les péritonites postopératoire sont plus souvent réopérées ce qui fait que la ventilation mécanique et la durée de séjour en réanimation deviennent plus prolongées, ce qui augmente le risque de développement de candidose systémique ^[71].

IV.3.1.4 Neutropénie

La neutropénie est un facteur de risque majeur des candidoses systémiques. En effet, la neutropénie en particulier iatrogène est un facteur de risque d'autant plus important quand elle est liée à la post-chimiothérapie lors des hémopathies malignes.

L'importance pathogénique de la neutropénie s'explique par le fait que le polynucléaire neutrophile est l'élément essentiel de la réponse inflammatoire de l'organisme à une infection candidosique, en phagocytant la levure à l'aide du facteur C3 du complément ^[75].

Dans notre étude un seul patient est neutropénique et ce dernier n'a pas développé une candidose invasive, ce facteur de risque n'a pas été pris en compte bien qu'il s'agit d'un facteur de risque majeur.

IV.3.1.5 Score de gravité

L'index de colonisation seul ne suffit pas pour classer les patients susceptibles de développer une candidose invasive. Plusieurs scores de gravité intégrant les facteurs de risque et de la colonisation ont été décrits, leur objectif étant de stratifier les patients en groupe de gravité homogène pour comparer des procédures et/ou des résultats et de tenter d'obtenir un pronostic individuel.

Parmi les scores utilisés en réanimation, on a le score APACHE II (**A**cute **P**hysiology and **C**hronic **H**ealth **E**valuation), le *Candida* score et score de Mac Cabe.

Le score APACHE II est un système de classification de la sévérité de la maladie, calculé à partir des mesures physiologiques de routine du patient à savoir la température corporelle, la pression artérielle, le rythme cardiaque etc. durant les premières 24h après admission, avec les informations sur l'état de santé antérieur ainsi que certaines informations obtenues à l'admission comme l'âge. Des scores plus élevés correspondent à une maladie plus sévère avec un risque élevé de décès. Un score APACHE II > 20 est parmi les facteurs de risque majeurs de candidémie ^[54].

Le « Candida score » prend en compte l'existence d'une chirurgie, d'une nutrition parentérale totale, d'un sepsis sévère et d'une colonisation multiple. Un score $> 2,5$ a une sensibilité de 81% et une spécificité de 74% [76]. Cette spécificité n'est pas excellente à cause du terme « chirurgie » qui est trop vaste.

Il faut noter que le score APACHE II qui était prévu sur nos fiches de renseignement n'a pas été utilisé car il n'a pas été renseigné pour la majorité des patients inclus.

IV.3.1.6 Candidurie

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 fongique invasive [77].

Chez les malades à risque, la candidurie est un bon marqueur de dissémination. Dans plusieurs études elle a été associée à une candidémie dans 1,3 à 10% des cas [78,79].

La signification d'une candidurie, surtout si l'on y associe un seuil critique permettant de séparer la colonisation et l'infection, est encore controversée. Selon certains auteurs la simple présence de levures dans les urocultures ou à l'examen direct définit la candidurie ; pour d'autres la quantification est un critère de définition : une candidurie supérieure ou égale à 10^3 UFC/ml est suffisante pour certaines équipes et une candidurie supérieure ou égale à 10^4 UFC/ml est suffisante pour d'autres. D'autres auteurs accordent à la candidurie une valeur d'au moins 10^5 UFC/ml avec les signes d'infection urinaire [80].

L'espèce la plus fréquemment isolée dans les urines est *C. albicans*, suivi de *C. glabrata*. L'association de plusieurs espèces peut également être trouvée dans un même prélèvement ^[79].

Dans notre étude, l'association *C. albicans* et *C. glabrata* a été trouvée dans les urines d'une patiente à raison de 10^4 UFC/ml suite à la demande du médecin mais son hémoculture était négative.

Dans la littérature, l'incidence de la candidurie est entre 6,5 à 25%. Une étude prospective de 7 mois menée chez 116 patients en 2008 dans 8 services à risque de l'HMIMV de Rabat (Réanimation médicale, Réanimation chirurgicale, Hématologie clinique, Néphrologie, Brûlés, Urologie, Gynécologie et Traumatologie) a rapporté une incidence de 18,9% et 16,3% en tenant compte du seuil discriminant supérieur à 10^5 UFC/ml ^[81]. Dans cette étude les facteurs de risque de candidurie retrouvés significatifs étaient l'antibiothérapie, la sonde urinaire et la cystite. L'association de ces facteurs de risque avec un index supérieur ou égal à 0,5 et un séjour prolongé pouvait prédire une candidurie et par conséquent une infection invasive.

L'étude prospective menée par Sellami et al. ^[80] a montré que chez les sujets hospitalisés en réanimation une valeur de 10^4 UFC/ml associée à un index de Pittet élevé pourrait constituer un indice d'une éventuelle invasion candidosique.

Une surveillance mycologique rapprochée de l'index de colonisation (2 fois par semaine) était donc nécessaire pour cette patiente, mais on n'a pas pu assurer le suivi car cette dernière a été transférée dans un autre service.

IV.3.1.7 Nutrition parentérale

La nutrition parentérale est fréquente chez les patients hospitalisés en réanimation. C'est un facteur de risque majeur exposant le patient au développement d'une candidose invasive. Une étude récente a été menée par Gürcüođlu et al. [82] chez 457 patients adultes de plus de 18 ans ayant développé une candidose invasive en vue de déterminer les facteurs de risque et de pronostic de la candidémie. L'étude de facteur de risque a été menée sur 256 patients pour qui les informations complètes du rapport médical étaient disponibles. La nutrition parentérale totale (TPN) a été un facteur de risque indépendant de candidémie chez tous les patients étudiés et ceci était semblable à d'autres études qui ont été menées dans le même objectif, ce qui les a conduits à proposer d'en tenir compte dans l'évaluation des patients présentant une suspicion clinique de candidémie.

Dans notre étude, la nutrition parentérale est au 5^{ème} rang des facteurs de risque de candidémie avec 15 patients sous nutrition parentérale sur les 54 inclus soit un taux de 27,7%. Un patient sur 4 ayant développé la candidémie était sous nutrition parentérale. Le test de Fisher n'a pas montré un lien statistique entre la nutrition parentérale et le développement de la candidémie chez les patients inclus.

IV.3.1.8 Corticothérapie

La corticothérapie abaisse le système immunitaire du patient, le rendant vulnérable aux infections. Dans notre étude, c'est le dernier facteur de risque de nos patients avec 3 patients sous corticothérapie sur les 54 inclus, soit un taux de 5,5%. Aucun des patients ayant développé la candidémie n'était sous corticothérapie. Le test exact de Fisher n'a pas montré un lien statistique entre la corticothérapie et la survenue de la candidémie.

IV.3.2 Facteurs de risque mineurs

IV.3.2.1 Ages extrêmes

L'incidence globale des candidoses invasives est également influencée par l'âge. Dans la population générale elle varie de 0,4 épisodes pour 10 000 admissions pour les sujets âgés de 20 à 44 ans à 0,1 épisode pour les sujets âgés de 45 à 64 ans ; elle est à 2,6 épisodes au-delà de 65 ans, et à 7,5 épisodes pour les nouveau-nés ^[83-85].

La population de notre étude est constituée de patients dont la majorité se situe entre 20 et 40 ans (l'âge moyen est de 35,8) avec une incidence de 5,9 épisodes de candidémie pour 1000 admissions. Notre incidence est très supérieure à celle rencontrée dans la population de cette tranche d'âge. Ceci peut être dû à notre population d'étude qui vient d'un service à haut risque (réanimation), car dans la littérature l'incidence de candidémie dans cette population est supérieure à celle de la population générale.

IV.3.2.2 Durée de séjour

La durée de séjour moyen de nos patients inclus avant le prélèvement est de 8,7 jours. Une durée de séjour >7 jours en réanimation est un facteur de risque mineur de développement de la candidose invasive. Elle n'est pas spécifique de la candidémie car elle est associée au développement de toute infection nosocomiale, mais elle augmente le risque notamment quand elle est associée à d'autres facteurs de risque comme l'antibiothérapie à large spectre et les multiples dispositifs invasifs (sonde urinaire, cathéters veineux et artériel, ventilation mécanique) qui sont des facteurs de risque fréquents chez les patients de notre étude.

IV.3.2.3 Accès vasculaires et dispositifs invasifs

Les accès intravasculaires souvent indispensables à la surveillance hémodynamique et au maintien des fonctions vitales en réanimation exposent les patients à un grand risque de développer une candidose invasive. Entre 60 à 80% des épisodes de candidémies sont secondaires à la colonisation de l'un d'entre eux ^[57].

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

La pathogenèse des infections liées aux accès vasculaires s'articule autour de quatre mécanismes distincts ^[86-89] (Figure 17) :

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

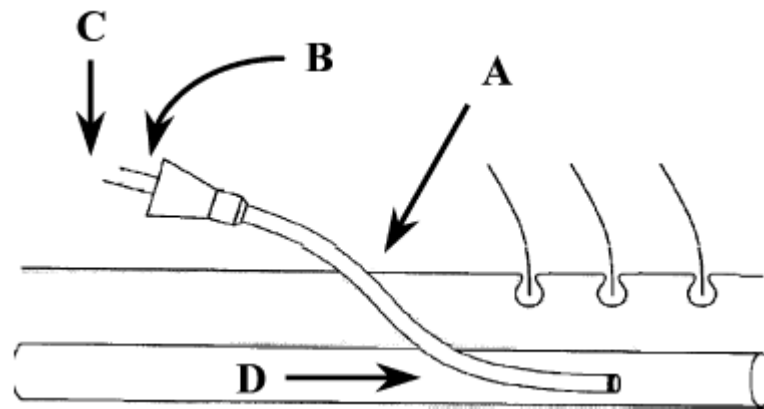


Figure 17 : Mécanismes de colonisation impliqués dans la pathogenèse d'une infection de cathéter :

la colonisation des surfaces externes (A) et internes (B) comprend la colonisation de la peau au site d'insertion, et des réseaux qui sont branchés au cathéter. Les autres mécanismes sont liés à la colonisation des produits perfusés ou injectés (C) et par la voie hématogène (D) ^[90].

Dans notre étude, la présence de cathéter veineux central a été le 3^{ème} facteur de risque, avec 36 patients porteurs de ce dispositif sur 54 soit 66,6%. Deux patients sur les 4 patients ayant fait une candidémie étaient porteurs de cathéter veineux central. Dans l'étude prospective d'un an à l'ouest de la France ^[63] 72,6% des patients étaient porteurs d'un cathéter veineux central au moment de l'épisode de candidémie. Quarante-vingt-dix (90) de ces cathéters ont été ôtés (66,7%) dont 77 ont été mis en culture ; la culture était positive dans 58,4% des cas. Dans l'étude rétrospective sur 12 ans menée par Garbino et al. ^[1] parmi les facteurs courants prédisposant à une candidémie la pose d'un cathéter veineux central a été rapportée avec un taux de 80%.

Le test exact de Fisher a permis de calculer la probabilité de liaison entre la présence de cathéters veineux centraux et la présence de la candidémie. Ce test a montré de lien statistique entre la présence de candidémie et le facteur de risque cathéters veineux centraux ($p=0,001 < p = 0,05$).

La présence de cathéters artériels occupe la 5^{ème} place parmi nos facteurs de risque. Aucun des 4 patients positifs ne portait un cathéter artériel et le test exact de Fisher n'a pas montré de lien statistique entre la présence de cathéters artériels et la présence de la candidémie.

La ventilation mécanique est aussi parmi les facteurs de risque liés aux dispositifs invasifs. Elle est le 4^{ème} facteur de risque de notre étude avec 29 patients sur les 54 inclus, soit un taux de 53,7%. Le test exact de Fisher n'a pas montré un lien statistique entre la ventilation mécanique et la présence de candidémie chez nos patients inclus.

IV.3.2.4 Sonde urinaire

Les sondes urinaires sont également parmi les facteurs de risque mineurs de candidémie. La présence de sonde urinaire est le 3^{ème} facteur de risque de candidémie dans notre étude, tout comme dans l'étude observationnelle d'un an dans l'ouest de la France ^[63].

Dans l'étude prospective d'un an à l'ouest de la France, 45,16% des patients étaient porteurs d'une sonde au moment de l'épisode de candidémie. Sur nos 54 patients inclus, 39 patients étaient porteurs de sonde urinaire soit un taux de 72,2%. Tous les 4 patients ayant fait une candidémie étaient porteurs de sonde urinaire. Le test exact de Fisher permettant de calculer la probabilité de liaison entre le port de sonde urinaire et la candidémie n'a pas montré un lien statistiquement valable.

IV.4 Stratégies diagnostiques des candidémies et candidoses invasives

La mise en évidence de *Candida* à partir de sites normalement stériles tels que les liquides pleuraux, les liquides péritonéaux, les sites inflammatoires clos, les biopsies profondes, sous réserves des conditions de prélèvement, est toujours le témoin d'une candidose systémique.

Sur le plan clinique la symptomatologie est polymorphe et n'a aucune spécificité. Il peut s'agir de fièvre variable sans aucune allure typique. Elle peut même dans certains cas manquer ou être remplacée par une hypothermie. D'autres troubles peuvent se voir comme l'insuffisance rénale aiguë, l'ictère et les troubles de la coagulation ^[91]. Compte tenu du manque de spécificité de ces signes cliniques et de la faible sensibilité de l'hémoculture (40 à 60%), le diagnostic des levures du genre *Candida* reste difficile. L'inconstance de la réponse immunitaire induite ne permet pas d'envisager un diagnostic sérologique et les techniques de détection d'antigènes fongiques ou d'acides nucléiques n'ont pas pour l'instant une grande application clinique.

Le diagnostic précoce d'une candidose invasive reste donc présomptif. En présence des facteurs de risque, la persistance d'un état fébrile ou septique inexpliqué doit conduire à rechercher activement une infection à *Candida*.

La stratégie générale de diagnostic des candidoses invasives comprend deux méthodes : les méthodes basées sur la culture et les méthodes non basées sur la culture (Figure 18).

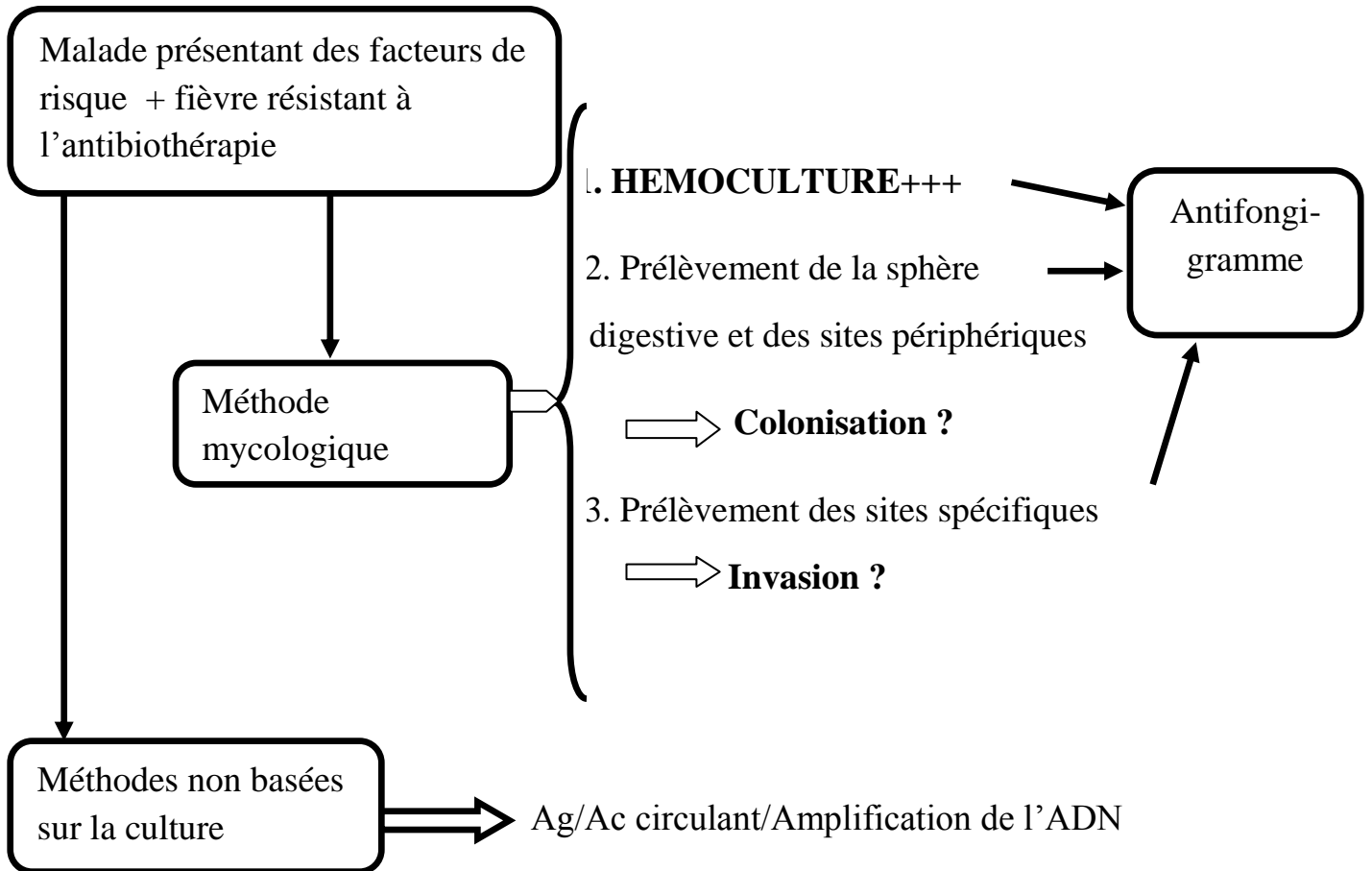


Figure 18: Stratégie générale de diagnostic

IV.4.1 Méthodes mycologiques

Le diagnostic mycologique des candidoses invasives comprend: l'examen direct, la culture, l'examen anatomopathologique qui est rarement utilisé et l'étude de la sensibilité aux antifongiques ^[92].

IV.4.1.1 Hémocultures

Les hémocultures sont nécessaire pour affirmer un état septicémique soupçonné cliniquement ou pour permettre le diagnostic mycologique d'une infection profonde s'accompagnant de décharge de levures.

Prélèvement : Le prélèvement du sang veineux doit être fait d'une façon stérile et avant tout traitement antifongique avec un volume recommandé de 10ml.

On réalise en général 3 prélèvements pendant 3 jours successifs et de préférence au moment du pic thermique ou de frissons qui sont des signes d'une décharge bactériémique ^[93].

Culture et isolement: La culture se fait de préférence dans des systèmes très sensibles de type Bactec® (Figure 19) utilisé au laboratoire de parasitologie de l'HMIMV, SeptiChek®, ou Isolator® qui permettent d'écourter le délai d'hémoculture de trois semaines à 3 ou 4 jours, et d'augmenté la sensibilité qui reste malheureusement faible (40 à 60%) ^[37]. Nombreuses études ont évalué ces automates en utilisant les milieux BacT/Alert Fan Aerobic, Plus Aerobic/F et Mycosis IC/F. Le milieu Mycosis IC/F (Figure 20) utilisé au laboratoire de parasitologie de l'HMIMV est un milieu spécifique pour les champignons et plus efficace que les deux autres milieux. En effet ce milieu est plus sensible et

plus précoce pour le diagnostic des candidoses systémiques, en particulier quand il s'agit des espèces de *Candida albicans*, *Candida glabrata* (70% des espèces incriminées) ainsi que la présence concomitante des bactéries et des levures représentant 18 à 21% des fongémies^[94,95].

L'examen direct consiste à la recherche des levures, de filament ou de pseudofilament au microscope optique. Ces éléments sont colorés sur frottis par la réaction de Gram. L'ensemencement en cas d'hémoculture positive se fait habituellement sur milieu Sabouraud (glucose-peptone-agar) additionné d'antibiotiques à large spectre (Chloramphénicol) et Sabouraud actidione afin d'éviter les moisissures saprophytes. Les cultures sont lues après 24h à 48h à 37°C^[96].



Figure 19: Bactec 9050

[Photo du service de parasitologie, HMIMV]



Figure 20: Flacon mycosis IC/F
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

Identification : L'identification de l'espèce repose essentiellement sur les tests morphologiques dont le test de Filamentation sur sérum (*C. albicans*) et les milieux chromogéniques.

Le test de filamentation consiste à réaliser une suspension de levures dans le sérum du cheval et incubé à 37° pendant 3h. La présence des tubes germinatifs ne présentant aucune construction à la base confirme la présence de *Candida albicans* (Figure 21). La spécificité et la sensibilité sont respectivement de 100% et de 86,3%. Le principal inconvénient de ce test est l'absence de détection des associations dans les deux tiers de cas^[95].

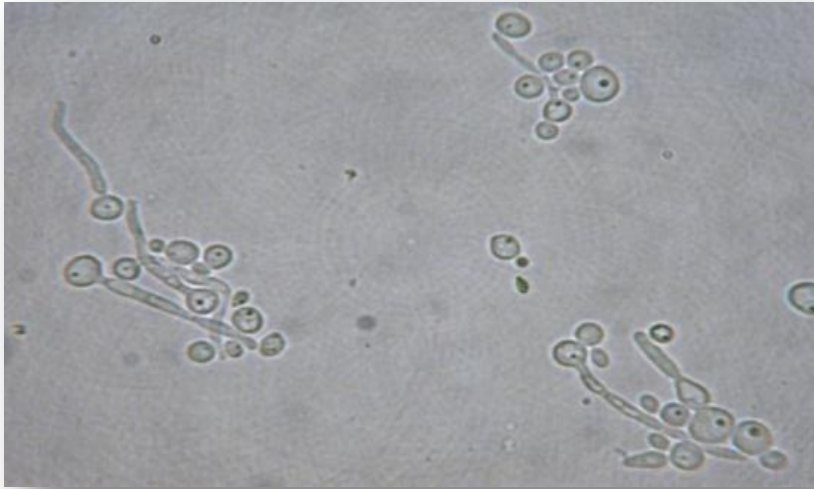


Figure 21: Filamentation en doigt de gant de *Candida albicans*
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

Les milieux chromogéniques sont les milieux sélectifs contenant un substrat spécifique de *Candida* couplé à un chromogène et l'identification de la levure s'y révèle par le développement d'une coloration particulière selon l'espèce. Cette coloration est dans la plupart des cas fondée sur la mise en évidence d'une activité de type hexosaminidase (N-acetyl- β -D-galactosaminidase). La multiplication des bactéries est inhibée sur ces milieux. Les milieux les plus utilisés sont : Candida ID®, CHROMagar *Candida*® et Candiselect 4®.

Sur le Candiselect 4® (Figure 22,23) qui est le milieu utilisé au laboratoire de parasitologie mycologie de l'HMIMV, les colonies de *Candida albicans* sont de couleur violette, celles de *Candida tropicalis* sont turquoise, très intenses, bombées, à contours réguliers avec un morphotype lisse (S) ; celles de *Candida krusei* sont turquoise, d'aspect sec, à contours irréguliers avec un morphotype rugueux (R), et celles de *Candida glabrata* sont turquoise, brillantes, plates à contours réguliers avec un morphotype lisse (S).

Ce milieu présente plusieurs avantages :

- ✧ il est facile à lire,
- ✧ l'exécution est plus rapide pour l'identification de la levure,
- ✧ il permet une identification direct de *Candida albicans* et une identification présomptive des autres espèces (*C. tropicalis*, *C. krusei* et *C. glabrata*),
- ✧ il permet une différenciation optimale des cultures de levures mélangées,
- ✧ enfin il permet une culture, un isolement et une identification sur le même support.

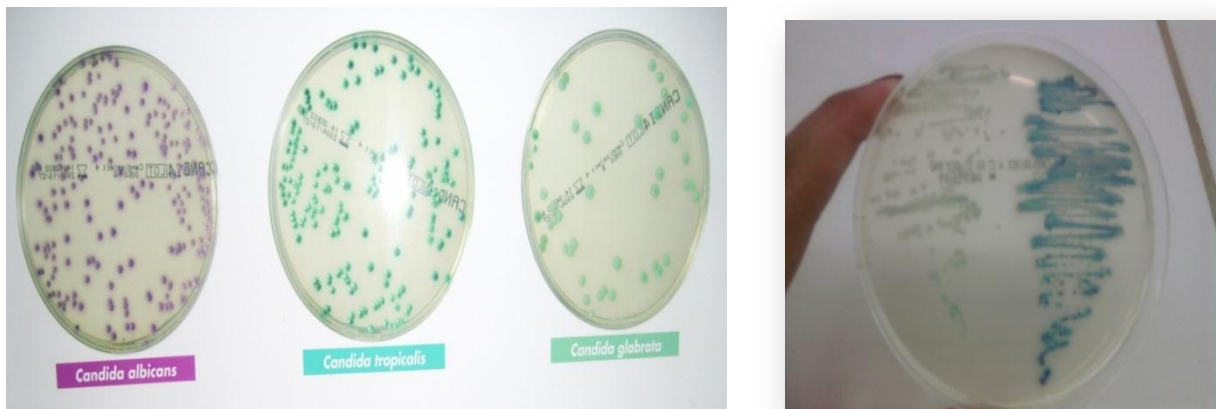


Figure 22, 23: Souches de *C. albicans*, *C.tropicalis* et *C. glabrata* sur le Candiselect4®

[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

Dans le cas de notre travail, le Candiselect 4® a permis d'identifier 5 espèces de *Candida albicans* dont 4 venaient des hémocultures et une des urines ; une identification présomptive de 2 espèces de *Candida glabrata* dont une provenait de l'hémoculture et l'autre des urines ainsi qu'une seule espèce de *Candida tropicalis* provenant de l'hémoculture.

Il existe également des tests d'identification rapides permettant d'identifier *C. krusei* et *C. glabrata*. Ces tests sont le Krusei-Color® et le Glabrata R.T.T. (Rapid Tréhalose Test) utilisés au laboratoire de parasitologie mycologie de l'HMIMV.

Le Krusei-Color® (Figure 24) est un test au latex sur lame pour l'identification de *C. krusei*. Il est basé sur le principe de la coagulation de particules de latex rouges, sensibilisées par un anticorps monoclonal permettant de détecter spécifiquement un antigène de surface de *C. krusei*.

La dissociation des colonies de *C. krusei* dans le réactif, entraîne une coagglutination entre les blastopores portant l'antigène avec les particules de latex sensibilisées par l'anticorps monoclonal. Cette réaction positive se traduit par l'apparition d'agglutinats rouges visibles à l'œil nu. En cas de présence d'autres espèces, la suspension reste homogène et rouge. Les résultats sont obtenus en 5 minutes. Une étude réalisée sur 884 isolats de levures montre que ce test a une sensibilité de 98,8% et une spécificité de 100% ^[95].



Figure 24: Kit Krusei color

[Photo du service de parasitologie, HMIMV]

Le RTT *Glabrata* (Figure 25,26) est un test basé sur la détection d'enzymes préformées, qui utilisent des substrats chromogènes. Le *C. glabrata* dans certaines conditions, hydrolyse très rapidement le tréhalose en glucose, la révélation de cette production de glucose se fait par un révélateur qui est un mélange de glucose oxydase, de peroxydase et de substrat chromogène. Simultanément deux témoins sont réalisés : un témoin maltase car certains isolats de *C. tropicalis* peuvent aussi dégrader le tréhalose mais contrairement à *C. glabrata*, ils assimilent le maltose et un témoin en absence d'ose (témoin milieu de base du réactif) car les milieux d'isolement contiennent du glucose et un mauvais prélèvement des colonies qui contiendrait de la gélose pourrait conduire à une réaction faussement positive.

Ce test permet l'identification de *C. glabrata* en 20 min. Sa sensibilité varie entre 95,8 et 98,4% et sa spécificité est de 98,9 à 100% [97,98].

En cas de présence des autres levures, l'identification se fait à l'aide d'une galerie API 20C Aux, dont le principe est fondé sur l'assimilation de 19 sucres différents permettant d'identifier 43 levures différentes. La lecture se fait au bout de 48 à 72h. La croissance de la levure se traduit par l'opacité de la cupule contenant le sucre [95].



**Figure 25, 26: Identification de *C. glabrata* par le test de R.T.T.glabrata
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]**

IV.4.1.2 Prélèvements de sites spécifiques et de la sphère digestive

Chez les patients séjournant en réanimation, la prise en compte des facteurs de risque et de l'index de colonisation constitue les éléments d'une véritable démarche diagnostique qui permet la mise en route du traitement empirique précoce en attendant les résultats de l'hémoculture.

La détermination d'index de colonisation (rapport entre le nombre de sites positifs et le nombre total de sites prélevés) nécessite le prélèvement d'au moins 5 sites et cela deux fois par semaine.

Les prélèvements à pratiquer sont: écouvillonnage endobuccal, écouvillonnage anal ou selles, sécrétions trachéales, tout liquide de drainage (cavité péritonéale, voie biliaire...) et urines.

L'examen est direct pour les urines à la recherche des levures bourgeonnantes ; pour les autres prélèvements, on les met en culture sur milieu Sabouraud-Chloramphénicol-Actidione et le milieu Sabouraud-Chloramphénicol.

Écouvillonnage anal ou selles: *Candida* est un organisme vivant à l'état naturel sur la peau, dans la bouche et le tube digestif de l'être humain ^[8].

On le retrouve chez 80 % de la population et il n'entraîne habituellement aucune maladie ou symptôme en particulier. C'est un organisme commensal saprophyte. En cas d'exposition aux facteurs de risque surtout l'antibiothérapie à large spectre, *Candida* devient pathogène et l'invasion tissulaire s'opère dans la majorité des cas au niveau de l'intestin, ce qui fait qu'au cours d'une candidémie il y a présence de *Candida* dans les selles.

Écouvillonnage endobuccal: Environ 40% des individus sains hébergent des levures du genre *Candida* dans leur cavité buccale ^[92].

Les candidoses digestives sont provoquées en général par le passage à l'état pathogène de ces levures, favorisé par une baisse transitoire de l'immunité.

Chez un sujet immunocompétent, elles présentent peu de risque de complication comme toute autre candidose superficielle. Par contre chez un sujet immunodéprimé, le foyer digestif peut constituer un point de départ à une dissémination systémique avec un taux de mortalité de 40 à 60%. Le portage augmente avec l'âge et *Candida albicans* est l'agent étiologique majeur, les autres espèces rencontrées ayant une incidence beaucoup plus faible [99,100].

Ecouvillonnage bronchique: Des prélèvements bronchiques positifs à *Candida* sont fréquemment retrouvés chez les patients immunodéprimés ou sous antibiothérapie à large spectre et prolongée. Deux entités anatomocliniques sont à distinguer : la vraie pneumonie à *Candida* et la bronchopneumonie à *Candida*.

La pneumonie à *Candida* survient chez les patients immunodéprimés porteurs d'un cathéter, dans un contexte de septicémie à *Candida* ; l'atteinte pulmonaire est alors secondaire à la septicémie et son traitement est celui de la candidose systémique. Par contre la bronchopneumonie à *Candida* survient chez les patients de réanimation, immunodéprimés ou non, et entre dans le cadre d'une colonisation trachéobronchique, responsable de prélèvements distaux positifs en-dessous ou au-dessus du seuil significatif. Elle est parfois associée à la colonisation d'autres sites (site urinaire, tube digestif, muqueuse et la peau). Le traitement intègre cette colonisation multiple qui est un facteur de risque indépendant de la candidose systémique.

Un prélèvement endobronchique positif à *Candida* atteste l'immunodépression relative du patient, surtout en réanimation ou en postopératoire, et ouvre la discussion d'un traitement curatif. Il atteste également une colonisation bronchique, ce qui implique une recherche d'autres sites colonisés afin d'estimer l'index de colonisation qui a une bonne corrélation avec l'émergence de candidose systémique [101-103].

Autres prélèvements: D'autres prélèvements peuvent être nécessaires à la demande du diagnostic :

- ✧ des prélèvements à la porte d'entrée de cathéter, de sonde ou de valve.
- ✧ des prélèvements de divers liquides biologiques (liquide céphalorachidien, liquide broncho-alvéolaire,...)
- ✧ des fragments de biopsies (cutanée, pulmonaire...)

IV.4.1.3 Antifongigramme

L'antifongigramme a pour but de déterminer in vitro la sensibilité des souches isolées de patients aux différentes familles d'antifongique. De nombreuses méthodes en milieu solide ou liquide permettent de définir des Concentrations Minimales Inhibitrices (CMI) ou fongicides. Ceci permet de détecter in vitro l'existence d'une éventuelle résistance aux antifongiques.

Antifongigramme en milieu liquide: La méthode utilisée correspond à une série de tubes de milieu liquide (bouillon) contenant une concentration croissante de l'antifongique à étudier ^[104]. Le tube contenant la plus faible concentration d'antifongique empêchant toute croissance visible donne la CMI. Un seul antifongique est étudié mais plusieurs souches peuvent être testées simultanément.

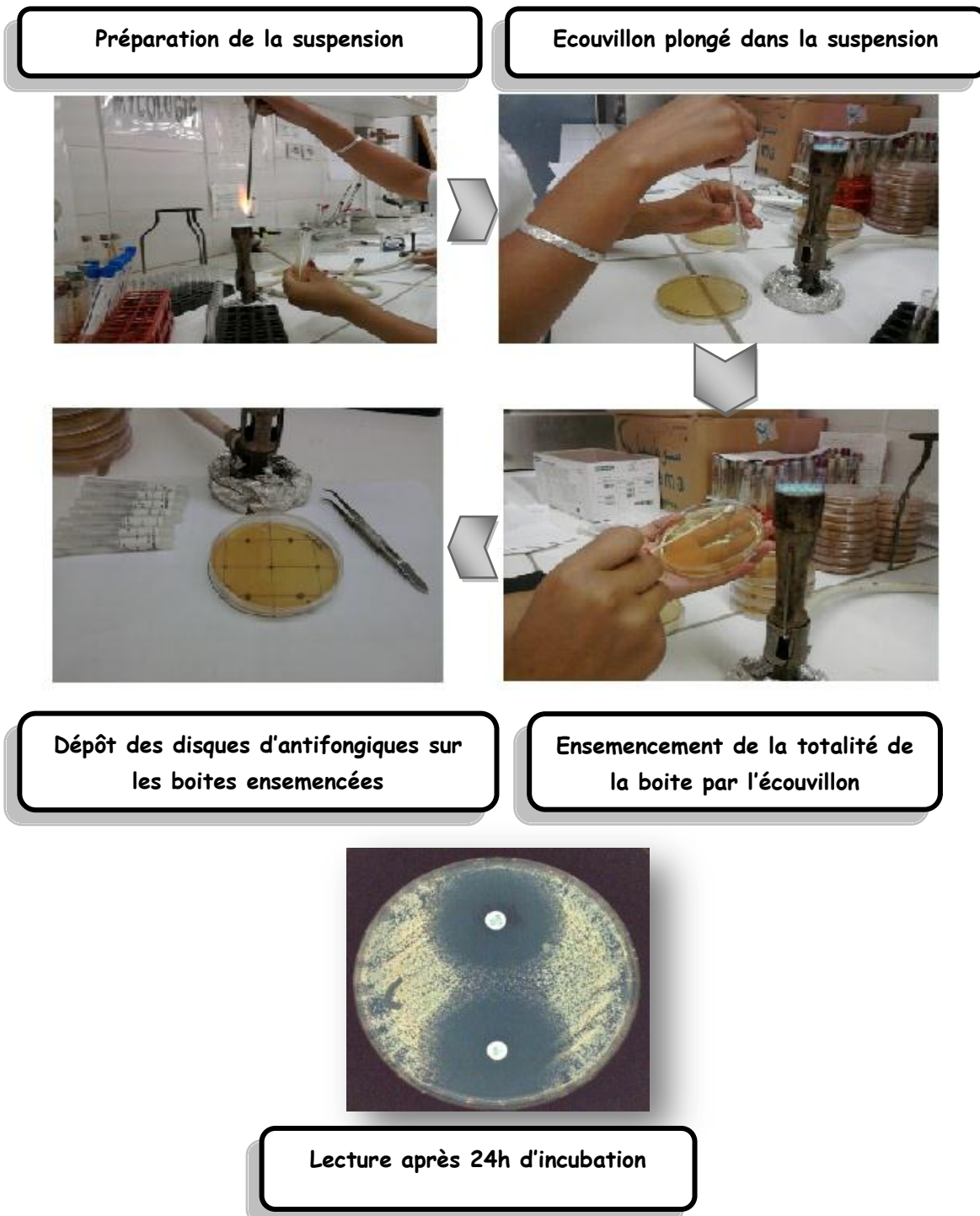
En milieu liquide, les différentes dilutions d'antifongiques sont réparties en tubes à hémolyse calibré ; chaque tube absorbe à une certaine longueur d'onde sur spectrophotomètre comparativement à un milieu témoin non ensemencé.

Antifongigramme en milieu solide: L'antifongigramme en milieu solide peut être fait soit par la méthode de dilution en gélose, soit par méthode de disque.

Dans le cas de notre étude, l'antifongigramme était fait par méthode de disque, qui est une méthode de référence du Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) anciennement National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS).

Une boîte de pétri contenant le milieu MHGBM (Mueller-Hilton avec 2% de glucose et 0,5µg/ml de bleu de méthylène) estensemencé à l'aide d'un écouvillon par une suspension contenant la souche de levures préalablement préparée. Les disques d'antifongiques sont déposés à l'aide d'un distributeur de disques et l'incubation se fait à 35°+/-2°C dans un délai de 15min après l'application des disques. La durée d'incubation est de 24h. En cas de culture insuffisante après 24h d'incubation, on ré-incube la boîte 24h supplémentaires et on effectue la lecture à 48h. La mesure du diamètre de la zone d'inhibition se fait sur un fond noir, non réfléchissant (Figure 27).

Par cette méthode de disques, 4 antifongiques ont été testés sur les 6 souches isolées des hémocultures (4 *C. albicans*, 1 *C. tropicalis*, 1 *C. glabrata*.) et deux souches isolées à partir des urines (*C. albicans* et *C. glabrata*). Les autres antifongiques Amphotéricine B et caspofungine seront traités dans l'étude globale.



**Figure 27 : Différentes étapes de réalisation d'antifongigramme par méthode de disque
[Photo du service de parasitologie, HMIMV]**

IV.4.2 Méthodes non basées sur la culture

Le pronostic défavorable des candidoses systémiques est majoré par l'absence de signes cliniques spécifiques permettant un diagnostic rapide. Ceci a suscité la mise au point des tests spécifiques et précoces rendant compte d'un processus infectieux sévère. Différents tests existent pour la détection d'antigènes circulants de *Candida*, la détection d'anticorps sériques et la détection d'ADN.

IV.4.2.1 Détection d'Anticorps

La recherche d'anticorps spécifiques se heurte à une difficulté d'interprétation.

En effet, il est connu que tous les individus sains possèdent des anticorps sériques anti-*Candida albicans* parfois en quantité importante. Ces anticorps résultent soit du portage saprophytique de *Candida albicans*, soit de séquelles sérologiques de candidoses anciennes. Par ailleurs, la sérologie est souvent faiblement négative chez les patients neutropéniques. Cela donne toute la valeur à l'étude de la cinétique des anticorps.

Une séroconversion ou une ascension significative entre deux ou plusieurs prélèvements du taux d'anticorps quelque soit la méthode utilisée, a une valeur beaucoup plus significative qu'un titre isolé ^[95].

Plusieurs méthodes de détection d'anticorps ont été décrites pour le diagnostic des candidoses invasives. On peut les classer en deux types: les méthodes utilisant des antigènes totaux figurés ou solubles, riches en mannane et les méthodes utilisant des antigènes exprimés au cours du processus invasif.

Les méthodes utilisant des antigènes totaux figurés ou solubles, riches en mannane: Les méthodes d'Immunofluorescence Indirecte (IFI), d'ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), d'hémagglutination passive, d'électrosynérèse proposent un seuil quantitatif discriminant au-delà duquel la candidose est probable. Elles sont simples et peu onéreuses fournissant un élément de surveillance des patients à risque.

La méthode Platelia est la plus utilisée. C'est une ELISA utilisant le mannane comme antigène. Elle est caractérisée par une sensibilité variant de 50 à 53 % et une spécificité allant de 80 à 94 % [105,106].

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.

Les méthodes en cours d'évaluation : Récemment, 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 phosphopeptido-mannane, 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 [107].

Les IgG1 anti-CW et les IgG2 anti-PPM sont des marqueurs précoces de candidose systémique. L'élévation associée du taux de ces deux types d'anticorps a une sensibilité de 92% et une spécificité de 100% [108].

IV.4.2.2 Détection d'antigènes circulants

Face aux difficultés d'interprétation que soulèvent les hémocultures et la recherche d'anticorps, la détection d'antigènes circulants paraît le seul remède, mais cette détection est caractérisée par un défaut de sensibilité.

Il existe sur le marché différents tests tels que l'agglutination de particules de latex ou des techniques immunoenzymatiques ELISA beaucoup plus sensibles.

IV.4.2.2.1. La recherche des mannanes

Le mannane est un composant majeur de la paroi candidosique et il est fortement immunogène [105,106].

Les tests permettant de détecter l'antigène mannane sont:

Pastorex Candida: Il utilise 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 complexes immuns, évitant ainsi les faux négatifs. Sa sensibilité est excellente variant de 95 à 100% mais sa sensibilité est faible (20%) et cela est dû au caractère transitoire de l'antigénémie [109,110].

Platelia Candida: C'est un test ELISA de routine au laboratoire de Parasitologie de l'HMIMV utilisant 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%. Il est plus approprié par rapport à *Pastorex Candida* mais sa sensibilité varie en fonction du nombre de sérums testés par malade. L'étude de Sendid et al. a montré que la sensibilité de recherche de l'antigène mannane est de 40% si plusieurs sérums sont testés et de 11% si un seul sérum est testé [106,111].

IV.4.2.2.2 La recherche d'énolase et β D (1,3) glucane

L'énolase est un antigène cytoplasmique de *Candida sp.* de 48 kDa. Il est détecté grâce à la méthode de Western Blot. Sa sensibilité varie de 71,8 à 75% et sa spécificité est comprise entre 96 et 100%, mais elle est très onéreuse [95]. Le β D (1,3) glucane a également été largement évalué et a montré son intérêt dans le diagnostic précoce des candidoses invasives avec une réponse 72 h avant les index de colonisation ainsi que les hémocultures [95, 107, 108].

IV.4.2.3 Détection des acides nucléiques

Récemment plusieurs PCR (*Polymerase Chain Reaction*) ont été mises au point pour amplifier et mettre en évidence l'ADN des *Candida* pathogènes. Leurs avantages sont nombreux : la sensibilité est plus élevée par rapport à l'hémoculture, la spécificité est excellente, le délai de rendu des résultats est court (moins de dix heures) et la capacité d'identifier l'espèce est excellente.

L'extraction de l'ADN se fait sur le sang ou sur le sérum, mais le sérum est plus recommandé car il est plus simple. La révélation se fait par Southern Blot utilisant les sondes radioactives ou immunoenzymatiques spécifiques des quatre espèces les plus incriminées dans les candidoses invasives : *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* et *C. krusei* [66,112-115].

IV.5 Stratégies thérapeutiques des candidémies

Pendant des années une seule classe d'antifongiques, les polyènes, était disponible pour le traitement des candidémies. La 1^{ère} alternative est apparue à la fin des années 1980 avec les triazolés, le fluconazole et l'itraconazole ^[116]. On a observé beaucoup de progrès dans la thérapeutique antifongique durant les dix dernières années avec la mise à disposition d'agents plus puissants et moins toxiques, à savoir les nouveaux azolés actifs à large spectre, des formes lipidiques d'amphotéricine B mieux tolérées, et la nouvelle classe des échinocandines.

Malgré ces progrès les taux de morbidité et de mortalité associées aux candidémies reste élevés, d'où la nécessité d'initier un traitement rapide et approprié après avoir diminué, voire supprimer les facteurs de risque.

IV.5.1 Les classes d'antifongiques

Les classes d'antifongique de traitement des candidémies sont : les polyènes, les analogues nucléosidiques, les dérivés azolés et les échinocandines.

IV.5.1.1 Les antifongiques polyéniques

L'amphotéricine B (Fungizone®), chef de fil, est administré par voie intraveineuse. Son spectre couvre la plupart des espèces de *Candida* pathogènes pour l'Homme et seules certaines souches de *Candida lusitanae* et *C. guilliermondii* sont connues résistantes ^[117-119].

L'amphotéricine B agit en se liant sélectivement sur l'ergostérol de la membrane fongique formant des pores à ce niveau. La fuite par ces pores des constituants cytoplasmiques, notamment le sodium et le potassium est responsable de la mort cellulaire ^[117,120].

Un des obstacles à son utilisation est la fréquence des effets secondaires ; 25% des patients présentent une réaction toxique dominée par la fièvre, les frissons, la tachycardie et l'hypotension artérielle. Ces réactions sont plus fréquentes quand les patients sont neutropéniques. La toxicité rénale est représentée par une tubulopathie avec les pertes de potassium et de magnésium. Près de 80% des patients présentent cette atteinte rénale, dont la gravité est dépendante du terrain sous-jacent et donc variable d'un patient à l'autre.

Pour réduire sa toxicité les complexes lipidiques d'amphotéricine B (ABLC) et liposomales (LAMB) ont été développés ^[71].

IV.5.1.2 Les analogues nucléosidiques

Ils sont représentés par la 5-fluorocytosine (Ancotil®). Le spectre d'action de la 5-fluorocytosine couvre la plupart des espèces de *Candida* mais 30% des souches de *C. tropicalis* et de *C. krusei* sont résistantes. En ce qui concerne le mécanisme d'action, la 5-fluorocytosine est transformée en 5-fluoro-uracile après pénétration dans la cellule fongique par une enzyme cytoplasmique fongique, la cytosine désaminase. La 5-fluoro-uracile est alors incorporée dans l'ARN fongique à la place de l'uracile ce qui altère le codage des protéines fongiques.

L'inconvénient majeur de la 5-fluorocytosine est le risque de développement de résistance en cours de traitement, ceci fait qu'elle n'est utilisée qu'en association avec d'autres agents antifongiques ^[119,121].

IV.5.1.3 Les dérivés azolés

Les dérivés azolés ont bénéficié d'un regain d'intérêt en raison du développement des triazolés : fluconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole ^[122]. Ces molécules sont très efficaces sur le genre *Candida*, et ils sont remarquables par leur excellente biodisponibilité, leur diffusion tissulaire, leur bonne tolérance et leur faible toxicité ^[123].

Le fluconazole qui est le plus utilisé a un spectre large mais depuis son utilisation en prophylaxie, on remarque l'émergence des souches résistantes dont *C. krusei* et certaines souches de *C. glabrata* ^[119].

Le mécanisme d'action commun de tous les azolés est l'inhibition préférentielle des enzymes du cytochrome P450 fongique (C14-alpha-déméthylase), responsables de la conversion du lanostérol en ergostérol. Il s'ensuit une déplétion de l'ergostérol de la membrane fongique entraînant des anomalies de la perméabilité membranaire et une accumulation de stérols toxiques.

Le voriconazole agit aussi par inhibition de la déméthylation du 24-méthylène-dihydrolanostérol. Ce deuxième mode d'action serait à l'origine de son activité sur les souches résistantes au fluconazole ^[119,122].

IV.5.1.4 Les Echinocandines

Il s'agit d'une nouvelle classe d'antifongiques rapidement fongicides sur *Candida spp.* Cette classe est représentée par la caspufungine, la micafungine, l'anidulafungine et l'aminocandine.

Ils agissent en inhibant la synthèse de composants essentiels de la paroi fongique, les bêta (1-3)-D-glucanes. Ce mode d'action possède deux avantages évidents :

- ✧ une toxicité sélective, vu que ces éléments sont absents des cellules des mammifères,
- ✧ une absence théorique de résistance croisée avec les autres familles car le site d'action cellulaire diffère de celui des autres antifongiques qui agissent sur la membrane fongique ^[119].

IV.5.2 Stratégie de prise en charge des candidémies

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

L'utilisation des antifongiques se fait selon trois approches différentes : en traitement prophylactique, en traitement probabiliste et en cas d'infection prouvée ^[119] (Figure 28).

IV.5.2.1 Traitement probabiliste

IV.5.2.1.1 Traitement empirique

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

Il n'existe pas actuellement des recommandations établies, bien que dans les faits, le traitement empirique est clairement efficace chez les patients faisant un choc septique du fait d'une infection abdominale. Plusieurs auteurs ont suggéré que face à une suspicion clinique de candidémie, la colonisation de plus de deux sites corporels est suffisante pour justifier un traitement antifongique empirique^[124].

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

IV.5.2.1.2 Traitement préemptif

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

Eggiman et ses collaborateurs^[125] ont évalué l'efficacité clinique et l'innocuité d'une administration préemptive de fluconazole à 400 mg par jour (n=23) versus un placebo (n=20) chez des patients chirurgicaux à haut risque. Les patients devaient avoir subi une chirurgie abdominale récente avec perforations gastro-intestinales ou écoulements anastomotiques. Tous les patients recevaient un traitement antibactérien à large spectre, et la plupart présentaient d'autres facteurs de risque comme une colonisation à *Candida*, un score Apache II élevé et une alimentation parentérale. Seulement 1 patient (4%) dans le groupe fluconazole a développé une péritonite à *Candida*, comparativement à 7 patients (35 %) dans le groupe placebo. Aucune mortalité reliée à une infection fongique n'est survenue dans le groupe fluconazole.

La conférence de consensus de 2004 sur la prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives ^[126] a déclaré que malgré des études insuffisantes pour valider le traitement préemptif en réanimation, un tableau septique préoccupant sans autre documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida sp.* et des facteurs de risques de candidémie, autorise de débiter le traitement.

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

Bien qu'une différence sémantique puisse être établie entre les deux modes de traitement (empirique et préemptif), il existe peu d'études cliniques permettant de les différencier.

En se basant sur la présence d'une combinaison de plusieurs facteurs de risque, quelques groupes d'investigateurs ont tenté d'établir des règles prédictives du développement d'une candidose invasive ^[5]. Ainsi Dupont et al. ont rapporté à partir d'un collectif de 221 patients admis en réanimation chirurgicale pour une péritonite, que la combinaison de 4 éléments spécifiques est associée à un risque élevé (sensibilité 84% ; spécificité 50%) de détection de levure dans le liquide péritonéal. Ces 4 éléments sont : le sexe féminin, la perforation localisée du tractus digestif supérieur, la défaillance cardiocirculatoire préopératoire et l'exposition préalable de plus de 48 heures à des agents antimicrobiens au moment de la péritonite.

Une analyse rétrospective des facteurs de risque de développement d'une candidose invasive, réalisée dans un collectif de 1669 patients admis dans 75 services de réanimation espagnols pour une durée supérieure à sept jours, a permis de développer une règle clinique simple dont l'originalité réside dans la

prise en compte d'une éventuelle colonisation fongique. Cette règle additionne des points (Chirurgie : 1; colonisation multiple : 1; nutrition parentérale complète : 1; sepsis sévère : 2) ; l'incidence de candidose invasive est de 52% pour des valeurs de score supérieures à 2,5 points. Une sensibilité de 81% et une spécificité de 74% permettent désormais d'envisager une étude prospective fondée sur cette règle.

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

IV.5.2.2 Traitement curatif

Tous les auteurs s'accordent sur la nécessité de démarrer un traitement antifongique chez les patients à risque en cas de preuve bactériologique. Un examen direct positif au niveau d'un site normalement stérile, une seule hémoculture positive ou une candidurie importante (supérieure à 10^5 /ml) chez un malade présentant un tableau septique, suffisent pour instaurer un traitement antifongique ^[119].

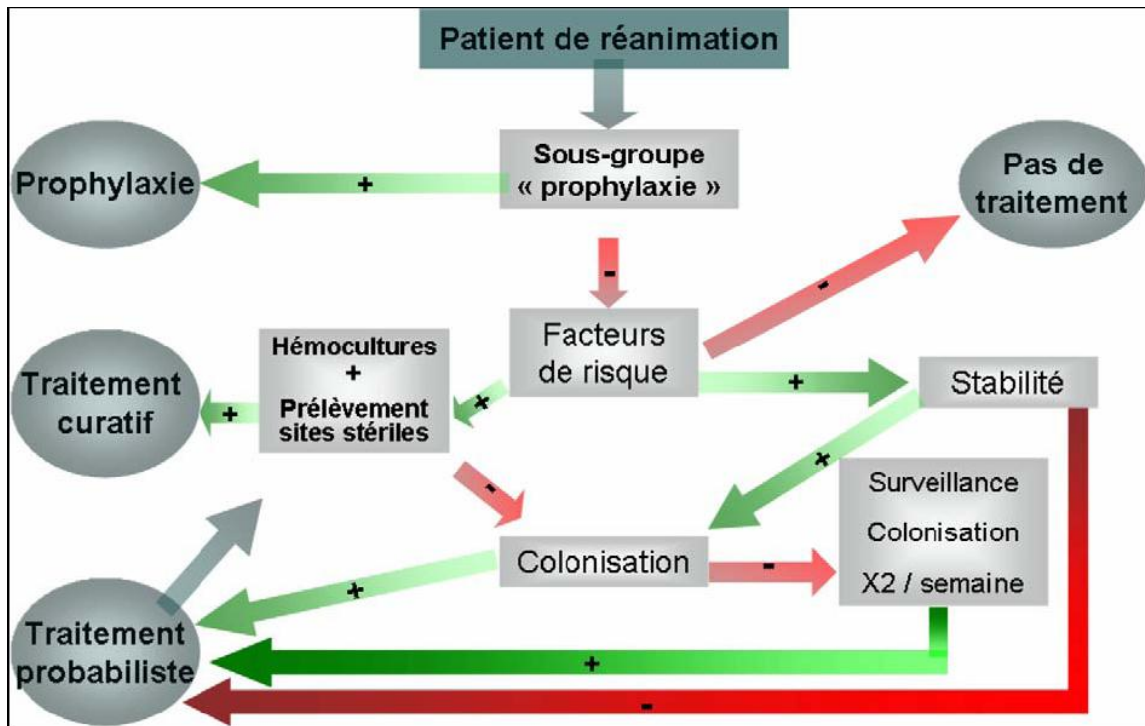


Figure 28 : Algorithme de prise en charge des patients en réanimation ^[119].

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

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

Les critères qui interviennent dans le choix sont: le statut clinique du patient (neutropénique ou non, stabilité sur le plan hémodynamique, fonction hépatique ou rénale), ses antécédents de traitement antifongique et la possibilité d'interaction médicamenteuse.

Le fluconazole était utilisé en 1^{ère} ligne car il est actif sur la plupart des *Candida spp.* pathogènes à l'exception de *C. krusei* qui est résistant et *C. glabrata* inconstamment sensible, mais l'émergence de souches résistantes aux azolés a remis en cause la possibilité de son utilisation systématique. L'IDSA (Infectious Diseases Society of America) est prudente et ne recommande pas l'utilisation du fluconazole comme traitement de première ligne si l'état clinique du patient n'est pas stable ou en cas d'exposition préalable aux azolés [124].

La notion d'instabilité est habituellement utilisée pour décrire des patients dont les fonctions vitales, notamment hémodynamiques et respiratoires sont altérées ou en cours d'aggravation. Chez les malades instables, dans les recommandations plus récentes pour le traitement des candidémies publiées en 2009 par l'IDSA, la caspofungine est préférée ; quant aux formes lipidiques de l'amphotéricine B, elles sont recommandées à une posologie de 3mg/kg par jour pour LAMB et 5 mg/kg par jour pour ABLC en deuxième ligne.

Chez les patients neutropéniques, la plupart des experts recommandent d'utiliser un agent fongicide couvrant toutes les espèces de *Candida* (comme les polyènes ou les échinocandines), plutôt que les agents fongistatiques (comme les azolés) qui ne couvrent pas des espèces observées chez de tels patients [127].

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

Après identification de l'espèce de *Candida* responsable, le choix du traitement dépend des caractéristiques épidémiologiques du service hospitalier.

La connaissance des espèces et leur sensibilité aux différents antifongiques est importante pour guider le choix de l'antifongique.

Dans le cas de notre étude, le nombre de souches isolées était faible pour donner le profil de sensibilité de différentes espèces. L'étude générale de souches isolées des 5 services de réanimation dans lesquels cette étude est menée pourra donner le profil de sensibilité. Néanmoins nous vous proposons les données de la littérature dans le tableau ci-dessous qui sont à considérer avec réserve, car il existe beaucoup de variabilité en fonction de l'écologie locale de l'hôpital.

Tableau 10 : Sensibilité présumée des *Candida spp.* aux antifongiques ^[124]

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

Le succès thérapeutique ne dépend pas seulement de l'efficacité et de la tolérance de l'agent antifongique utilisé mais aussi du délai d'administration du traitement. En effet, Garey et al ^[128] ont étudié l'impact d'un retard de traitement antifongique dans plusieurs centres de soins aux Etats-Unis. Le but de leur analyse était d'établir la fréquence et le délai d'initiation d'un traitement antifongique et d'évaluer la relation entre le retard de traitement et la mortalité. Sur un total de 230 patients hospitalisés atteints de candidémie, ils ont pu montrer que chaque jour de retard d'administration d'un traitement adapté (en

l'occurrence le fluconazole) augmentait significativement et corrélativement la mortalité (Figure 29). De ce fait, il est nécessaire de mettre au point des méthodes de diagnostic rapide (sérologie *Candida*, identification des facteurs de risques) qui permettraient de diminuer le retard de délai d'administration d'un traitement antifongique.

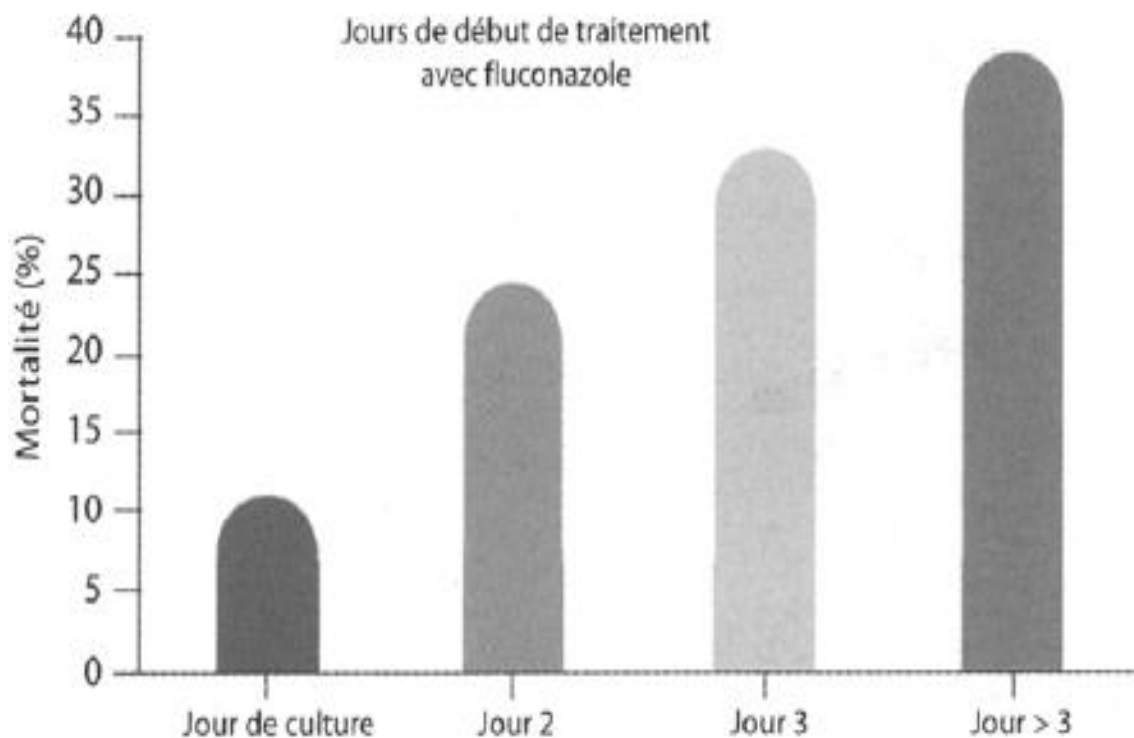


Figure 29: Impact d'un retard de traitement par un antifongique ^[129]

IV.5.3 Recommandations thérapeutiques

La conférence du consensus de 2004 sur la prise en charge thérapeutique des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte a mis au point des recommandations pour le traitement des candidoses invasives ^[126] (Figures 30, 31). Le traitement curatif dépend du genre et de l'espèce de la levure. Elle se fait après isolement de la levure mais avant l'identification pour éviter le retard d'administration. Le choix fait intervenir également l'augmentation de l'incidence des *Candida sp.* de sensibilité diminuée ou résistants aux azolés, une neutropénie, une insuffisance rénale, les médicaments co-prescrits et la localisation.

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

Plus récemment l'IDSA a publié en 2009 des recommandations pour le traitement des candidémies ^[124] (Tableau 11). Dans ces recommandations la durée du traitement de la candidémie est également de 2 semaines après la dernière hémoculture positive. Chez les sujets non neutropéniques, il est recommandé si possible l'ablation de tous les cathéters intravasculaires.

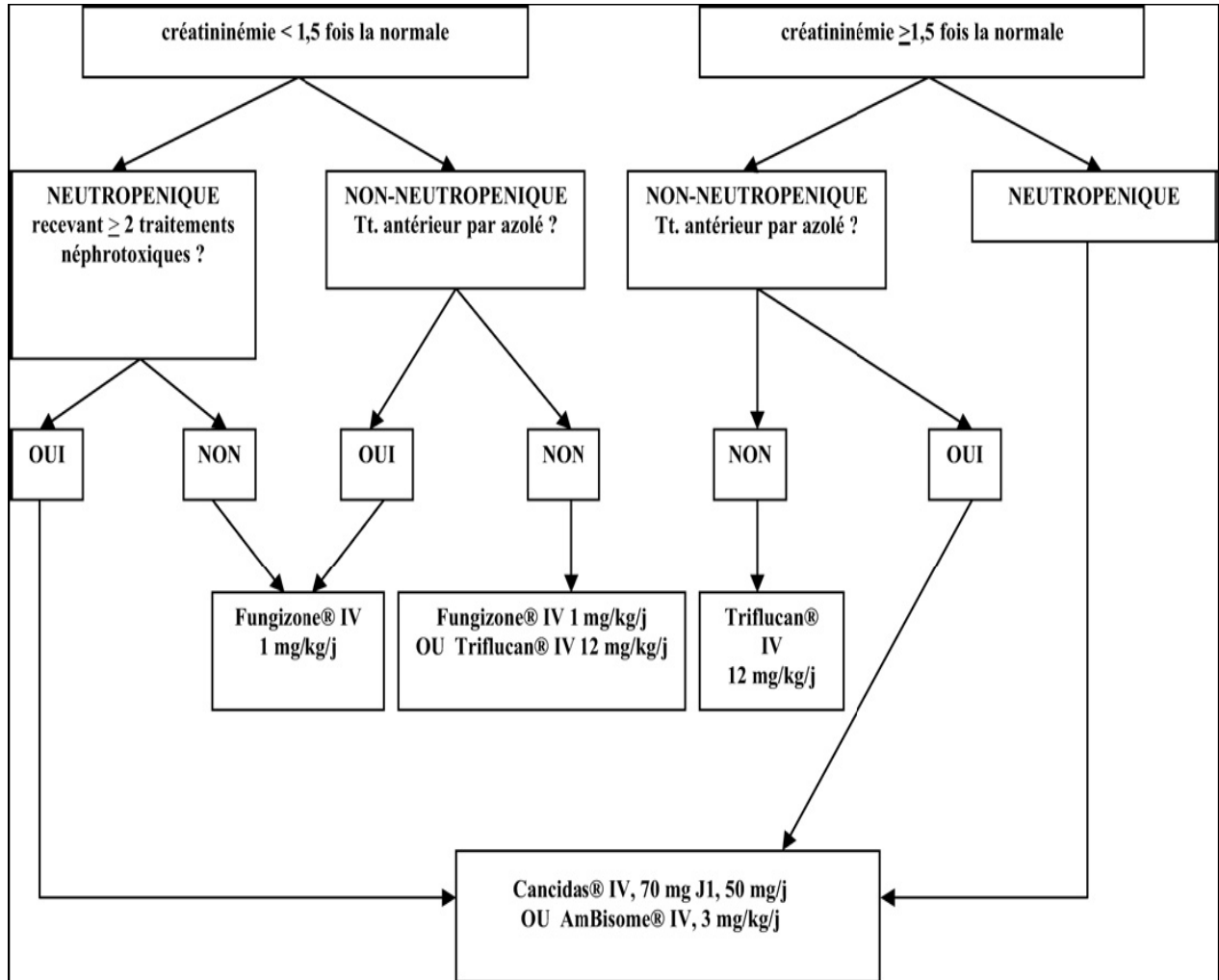


Figure 30: Traitement des candidoses invasives : après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce (d'après la conférence du consensus) ^[130]

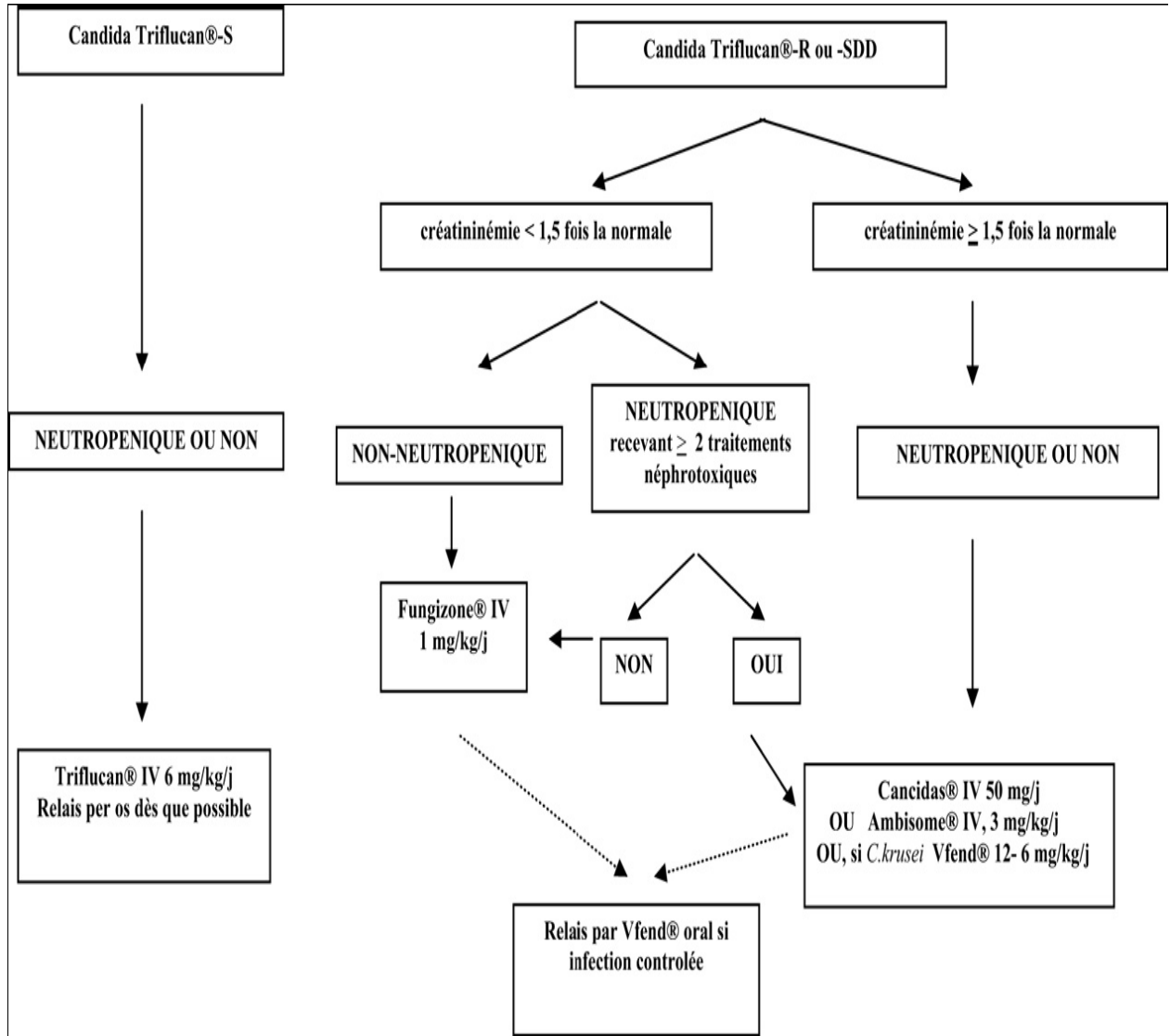


Figure 31: Traitement des candidoses invasives : après identification de l'espèce de *Candida sp.* (d'après la conférence du consensus)^[130].

**Tableau 11 : Recommandations américaines concernant le traitement des candidémies :
Pappas 2009(IDA) ^[124]**

Traitement	Durée de traitement	Commentaires
<p>Patients non-neutropéniques</p> <p><i>1^{ère} intention</i></p> <p>Fluconazole 800mg (12mg/kg) en dose de charge puis 400mg/kg ou echinocandine</p> <p><i>2^{ème} intention</i></p> <p>LFAmb 3-5mg/kg/jour ou AmB 0,5-1mg/kg/jour ou Voriconazole 400mg (6mg/kg) x2 pour deux doses puis 200mg (3mg/kg) x2/jour</p> <p>Patients neutropéniques</p> <p>LFAmb 3-5 mg/kg/jour ou echinocandine</p>	<p>14 jours après dernière hémoculture positive et symptômes + régression de la neutropénie chez les neutropéniques.</p>	<p>-Ablation de tous les cathéters intra-vasculaires si possible chez les patients non-neutropéniques.</p> <p>-Ablation de tous les cathéters intravasculaires controversée chez les patients neutropéniques, origine digestive classique.</p>

IV.6 Stratégies préventives des candidoses invasives

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

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

IV.6.1 Diminution des facteurs de risque endogènes

Une majorité de patients hospitalisés sont colonisés par *Candida* pendant leur séjour, mais très peu (1 à 8%) développent une candidose grave. Toutefois, ce taux passe de 10 à 15% chez des patients hospitalisés en réanimation et la question du bénéfice d'un traitement prophylactique se pose.

Si les patients ne sont pas colonisés par *Candida*, mais font partie d'un groupe à haut risque, la prophylaxie doit être envisagée ^[131]. Cette stratégie permet de protéger les patients les plus à risque sans exposer tous les patients à un traitement qui n'est pas nécessaire. De nombreuses études prospectives ^[132,133] et plusieurs méta-analyses ^[132-136] ont montré une diminution des candidoses invasives ainsi que leur mortalité grâce à la prophylaxie.

Selon les recommandations de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America), le fluconazole 400 mg/jour en prophylaxie durant la période de neutropénie est recommandé pour les patients à haut risque ^[134]. Ce groupe est constitué des patients ayant reçu la chimiothérapie à doses usuelles pour une leucémie myéloïde aiguë et une greffe allogène de cellules souches hématopoïétiques ainsi que les patients devant subir une greffe d'organes solides.

Chez les patients séjournant en réanimation, il n'y a pas eu des études suffisantes pour recommander une chimioprophylaxie systématique. Néanmoins certaines études ont démontré l'effet favorable d'une prophylaxie par les triazolés. Dans un groupe de 249 patients séjournant plus de 3 jours en réanimation chirurgicale à Baltimore, Pelz et al. ^[137] ont montré que par rapport à placebo, l'administration de 400 mg de fluconazole par voie orale permet de réduire l'incidence des candidoses invasives de 16% à 9%. Cette réduction est symptomatique si le délai d'apparition est pris en compte. Il y a déjà plus d'une dizaine d'années, Todd et ses collaborateurs ont montré que chez les patients polytraumatisés admis en réanimation, le fluconazole permettait de réduire l'incidence des infections fongiques de 14% à 2% ^[138].

Une étude a été menée à Lausanne et Zurich afin d'étudier l'impact de l'administration prophylactique de fluconazole (400mg/j IV) par rapport à un placebo dans un collectif de 49 patients chirurgicaux à risque élevé de candidose intra-abdominale. Parmi les malades qui n'étaient pas colonisés, les cultures de surveillance systémique ont révélé la présence de *Candida* chez 62% des patients du groupe de placebo comparé à seulement 5% des patients du groupe de fluconazole. Une péritonite est survenue chez 7 malades sur 20 (30%) du groupe de placebo comparé à un malade sur 23 (4%) dans le groupe fluconazole ^[139].

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

IV.6.2 Diminution des facteurs de risque iatrogènes

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

La présence de cathéter veineux central est notre 3^{ème} facteur de risque (66%) et elle est incriminée dans la candidémie ($p=0,001 < p=0,05$), la ventilation mécanique est notre 4^{ème} facteur de risque (53,7%) et la présence de cathéter artériel est notre 5^{ème} facteur de risque (29,6%).

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

L'expérience de Genevoise qui consistait à sensibiliser régulièrement l'ensemble des médecins et infirmiers en charge des patients, d'appliquer les recommandations d'un programme comprenant des directives précises et fondées sur la démonstration de leur efficacité dans la littérature, (tableau 12) a donné de bons résultats. Dans les 8 mois suivant son introduction, l'incidence des bactériémies liées aux accès vasculaires a diminué de 67% (de 6,6 à 2,3 épisodes de bactériémie primaire par 1000 jours-cathéter) et celle des sites d'insertion des cathéters de 64% (de 9,2 à 3,3 épisodes par 1000 jours-cathéter). L'incidence globale des infections nosocomiales acquises dans ce service a diminué de 35% (de 52,4 à 34 épisodes par 1000 journées d'hospitalisation) ^[140].

Une autre expérience introduite dans une unité de réanimation chirurgicale polyvalente de l'hôpital Barnes-Jawis de Saint-Louis dans le Missouri, qui avait pour objectif l'amélioration des conditions d'utilisation et des soins de maintien des accès vasculaires centraux par le personnel infirmier, est également impressionnante ^[141]. Cette expérience était fondée sur une démarche d'auto-apprentissage en répondant à un questionnaire avant et après lecture d'une brochure de plusieurs pages sur l'épidémiologie, la pathogénie et les mesures de prévention pratique des infections liées aux accès vasculaires. Ce programme était complété par des affiches placardées dans le service et des rappels centrés sur les recommandations-clés très similaires à celles du programme Genevois. Son introduction a permis de faire diminuer la densité d'incidence des bactériémies de 10,8 à 3,7 épisodes par 1000 jours-cathéter après 18 mois d'observation.

L'analyse de la réduction des infections nosocomiales consécutive à l'application de ces programmes montre que leur impact est largement supérieur à celui qui aurait pu être attendu si des cathéters imprégnés d'antiseptiques et/ou d'antibiotiques auraient été utilisés ^[142,143].

Dans l'expérience de Saint-Louis, en multipliant le nombre d'infections épargnées en 18 mois par les coûts liés à ce type d'infection rapportés dans la littérature (de 3700 à 34 000 US-\$), les auteurs estiment que l'économie réalisée est comprise entre 185 000 et 2 808 000 US-\$ ^[141].

Ces données ont permis de faire évoluer le concept de prévention des infections liées aux accès vasculaires dont les candidoses invasives font partie. Ainsi l'éducation est désormais à la base des nouvelles directives de prévention communes à environ 15 organisations scientifiques publiées en août 2002 ^[90].

La gestion optimale des cathéters centraux dans les candidémies a été étudiée par Rex et al. ^[144] sur 206 patients non neutropéniques. Pour les patients ayant un cathéter en place au moment de la première hémoculture positive, la suppression de tous les cathéters a été associée à une réduction significative de la durée moyenne de la candidémie de 5,6 +/- 0,8 jours à 2,6 +/- 0,5 jours. Une étude espagnole confirme ces résultats, mais donne un délai de 48 heures pour l'ablation du cathéter ^[145]. En revanche, l'étude Amacand menée en France a montré une mortalité plus élevée si le cathéter est enlevé au-delà de 24 heures ^[146].

Dans les recommandations américaines ^[124] chez les sujets non neutropéniques, l'ablation si possible de tous les cathéters intravasculaires est recommandée, mais chez les sujets neutropéniques elle est controversée.

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

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

Enfin, la base de toute recommandation doit reposer sur le respect absolu des prescriptions d'hygiène. Une extrême rigueur sera apportée dans la préparation de perfusions, injections, pansements et un lavage soigneux des mains ^[125].

Tableau 12 : Recommandations pour l'insertion et les soins appliqués aux cathéters ^[90]

Hygiène	Désinfection des mains	Friction hydro-alcoolique systématiquement recommandée avant/après les soins
	Lavage des mains	Réservé aux situations où les mains sont souillées, suivi d'une désinfection
Matériel	Préparation	Selon une liste détaillée disponible au lit du patient, de manière à éviter toute interruption inutile lors de la pose
Patient	Installation	Installation du patient et du matériel de pose de manière à disposer de suffisamment de place pour insérer le cathéter sans faute de stérilité
Insertion	Préparation cutanée	Cheveux et poils à couper aux ciseaux plutôt que rasés
	Désinfectant	Solution alcoolique (75 %) de gluconate de chlorhexidine 0,5 %
	Technique	Précautions stériles maximales : blouse stérile, gants stériles, masque chirurgical, coiffe, champage stérile large
	Site d'insertion	Promotion du site sous-clavier (voies centrales)/ du poignet (voies périphériques). Promotion d'une fixation à l'émergence cutanée sans utilisation des dispositifs de blocage proposés par les fabricants de cathéter

Dressing	Pansement	Dispositifs occlusifs transparents interdits Promotion de pansements à base de compresses sèches et d'occlusion par adhésif poreux
Manipulations	Mesures générales	Nouveaux bouchons stériles après chaque ouverture des connexions/réseaux
	Prises de sang	Sur des tampons imprégnés de désinfectant
	Médicaments	Mêmes précautions, nouvelle tubulure pour chaque administration de médicament
	Débit cardiaque	Systèmes clos uniquement, sans ouverture du réseau
Remplacement	À intervalles de 72 h	Pour les pansements, tubulures et réseaux branchés aux accès vasculaires
	À intervalles de 24 h	Pour les tubulures utilisées pour l'administration de solutions lipidiques/sang
Retrait	En général	Après 72 h pour toutes les voies périphériques Selon la clinique pour les accès centraux et artériels. Retrait immédiat de tout accès vasculaire non indispensable
	Situations spéciales	Échange sur guide systématiquement recommandé face à tout état septique clinique d'origine inexplicquée

IV.6.3 Surveillance mycologique

Comme évoqué auparavant, une large proportion des patients admis en réanimation développe une colonisation à levures du genre *Candida*, mais seule une minorité d'entre eux développe une infection invasive. En l'absence d'outils biologiques permettant un diagnostic rapide, et dans l'attente de règles prédictives plus efficaces de facteurs de risque de prise en charge, seule une approche systématique fondée sur la présence de facteurs de risque et de la prise en compte de la dynamique fongique (Figure 32) semble capable d'orienter les cliniciens, afin de leur permettre d'initier un traitement précoce susceptible d'améliorer le pronostic.

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

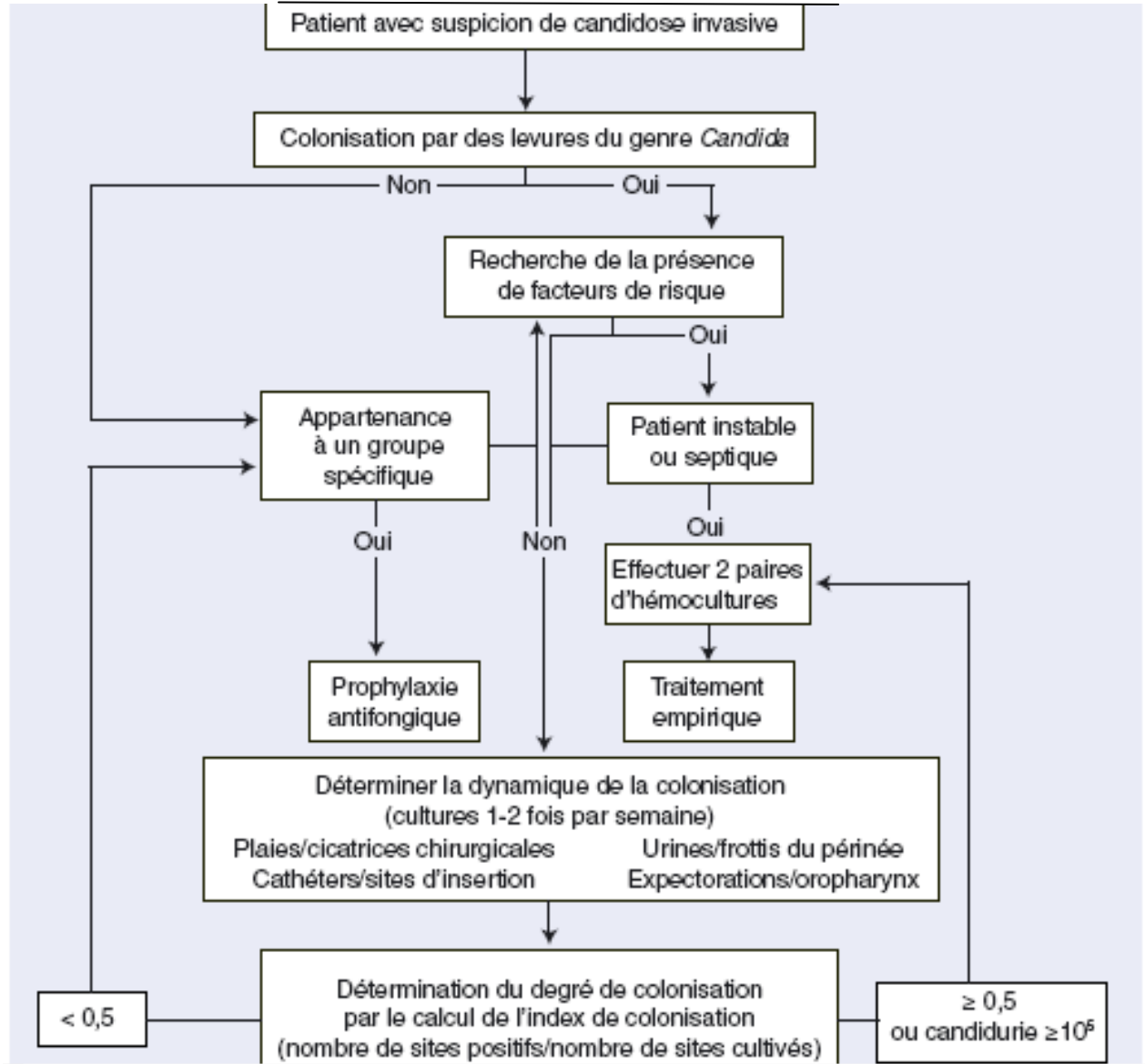


Figure 32:Arbre décisionnel : Prise en charge d'une suspicion clinique de candidémie [5].



Conclusion



CONCLUSION

Notre étude d'un an témoigne de la fréquence des septicémies à *Candida sp.* dans le service de Réanimation des Urgences Chirurgicales de l'hôpital Ibn Sina. Le taux d'attaque a été de 5,9 épisodes de candidémie /1000 admissions.

L'incidence a été de 1,31 pour 1000 patients-jour avec un taux de mortalité de 100% des patients atteints. Cette incidence est proche de celle trouvée dans la littérature mais par contre ce taux de mortalité est très élevé.

Les facteurs de risque les plus retrouvés ont été l'antibiothérapie à large spectre, la présence de sonde urinaire et de cathéter veineux central. Les principaux facteurs de risque incriminés ont été l'antibiothérapie à large spectre, la pancréatite et la présence de cathéter veineux central où le test de Fisher a pu montrer un lien statistique entre la présence de la candidémie chez les patients inclus et ces facteurs de risque.

L'un des objectifs qui n'a pas été atteint est l'analyse descriptive de la distribution d'espèces de *Candida* ainsi que l'étude de leur sensibilité aux antifongiques à cause du nombre faible de cas de candidémie recensés. Cependant *Candida albicans* a été l'espèce majoritairement isolée et *Candida tropicalis* s'est montré résistant au fluconazole au voriconazole et à la 5-fluorocytosine.

Les recommandations thérapeutiques ne préconisent pas de prophylaxie antifongique pour les patients de réanimation; les patients inclus n'ont donc pas été systématiquement sous prophylaxie antifongique.

La mortalité chez le groupe ayant développé la candidémie a été de 100%, ceci peut être dû à un retard de diagnostic car dans certaines études il a été prouvé que chez les patients hospitalisés atteints de candidémie, chaque jour de retard d'administration de traitement augmente significativement et corrélativement avec la mortalité. Donc dans ce service nous recommandons le suivi de la dynamique de colonisation chez les patients à haut risque, qui peut aider les cliniciens à débiter un traitement empirique précoce susceptible d'améliorer le pronostic.

Des mesures prophylactiques doivent être prises dans ce service moyennant une formation continue du personnel sur l'épidémiologie, la pathogénie et les mesures de prévention pratique des infections liées aux accès vasculaires. Cette formation du personnel contribue selon les expériences à diminuer globalement l'incidence des infections nosocomiales dont les candidémies.

Pour ce qui est du traitement, l'enquête réalisée dans les 5 centres de réanimation du CHU Ibn Sina pourra donner une idée sur les espèces de *Candida* les plus fréquemment incriminées et leur résistance aux différents antifongiques, afin de permettre aux cliniciens d'adapter les recommandations thérapeutiques à l'échelle locale pour une meilleure prise en charge de ces candidémies.



Résumés



RESUME

Thèse n°86 : Epidémiologie des candidémies en Réanimation des Urgences Chirurgicales Ibn Sina.

Auteur : SINDAYIGAYA Josiane

Mots clés: Réanimation-Candidémie-Incidence-Facteurs de risque- Antifongogramme

Introduction : Une étude observationnelle prospective d'un an a été menée en Réanimation des Urgences Chirurgicales de l'hôpital Ibn Sina de Rabat afin de donner le profil épidémiologique des candidémies dans ce service.

Matériels et Méthodes : Durant l'année d'étude, tous les patients présentant une fièvre persistante de plus de trois jours ou une péritonite négligée ou une neutropénie ont été inclus. 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: 54 patients sont inclus, le sex ratio (H/F) est de 3,5 et l'âge moyen est de 35,8 ans. Le taux d'attaque est de 5,9 épisodes de candidémie /1000 admissions. La densité d'incidence est de 1,31 pour 1000 patients-jours avec une mortalité des patients atteints de 100%. Les facteurs de risque les plus retrouvés sont : antibiothérapie à large spectre, sonde urinaire et cathéter veineux central. Les facteurs de risque incriminés sont: antibiothérapie à large spectre, pancréatite et cathéter veineux central.

Discussion : L'incidence des candidémies est proche de celle trouvée dans la littérature, mais la mortalité est très élevée chez les patients atteints. *Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment isolée, *Candida tropicalis* est résistant au fluconazole, au voriconazole et à la 5-fluorocytosine.

Conclusion: Nécessité de formation du personnel sur l'épidémiologie, la pathogénie et la prévention des infections liées aux accès vasculaires. Mise en marche de traitement empirique basé sur le suivi de la dynamique de colonisation et des facteurs de risque.

SUMMARY

Thesis n°86: Epidemiology of candidemia in the intensive care of surgical emergencies at Ibn Sina.

Author: SINDAYIGAYA Josiane

Key words: Intensive care-Candidemia-Incidence-Risk factors-Antifongigram.

Introduction: A one year observational study was conducted in the service of intensive care of surgical emergencies of Ibn Sina hospital in Rabat in order to give an epidemiological profile of candidemia in this service.

Materials and Methods: During the year of study, all the patients having a persistent fever of more than three days or a neglected peritonitis or a neutropenia were inclusive. The identification of *Candida* strains was done on Candiselect 4® isolation medium. We used the Fisher exact test of SPPSS 13.0 software to bring to light the statistical link between the risk factors and the occurrence of the candidemia.

Results: 54 patients are inclusive, the sex ratio (M/F) is 3.5 and the average age is 38.5 years. The rate of attack is of 5.9 candidemia episodes/1000 admissions. The incidence density is 1.13 for 1000 patients per day with patient's mortality reaching 100%. The risk factors mostly found are: broad spectrum antibiotic therapy, urinary probe and central venous catheter. The risk factors incriminated are: broad spectrum antibiotic therapy, pancreatitis and central venous catheter.

Discussion: Candidemia incidence is similar to that found in the literature, but the mortality is very high in affected patients. *Candida albicans* is the most frequently isolated species, *Candida tropicalis* is resistant to fluconazole, vericonazole and to 5-fluorocytosine.

Conclusion: Necessity of staff training in epidemiology, pathogenesis and the prevention of infections related to vascular access. Putting on empirical treatment based on follow-up of the dynamic colonization and of risk factors.

ملخص

أطروحة رقم 86: اثر تعفن الدم بالمبيضات في مصلحة الإنعاش الاستعجالي الجراحي بمستشفى ابن سينا.

الطالبة: سند يكايا جوزيان.

مفتاح الكلمات: الإنعاش - المبيضات - تأثير - عوامل الخطر - فطريات

المقدمة: نقدم تقرير عن دراسة إستطلاعية بمصلحة الإنعاش الاستعجالي الجراحي بمستشفى ابن سينا بالرباط من أجل استخلاص وفيات المبيضات بهذه المصلحة.

المواد والأساليب: شملت دراستنا الممتدة على مدى سنة جميع المرضى الذين يعانون من من حمى مقاومة للمضادات الحيوية أكثر من 3 أيام. ثم تحديد سلالات المبيضات عن طريق وضعها في وسط عزل كاندي سليكت. ثم الكشف عن علاقة إحصائية بين عوامل الخطر وحدوث تعفن الدم بالمبيضات وذلك باستعمال الاختبار الدقيق فيش لبرنامج س، ب، س، س، س 13.0.

النتائج: شملت دراستنا 54 مريضا. نسبة الجنس ذ/إ هي 3.5 متوسط العمر 35.8 سنة. معدل الإصابة هو 5.9/1000 مريض مقبول. كثافة الإصابة 1.31/1000 مريض يومي أما معدل الوفيات للمرضى المصابين فهو 100% أهم العوامل المجرودة : العلاج بالمضادات الحيوية الواسعة الطبق القسطرة البولية، القسطرة الوريدية المركزية والتهوية الميكانيكية. عوامل الخطر للإصابة هي : المضادات الحيوية واسعة الطيف، والتهاب البنكرياس والقسطرة الوريدية المركزية.

المناقشة: أثر تعفن الدم بالمبيضات المستخلصة من دراستنا متشابهة لنتائج أبحاث أجريت بمصالح إنعاش أخرى. ولكن معدل الوفيات مرتفع للغاية. ثم عزل " كنديدا ينكس" عند أغلبية المرضى و" كنديدا بروب يكالس" مقاومة للفوربوكونازول.

خاتمة: توعية وتأطير العاملين بمصلحة الإنعاش للوقاية من الأمراض المتعلقة بالقسطرة الوريدية بالإضافة إلى تحويل المعاملة لتجريبية القائمة على رصد لديناميات عوامل الخطر.



Bibliographie



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Garbino J., Kolarova L., Rohner P., Lew D., Pichna P., Pittet D.** Evolution des candidémies sur 12 ans chez les patients adultes hospitalisés en Centre de Soins Spécialisés. *Medicine* **2002**; 81:425-33.
- [2] **Krause W., Matheis H., Wulf K.** Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet* **1958**; 1:598-9.
- [3] **Eggimann P., Pittet D.** Candidoses en réanimation. *Réanimation* **2002**; 11:209-21.
- [4] **Hilbert H.** Infections fongiques invasives en réanimation et place de l'anidulafungine dans l'arsenal thérapeutique. *Réanimation* **2007**;16: S280-S284.
- [5] **Eggimann P., Pittet D.** Candidémie et Candidoses généralisés. *Anesthésie-Réanimation*; **2010**: 36-983-D-10.
- [6] **Morgan J.** Global trends in candidemia: review of reports from 1995-2005. *Curr infect Dis Rep* **2005**; 7:429-439.
- [7] **Colombo A.L., Nucci M., Park B.J., et al.** Epidemiology of Candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* **2006**; 44:2816-2823.
- [8] **Martin G.S, Mannino D.M., Eaton S., Moss M.** The epidemiology of sepsis in the United States from 1976 through 2000. *N Engl J Med* **2003**; 348: 1546-54
- [9] Clinical and laboratory Standards Institute. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; *Approved Standard-3rd Edition* **2008**; 14:398-405.

- [10] **Rex JH., Pfaller MA., Galgiani JN., Barlett MS., Espinel- Ingroff A., Ghanoum MA.et al.** Development of interpretive breakpoint for antifungal susceptibility testing: Conceptual framework and analysis of in vitro-in vivo correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standard. *Clin Infect Dis* **1997**; 24: 235-47.
- [11] **Pfaller MA., Messer SA., Boyken L., Huynh H., Hollis RJ., Diekema DJ.** In vitro activities of 5-fluorocytosine against 8803 clinical isolates of *Candida* spp.: Global assessment of primary resistance using National Committee for Clinical Laboratory Standards susceptibility testing methods. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**; 46: 3518-21.
- [12] **Pfaller MA., Diekema DJ., Rex JH., Espinel-Ingroff A., Johnson EM., Andes D., et al.** Correlation of MIC with outcome for *Candida* species tested against voriconazole: Analysis and proposal for interpretive breakpoints. *J Clin Microbiol* **2006**; 44: 819-26.
- [13] **Abdellatifi R.F.** Incidence des candidémies dans les services de réanimation chirurgicale du CHU Rabat de Septembre 2010 à Février 2011. *Thèse de doctorat en Pharmacie*, **2011** ; 43 : 22
- [14] **Blumberg H.M., Jarvis W.R., Soucie J.M., et al.** Risk factor for candidal bloodstream infection in surgical intensive care unit patients: the nemis prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* **2001**; 33(2): 177-186.

- [15] **Vincent J.L., Bihari D.J., Suter P.M., et al.** The prevalence of nosocomial infection in intensive care unit in Europe. Results of the European prevalence of infection in intensive care (epic) study. Epic International Advisory Committee. *Jama* **1995**; 274: 639-644.
- [16] **Eggimann P.H., Pittet D.** Candidoses invasives en réanimation. *Schweiz Med.Wochenschr* **2000**; 130: 1525-1537.
- [17] **Vincent J.L., Sakr Y., Sprung C.L., Ranieri V.M., Reinhart K., Gerlach H., et al.** Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* **2006**; 34:344-53
- [18] **Gauzit R.** Epidémiologie des candidoses invasives en réanimation: dernières données. *Réanimation* **2008**; 4 :1-3.
- [19] **Falagas M.E., Apostolou K.E., Pappas V.D.** Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2006**; 25: 419-25.
- [20] **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.
- [21] **Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M., et al.** Nosocomial bloodstream infections in US hospital: analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* **2004**; 39:309-317.
- [22] **Boo T.W., O'reilly B., O'leary J.et al.** Candidemia in an irish tertiary referral hospital: epidemiology and prognostic factors. *Mycoses* **2005**; 48: 251-259.

- [23] **Dierkema D.J., Messer S.A., Brueggemann A.B., et al.** Epidemiology of candidemia: 3 years results from the emerging infections and the epidemiology of iowa organisms study. *J Clin Microbiol* **2002**; 40:1298-1302.
- [24] **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.
- [25] **Pfaller M.A., Dierkema 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.
- [26] **Tortorano A.M., Biraghi E., Astolfi A., et al.** European confederation of medical mycology (ecmm) prospective survey of candidemia: report from one Italian region. *J Hosp Infect* **2002**; 35:627-630.
- [27] **Trick W.E., Fridkin S.K., Edwards J.R., et al.** Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patient 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 survey for candidemia. *Australia Emerg Infect Dis* **2006**; 12:1508-1516.
- [30] **Kibbler C.** Evolution de l'épidémiologie des candidoses et aspergilloses invasives. *Médecine et maladies infectieuses* **2007**; 37:2-4.

- [31] **Pfaller MA., Diekema DJ., Jones RN., Sader HS., Fluit AC., Hollis RJ., et al.** International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol* **2001**; 39:3254-9.
- [32] **Messer S.A., Jones R.N., Fritsche T.R.** International surveillance of *Candida* spp. and *Aspergillus* spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003). *J Clin Microbiol* **2006**; 44:1782-7.
- [33] **Pappas P.G., Kauffman C.A., Andes D., Benjamin D.K. et al.** Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* **2009**; 48:503-535.
- [34] **Pappagianis D., Collins M.S., Hector R. et al.** Development of resistance to amphotericin B in *Candida lusitanae* infecting a human. *Antimicrobial Agents Chemother* **1979**; 16:123-126.
- [35] **Collins B., Clancy C.J. and Nguyen M.H.** Antifungal resistance in non-*albicans Candida* species. *Drug Resist Updates* **1999**; 2:9-14.
- [36] **Pappur-Katikanemi L.D., Rao K.P., Banister E.** Gastrointestinal colonization with yeast species and *Candida* septicemia in very low birth weight infants. *Mycoses* **1990**; 33:20-23.
- [37] **Kao A.S., Brandt M.E., Pruitt W.R.** Results of population based active surveillance in two United States Cities. *Clin Infect Dis.***1999**; 29:1164-1170.

- [38] **Rello J., Esandi M.E., Diaz E., Mariscal D., Gallego M., Valles J.** The role of *Candida* sp. Isolated from bronchoscopic samples in non neutropenic patients. *Chest* **1998**; 114:146-9.
- [39] **Khosravi A.R., Riazipour M., Shokri H., Mousavi M.** Intracellular esterase activity of *Candida albicans* and its correlation with pathogenicity in mice. *Journal de Mycologie Médicale* **2008**; 18:134-140.
- [40] **Hoyer L.L., Clevenger J., Hecht J.E., Ehrhart E.J., Poulet F.M.** Detection of Als proteins on the cell wall of *Candida albicans* in murine tissues. *Infect Immun* **1999**; 67:4251-5.
- [41] **Staab J.F., Bradway S.D., Fidel P.L., Sundstrom P.** Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of *Candida albicans* Hwp1. *Science* **1999**; 283:1535-8.
- [42] **Gale C.A., Bendel C.M., Mc Clellan M., Hauser M., Becker J.M., Berman J., Hostetter M.K.** Linkage of adhesion, filamentous growth, and virulence in *Candida albicans* to a single gene, INT1. *Science* **1998**; 279: 1355-9.
- [43] **Rohitashw K., Shukla P.K.** Amphotericin B resistance leads to enhanced proteinase and phospholipase activity and reduced germ tube formation in *Candida albicans*. *Fungal biology* **2010**; 144:189-197.
- [44] **Haoping L.** Transcriptional control of dimorphism in *Candida albicans*. *Current Opinion in Microbiology* **2001**; 4:728-735.
- [45] **Kang-Hoon L., Sujung J., Hyang-Sook H., Jae-Joon R., Jinmi K.** *Candida albicans* protein analysis during hyphal differentiation using an integrative HA-tagging method Biochemical and Biophysical. *Research Communications* **2005**; 337: 784-790.

- [46] **Roman S., Dhammika N., Raluca D., Shane L., Kenneth W. N., Dussault P.H.** Influence of heterocyclic and oxime-containing farnesol analogs on quorum sensing and pathogenicity in *Candida albicans*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008**; 16: 1842-1848.
- [47] **Altenburg S.D., Nielsen-Preiss S.M., Hyman L.E.** Increased Filamentous Growth of *Candida albicans* in Simulated Microgravity. *Geno. Prot. Bio. Info.* **2008**; 6: 42-49.
- [48] **Lo H.J., Kholer J.R., Didomenico B., Loebenberg D., Cacciapouti A., Fink G.R.** Non filamentous *Candida albicans* mutants are a virulent. *Cell* **1997**; 90: 939-49.
- [49] **Soll D.R.** The emerging molecular biology of switching in *Candida albicans*. *ASM News* **1996**; 62:415-20.
- [50] **Xuming M., Fang C., Xinyi N., Haoping L., Jiangye C.** The Swi/Snf chromatin remodeling complex is essential for hyphal development in *Candida albicans*. *FEBS Letters* **2006**; 580: 2615-2622.
- [51] **Borg von Zepelin M., Meter I., Thomssen R., Wurzner R., Sanglard D., Telenti A., Monod M.** HIV-protease inhibitors reduce cell adherence of *Candida albicans* strains by inhibition of yeast secreted aspartic proteases. *J Invest Dermatol* **1999**; 113:747-51.
- [52] **Hube B.** *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases. *Curr Top Med Mycol* **1996**; 7:55-69.
- [53] **Kaminishi H., Miyaguchi H., Tamaki T.** Degradation of humoral host defense by *Candida albicans* proteinase. *Infect Immun* **1995**; 63:984-8.

- [54] **Alberti C., Brun-Buisson C., Burchadi H., et al.** Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international cohort study. *Intensive Care Med* **2002**; 28:108-121.
- [55] **Calandra T., Bille J., Schneider R., Mosimann F., Francioli P.** Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet* **1989**; 2: 1437-40.
- [56] **Saiman L., Ludington E., Dawson J.D.,** Risk factors for *Candida* species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* **2001**; 20: 1119-24.
- [57] **Pittet D., Monod M., Suter P.M., Frenk E., Auckenthaler R.** *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* **1994**; 220: 751-8.
- [58] **Dupont H., Bourichon A., Paugam-Burtz C., Mantz J., Desmonts JM.** Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patient with peritonitis? *Crit Care Med* **2003**; 31: 752-7.
- [59] **Charles P.E., Dalle F., Aube H.** *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med* **2005**; 31:393-400.
- [60] **Charles PE., Doise JM., Quenot JP.** Medical and surgical patients difference of outcome between Candidemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* **2003**.29: 2162-9.
- [61] **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.

- [62] **Fraser V.J., Jones M., Dunkel J., Storfer S., Medoff G., Dunagan W.C.** Candidemia in a tertiary care hospital : epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* **1992** ; 15:414-21.
- [63] **Talarmin J.P., Boutoile D., Tattevin P. et al.** Epidémiologie des candidémies : étude observationnelle prospective d'un an dans l'ouest de la France. *Médecine et Maladie Infectieuses* **2009**:877-885.
- [64] **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 microsatellites markers. *Clin Infect Dis* **2002**:35:1477-1483.
- [65] **Büchner T., Fegeler W., Bernhardt H., Brockmeyer N.** Treatment of severe *Candida* infections in high-risk patients in Germany: consensus formed by a panel of interdisciplinary investigators. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2002**; 21:337–52.
- [66] **Ahmed S., Khan Z., Mustafa A.S., et al.** Semi-nested PCR for diagnosis of candidemia: comparison with culture, antigen detection, and biochemical methods for species identification. *J.Clin.Microbiol.***2002**; 40(7) 3159-3163.
- [67] **Aloita T.** *Candida* in pancreatic infection: a clinical experience. *Am Surg* **1994**; 60:793-796.
- [68] **Buchler M.W.** Acute necrotizing pancreatitis: treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* **2000**; 232:619-626.
- [69] **Flanagan P.G., Barnes R.A.** Fungal infection in the intensive care unit. *J Hosp Infect* **1998**; 38:163–77.

- [70] **Marshal J., Spencer Netto F.** Secondary bacterial peritonitis. *Prob Gen Surg* **2002**;19:53-64.
- [71] **Plantefève G., Chosidow D., Dupont H.** Péritonite à levures. *Réanimation* **2004**; 13: 205-215.
- [72] **Roehrbom A., Thomas L., Potreck O., Ebener C., Ohmann C., Goretzik P., et al.** The microbiology of post operator peritonitis. *Clin Infect Dis* **2001**; 33:1513-9.
- [73] **Montravers P., Gauzit R., Muller C., Marmuse J.P., Fichelle A., Desmont J.M.** Emergence of antibiotic-resistant bacteria in cases of peritonitis after intra-abdominal therapy. *Clin Infect Dis* **1996**; 23:486-94.
- [74] **Gauzit R., Cohen Y., Dupont H., Hennequin C., Montravers P., Timsit J.F., et al.** Infections by *Candida* sp. in intensive care. Survey of french practices. *Press Med* **2003**; 32:440-9.
- [75] **Dupont B., Boiron P.** Mycoses. *Encycl.Méd. Chir. (Paris-France). Maladie infectieuses* **1998**;8-000-B10:6p.
- [76] **Leon C., Ruiz Santana S., Saavedra P., et al.** A bedside scoring system (*Candida* score), for early antifungal treatment in non neutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med* **2006**; 34:730-737.
- [77] **Lavigne JP., Sotto A.** Candiduria. *Prog Urol* **2005**; 15:213-6.
- [78] **Kauffman C.A., Vazquez J.A., Sobel J.D., Gallis H.A., Mckinsey D.S., Karchmer A.W., et al.** Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* **2000**;30:14-8.

- [79] **Chabasse D.** Intérêt de la numération des levures dans les urines. Revue de la littérature et résultats préliminaires d'une enquête multicentrique réalisée dans 15 centres hospitaliers universitaires. *Annales Française d'Anesthésie et de Réanimation* **2001**; 20:400-6.
- [80] **Sellami A., Sellami H., Makni F., Bahloul M., Cheikh-Rouhou., Bouaziz M., Ayadi A.** 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**; 25:584-8.
- [81] **Addahbi M.** Les candiduries ; Revue de la littérature et résultats d'une enquête prospective réalisée dans 8 services à risque à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat. *Thèse de doctorat en Pharmacie* **2008** ; 07 : p67, 70.
- [82] **Gürcüoğlu E., Akalın H., Ener B., Ocakoğlu G., Sınırtas M., Akçağlar S., Yılmaz E., Evcı C., Oral B.** Nosocomial candidemia in adults: Risk and prognostic factors. *Journal de Mycologie Médicale* **2010**; 256 :1-10.
- [83] **Balkhi H., Haimeur R.C., Atmani M.** Les candidoses systémique en milieu de réanimation (A propos de 3 observations). *Magreb Médical* **1998** ; 326:16-18.
- [84] **Bouderrka M.A., Dlimi A., Youssef M., Bouaggard A., Barrou H., Abassi O., Guessouss N.** Candidoses systémiques en réanimation : quelle incidence ? *La Tunisie médicale* **1999**,77(3):134-138.

- [85] **Rangel-Frausto M.S., Wiblin T., Blumberg H.M., Saiman L., Paterson J., Rinaldi M.** National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS): variations in rates of blood stream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin. Infect. Dis.* **1999**; 29:253-258.
- [86] **Mermel L.A.** Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* **2000**; 132(5):391–402.
- [87] **Darouiche R.O., Raad I.I., Heard S.O., Thornby J.I., Wenker O.C., Gabrielli A., Berg J., Khardori N., Hanna H., Hachem R., et al.** A comparison of two antimicrobial-impregnated central venous catheters. *NEJM* **1999**; 340(1):1–8.
- [88] **Salzman M.B., Isenberg H.D., Shapiro J.F., Lipsitz P.J., Rubin L.G.** A prospective study of the catheter hub as the portal of entry for microorganisms causing catheter-related sepsis in neonates. *J Infect Dis* **1993**; 167(2):487–90.
- [89] **Maki D.G., Mermel L.A., Bennett J.V., Brachman P.S.** Hospital Infections. 4ed. Infections due to infusion therapy. Philadelphia: *Lippincott-Raven* **1998**; 44: 689–724.
- [90] **Eggimann P., Pittet D.** Physiopathologie et prévention des infections liées aux accès vasculaires. *Médecine et maladies infectieuses* **2003**; 33:554-563.
- [91] **Bleriot J.P.** Candidose invasive graves. Importance du phénomène et tableau cliniques. *Soins Intens. Med.Urg* **1990**; 6: 597-608.

- [92] **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.
- [93] **Weinstein M.P.** Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology and interpretation of results. *Clin Infect Dis* **1996**; 23:40-46.
- [94] **Meyer MH., Letscher Bru V., Jauhac B., Waller J., Candolfi E.** Comparison of Mycosis IC/F and plus Aerobic F media for diagnosis of fungemia by Bactec 9240 System. *J Clin Microbiol* **2004**; 42(2) 773-7.
- [95] **Anane S., Khlfallah F.** Diagnostic biologique des candidoses systémiques: Difficultés et perspectives. *Pathologie Biologie* **2007**; 55:262-272.
- [96] **Poulain D., Feuilhade de Chauvin M.** Candidoses et levures diverses. *Encycl.Med.Chi. Maladies infectieuses* **1995**; 8-602-A-10,12p.
- [97] **Freydière A.M., Perry JD., Faure O., Willinger B., Tortorano AM., Nicholson A., et al.** Routine use of a commercial test, Glabrata RTT, for rapid identification of *Candida glabrata* in six laboratories. *J Clin Microbiol* **2004**; 42(10):4870-2.
- [98] **Peman J., Aparision N., Garcia-Esteban C., Gobernado M.** Rapid identification of *Candida glabrata* using a new commercial Kit. *Rev Iberoam Micol* **2004**; 21:82-4.
- [99] **Kleinegger C.L., Lockhart S.R., Vargas K. et al.** Frequency, intensity, species and strains of oral *Candida* vary as a function of host age. *J Clin Microbiol* **1996**; 34(9): 2246-2254.

- [100] **Qi Q.G., Hu T., Zhou X.D.** Frequency, species and molecular characterization of oral *Candida* in hosts different ages in china. *J Oral Pathol Med* **2005**; 34(6): 352-356.
- [101] **Von Eiff M., Zuhlsdorf M., Roos N.** Pulmonary fungal infections in patients with hematological malignancies. *Ann Hematol* **1995**;70: 135-141.
- [102] **Santos J., Palacios R., Esteve A. et al.** Fungemia in patients with HIV infection. *An Med Interna* **1998**; 15:523-527.
- [103] **Delclaux C., Roupie E., Blot F., et al.** Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome: incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care M* **1997**; 156:1092-1098.
- [104] **Dei-cas E., Dujardin L., Ribeiro Pinto M.** Kinetic study of antifungal activity of amphotéricine B,5-fluorocytosine and ketoconazole against clinical yeast isolated using liquid phase turbidimetry. *Mycoses*, **1991**; 34:167-172.
- [105] **Yera H., Sendid B., François N., Camus D., Poulain D.** Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2001**;20: 864–70.
- [106] **Sendid B., Caillot D., Baccouch-Humbert B., Klingspor L., Grandjean M., Bonnin A., et al.** Contribution of the Platelia *Candida*-specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults. *J Clin Microbiol* **2003**; 41(10):4551–8.

- [107] **Kondori N., Edebo L., Mattsby-Baltzer I.** Circulating β -(1-3)-D-Glucan and immunoglobulin G subclass antibodies to *Candida albicans* cell wall antigens in patients with systemic candidiasis. *Clin Diagn Lab Immunol* **2004**; 11(2):344–50.
- [108] **Odabazi Z., Mattiuzzi G., Estey E., Kantarjian H., Saeki F, Ridge RJ., et al.** β -D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cut off, development and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis* **2004**;39 (2):199-205.
- [109] **Poulain D.** Physiopathologie et diagnostic des candidoses systémiques. *La lettre de l'infectiologue* **2000**; 15(5):182–90.
- [110] **Yeo S.F., Wong B.** Current status of non-culture methods for diagnosis of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* **2002**;15(3):465–84.
- [111] **Sendid B., Tabouret M., Poirot J.L., Mathieu D., Fruit J., Poulain D.** 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):1510-7.
- [112] **Hanna S., Blancard A., De la Roziere JC., Dumon J., Manelli J.C.** Diagnostic des candidémies par PCR nichée et comparaison avec les hémocultures. *J Mycol Med* **2003**;13:61-6.
- [113] **Maaroufi Y., Ahariz N., Husson M., Crokaert F.** Comparison of different methods of isolation of DNA of commonly encountered *Candida* species and its quantification by using a real time PCR based assay. *J Clin Microbiol* **2004**; 42(7):3159-63.

- [114] Kirby A., Chapman C., Hassan I., Burnie J. The diagnosis of hepatosplenic candidiasis by DNA analysis of tissue biopsy and serum. *J Clin Pathol* **2004**; 57:764-5.
- [115] Imhof A., Schaer C., Schoedon G., Schaer DJ., Walter RB., Schaffner A., et al. Rapid detection of pathogenic fungi from clinical specimens using light cycler real time fluorescence PCR. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2003**; 22:558–60.
- [116] Willinger B. Laboratory diagnosis and therapy of invasive fungal infections. *Curr Drug Targets* **2006**; 7:513-22.
- [117] Sanglard D., Odds F.C. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* **2002**; 2:73-85.
- [118] Canuto M.M., Rodero F.G. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. *Lancet Infect Dis* **2002**; 2:550-63.
- [119] Kettani A., Belkhadir Z.H., Mosadik A., Faroudy M., Ababou A., Lazreq C., Sbihi A. Traitement antifongique des candidoses systémiques en réanimation. *Journal de Mycologie Médicale* **2006**; 16: 16-25.
- [120] Léautez S., Raffi F. Thérapeutique des mycoses profondes (à l'exception des aspergilloses et des fusarioses). *Revue française des laboratoires* **2001**;332:23-30.
- [121] Groll A.H., Gea-Banacloche J.C. Clinical pharmacology of antifungal compounds. *Infect Dis Clin North Am* **2003**; 17:159-91.
- [122] 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**; 23:619-24.

- [123] **Dupont B.** Azole antifungal agents: emerging and inherent resistance. *Curent opinion in Infectious Disease* **1995**; 8:424-427.
- [124] **Taieb F., Méchaï F., Lefort A., Lanternier F., Bougnoux M.E., Lortholary O.** Prise en charge des infections systémiques à *Candida spp.* *La revue de médecine interne* **2011**; 32:173-180.
- [125] **Edwards J.E., Bodey G.P., Bowden R.A.** International Conference for the Development of a Consensus of the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin J Infect Dis* **1997**; 25:43-59.
- [126] Conférence de consensus commune organisée conjointement par la SFAR, la SPILF et la SRLF. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. *J Mycol Med* **2004**; 14: 142-6.
- [127] **Ascioglu S., Rex J.H., Pauw B., Bennett J.E., Bille J., Crokaert F., et al.** Defining opportunistic invasive fungal infections in immune compromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis* **2002**:34:7-14.
- [128] **Garey K.W., Rege M., Pai M.P., Mingo D.E., Suda K.J., Turpin R.S. et al.** Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia multi-institutional study. *Clin Infect Dis* **2006**; 43:25-31.
- [129] **Eggiman P.** Stratégies thérapeutiques en Réanimation. *Médecine et maladies infectieuses* **2007**;37:5-8.
- [130] **Bretagne S, Durand C, Bille J, Tod M, Dannaoui E, Lortholary O.** Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. Conférence de consensus commune, 13 mai 2004. *Ann Fr Anesth Reanim* **2004** (n° spécial, 1e éd).

- [131] **Eggimann P., Garbino J., Pittet D.** Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* **2003**; 3:772-85.
- [132] **Garbino J.** Fluconazole prophylaxis for critically ill patients at high risk for *Candida* infection. *Clin Infect Dis* **2005**; 41:1690-1.
- [133] **Eggimann P., Wolff M., Garbino J.** Oral nystatin as antifungal prophylaxis in critically ill patients: an old SDD tool to be renewed? *Intensive Care Med* **2005**; 31:1466-8.
- [134] **Cruciani M., Lalla F., Mengoli C.** Prophylaxis of *Candida* infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* **2005**; 31:1479-87.
- [135] **Shorr A.F., Chung K., Jackson W.L., Waterman P.E., Kollef M.H.** Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* **2005**; 33:1928-35.
- [136] **Sandven P., Qvist H., Skovlund E., Giercksky K.E., NORGAS Group and the Norwegian Yeast Study Group.** Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* **2002**; 30:541-7.
- [137] **Pelz R.K., Hendrix C.W., Swoboda S.M. et al.** Double-Blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent *Candida* infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* **2001**; 233:542-8.
- [138] **Caillot D., Chavanet P., Casanova O. et al.** Clinical evaluation of a new lipid based delivery system for intravenous administration of amphotericin B. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **1992**; 11: 722-25.

- [139] **Eggiman P., Francioli P., Bille J., Sceider R., Wu M.M., Chapuis G.et al.** Fluconazole prophylaxis prevents intraabdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* **1999**; 27: 1066-1072.
- [140] **Eggimann P., Harbarth S., Constantin M.N., Touveneau S., Chevrolet JC., Pittet D.** Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet* **2000**; 355: 1864–8.
- [141] **Coopersmith CM., Rebmann TL., Zack JE., Ward MR., Corcoran RM, Schallom ME., Sona CS, Buchman TG., Boyle WA., Polish LB., et al.** Effect of an education program on decreasing catheter-related bloodstream infections in the surgical intensive care unit. *Crit Care Med* **2002**; 30(1):59–64.
- [142] **Veenstra DL., Saint S., Saha S., Lumley L., Sullivan S.D.** Efficacy of antiseptic-impregnated central venous catheters in preventing catheter-related bloodstream infection. A meta-analysis. *JAMA* **1999**; 281(3):261–7.
- [143] **Veenstra D.L., Saint S., Sullivan S.D.** Cost-effectiveness of antiseptic impregnated central venous catheter for the prevention of catheter related bloodstream infection. *JAMA* **1999**; 282(6):554–60.
- [144] **Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M., Pappas P.G., Serody J., Edwards J.E.et al.** Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis* **1995**:21:944-6.

- [145] **Rodriguez D., Park B.J., Almirante B., Guenca-Estrella M., Planes A.M., Mensa J. et al.** Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidemia. *Clin Microbiol Inf* **2007**; 13:788-93.
- [146] **Leroy O., Gangneux J.P., Montravers P., Mira J.P., Gouin F., Sollet J.P. et al.** Epidemiology, management and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care units: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* **2009**; 37: 1612-8.

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 publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- 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.*

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله 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

**أثر تعفن الدم بالمبيضات في مصالحة الإنعاش الاستعجالي
الجراحي بمستشفى ابن سينا**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: جوزيان سند يكايا
الترجمة في: 12 دجنر 1986 بروتانا

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الإنعاش - المبيضات - تأثير - عوامل الخطر - فطريات.

تحت إشراف اللجنة الكوينة من الأساتذة

رئيس

السيد: أحمد الصبيحي

مشرف

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: بدر الدين الميموني

أستاذ في علم الطفيليات

السيد: مامون فاروقي

أعضاء

أستاذ في الإنعاش والتخدير

السيد: إدريس لخلو أمين

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: عبيد القادر بلعكي

أستاذ في علم الدم