



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2018

Thèse N° 132

# Démarche diagnostique, incidence et facteurs de risque des candiduries à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 18/05/2018

PAR

**Mr. Younes LAMAALLA**

Né Le 17 Septembre 1990

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

---

## MOTS-CLÉS

Candiduries – Étude prospective – Services à risques – Antifongogramme

---

## JURY

**M. O. GHOUNDALE**

Professeur d'Urologie

PRESIDENT

**M. R. MOUTAJ**

Professeur de Parasitologie – Mycologie

RAPPORTEUR

**M. N. ZEMRAOUI**

Professeur agrégé en Néphrologie

**M. H. BAIZRI**

Professeur agrégé en Endocrinologie et Maladies Métaboliques

JUGES

**M. R. SEDDIKI**

Professeur agrégé en Anesthésie-Réanimation

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ  
وأن أعمل صالحاً ترضاه  
وأصلح لي في ذريّتي إني تبت  
إليك وإني من المسلمين"  
صدق الله العظيم

سورة الأحقاف الآية 15



# *Serment d'hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**





*LISTE DES PROFESSEURS*



**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
: Pr. Abdelhaq ALAOUY YAZIDI

**ADMINISTRATION**

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADMOU Brahim	Immunologie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino- laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie

BOUAITY Brahim	Oto-rhino-laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie – réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie – chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato-orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAIDI Halim	Traumato-orthopédie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	TASSI Noura	Maladies infectieuses
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique		

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie-embryologie cytogénétique

ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	GHOUNDALE Omar	Urologie
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie – réanimation	HAROU Karam	Gynécologie–obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie–obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie–vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo–phtisiologie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAKMACHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie–obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato– orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie – réanimation
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie – orthopédie B	MOUFID Kamal	Urologie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo–phtisiologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie

BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUISS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Nouredine	Pédiatrie A
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	RAFIK Redda	Neurologie
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	ZYANI Mohammed	Médecine interne

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDEFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	Hammoune Nabil	Radiologie

ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie – Cytogénétique
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	JALLAL Hamid	Cardiologie
AIT BATAHAR Salma	Pneumo– phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo– phtisiologie
AKKA Rachid	Gastro – entérologie	KADDOURI Said	Médecine interne
ALAOUI Hassan	Anesthésie – Réanimation	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BAALLAL Hassan	Neurochirurgie	MARGAD Omar	Traumatologie – orthopédie
BABA Hicham	Chirurgie générale	MILOUDI Mohcine	Microbiologie – Virologie
BELARBI Marouane	Néphrologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto–Rhino – Laryngologie
BELBACHIR Anass	Anatomie– pathologique	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BELFQUIH Hatim	Neurochirurgie	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie – Réanimation	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	NADER Youssef	Traumatologie – orthopédie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	NADOUR Karim	Oto–Rhino – Laryngologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie

BOUKHRIS Jalal	Traumatologie – orthopédie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NYA Fouad	Chirurgie Cardio – Vasculaire
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
CHRAA Mohamed	Physiologie	REBAHI Houssam	Anesthésie – Réanimation
EL HARRECH Youness	Urologie	RHARRASSI Isam	Anatomie – pathologique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
ELBAZ Meriem	Pédiatrie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie – Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	TAMZAOURTE Mouna	Gastro – entérologie
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio–organique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	YASSIR Zakaria	Pneumo– phtisiologie
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZARROUKI Youssef	Anesthésie – Réanimation
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
HAMMI Salah Eddine	Médecine interne	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio– Vasculaire

**LISTE ARRÊTÉE LE 12/02/2018**



*DÉDICACES*



*Ce moment est l'occasion d'adresser mes remerciements et  
ma reconnaissance et de dédier cette thèse .....*



*Je dédie cette thèse*

### *A ma très chère mère*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

### *A la mémoire de mon père*

*Par ta rigueur, ta droiture et ton dévouement, tu as fais de moi ce que je suis. Tu as toujours été exemplaire à mes yeux ; tu étais et tu resteras à jamais mon idole. Que ton âme repose en paix.*

### *A ma grand mère*

*Que Dieu te garde pour nous et te laisse en bonne santé.*

### *A mes Tantes Khadija et Amina*

*Mon amour et mon respect pour vous sont sans limites. Puisse votre existence pleine de sagesse, de courage, de foi et d'amour me servir d'exemple dans ma vie et dans l'exercice de ma profession. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance. Que Dieu, le tout puissant, vous préserve et vous accorde santé, longue vie et bonheur.*

*A mon oncle Símhamed*

*Je ne saurais exprimer l'attachement et la tendresse que j'éprouve pour toi car tu as une place très spéciale dans mon cœur. Un remerciement particulier et sincère pour tout ce que tu as fait pour moi. Que ce travail soit un témoignage de mon amour, mon affection et de ma profonde gratitude.*

*A mes cousins : Hiba , Haítam ,Ali et votre maman Fatímezahra*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de ma profonde affection, mon attachement, et ma gratitude. Je vous remercie pour tous les moments inoubliables que nous avons partagés, et pour tout le bonheur que vous me procurez. Que Dieu nous donne la force de resserrer toujours et davantage nos liens fraternels*

*A mon très cher cousin Khalífa*

*Tu as toujours été présent pour les bons conseils. Ton affection et ton soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle et personnelle. Ce modeste travail est un témoignage de ma reconnaissance pour tous tes efforts.*

*A hbibi Noureddíne*

*Tu as toujours été pour moi l'exemple de persévérance et d'ambition à suivre, merci beaucoup pour ton soutien et ta générosité. Je te souhaite tout le bonheur du monde.*

*Ma chère tante Khaddouj et mon oncle Ahmed*

*Merci beaucoup pour votre soutien et votre présence à côté de moi, je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, et de santé.*

*A tous les membres de ma famille paternelle : LAMAALLA*

*A tous les membres de ma famille maternelle : El IDRISSE TOURGUI*

*J'aurai aimé citer chacun par son nom, mais même mille pages ne seraient suffire pour vous témoigner toute mon affection. Merci d'être là à toutes les épreuves et en tout temps.*

*A mes chère(s) ami (e)s pour toujours et collègues*

*Mouaad AARAB , Younes CHIKI , Khouloud , Ali , Badr , Reda ,  
Marouane , Nabil , Lamya , abidine , karim*

*A la mémoire de mes grands parents paternels.*

*A la mémoire de mon grand père maternels.*

*A la mémoire de mon ami Dr hamza.CH*

*Que Dieu vous accorde sa miséricorde. A tous mes collègues et amis de la faculté de médecine de Marrakech.*

*A tous mes collègues et amis de la faculté de médecine de Marrakech.*

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



*REMERCIEMENTS*



*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE : Professeur  
GHOUNDALÉ Omar*

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Depuis notre arrivée dans votre service, Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie, aucun mot ne pourrait exprimer notre honneur d'appartenir à votre équipe et sachez cher maître que vous êtes et vous serez toujours avant tous un père et un exemple tout au long de notre formation. Merci énormément pour votre soutien exemplaire, pendant la réalisation laborieuse de ce travail de thèse. Veuillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.*

*A Notre Maître et rapporteur de thèse professeur MOUTAJ Redouane  
chef de service de parasitologie- Hôpital militaire Avicenne de  
Marrakech*

*C'est avec un grand plaisir que je me suis adressée à vous dans le but de bénéficier de votre encadrement, Vous êtes un Homme de science rigoureux et pointilleux respecté de tout le monde, et une fierté pour notre faculté. Je suis très touchée par votre disponibilité malgré vos multiples responsabilités. Vos enseignements et conseils m'ont guidé tout au long de ce travail. Je suis très fière d'avoir appris auprès de vous et j'espère avoir été à la hauteur de votre attente. Votre respect pour votre travail me servira d'exemple. Veuillez trouver ici, Professeur, l'expression de ma profonde gratitude.*

***A Notre maître et juge : Professeur ZEMRAOUI Nadir***

*Aucune expression ne saurait témoigner de notre gratitude et de la grande estime que nous portons à votre personne. Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi ce jury., votre disponibilité et votre gentillesse, ne peuvent que solliciter de notre part sincère reconnaissance et admiration. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.*

***A NOTRE MAITRE ET JUGE : Professeur SEDDIKI***

*Depuis que nous avons eu l'honneur de vous côtoyer, Nous étions toujours attirés par votre modestie et qualités humaines, votre ouverture d'esprit, que nous jugeons exemplaire, nous vous remercions énormément de la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Veuillez trouver ici, chère Maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect.*

***A notre maître et juge de thèse : Professeur BAIZRI Hicham***

*Vous nous faite un grand honneur de siéger au sein de notre respectable jury. Nous sommes très reconnaissants de la simplicité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail. Nous avons apprécié votre rigueur, votre gentillesse et nous vous portons une grande considération pour vos qualités humaines et votre compétence professionnelle. Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et notre profond respect.*

***A Professeur Mostafa MEZOUIARI***

*Je souhaite vous exprimer l'ampleur de ma gratitude et de ma reconnaissance pour tout ce que vous avez fait pour moi.*

***A tout le personnel du laboratoire de parasitologie mycologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech***

***Merci de nous avoir soutenu et guidé tout au long de ce travail***



*ABBREVIATIONS*



## Liste des Abréviations

<b>AMB</b>	: Amphotericin B
<b>AVC</b>	: accident vasculaire cérébral
<b>AFU</b>	: Association française d'urologie
<b>C.albicans</b>	: Candida albicans
<b>DT2</b>	: diabétique type 2
<b>DT1</b>	: diabétique type 1
<b>ECBU</b>	: Examen cyto bactériologique des urines
<b>FCZ</b>	: Fluconazole
<b>HMA</b>	: Hôpital Militaire Avicenne
<b>IFI</b>	: immunofluorescence indirecte
<b>IC</b>	: Intervalle de confiance
<b>ITZ</b>	: Itraconazole
<b>KTZ</b>	: kétoconazole
<b>PCR</b>	: Réaction en chaîne par polymérase
<b>RR</b>	: Risque relatif



*PLAN*



<b>INTRODUCTION</b>	<b>1</b>
<b>MATÉRIELS ET MÉTHODES</b>	<b>4</b>
I. Type, lieu et durée de l'étude	5
II. Population étudiée	5
1. Critères d'inclusion et d'exclusion	5
III. Méthodes	5
1. Recueil des données	5
2. Étude mycologique des urines	6
3. Analyse statistique	11
<b>RÉSULTATS</b>	<b>12</b>
I. Analyse descriptive de la population d'étude	13
1. Données épidémiologiques	13
2. Sex-ratio	13
3. Age	14
4. Durée d'hospitalisation	14
5. Motifs d'hospitalisation	15
II. Analyse descriptive de la population avec candidurie	21
<b>DISCUSSION</b>	<b>26</b>
I. Etude épidémiologique des candiduries	27
1. Agents pathogènes responsables	27
2. Etude de population	28
3. Prévalence des candiduries	29
II. Etude physiopathologique des candiduries	31
1. Mode d'action	31
2. Facteurs de risques	32
III. Etude des tableaux cliniques des candidoses urinaires	38
IV. Diagnostic biologique des candidoses urinaires	40
1. Les prélèvements urinaires	40
V. Prise en charge des candiduries	42
1. Le Tableau ci dessous rapporte le spectre d'activité habituel des antifongiques sur les principales espèces de Candida sp.	45
<b>RECOMMANDATIONS</b>	<b>53</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>55</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>57</b>
<b>RÉSUMÉS</b>	<b>76</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>80</b>



# *INTRODUCTION*

Les candidoses sont des infections opportunistes causées par une levure commensale saprophyte des muqueuses, présente dans la cavité orale chez 75% de la population générale [1], et sont le témoin d'un déséquilibre de la flore microbienne dont l'étiologie est importante à déterminer.

La constatation d'une candidurie qui 'est la présence d'une levure du genre candida dans les urines, est un événement de plus en plus fréquent.

Autrefois rares, leur incidence a nettement augmenté ces deux dernières décennies, en raison de deux principaux facteurs :

- l'utilisation de plus en plus fréquente de thérapeutiques Immunosuppressives :

La prolongation de la survie des patients à risque (cancéreux, transplantés d'organes, VIH+) grâce au développement de plusieurs thérapeutiques plus efficaces (immunosuppresseurs, chimiothérapie, radiothérapie, antirétroviraux) mais qui exposent au risque d'immunodépression

- la baisse du taux de mortalité due aux infections microbiennes grâce aux antibiothérapies à large spectre ;

A l'état normal, les champignons ne sont pas isolés dans les urines, la majorité de ces infections sont causées par les différentes espèces de *Candida* en particulier *C. albicans* et sont le plus souvent des infections nosocomiales.

Cependant, du fait du développement d'un arsenal thérapeutique (chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, immunosuppresseurs, antibiothérapie à large spectre) certes plus efficace mais plus immunodéprimant, on a noté l'émergence d'espèces de *Candida* dites « non-*albicans* » ; pouvant être résistantes ou moins sensibles aux antifongiques [4], plusieurs études ont montré avec des taux variables, selon le groupe de sujets étudié, que *C. glabrata* , *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* étaient les espèces « non-*albicans* » les plus fréquemment retrouvées après *C. albicans* [2,3].

Les candiduries sont rarement mises en évidence dans la population générale.

Des études ont montré que ces pathogènes sont présents chez 1 à 2% des patients consultant en ville dont la majorité était composée de diabétiques ou de personnes traitées par antibiotiques dans les jours précédents. [6]

A l'opposé, l'incidence de ces infections a considérablement augmenté parmi les patients hospitalisés : 8 à 26,5% des infections urinaires liées à un cathéter ou à une sonde vésicale, sont causées par des levures en milieu hospitalier. [7,8]

Cette prévalence varie considérablement selon les services avec une prédominance pour les unités de soins intensifs, plusieurs espèces de *Candida* sont isolées simultanément et la candidurie coexiste fréquemment avec une bactériurie.

La définition et la prise en charge d'une candidurie ont fait l'objet de recommandations récentes de l'Association française d'urologie (AFU).

Comparativement aux infections bactériennes, la littérature est beaucoup plus pauvre, de sorte que l'épidémiologie de ces infections et les critères diagnostiques ainsi que les indications et les modalités optimales du traitement persistent inconnus.

Elle constitue un dilemme en termes de prise en charge thérapeutique pour le Médecin.

Ainsi, il n'est pas toujours possible de faire la différence entre une simple colonisation ou du premier signe d'une infection disséminée, la détermination d'une valeur prédictive de la candidurie quand au risque d'infection systémique [5], et de distinguer une infection urinaire basse et une infection urinaire haute

Au Maroc, les candiduries restent assez mal connues c'est la raison pour laquelle nous avons entrepris une étude prospective dans quatre services à risque au sein de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech. Cette étude a pour objectifs :

- Déterminer le profil épidémiologique des candiduries diagnostiquées à l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech, tout en précisant leurs prévalences, les champignons impliqués, les facteurs favorisants et en fin mettre en exergue le rôle incontournable du laboratoire dans l'analyse et la prise en charge des candidoses urinaires.
- Expliquer la démarche diagnostique des candiduries.



---

*MATÉRIELS*  
&  
*METHODES*



## **I. Type, lieu et durée de l'étude**

Il s'agit d'une étude prospective descriptive au sein du service de Parasitologie Mycologie de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA) de Marrakech sur une période de 6 mois allant du juin 2017 à décembre 2017, et en collaboration avec 4 services à risque de l'hôpital militaire Avicenne (HMA) : service de réanimation, service d'endocrinologie, service de néphrologie et service d'urologie.

## **II. Population étudiée**

Les patients recrutés dans notre étude associent :

- Des patients (militaires et leurs familles) hospitalisés ou consultants dans les 3 services à risque (services d'urologie, néphrologie, et endocrinologie) de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA) de Marrakech.
- Des patients hospitalisés dans le service de réanimation.

### **1. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Dans notre étude nous avons retenu tous les patients hospitalisés dans les 4 services étudiés, hospitalisés avec ou sans sonde urinaire et présentant un syndrome infectieux clinique ou biologique ou des signes cliniques évoquant une infection urinaire à *Candida sp*, et ayant un facteur de risque de développement d'une infection fongique, par contre les patients consultants qui n'ont aucun facteurs de risque de développement d'infection fongique ou signes cliniques ou biologique évoquant une infection urinaire à candida ont été exclus de l'étude.

## **III. Méthodes**

### **1. Recueil des données :**

Afin d'obtenir tous les renseignements nécessaires pour l'étude, nous avons préparé un questionnaire qui est rempli auprès de chaque patient et complété à partir de son dossier médical s'il est hospitalisé.

Cette fiche de renseignement précise l'âge, le sexe, les facteurs de risque, les données fournies par l'anamnèse, l'examen clinique, la durée et le motif d'hospitalisation, les examens mycologiques et la prise en charge thérapeutique.

## 2. Étude mycologique des urines

Le prélèvement s'effectue dans un flacon stérile sur les **urines du matin**. Le premier jet d'urine est à éliminer dans les toilettes. Ensuite uriner dans le flacon stérile et fermer aussitôt le bouchon pour les non sondés, et par ponction directe de l'opercule spécifique de la sonde urinaire pour les patients sondés, en respectant les mesures d'asepsie. Les flacons ECBU sont étiquetés avant le recueil.

Des conditions strictes de transport et de conservation ont été respectées notamment la rapidité de transport et la conservation des urines (+ 4°C) quand ces dernières ne sont pas traitées le jour même du prélèvement.

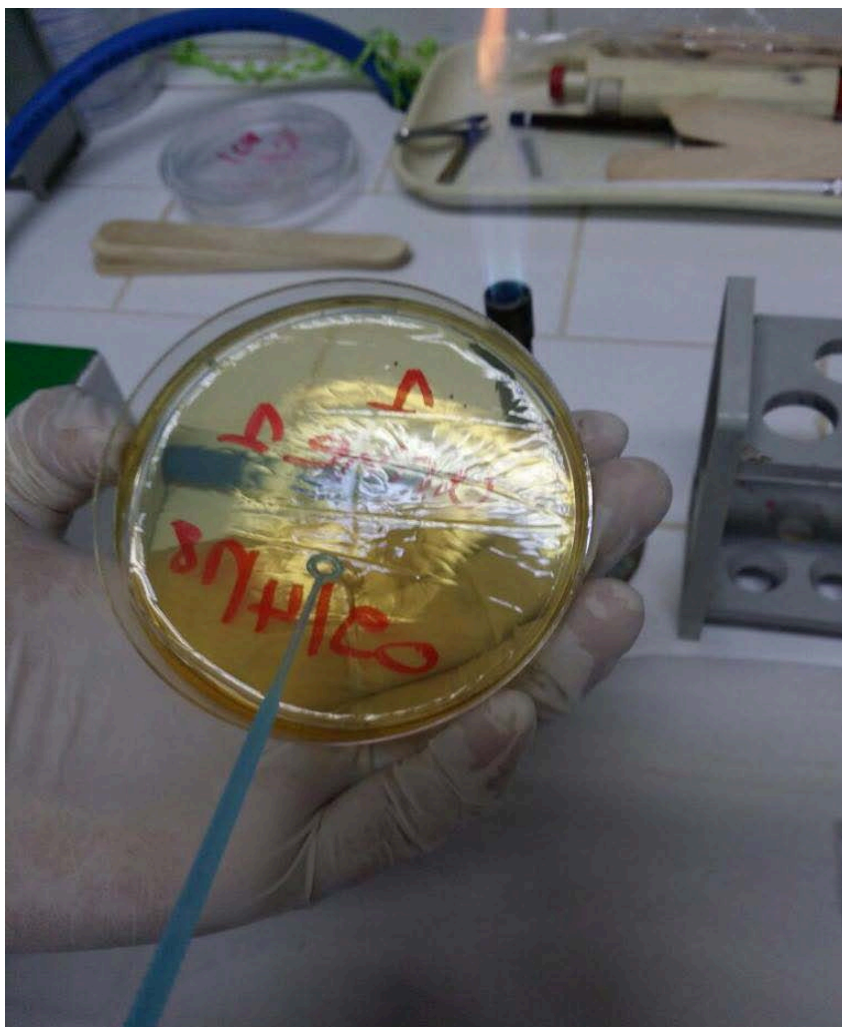
Une fois acheminé au laboratoire, l'échantillon d'urine ainsi traité est partagé en deux parties

Pour effectuer en parallèle un examen direct et une culture ensemencé à l'aide d'une OESE calibrée de 10µl par épuisement dans un milieu Sabouraud chloramphénicol puis incubé dans une étuve à 37°C pendant 48 heures. La lecture se fait à 24 et à 48 heures. L'examen direct se fait directement sur une goutte d'urine déposée entre lame et lamelle et examinée à l'objectif 40 au microscope optique.

L'urine peut être également concentrée par centrifugation et le culot est repris dans de l'eau distillée stérile. Cependant, 1 cultures supérieures à  $10^5$  UFC /ml sur un prélèvement qui 'est positif a l'examen direct le seuil fixé dans notre étude pour parler d'une candidurie.

– ***Culture sur milieu sélectif*** : Le but des cultures est le développement et l'isolement de colonies qui, une fois dénombrées, permettront l'identification de la (ou des) levure(s) impliquée(s). L'isolement se fait par ensemencements pratiqués de manière stérile, classiquement sur tubes de gélose glucosée (2%) de Sabouraud, contenant du

chloramphénicol et des vitamines. L'adjonction de cycloheximide (Actidione) dans certains milieux permet d'abord d'inhiber la croissance d'éventuels champignons contaminants (Cependant, il inhibe également celle de certains *Candida*, comme le *C. glabrata*) et ensuite d'utiliser la résistance ou la sensibilité du champignon à ce produit comme critère d'identification. Les milieux ainsiensemencés sont conservés au maximum une semaine à 37° C, en cas de positivité en deux à quatre jours, les colonies apparaissent blanches, crémeuses, épaisses et luisantes. Ces délais de croissance conditionnent, bien entendu, le délai de réponse définitive de la part du laboratoire.



**Figure 1** : Ensemencement à l'aide d'une OESE par épéuisement dans un milieu sabouraud



**Figure 2** : incubation dans une étuve à 37°C pendant 48 heures. La lecture se fait à 24 et à 48 heures



**Figure 3** : culture positive : candida albicans

Au cours de notre étude, les levures ont été identifiées à l'aide du test de filamentation (test de blastèse) et les galeries API 20 C AUX

## **2.1. Identification d'espèce**

### **a. Test de Blastèse**

Après que les 48 heures d'incubation soient écoulées et devant une culture positive d'urine, un test de filamentation (ou test de blastèse) est réalisé sur les colonies pour différencier entre le *Candida albicans* et les *Candida non albicans*.

## **2.2. But**

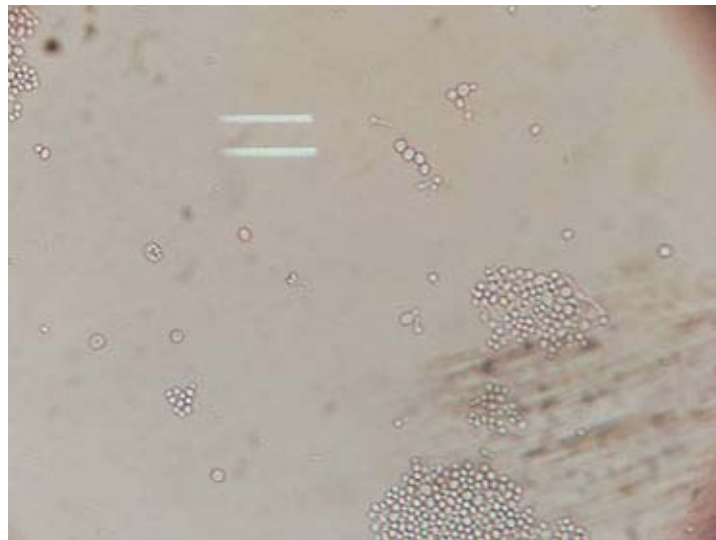
Rechercher la présence de tubes germinatifs permettant d'identifier l'espèce *Candida albicans*.

## **2.3. Technique**

Répartir 0,5 ml de sérum dans un tube à hémolyse. Ensemencer la souche à tester prélevée sur milieu solide à l'anse de platine pour obtenir une suspension d'opacité légère. Incuber le tube à l'étuve à 37 °C pendant 2 à 3 heures. Déposer une goutte de la suspension entre lame et lamelle. Examiner au microscope.

## **2.4. Lecture**

Le tube germinatif ne présente pas d'étranglement à sa base contrairement au bourgeon habituel ou au pseudomycélium. Si un certain nombre de cellules ou blastospores présentent un tube germinatif, la souche étudiée est *Candida albicans*.



**Figure 4** : Présence de tubes germinatifs permettant d'identifier l'espèce *Candida albicans*.

**b. Auxanogramme (API 20 C AUX )**

API 20 C AUX est un système d'identification précise des levures les plus couramment rencontrées.

La galerie est constituée de 20 cupules contenant des substrats déshydratés qui permettent d'effectuer 19 tests d'assimilation des sucres . Les cupules sont inoculées avec un milieu minimum semi gélosé et les levures poussent seulement si elles sont capables d'utiliser le substrat correspondant. La lecture de ces réactions se fait par comparaison aux témoins de croissance et l'identification est obtenue à l'aide du Catalogue Analytique ou d'un logiciel d'identification.



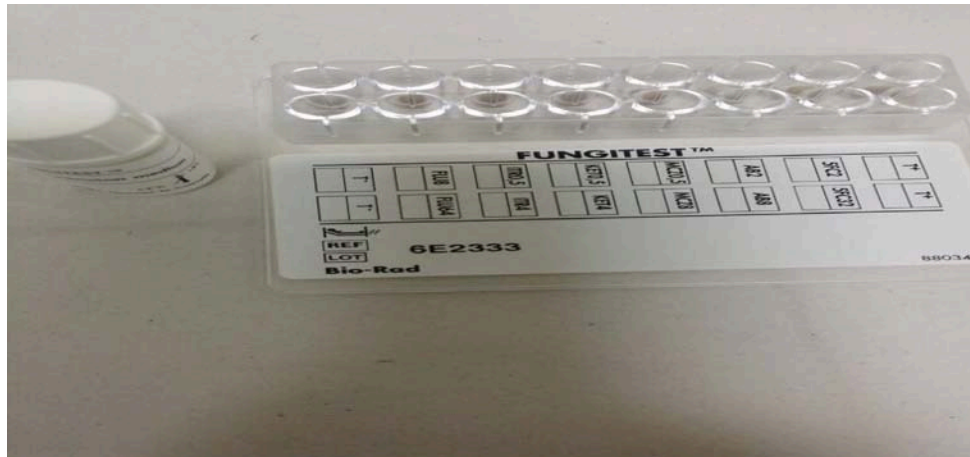
**Figure 5 : Auxanogramme (galerie API 20C Aux )**

**2.5. Antifongigramme**

Il existe plusieurs méthodes pour la réalisation de l'antifongigramme. Celle utilisée dans notre étude est la méthode de dilution en bouillon (fungitest)

**a. Fungitest :**

Testant la sensibilité à la 5FC, l'AMB, le FCZ, l'ITZ, le MCZ et le KTZ à deux concentrations. La durée d'incubation recommandée par le fabricant est de 48 heures [58].



**Figure 6 : Fungitest**

### **3. ANALYSE STATISTIQUE**

Toutes les données ont été traitées avec le logiciel SPSS version 20.0. Nous avons utilisé le test de Student pour les variables quantitatives et le test de KHi 2 pour les variables qualitatives. Le risque d'erreur  $\alpha$  a été fixé à 5%. Le risque relatif (RR) et l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés pour évaluer l'importance de l'association aux facteurs de risque. Le seuil de significativité était retenu pour un  $p < 0,05$ .



---

*RÉSULTATS*



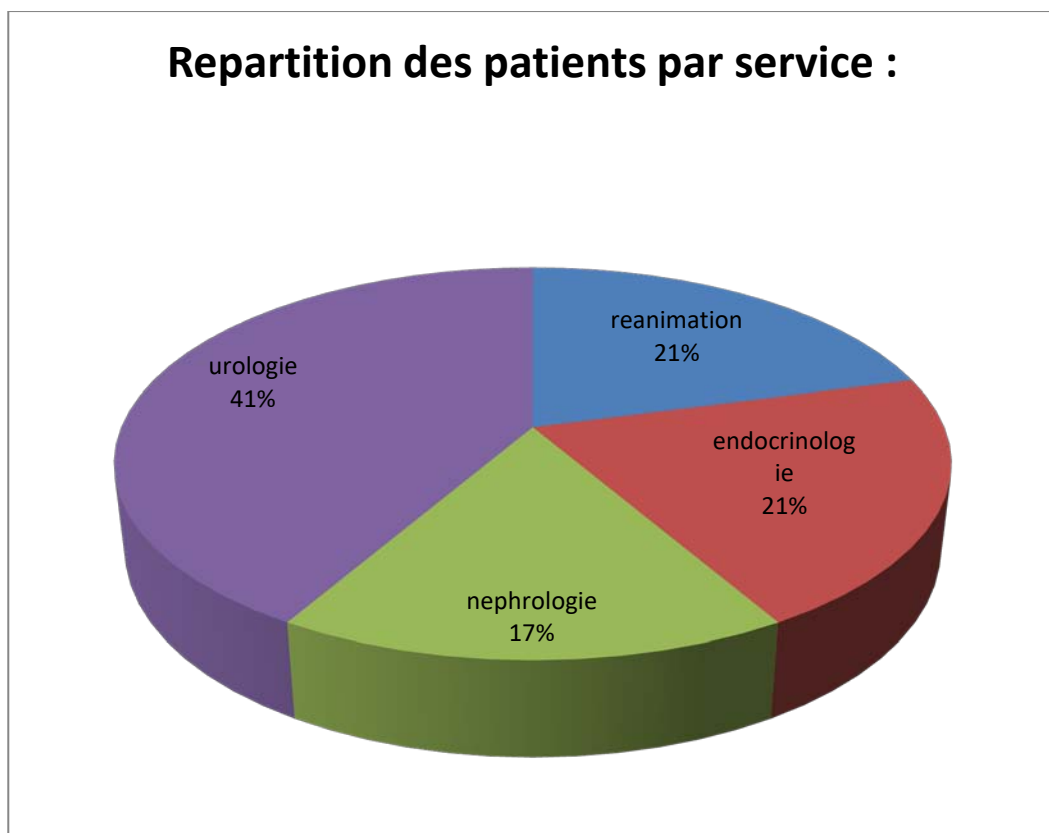
---

## I. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION D'ETUDE

### 1. Données épidémiologiques

Au cours de la période d'étude, 144 patients sont inclus pour lesquels 144 prélèvements urinaires ont été effectués.

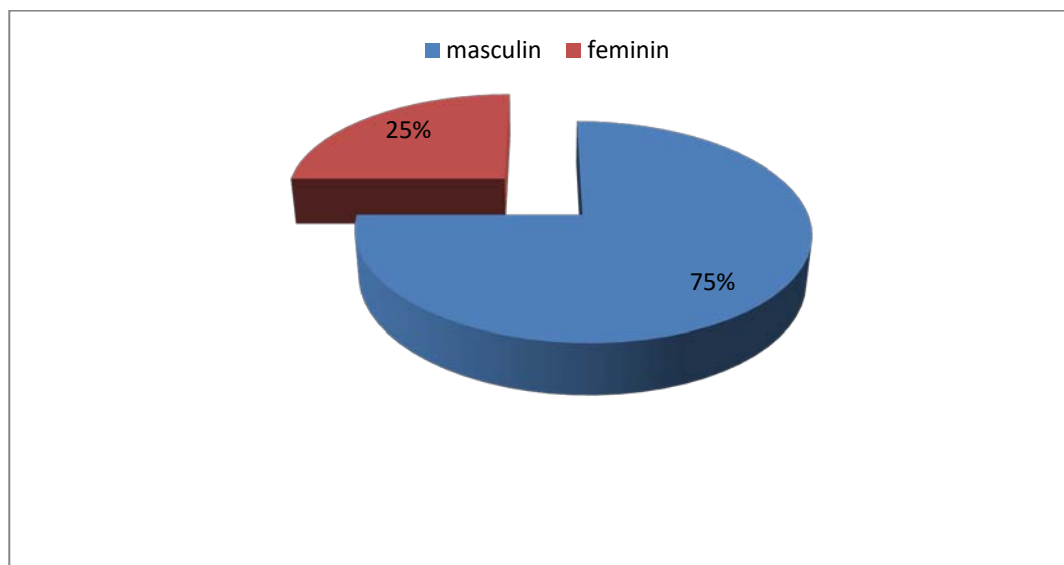
30 patients proviennent du service de réanimation, 30 patients du service d'endocrinologie, 24 patients proviennent du service de néphrologie et 60 patients du service d'urologie.



**Figure 7 : Répartition des patients par service**

### 2. Sex-ratio

Notre étude montre une prédominance masculine: 108 hommes et 36 femmes soit un sexe ratio H/F= 3.



**Figure 8:** Répartition de la population selon le sexe

### 3. Age

L'âge moyen de la population est de 64 ans (extrêmes : 13– 82 ans).

### 4. Durée d'hospitalisation

**Tableau I :** durée d'hospitalisation des patients

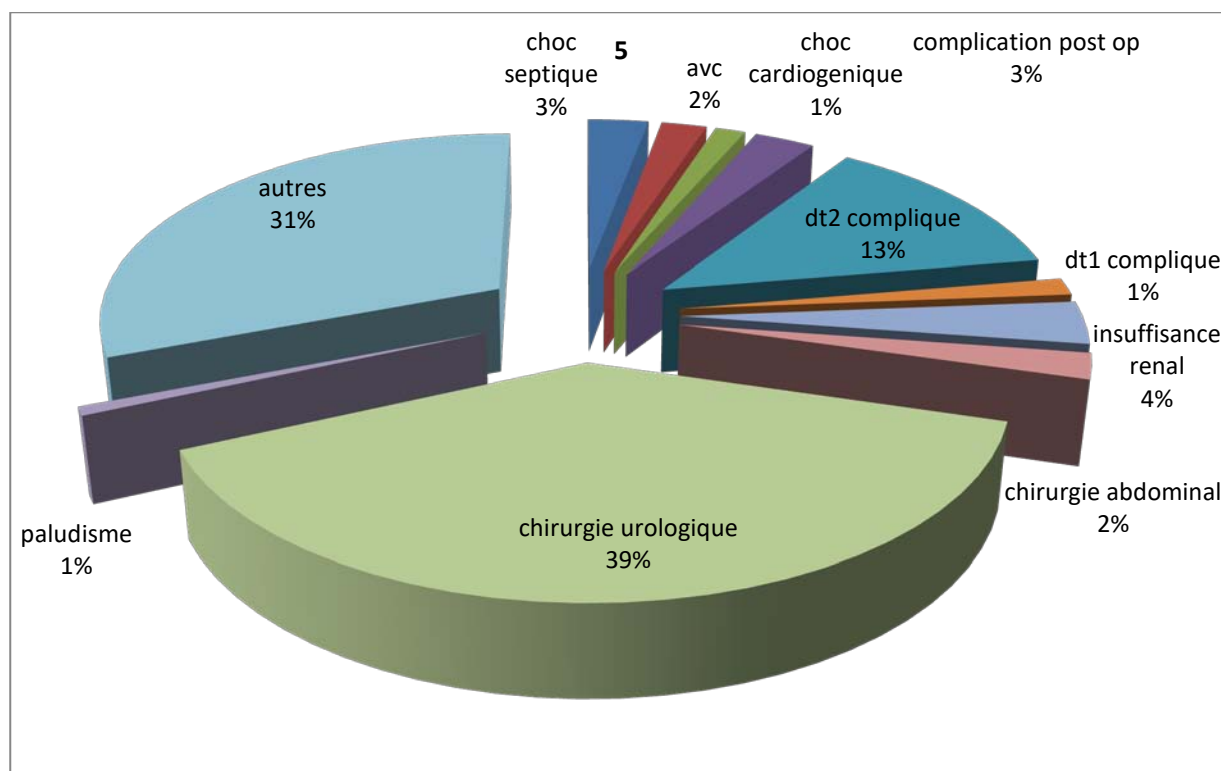
Durée d'hospitalisation	Effectif	%
1	15	10,4
2	22	15,3
3	29	20,1
4	11	7,6
5	17	11,8
6	10	6,9
7	4	2,8
8	1	7
11	1	7
15	4	2,8
45	1	7
0 (Patients de la consultation)	29	20,1
total	144	100

## 5. Motifs d'hospitalisation

La chirurgie urologique représente le motif d'hospitalisation le plus fréquent

**Tableau II : Motifs d'hospitalisation**

motif d'hospitalisation	Nombre
détresse respiratoire	5
choc septique	4
AVC	3
choc cardiogénique	2
complication post op	4
Dt2 complique	18
Dt1 complique	2
insuffisance rénal	5
chirurgie abdominal	3
chirurgie urologique	54
paludisme	1
autres	43



**Figure 9: Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation**

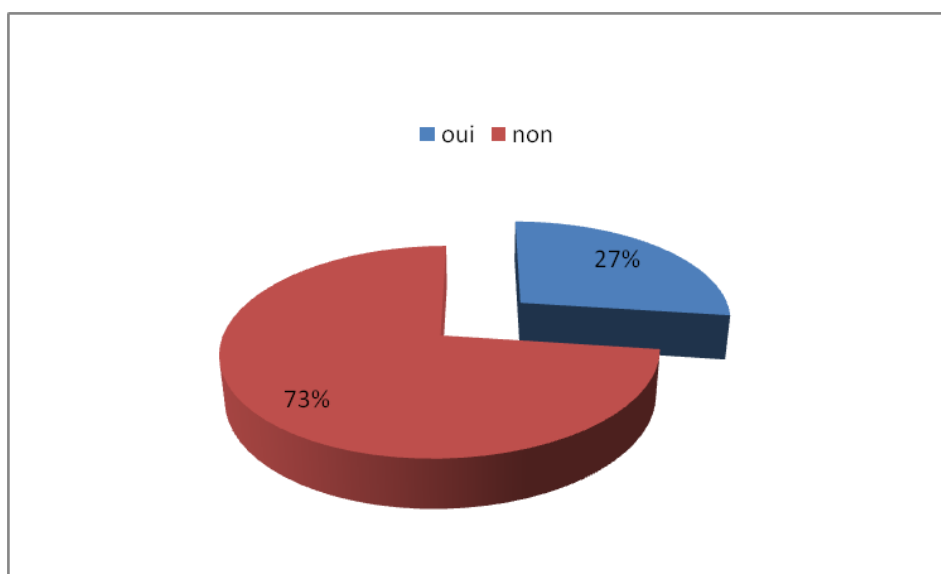
### 5.1. Analyse des facteurs de risque iatrogènes

#### a. Antibiothérapie

Les antibiotiques à large spectre sont utilisés chez 27% de la population étudiée

**Tableau III : Prise d'antibiothérapie**

Antibiothérapie	Nombre
oui	39
non	105



**Figure 10: Fréquence de l'utilisation de l'antibiothérapie**

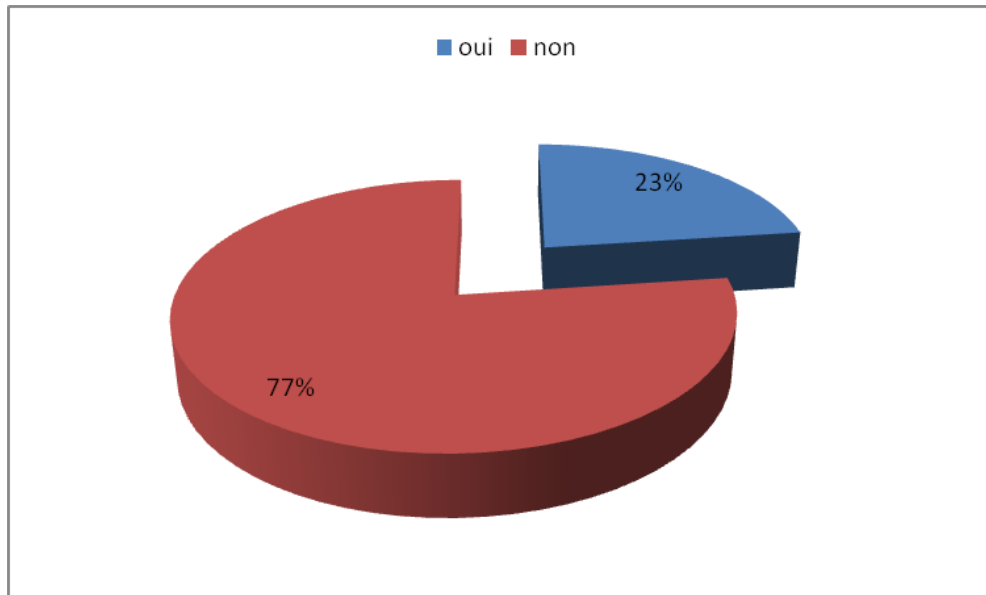
#### b. Sonde urinaire

Les sondes à demeure sont une des principales portes d'entrée pour les micro-organismes dans le tractus urinaire.

Tous les cathéters des voies urinaires sont colonisés surtout s'ils ne sont pas remplacés fréquemment [9].

**Tableau IV : patients sondés**

Sonde urinaire	Nombre
oui	33
non	111



**Figure 11 : Fréquence de port de la sonde urinaire**

**c. Corticothérapie**

- 4% des patients sont sous corticothérapie

**Tableau V : Fréquence de l'utilisation de la corticothérapie**

corticothérapie	Nombre
oui	6
non	138



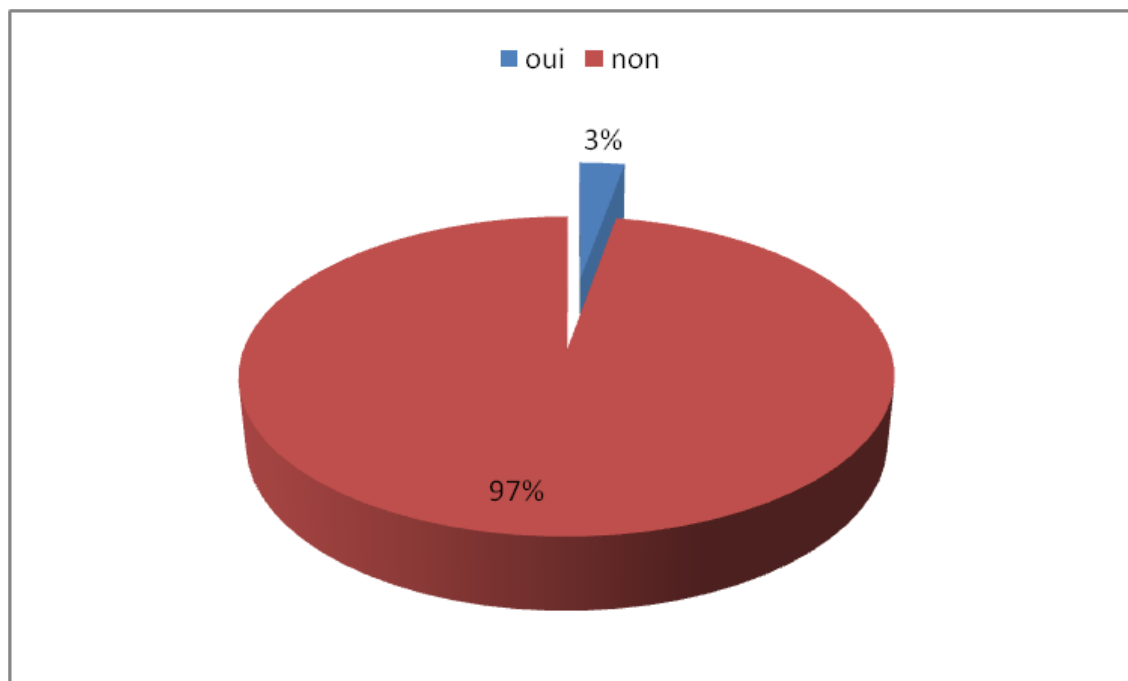
**Figure 12 : Fréquence de l'utilisation de la corticothérapie**

**d. Hémodialyse**

- 3% des patients sont hémodialysés

**Tableau VI : Fréquence des patients hémodialysés**

hémodialyse	Nombre
oui	4
non	140



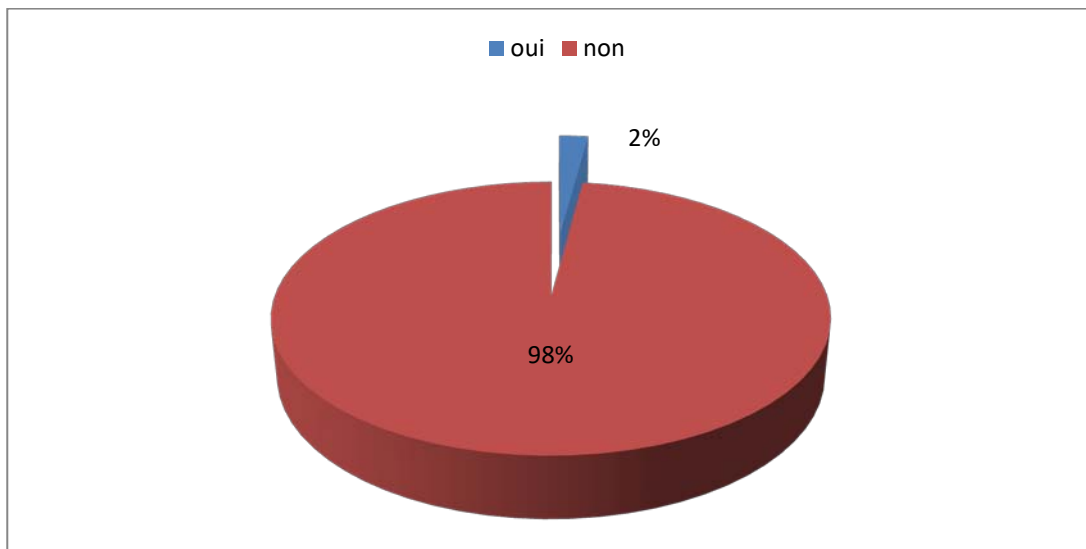
**Figure 13 : Fréquence des patients hémodialysés**

**e. Immunosuppresseurs**

- Les immunosuppresseurs sont utilisés chez 3% des patients.

**Tableau VII : Fréquence des patients sous immunosuppresseurs**

immunosuppresseurs	Nombre
oui	3
non	141



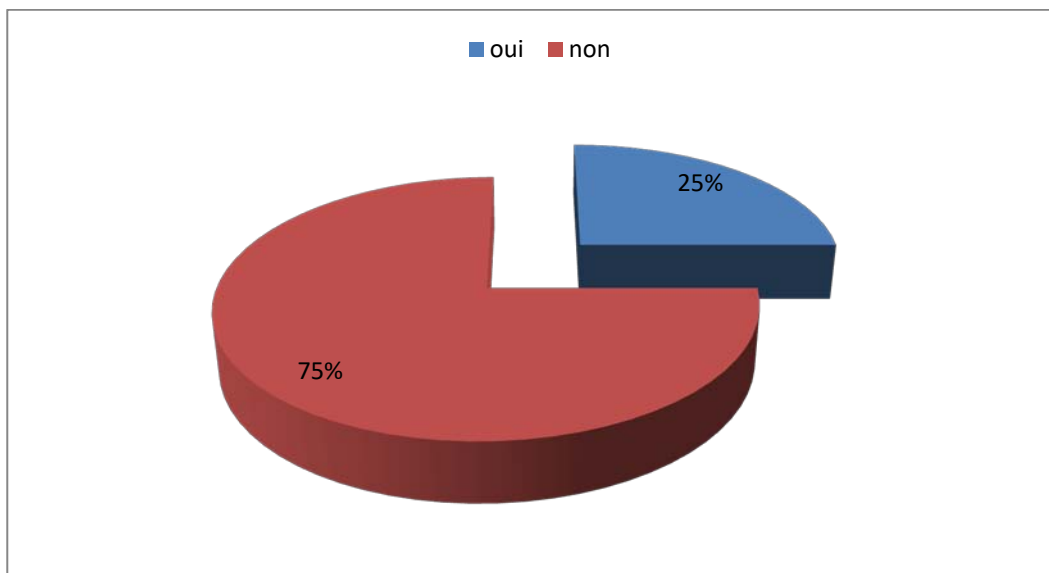
**Figure 14: Fréquence des patients sous immunosuppresseurs**

**5.2. Les signes cliniques associés**

**a. Fièvre**

**Tableau VIII : Fréquence de la fièvre**

fièvre	Nombre
oui	36
non	108

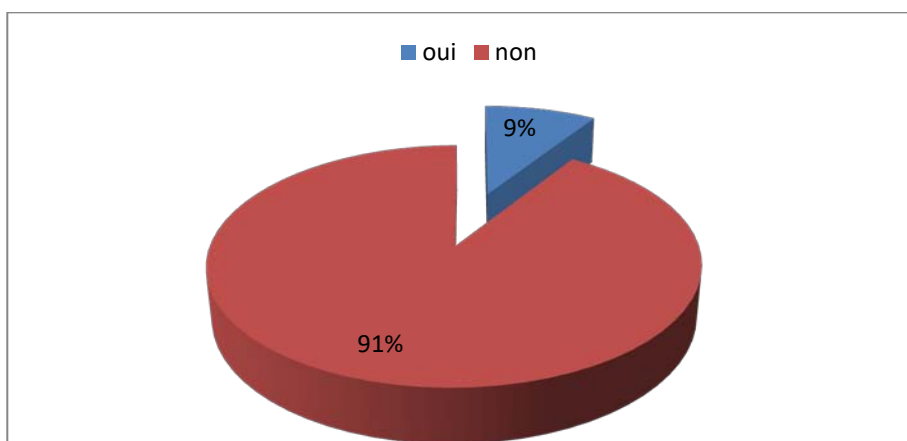


**Figure 15: Fréquence de la fièvre**

**b. Cystite**

**Tableau IX : Fréquence de la cystite**

Cystite	Nombre
Oui	13
Non	131

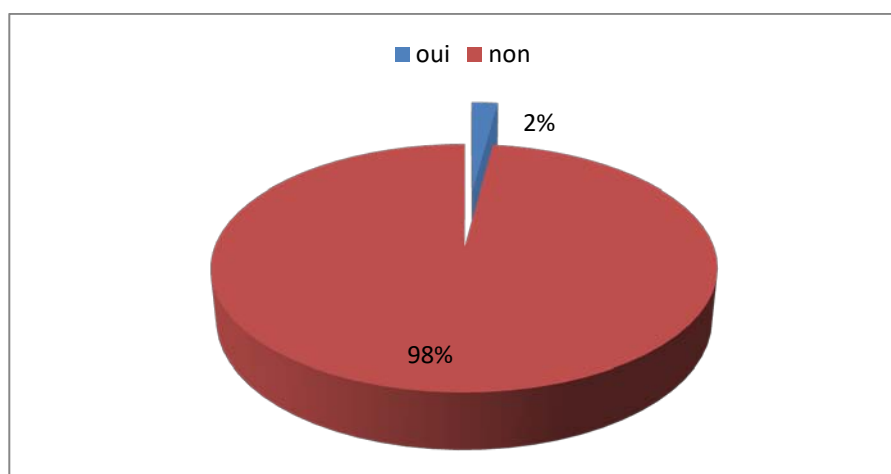


**Figure 16: Fréquence de la cystite**

**c. Pyélonéphrite**

**Tableau X : Fréquence de la pyélonéphrite**

pyélonéphrite	Nombre
oui	3
non	141

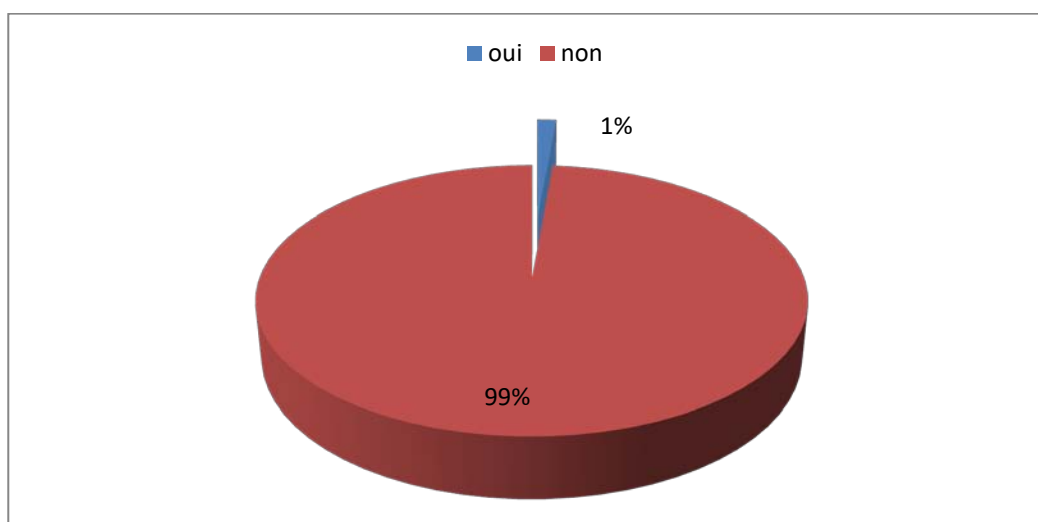


**Figure 17 : Fréquence de la pyélonéphrite**

**d. Prostatite**

**Tableau XI : Fréquence de la prostatite**

prostatite	Nombre
oui	2
non	142



**Figure 18 : Fréquence de la prostatite**

**e. Données biologiques**

La fonction rénale (urée- créatinine) est normale chez 112 patients soit 77,77% cette fonction rénale est altérée chez 22 patients soit 22.23% de la population.

D'autres paramètres biologiques ont été recueillis (Nfs, Vs, CPR) mais se sont révélés sans aucun intérêt pour l'étude à cause du nombre élevé de patients pour lesquels ces paramètres étaient manquants.

## **II. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION AVEC CANDIDURIE**

✓ **Prévalence des candiduries**

Parmi les 144 patients inclus dans notre étude, 22 ont des levures dans les urines soit 15,27%.

La candidurie était supérieure à  $10^5$  UFC/ml

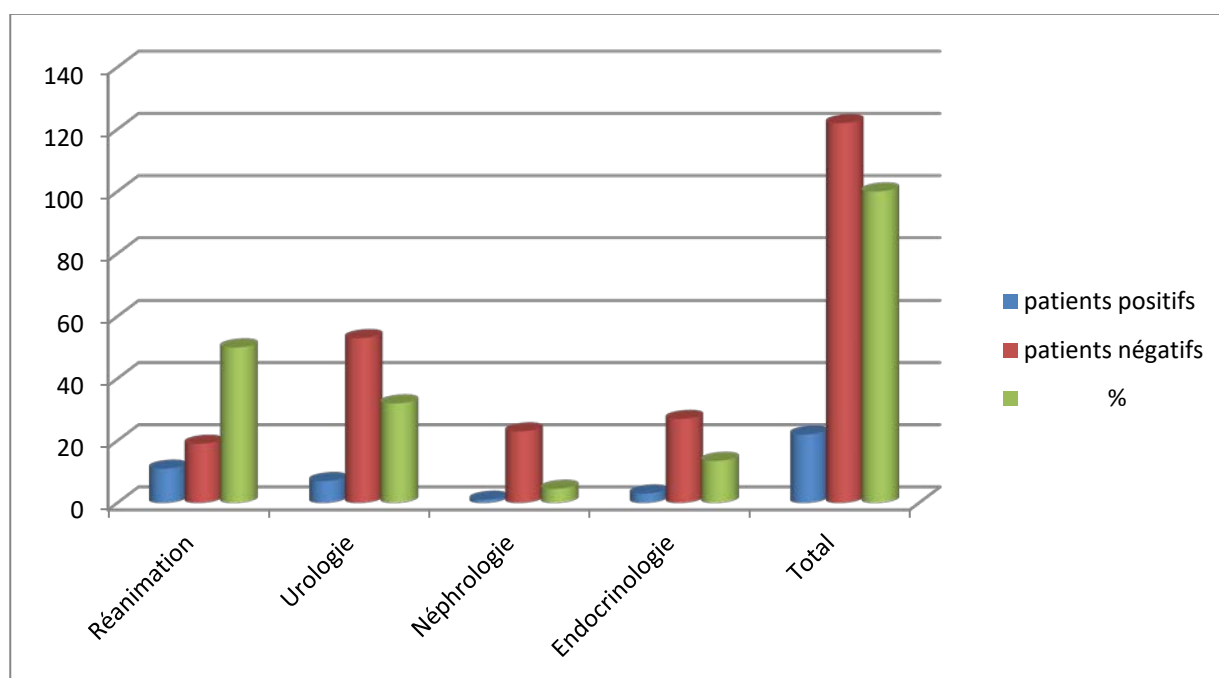
✓ **Bactériuries associées**

Les bactériuries ont également été recherchée dans les dossiers médicaux des patients inclus, elles sont associées aux candiduries dans 8 cas/144 soit 5,55%

✓ **Répartition par service des patients avec et sans candidurie**

**Tableau XII : Répartition et prévalence des patients avec et sans candidurie par service**

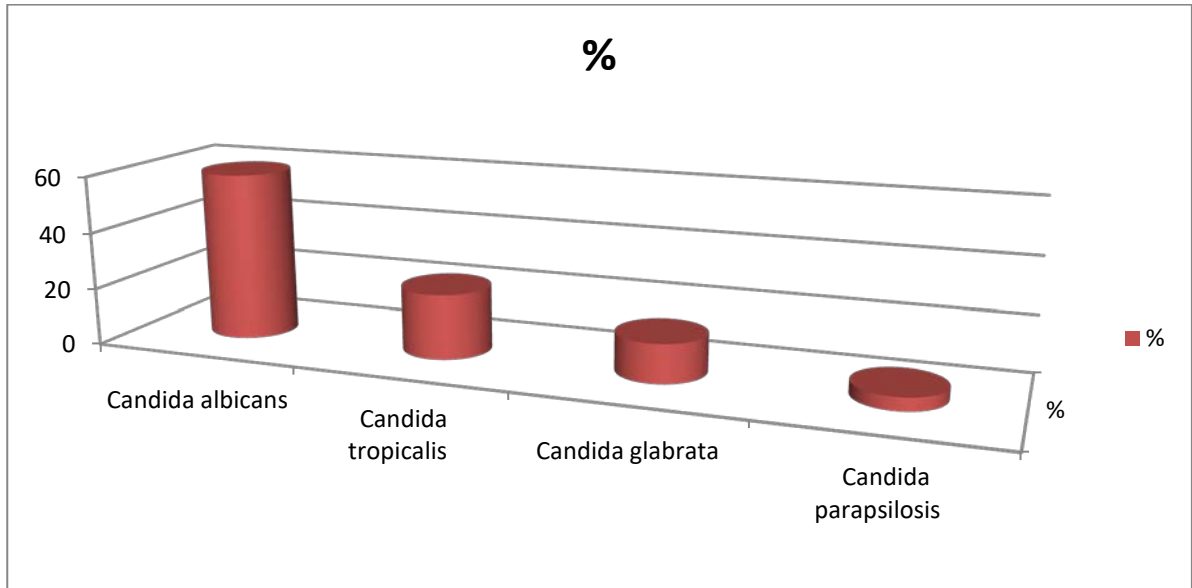
	patients positifs	patients négatifs	%
Réanimation	11	19	50
Urologie	7	53	32
Néphrologie	1	23	4,5
Endocrinologie	3	27	13,5
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>122</b>	<b>100</b>



**Figure 19 : Répartition et prévalence des avec et sans candidurie par service**

✓ **Fréquence des différentes espèces isolées**

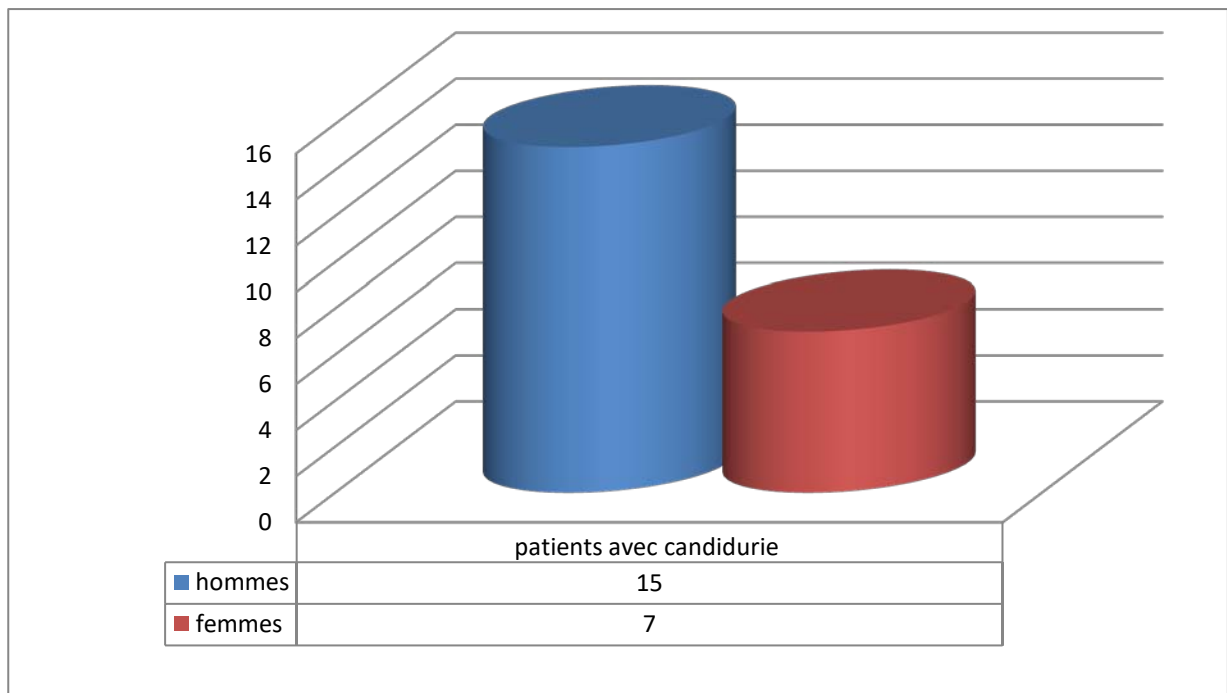
Candida albicans 13(59,1%) isolés, Candida tropicalis 5(22,72%), Candida glabrata 3(13,6%) et Candida parapsilosis 1(4,58%).



**Figure 20 : Fréquence des différentes espèces isolées**

✓ **Sexe-ratio**

Nous comptons 7 (31,8%) femmes et 15(68,2%) hommes soit un sexe ratio H/F égal à 2,14



**Figure 21 : Répartition de la candidurie selon le sexe**

✓ Age

L'âge moyen des patients candiduriques est de 62 ans avec des extrêmes à 82 ans et 45 ans

✓ Corrélation durée d'hospitalisation et candidurie

Parmi les 22 patients qui avaient une candidurie, 21 patients étaient hospitalisés dans les 4 services à risque, la durée moyenne de l'hospitalisation est de 5,8 jours pour les 21 patients avec une candidurie.

Or 1 cas parmi les 22 patients candidurique n'était pas hospitalisés.

✓ Analyse des données cliniques

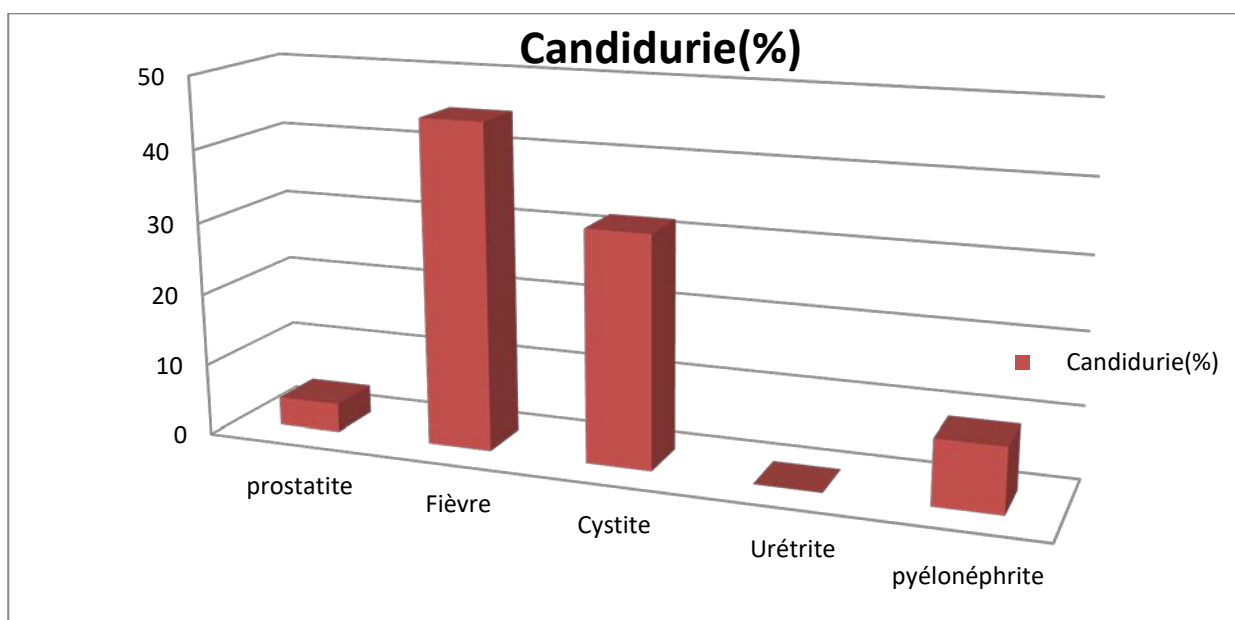


Figure 22 : Candidurie et signes clinique

Tableau XIII : corrélation clinique et candidurie

données cliniques	Candidurie(%)	P
prostatite	4	non significatif
Fièvre	45	0,002
Cystite	32	0,045
Urétrite	0	non significatif
pyélonéphrite	9	non significatif

✓ Analyse des facteurs de risques

**Tableau XIV : corrélation facteurs de risque et candidurie**

facteurs de risque	p	odds ratio (or)	interval de confiance
sexe	0,187	0,498	0,181-1,360
diabètes	0,002	4,545	1,75-11,809
hémodialyse	0,246	0,843	0,785-0,905
sonde urinaire	0,001	5,327	2,001-14,181
infection urinaire a répétition	0,693	1,062	0,211-5,334
Malformation urinaire	0,56	0,846	0,789-0,907
antibiothérapie à large spectre	0,001	3,1	1,2-8,23
corticothérapie	0,196	1,918	0,730-5,039



---

*DISCUSSION*



---

Dans le but de comparer nos résultats avec ceux de la littérature, nous avons consulté plusieurs bases de données dont a la recherche d'études prospectives se rapportant aux candiduries dans les services a risques et en réanimation.

Les données de la littérature sont très hétérogènes quant à la fréquence des candiduries et les espèces en cause, par contre les facteurs de risque liés à l'apparition d'une candidurie sont connus.

## I. Etude épidémiologique des candiduries :

### 1. Agents pathogènes responsables [23,24,25]

Les levures du genre *Candida* sont des organismes microscopiques classés dans le règne des Fungi. Ce sont espèces eucaryotes dépourvus de pigments assimilateurs et sont donc hétérotrophes, vivants en parasite ou en saprophyte.

Actuellement, le **genre** *Candida* fait partie du **Règne** des *Fungi*, **Phylum** : *Ascomycota*, **Subphylum**: *Ascomycotina*, **Classe** : *Saccharomycetes*, **Ordre** : *Saccharomycetales*, **Famille** : *Saccharomycetaceae* [27].

Les espèces du genre *Candida*, sont des levures vivant à l'état commensal chez l'Homme, habituellement présentent au niveau des muqueuses orales, gastro-intestinales, génitales et parfois sur la peau.

Certaines espèces, peuvent devenir opportunistes et être responsables de manifestations cliniques diverses chez les patients ayant des facteurs prédisposant, on parle alors de candidoses [26].

*Candida albicans* est l'espèce la plus fréquente mais encore la principale levure impliquée en pathologie humaine. C'est un saprophyte des muqueuses digestives et génitales et sa présence sur la peau est systématiquement pathogène.

Nous distinguons aussi les espèces dites non-albicans dont les plus fréquentés en pathologie humaine sont :

- *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei*.
  - *C. glabrata* : présente une écologie proche de *C. albicans* mais ne produit pas de filaments.

- *C. parapsilosis* : est une levure fréquente de la peau mais non du tube digestif, et expose au risque de contaminations manuportées.
- *C. tropicalis* rencontrée principalement chez les patients ayant des tumeurs solides, des pathologies onco-hématologiques ou chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques.

## 2. Etude de population :

### 2.1. Selon l'âge :

Les candiduries sont majoritairement fréquentes chez les sujets âgés. Donnée confirmée par l'étude américaine de Kauffman qui a rapporté que la majorité des patients atteints de candidoses urinaires sont d'âge supérieur à 65 ans [35].

L'étude qui a été réalisée dans le service de réanimation de l'hôpital militaire de Rabat a démontré que l'âge moyen des patients candiduriques est de 66 avec des extrêmes à 58 ans et 77 ans [30].

Les résultats trouvés dans notre étude se rapprochent sensiblement aux données publiées puisque l'âge moyen des patients candiduriques est de 62,36 ans avec des extrêmes à 82 ans et 45 ans.

L'enquête multicentrique réalisée dans 15 centres hospitaliers universitaires en France a démontré que l'âge moyen des patients candiduriques est de 55 ans [32].

### 2.2. Selon le Sexe :

Dans notre étude le sexe masculin est le plus touché, 15(68,2%) hommes et seulement 7 (31,8%) femmes soit un sexe ratio H/F égal à 2,14.

L'étude qui a été réalisée dans le service de réanimation de l'hôpital militaire de Rabat qui a aussi démontré une prédominance masculine 26 hommes et 20 femmes [30].

L'étude d'Alvarez-Lerma (espagnole) a démontré une légère prédominance 51% sexe masculin.

Cependant la majorité des résultats publiés dans la littérature, le sexe le plus touché est le sexe féminin .

Notamment L'étude de Sellami (Tunis) a démontré que 34 femmes sont touchées contre 11 hommes [31]

D'autres travaux dans le même sujet, ont montré une prédominance féminine telque l'étude de Monsieur Chabasse réalisée en France dont les résultats parmi les 135 patients candiduriques seulement 46 hommes ont été positifs [32]. On cite également l'étude de kauffman (américaine) qui a démontré une prédominance féminine [35].

### **3. Prévalence des candiduries :**

La prévalence de la candidurie est estimée entre 1 à 11% [32]. Cependant, toutes les études affirment néanmoins que les candiduries ont tendance à augmenter de plus en plus dans les services à risques suite au profil particulier des patients et aux moyens thérapeutiques et diagnostic qui y sont employés [120,146, 147,158].

Par ailleurs, dans notre étude la prévalence des candiduries est plus élevée en milieu de réanimation qui représentent un milieu à très haut risque (41 %), suivie respectivement des services d'Urologie (32 %), d'Endocrinologie (18 %) et de Néphrologie (9 %). Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature [179,181].

Ainsi, l'étude qui a été réalise dans le service de réanimation de l'hôpital militaire de rabat a démontré que la prévalence des candiduries est de 22,2% soit 46 patients infectés sur 207, *C.albicans* représentait l'espèce majoritaire avec un taux de 53,17% suivie par *C. tropicalis* (15,22%), *C. glabrata* (6,52%), *C. parapsilosis* (6,52%), *C. lusitaniae* (4,35%), *C. famata* (2,17%) et *C. krusei* (2,17%) [30], l'espèce n'a pas pu être identifiée dans 8,69% des cas ,un cas de *Trichosporon asahii* a été décelé [30].

Dans le même sens, deux études réalisés en unité de soin intensif espagnole et américaine ont révélé que *C. albicans* était l'espèce la plus fréquemment isolée avec respectivement (68,4%) et (51.8%) suivie par *C. glabrata* et *C. tropicalis* pour les deux études [34] [35].

Dans notre étude la prévalence des candiduries est plus élevée, elle est de l'ordre de 15,27%. Les espèces les plus incriminées sont *Candida albicans* qui constitue l'espèce plus isolée (59,1%) , suivis par le *Candida tropicalis* (22,72%), le *Candida glabrata* (13,6%) et le *Candida parapsilosis* (4,58%).

Nos résultats se rapprochent sensiblement à la majorité des études publiées (tableau x20). Ainsi, selon une enquête française multicentrique réalisée dans 15 centres hospitaliers universitaires a révélé une prédominance de l'espèce *C. albicans* avec un taux de 49% des 133 levures identifiées, *C. glabrata* se classait au second rang avec 20%, suivi de *Candida spp* (16%) et de *C. tropicalis* (11%) [32].

L'étude de XistoSenaPassos et al. (Brésil) a démontré que les espèces prédominantes étaient *C.albicans*, isolée à partir d'urine de 69,1% des patients (47/68), suivie de *C. glabrata* avec un taux de 7,4% (5/68) [33].

Cependant, d'autres travaux dans le même sujet, ont montré une prévalence de *Candida glabrata* comme principale espèce responsable des candiduries .

Notamment dans l'étude prospective réalisé au CHU Habib-Bourguiba, Sfax (Tunisie ) qui a démontré que *C. glabrata* est l'espèce la plus fréquemment (84,4 %) suivi du *C. albicans* (15,6 %) [31].

Dans une étude indienne ils ont isolées 35 espèces de *Candida* (46,05%) ont démontré que *C. tropicalis* est l'espèce la plus incriminés avec un taux de ( 51,42% ) suivie de *C. albicans* (34,28%), *C.glabrata* et *paraprolis* (5,71%).

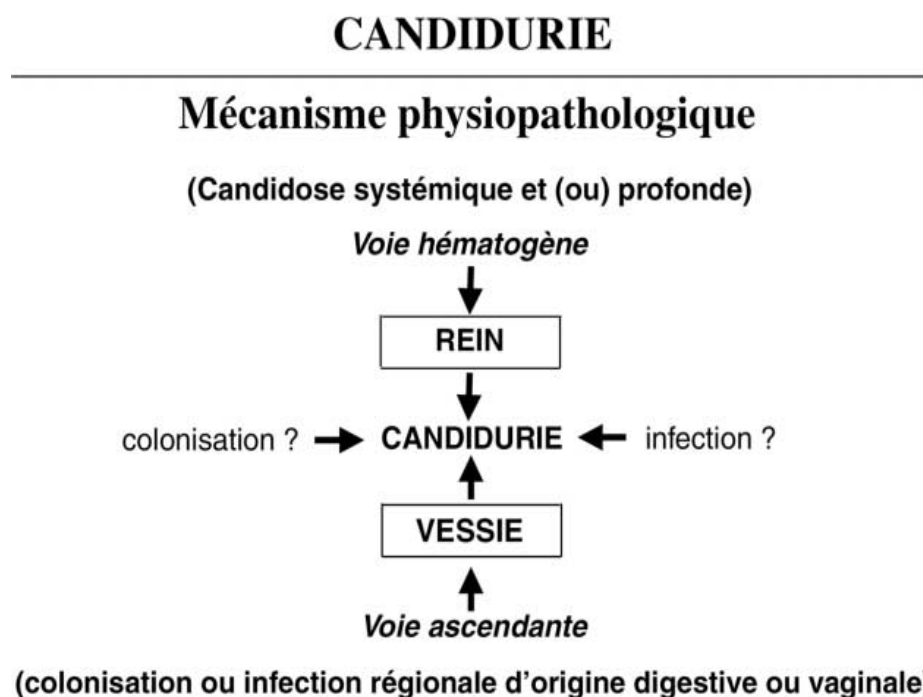
**TABLEAU XV : Comparaison de la prévalence des différentes espèces des candiduries isolées**

	Rea rabat %	Tunisie %	France%	America%	Xisto brésil%	India%	Notre étude %
<b>C, Albicans</b>	53,17%	15,60%	49%	51.8%	69,10%	34,28%	59,10%
<b>C, Glabrata</b>	6,52%	84,4 %	20%	15.6%	7,40%	5,71%	13,60%
<b>C,Tropicalis</b>	15,22%		11%	7.9%		51,42%	22,72%
<b>C,Paraprolis</b>	6,52%		16%	4,10%		5,71%	4,58%
<b>Autres</b>	17,38%		4%	19,80%	23,50%	2,85%	

## II. Etude Physiopathologie des candidoses urinaires :

### 1. Mode d'action

La colonisation de l'arbre urinaire par *Candida* peut se faire par voie ascendante à partir de la flore digestive ou vaginale (par exemple en présence d'une sonde à demeure) ou par voie hématogène, au décours d'une candidémie [22,47, 48].



**Figure 23 :** Mécanismes physiopathologiques impliqués dans les candiduries.

#### 1.1. Infection ascendante

Comme pour les infections urinaires bactériennes, les infections fongiques résultent pour la plupart d'une infection rétrograde.

Ces infections se produisent le plus souvent chez la femme car leur urètre est plus court et leur vagin est un lieu privilégié de colonisation par *Candida* (10 à 65% des cas).

Les pyélonéphrites peuvent se produire surtout en cas de reflux vésico-urétral ou d'obstruction du flux urinaire.

L'atteinte rénale est souvent corticale avec formation de micro-abcès pouvant s'étendre et provoquer une nécrose papillaire.

Dès lors, des agrégats fongiques appelés "fungusballs" ou "bézoards" peuvent se former au niveau du bassinnet, des uretères ou de la vessie.

Ils sont favorisés par la stase, les cathéters urétraux ou vésicaux, la nécrose papillaire, et le diabète sucré [51, 50, 20, 49].

### **1.2. Infection hématogène**

Exceptionnellement, une cystite candidosique peut être secondaire à une candidémie.

Elles surviennent chez des patients immunodéprimés avec une avec une candidémie importante et prolongée [50,51, 20].

La propagation hématogène des espèces de *Candida* vers les reins est fréquemment associée au développement de multiples boules de champignons obstructifs dans le système de collecte [48] .

Ces derniers sont mis en évidence par différentes techniques d'imagerie médicale.

En effet, l'échographie détecte des amas mycéliens d'aspect variable : hyperéchogène, peu échogène ou faiblement échogène.

Au scanner, l'amas mycélien ne prend pas le contraste. Il a un aspect laminé lorsqu'il contient de l'air entre les couches de colonies fongiques. En l'absence d'air, l'apparence est celle d'une masse solide aspécifique mais mobile [47].

Dans notre étude, on n'a pas pu séparer le type d'infection candidosique : ascendante ou hématogène.

## **2. Facteurs de risques :**

Les facteurs de risque des candiduries sont multiples. Il peut s'agir de diabète sucré, antibiothérapie, cathétérisme urinaire, intervention chirurgicale récente, immunodéficience, séjour à long terme à l'hôpital, séjour en réanimation, âge avancé [9], cathéters urinaires, anomalies des voies urinaires, leucémie, sexe féminin, transplantation de la moelle osseuse,

hémodialyse, malnutrition ou nutrition parentérale, cathéters veineux centraux et HIV (traitement antirétroviral) [38, 52,53].

Une partie de ces facteurs apparaissent plus spécifiques et constituent ainsi des facteurs de risque majeurs tandis que d'autres sont généraux et prédisposent au développement d'une infection nosocomiale (facteurs mineurs).

### **2.1. Facteurs de risque majeurs**

Les facteurs de risques majeurs d'une candidurie sont bien établis actuellement classant l'antibiothérapie en premier rang. Le port de sonde vésicale est également un facteur de risque majeur.

Dans notre étude, l'antibiothérapie, le port des sondes urinaires et la cystite sont des facteurs prédictifs de l'apparition de la candidurie. ces résultats sont conforme a ceux rapportés par de nombreux auteurs [40,35,41,42,43,31,45].

Concernant les bactériuries, notre étude ne montre aucune corrélation avec la candidurie et bactériurie [35], ceci peut être expliqué par le fait que la bactériurie n'a pas été systématiquement recherchée dans notre étude [46]. **(Tableau XVI )**

#### **a. Antibiothérapie**

La fréquence de colonisation intestinale par *Candida* est d'environ 30% chez l'adulte. Toutefois, parmi les patients qui sont sous antibiothérapie à large spectre, la colonisation approche les 100%. Les antibiotiques par voie systémique influencent la prolifération et/ou la virulence des *Candida* en favorisant la colonisation de l'intestin par altération de la flore bactérienne endogène dans l'intestin et le vagin mais aussi le méat urétral.

Il semble également que les candiduries soient pour la plupart précédées par une bactériurie. Les facteurs spécifiques qui prédisposent un patient à une candidurie, mais pas à une bactériurie, en dehors de la durée d'hospitalisation, sont encore mal connus [50, 20].

Sur les 144 patients inclus dans notre étude, 39 ont reçu une antibiothérapie à large spectre soit 27% des patients inclus. 11 (50%) patients sur 22 ayant développé une candidurie étaient sous antibiothérapie à large spectre

L'analyse univariée a démontré que les patients sous antibiothérapie à large spectre ont 4,545 fois plus de risque de faire une candidurie avec un  $p=0,001$ . Et donc, l'antibiothérapie à large spectre est statistiquement associée à l'apparition d'une candidurie.

Les données rapportées dans notre étude sont concordant avec les résultats rapportées dans l'étude qui a été faite au service de réanimation à l'hôpital militaire de rabat [30]. 207 patients inclus dans cette étude, 13 ont reçu une antibiothérapie à large spectre soit 6,3% des patients inclus. 4 (8,69%) patients sur 46 ayant développé une candidurie étaient sous antibiothérapie à large spectre seulement [30].

L'étude de Sellami et al a démontré que parmi les 56 patients ayant une candidurie, 53 (94%) ont reçu un traitement antibiotique à large spectre(14). [29]

Selon XistoSenaPassos et al. Parmi les 153 patients inclus dans l'étude 68 ont développé une candidurie. La totalité des patients candiduriques étaient sous antibiothérapie [33].

#### **b. Cathétérisme urinaire**

Les cathéters vésicaux sont une des principales portes d'entrée pour les microorganismes dans le tractus urinaire. Tous les cathéters des voies urinaires sont colonisés surtout s'ils ne sont pas remplacés fréquemment [50, 20].

Parmi les 144 patients inclus dans notre étude, 33 (23%) étaient sondés. Sur les 22 patients ayant développé une candidurie, 15 (68,18%) étaient porteurs de sonde urinaire.

Les patients avec candidurie et ceux sans candidurie est statistiquement significative ( $p= 0,03$ ). Les résultats de l'analyse univariée ont démontré que le fait d'être sondé multiplie le risque de faire une candidurie de 5,327.

Comparé aux différentes études, nos résultats sont sensiblement proches aux données de la littérature.

L'étude du service de réanimation de rabat a démontrée que 184 (88,9%) étaient sondés. Sur les 46 patients ayant développé une candidurie, 43 (93,48%) étaient porteurs de sonde urinaire [30].

Selon Sellami et al , la totalité des 56 patient ayant une candidurie avaient une sonde urinaire [31].

L'étude menée par XistoSenaPassos et al. a démontré que sur les 68 patients candiduriques, 63 avaient un cathéter urinaire soit un taux de 92,6% [33].

#### **c. Diabète sucré**

Le diabète est un facteur de risque des candiduries. Selon Rivet, 14% des patients ayant une candidurie sont diabétiques alors que l'incidence des candiduries n'est que de 1,7% chez tous les autres patients hospitalisés. Le diabète sucré prédispose aux candiduries en augmentant la colonisation par *Candida* des zones vulvaires chez la femme, en accentuant la croissance de ces levures urinaires en présence de glycosurie, en diminuant la résistance de l'hôte à l'invasion par ce pathogène en altérant l'activité phagocytaire et en favorisant la stase urinaire dans la vessie. De plus, ces patients ont plus fréquemment des sondes urinaires et sont beaucoup plus traités par des antibiotiques, facteurs de haut risque pour l'acquisition de ces pathogènes [50,20].

Nous avons rencontré pendant notre étude 51 (35,4%) patients diabétiques parmi les 144 inclus. Sur les 22 patients candiduriques, 7 (31,8%) patients étaient diabétiques.

Cependant, l'analyse statistique a montré une différence statistiquement significative entre les 2 groupes, patients candiduriques *et* non candiduriques, ( $p=0,002$ ). Et que les patients diabétiques ont le risque de faire une candidurie avec un odd ratio de 4,545. Les résultats des autres études ont prouvées les mêmes résultats.

Selon Kabbage, S 51 (24,6%) patients diabétiques parmi les 207 inclus. Sur les 46 patients candiduriques, 20 (43,48%) patients étaient diabétiques [30].

Egalement, l'étude de Sellami et al a démontré que sur les 56 patients ayant une candidurie, 12 (21%) étaient diabétiques [31].

Selon XistoSenaPassos et al. Seulement 5 patients (7,4%) parmi les 68 candiduriques étaient diabétiques [33].

#### **d. Chirurgie**

La chirurgie de l'appareil urogénital est un facteur de risque majeur des candiduries ainsi que la chirurgie abdominale et les opérations de transplantations [50].

Dans notre étude, parmi les patients qui ont bénéficié d'une opération abdomino-pelvienne (45,45%) ont développé une candidurie mais cela est statistiquement non significatif.

Et ça peut être expliqué par le fait de la taille de l'échantillon faible ou de l'existence de plusieurs données manquantes de la variable étudiée .

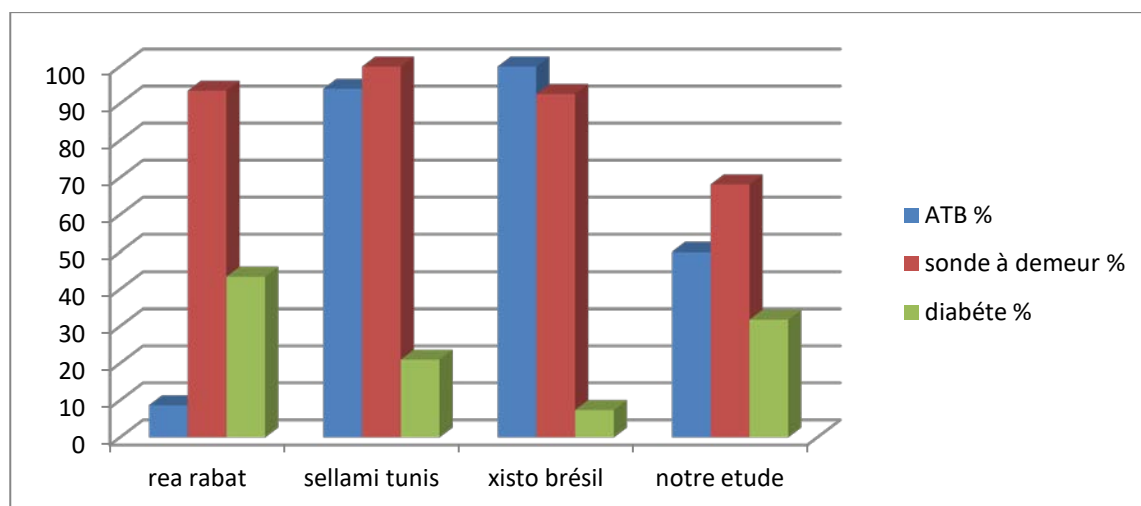
**e. Séjour en réanimation**

La durée du séjour est un facteur important, beaucoup de patients deviennent candiduriques suite à un séjour prolongé en réanimation. Le séjour prolongé en réanimation prédispose à la colonisation : selon les études seulement 5 à 15% des patients hospitalisés sont colonisés à leur admission, alors que 50 à 86% sont colonisés après le séjour en réanimation dont 5 à 30% uniquement développent une candidose sévère [32,31]

Dans notre étude, la durée médiane de séjour en réanimation était de 2 jours avec un intervalle interquartile de [1-7]. Sur les 30 patients de la réanimation 11 ont développé une candidurie dont la durée médiane de séjour était de 3 jours avec un intervalle interquartile de [1 à 7] Tableau XVI .

**Tableau XVI : Comparaison des différents facteurs de risque majeurs des candiduries**

Etude	ATB %	sonde à demeure %	diabète %
Réanimation Rabat	8,69	93,48	43,43
Etude Sellami Tunis	94	100	21
Etude Xisto Brésil	100	92,6	7,4
Notre étude	50	68,18	31,8



**Figure 24 : facteurs de risque majeurs des patients avec candidurie**

## **2.2. Facteurs de risque mineurs**

D'autres facteurs sont incriminés dans les candiduries comme le sexe féminin, les âges extrêmes, les thérapies immunosuppressives, les sujets immunodéprimés ou neutropéniques, les hémopathies malignes et les maladies auto-immunes, les cathéters intraveineux, la radiothérapie, la tuberculose urogénitale et les anomalies fonctionnelles ou anatomiques de l'appareil urinaire notamment les pathologies obstructives (lithiase...) [20, 54].

Chez la femme, la candidurie est favorisée par la faible longueur de l'urètre, la modification de l'acidité vaginale par la diminution normale des oestrogènes et des sécrétions vaginales après la ménopause et par certaines habitudes d'hygiène (douches vaginales avec des produits qui déséquilibrent la flore bactérienne habituelle du vagin). Chez l'homme, la longueur de l'urètre et les sécrétions prostatiques acides expliquent en partie la rareté de ces candiduries chez le jeune homme.

Chez le plus âgé, la diminution de ces sécrétions et surtout la mauvaise vidange prostatique favorise la survenue de ces candiduries .

Sur les 22 patients ayant développé une candidurie, 15 (68%) étaient de sexe masculin tandis que 11 (32%) étaient de sexe féminin avec un sex-ratio H/F de 2,14.

Cependant, l'analyse statistique a montré qu'il n'existe pas une différence entre les patients ayant développé une candidurie et ceux non candiduriques. Cela est statistiquement non significatif.

L'âge médian des 22 patients candiduriques était de 62,36 avec des extrêmes à 82 ans et 45 ans.

Concernant la corticothérapie et les immunosuppresseurs notre étude ne montre aucune corrélation avec la candidurie alors que dans l'étude de Kabbaj. S qui a été faite à l'hôpital militaire de rabat rapporte une corrélation statistiquement significative entre candidurie et corticothérapie [30] et ceci peut être expliqué par le taux faible des patients étudiés sous corticothérapie ou qui ont reçu un traitement immunosuppresseurs.

### **III. Etude des tableaux cliniques des candidoses urinaires :**

La candidurie reflète plusieurs tableaux pathologiques différents. Il peut s'agir le plus souvent d'une simple colonisation asymptomatique, d'une infection urinaire du bas appareil de type cystite, et plus rarement d'une infection parenchymateuse rénale invasive avec pyélonéphrite, avec ou sans candidémie, colique néphrétique, obstruction aiguë, nécrose papillaire et insuffisance rénale aiguë.

Dans notre étude nous constatons que la majorité des patients candiduriques ne présentent aucun signe d'infection urinaire basse seulement 31,8 % des patients candiduriques avaient une cystite, 9,1 % des patients avec candidurie présentant une pyélonéphrite Et un patient avait une prostatite et une candidose urinaire , nos résultats rejoignent ceux figurant dans la littérature .

L'étude qui a été faite en service de réanimation de l'hôpital militaire de rabat rapporte que la majorité des patients avec candidurie étaient asymptomatique 63,04 %, 23,91 % des patients candiduriques avec fièvre isolée et 8,9 % des patients avec candidose urinaire présentent des signes d'infection urinaire basse.

L'étude américaine de kauffman rapporte que la majorité des patients avec candidurie sont asymptomatique et que seulement 2% présentent des signes d'infection urinaire basse

Dans l'étude de Chabasse (France) on trouve que la majorité des patients avec candidurie sont asymptomatique et seulement 11% avaient des signes clinique qui oriente vers une infection urinaire

#### **• Candiduries asymptomatiques**

La majorité des candiduries sont asymptomatiques [50,51,23, 20]. Elles peuvent être de découverte fortuite chez un sujet sain en bon état général [51].

Les candiduries peuvent être dues soit à une contamination des voies urinaires basses qui seront alors transitoires, soit à une contamination d'origine génitale [51].

A l'inverse, chez le diabétique ou le patient sondé, elles sont persistantes [50,51].

Les candiduries asymptomatiques sont plus fréquentes chez le sujet âgé et peuvent disparaître soit spontanément chez le sujet sain non sondé, soit après ablation du cathéter, arrêt d'antibiotiques à large spectre ou de corticoïdes, contrôle d'un diabète ...[51].

- **Candiduries symptomatiques**

- **Cystites à *Candida***

Même si elles représentent la forme clinique symptomatique la plus fréquente, elles sont rares et plutôt diagnostiquées chez les diabétiques ou les patients ayant une malformation des voies urinaires. Elles n'ont pas de symptomatologie différente d'une cystite bactérienne. La fièvre est inconstante [22,16].

Elles sont liées aussi à la pose d'un cathéter vésical, à une endoscopie ou à un acte chirurgical [50, 51, 20, 56].

- **Atteintes rénales parenchymateuses**

Elles réalisent un tableau de pyélonéphrite classique. Elles surviennent chez le diabétique ou le sujet lithiasique. Elles se compliquent souvent par des micro-abcès du parenchyme rénal. Une des complications rares est l'obstruction aiguë due aux "fungal balls" ou "bézoards" (causés par la formation de pseudo filaments par certaines espèces de *Candida*, hormis *C. glabrata*, et favorisés par le diabète sucré, la stase urinaire, la nécrose papillaire et l'existence de sondes urinaires) entraînant des tableaux de coliques néphrétiques, de nécrose papillaire pouvant aller jusqu'à l'insuffisance rénale.

L'urographie intraveineuse, l'échographie ou la cystoscopie permettent de les suspecter [22,50, 51,57,20].

### - Candidémie secondaire à une candidose rénale

Candidémie secondaire à une candidose rénale. Les signes cliniques sont ceux d'une bactériémie avec une fièvre élevée, une instabilité des paramètres hémodynamiques et une insuffisance rénale modérée [22,50, 20].

Les hémocultures sont contributives dans près de 50% des cas.

Les manifestations oculaires ou cutanées de dissémination sont exceptionnelles.

#### o Taux de mortalité

Le taux de mortalité dans notre série 2 patients (09,1%) est moins élevé que ceux retrouvés dans la littérature (kabbaj.S 28 (60,87%), Sellami et al 52% [31] et XistoSenaPassos 35,3% [33] .

## **IV. Diagnostic biologique des candidoses urinaires :**

Le diagnostic biologique d'une candidose [28 , 29 ] repose essentiellement sur la mise en évidence et l'identification de l'espèce en cause. Ce diagnostic passe par plusieurs étapes :

### **1. Les prélèvements urinaires**

#### **1.1. L'examen direct :**

Il permet de juger le caractère pathogène de la souche et est corrélé à l'abondance de la culture. Il se fait entre lame et lamelle à l'état frais.

*– à l'état frais, des levures arrondies ou ovalaires, de 2 à 4 microns de diamètre, non pigmentées et non capsulées, bourgeonnantes, accompagnées ou non de filaments ou de pseudo-filaments mycéliens appartenant au genre Candida spp.*

### 1.2. La culture :

Se fait sur milieu de Sabouraud additionné d'antibiotiques (gentamicine chloramphénicol), ou milieu Sabouraud-Actidione pour *C. albicans* notons que les autres espèces de *Candida* (notamment *C. glabrata*) sont inhibées par l'Actidione.

L'incubation se fait à une température variant de 30-37°C. Cependant, la culture seule des échantillons n'est pas suffisante pour distinguer une colonisation d'une infection invasive.



**Figure 25 :** *Candida albicans* ; Aspect macroscopique sur gélose au Sabouraud [Photo du Laboratoire de Parasitologie Mycologie, Hôpital militaire Avicenne Marrakech].

### 1.3. L'identification :

Le développement des colonies se fait en 24-48h. L'identification se fait après isolement sur:

- milieu Sabouraud : les colonies apparaissent blanc-crèmeuses, pouvant avoir une surface lisse (*C. albicans*), brillante (*C. glabrata*), sèche et plissée (*C. krusei*. et *C. tropicalis*) ;
- milieu chromogène tel que le Chromagar, les colonies apparaissent pigmentées, pouvant être verte (*C. albicans*), rose pâle (*C. krusei*) ou encore bleu métallique (*C. tropicalis*).

Cette identification n'est cependant qu'un simple moyen d'orientation.

L'identification plus spécifique des espèces du genre *Candida* repose sur [26]:

- *le test de blastèse ou test de filamentation*, en suspension dans un milieu riche (sérum de cheval) à 37°C, au bout de 4h on note l'apparition d'un tube germinatif à partir des levures.
- *la recherche de chlamydospores* sur milieux pauvres tels que RAT, RA ou PCB, à 25°C, les blastospores de *C. albicans* forment un pseudomycélium qui porte des spores arrondies à paroi épaisse, ce sont les chlamydospores
- *les milieux RAT, RA ou PCB, permettent de confirmer le genre Candida.*
- *l'auxanogramme (API 20C AUX) :*

Qui est l'étude de l'assimilation des sucres par voie oxydative par les différentes espèces de *Candida*. De nombreuses galeries basées sur ce concept sont commercialisées.

## **V. Prise en charge des candiduries :**

La prise en charge des candiduries est très hétérogène [10,11]. L'absence de définition simple d'infection urinaire à *Candida* associée à la rareté des essais thérapeutiques explique certainement la difficulté à obtenir un consensus pour le traitement des candiduries. L'apport des nouvelles molécules ou classes d'antifongique reste limité pour les infections urinaires fongiques avec une littérature pauvre.

### **✓ Antifongiques disponibles**

Il existe quatre grandes familles d'agents antifongiques : les polyènes (amphotéricine B et dérivés) et les azolés qui agissent sur l'ergostérol de la membrane cellulaire fongique, la 5-fluorocytosine qui agit sur la biosynthèse de l'ARN et la synthèse protéique et les échinocandines qui inhibent la synthèse des  $\alpha$ -1-3 glucanes de la paroi fongique.

✓ **L'amphotéricine B et ses dérivés**

La majorité des données cliniques disponibles pour l'amphotéricine B concerne sa forme classique. Les formulations lipidiques d'amphotéricine B, développées plus récemment, ont un meilleur profil de tolérance. L'administration se fait habituellement par voie intraveineuse. L'utilisation parentérale d'amphotéricine B est associée à une toxicité rénale de type tubulopathie et des manifestations générales immédiates (fièvre, frissons. . .) au moment de l'injection. Pour certains auteurs, l'utilisation de traitements courts (trois à cinq jours) voire en dose unique à 0,3 mg/kg par jour permet d'en limiter la toxicité pour les infections urinaires basses [3]. L'instillation d'amphotéricine B intravésicale reste très sujette à discussion.

Si l'efficacité immédiate avoisine celle du fluconazole oral, ce traitement est lourd et ne permet qu'une régression le plus souvent transitoire de la candidurie. Elle ne devrait pas être utilisée comme moyen thérapeutique (grade C) [12,13].

✓ **Les dérivés azolés**

Il s'agit du fluconazole, de l'itraconazole, du kétoconazole, du voriconazole et du posaconazole.

Le fluconazole et le voriconazole sont principalement utilisés pour le traitement des candidoses.

Ces deux composés sont disponibles par voies intraveineuse et orale. Ils possèdent une bonne absorption digestive.

La voie orale doit toujours être privilégiée si le patient est capable d'avalier le traitement.

Les dérivés azolés peuvent interagir avec de nombreux médicaments substrats des cytochromes.

Les effets indésirables les plus fréquents sont le risque d'hépatite et de toxidermie. Le voriconazole peut entraîner des troubles visuels (photopsies, troubles de la vision des couleurs), chez 30 % des patients environ dans les études précliniques, souvent transitoires.

Il entraîne aussi une photosensibilité nécessitant l'emploi d'une protection solaire efficace, en particulier lors d'une prise prolongée [14]. Les dérivés azolés sont contre-indiqués chez la femme

enceinte. La voie intraveineuse est contre-indiquée pour le voriconazole lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 50 mL/min en raison de l'accumulation de l'excipient contenu dans le soluté. La plupart des dérivés azolés ont un métabolisme hépatique et des concentrations urinaires faibles [16]. Le fluconazole a le meilleur profil en termes d'interactions médicamenteuses, de toxicité et de concentrations urinaires [10]. Il est éliminé sous forme active dans les urines à des concentrations supérieures aux concentrations minimales inhibitrices pour la plupart des espèces de *Candida* en dehors de nombreuses souches de *C. glabrata* et de l'espèce *C. krusei*. Ainsi, le fluconazole est le traitement azolé de première intention pour les candiduries [16]. Les posologies recommandées sont celles des infections fongiques invasives avec une dose de charge de 400 mg le premier jour, puis 200mg /j ensuite en une prise quotidienne [16]. Une adaptation de la dose de fluconazole est nécessaire en cas d'insuffisance rénale. La place des autres dérivés azolés dans la prise en charge des candiduries reste mal définie [16].

#### ✓ Flucytosine

Ce traitement disponible par voie orale est excrété dans les urines sous forme active. La plupart des souches de *Candida* sont sensibles en dehors de *C. krusei*. La flucytosine reste d'indication limitée avec le risque d'émergence rapide de mutants résistants sous monothérapie. Les effets indésirables sont une toxicité médullaire, hépatique et digestive [16].

#### ✓ Les échinocandines

La caspofungine est la première molécule commercialisée de cette famille qui comprend aussi l'anidulafungine et la micafungine. La filtration glomérulaire des échinocandines est faible avec des concentrations urinaires basses pouvant limiter leur efficacité lors du traitement des candiduries [17]. Il n'y a pas suffisamment de données concernant le traitement des candiduries pour recommander actuellement leur utilisation en dehors de cas particuliers [16]. En revanche, leur bonne tolérance et leur spectre d'action placent les échinocandines dans les traitements de première ligne des candidoses systémiques [13].

1. Le Tableau ci dessous rapporte le spectre d'activité habituel des antifongiques sur les principales espèces de *Candida sp.* [22]

**Tableau XVII : le spectre d'activité habituel des antifongiques sur les principales espèces de *Candida sp***

	Amphotéricine B déoxycholate	Flucytosine	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Caspofungine
<i>C. albicans</i>	S	S/R	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S/I	S	SDD/R	SDD/R	S?	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S/SDD	S	S	S
<i>C. krusei</i>	S/I	I/R	R	SDD/R	S	S
<i>C. lusitaniae</i>	S/R	S	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S	S/R	S	S	S	S

S: sensible ; SDD: sensibilité dose dépendante ; I: intermédiaire ; R: résistant.

**1.1. Traitements**

**a. Candidurie asymptomatique**

Le risque de candidémie chez un patient ayant une candidurie isolée est très faible [6].

De plus , le taux de récidence à l'arrêt du traitement antifongique est élevé au point qu'après l'arrêt du traitement antifongique, le taux de candidurie est identique entre les patients traités par antifongique et par placebo [3,6]. Il n'est donc pas recommandé de traiter les patients ayant une candidurie asymptomatique , sauf en cas de neutropénie, chez les nouveau-nés de faible poids, les greffés rénaux ou les patients devant subir un geste invasif sur les voies urinaires chez qui l'existence d'une candidurie est plus fortement associée au risque de survenue d'une candidémie [3,18].

En cas de candidurie chez une personne asymptomatique, il est nécessaire de répéter l'analyse des urines avant de conclure, afin d'éliminer une contamination [3].

Chez le sujet sain non sondé, la candidurie disparaît souvent spontanément. Chez le patient sondé, l'ablation du matériel permet la résolution de la candidurie près d'une fois sur deux et constitue donc la première étape de la prise en charge.

En cas de simple remplacement du matériel, l'efficacité est souvent transitoire avec une colonisation rapide du nouveau matériel [3].

Il est également nécessaire de corriger les facteurs favorisant la candidurie : équilibrer un diabète sucré, arrêter si possible une antibiothérapie ou un traitement immunosuppresseur .

Une bonne hydratation et la correction des troubles de la vidange vésicale sont aussi à prendre en charge. Une échographie des voies urinaires peut se révéler nécessaire afin d'éliminer l'existence d'un obstacle ou corps étranger favorisant la récurrence ou la survenue d'une complication [3].

Lorsqu'il est indiqué, le traitement antifongique de première intention est le fluconazole per os (400 mg le premier jour, puis 200 mg/j en une prise quotidienne pour une durée de sept jours) [18,21].

En cas de résistance au fluconazole, s'il existe une indication thérapeutique, l'amphotéricine B déoxycholate peut être utilisée à une dose de 0,3 à 0,6 mg/kg/j en intraveineux pendant un à sept jours (grade C) [18,22].

Lorsqu'un traitement est mis en place en vue d'un geste sur les voies urinaires, la durée optimale de traitement n'est pas déterminée. Elle doit encadrer le geste sur quelques jours (grade C). Un ECBU de contrôle doit être effectué avant le geste pour vérifier sa stérilité.

#### **b. Cystite**

Une infection urinaire bactérienne concomitante doit être éliminée avant de traiter l'infection fongique.

Comme pour les candiduries asymptomatiques, les mesures non médicamenteuses (gestion des facteurs de risque, ablation d'une sonde urinaire. . .) constituent une étape primordiale de la prise en charge des cystites à Candida.

Le fluconazole per os est le traitement de référence à la dose de 400 mg le premier jour, puis 200 mg/j pendant sept à 14 jours [18,21].

En cas de diminution de sensibilité de la souche isolée (comme pour les infections à *C. glabrata*), la dose peut être augmentée à 400 mg voir 800 mg/j en une prise. En cas d'échec ou de résistance,

l'amphotéricine B est une alternative par voie parentérale en milieu hospitalier ou à défaut la flucytosine per os en connaissant les limites de cet antifongique déjà décrites précédemment

Lorsqu'aucun décès deux molécules ne peut être employée, les instillations vésicales d'amphotéricine B déoxycholate peuvent être envisagées après avis spécialisé .

Il y a trop peu de données pour recommander l'usage des échinocandines en dehors de situations exceptionnelles sur avis spécialisé [3].

#### **c. Atteinte du parenchyme rénal et candidose disséminée**

Outre les mesures non médicamenteuses précédemment décrites, en cas de pyélonéphrite sans candidémie associée, le traitement de première intention est le fluconazole (3–6 mg/kg par jour) pendant 14 jours ou l'amphotéricine B à la dose de 0,5 à 0,7 mg/kg par jour associée ou non à la flucytosine en cas de souche potentiellement résistante (*C. glabrata*) [18].

La prise en charge d'une candidurie avec fungus ball repose sur une prise en charge médicochirurgicale avec l'ablation du bézoard (sauf chez le nouveau-né) et la mise en route d'un traitement antifongique systémique identique à celui proposé dans la pyélonéphrite simple candidurique [18].

Dans la situation où il existe une candidémie associée à une atteinte urinaire, la prise en charge doit être identique à celle des candidoses invasives pour lesquelles il existe une conférence de consensus française datant de 2004 [10] qui devrait être prochainement actualisée. Des recommandations ont par ailleurs été publiées par l'Infectious Disease Society of America en 2009 [18].

L'identification de l'espèce impliquée et si possible, l'obtention d'un antifongigramme sont nécessaires pour la prise en charge du patient. En traitement probabiliste, le fluconazole en

intraveineux (12 mg/kg par jour) peut être utilisé sauf en cas de signes de gravités ou chez le patient neutropénique ou chez le patient ayant reçu préalablement un azolé [10].

L'amphotéricine B (0,6 à 1 mg/kg par jour) peut être utilisée en l'absence d'insuffisance rénale (créatininémie supérieure à 1,5 fois la normale) ou de coprescription d'au moins deux médicaments néphrotoxiques [10].

En cas de signes de gravité (sepsis sévère) ou chez un insuffisant rénal ayant déjà reçu un azolé ou chez un neutropénique insuffisant rénal ou non mais recevant au moins deux traitements néphrotoxiques, la caspofungine en intraveineux (70 mg le premier jour puis 50 mg/j) ou l'amphotéricine liposomale en intraveineux (3 mg/kg par jour) sont préconisées (grade A) [10,18].

Après identification de l'espèce impliquée, si la souche est sensible au fluconazole, celui-ci peut être administré avec un relais per os à 6 mg/kg par jour dès que l'infection est contrôlée. Si la souche est résistante ou de sensibilité diminuée au fluconazole, alors le traitement initial est maintenu s'il a été efficace ou adapté à l'antifongigramme. En cas de candidémie à *C.krusei*, un relais par du voriconazole (12 mg/kg à j1 puis 8 mg/kg par jour) est envisageable, si la CMI de la souche testés le permet. Il est alors possible d'utiliser la voie orale dès que l'infection est contrôlée [10].

En cas d'obstacle sur les voies urinaires ou d'abcès, une prise en charge chirurgicale urologique est nécessaire en association au traitement médical sous peine de voir survenir un échec thérapeutique [23 , 22] .

La durée totale du traitement antifongique est habituellement de deux semaines après la dernière hémoculture négative et d'au moins sept jours après la sortie de l'aplasie (polynucléaires neutrophiles supérieurs à 500/mm<sup>3</sup>) et la régression des symptômes [10].

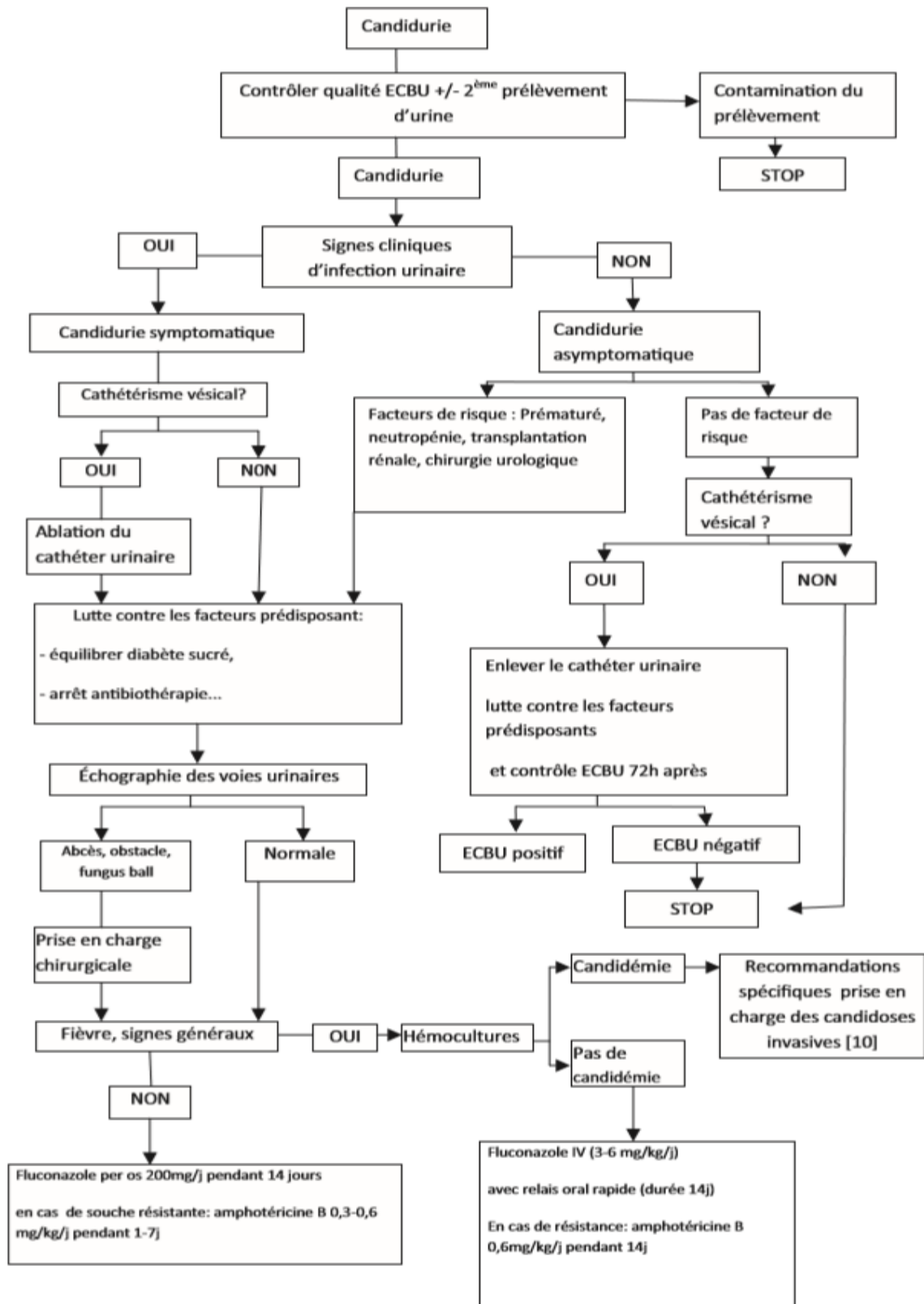
– Le tableau suivant rapporte les recommandations thérapeutiques 2009 de L'IDSA pour la prise en charge des candiduries chez l'adulte

**Tableau XVIII : recommandations thérapeutiques 2009 de L'IDSA traitement des candiduries**

Condition ou groupe de traitement	Première intension	Alternative	Commentaires
Cystite asymptomatique	Le traitement n'est pas habituellement indiqué, à moins que les patients soient à haut risque (par exemple, les nouveaux nés et les patients neutropéniques) ou subissent des procédures urologiques .		L'élimination des facteurs prédisposant est recommandée. Les patients à haut risque reçoivent un traitement de candidose disséminée. Les patients subissant des procédures urologiques reçoivent du fluconazole 200–400 mg (3–6 mg/ kg) par jour ou d'amphotéricine B déoxycholate 0,3–0,6 mg/ kg par jour pendant plusieurs jours avant et après l'intervention
Cystite symptomatique	Fluconazole 200 mg (3 mg/kg) par jour pendant 2 semaines .	Amphotéricine B déoxycholate 0,3–0,6 mg/kg pendant 1–7 jours ; ou flucytosine 25 mg/kg 4 fois par jour pendant 7–10 jours .	Le traitement alternatif indiqué est recommandé pour les patients présentant des espèces résistantes au fluconazole. L'irrigation vésicale d'amphotéricine B déoxycholate n'est recommandée que pour les patients présentant des espèces réfractaires résistantes au fluconazole (par exemple, Candida krusei et Candida glabrata).
Pyélonéphrite	Fluconazole 200–400 mg (3–6 mg/kg) par jour pendant 2 semaines .	Amphotéricine B déoxycholate 0.5–0.7 mg/kg par jour associée ou non à la flucytosine 25 mg/kg 4 fois par jour Ou Flucytosine seule pendant 2 semaines	Pour les patients atteints de pyélonéphrite et soupçonnés de candidose disséminée, le traitement est identique à celui de la candidémie
Candidurie avec fungusball	L'ablation chirurgicale est fortement recommandée (B–III) ; Fluconazole 200–400 mg (3–6 mg/kg) par jour ; Ou Amphotéricine B déoxycholate 0,5–0,7 mg/kg/jour associée ou non à la flucytosine 25 mg/kg 4 fois par jour		L'irrigation locale avec l'amphotéricine B déoxycholate peut être un complément utile à la thérapie antifongique

– Algorithme de prise en charge d'une candidurie :

Recommandations du comité d'infectiologie de l'AFU. Diagnostic, traitement et suivi des candiduries [60] :



**d. Prévention des candiduries**

Le premier élément de prévention de survenue des infections urinaires nosocomiales est l'évaluation précise des indications de mise en place et de maintien de la sonde urinaire.

L'élément central dans la prévention des infections urinaires secondaires à la présence d'une sonde urinaire est l'application d'une asepsie stricte lors de la mise en place de la sonde urinaire.

Le second élément est l'usage d'un système clos de recueil des urines, même si cette notion est actuellement rediscutée [85].

D'où l'intérêt de mettre en place des programmes d'éducation des différents intervenants et des procédures écrites de pose et d'entretien de la ligne urinaire [84].

La persistance de la position déclive du sac de recueil des urines semble également un élément majeur dans la prévention de la survenue des infections urinaires sur sonde urinaire [84,85].

D'autre part, le « clampage » du système de recueil, pour le recueil des urines en vue d'un ECBU, est une attitude à déconseiller du fait de l'augmentation du risque de survenue d'une infection urinaire [84,85].

Le risque de survenue d'une infection urinaire nosocomiale était nettement amoindri par l'usage d'un cathéter suspubien [85].

Enfin, la durée de sondage joue un rôle significatif, la brièveté de l'intervention étant associée à un risque moindre de survenue d'une infection urinaire. Donc, première action permettant de limiter l'incidence des infections urinaires consiste donc à réévaluer régulièrement, idéalement quotidiennement, l'indication du sondage [84,85].

**e. Prévention des infections sur endoprothèse urétérale (=sonde JJ)**

La prévention des infections sur prothèse urétérale nécessite un changement régulier du matériel tous les 3—6 mois selon les groupes à risque de patients. Il peut ainsi être suggéré de procéder à un changement tous les 3 mois des sondes JJ à demeure parmi les groupes à risque (diabète, insuffisance rénale, néphropathie diabétique) et en cas d'urines infectées ou de

leucocyturie significative, afin de prévenir la colonisation microbienne du stent urétéral, ou encore en cas de sepsis urinaire sur JJ, après traitement du sepsis. Aucune étude ne permet cependant de prouver le bénéfice d'un changement plus fréquent des sondes JJ ou d'une antibioprophylaxie avant l'insertion des stents au sein de groupes à risque ; la littérature permet cependant de confirmer que la colonisation des stents augmente avec la durée d'insertion des stents [16].

**f. Traitement prophylactique :**

Un traitement prophylactique se définit par tout traitement administré en vue d'une prévention de la survenue d'une candidurie chez une population déterminée sans prendre en compte les risques individuels [86].

Cependant le fluconazole peut être utilisé comme traitement prophylactique [56,87].



---

*RECOMMANDATION*



---

Les candiduries réalisent des tableaux très divers, d'une simple colonisation à un sepsis sévère, dépendant largement du terrain sous-jacent.

En effet, une candidurie associée à plusieurs facteurs de risque peut prédire la survenue d'une candidose systémique invasive ce qui justifie une surveillance mycologique permanente et rapprochée pour une précocité diagnostique et une meilleure prise en charge thérapeutique.

A l'issu de ce travail, nous proposons quelques attitudes à prendre :

1. Une recherche hebdomadaire d'une candidurie par la réalisation d'un prélèvement urinaire chez les patients à risque.
2. Le calcul hebdomadaire de l'index de colonisation chez les patients hospitalisés dans le service des soins intensifs par la réalisation des prélèvements au niveau des différents sites pouvant être colonisés.
3. Le suivi des patients à risque par la réalisation d'une hémoculture en cas de fièvre persistante.
4. L'étude du profil de sensibilité des isolats par la réalisation de l'antifongigramme en vue d'établir un protocole thérapeutique adapté à chaque patient.
5. La recherche hebdomadaire d'une antigénémie mannane et d'anticorps sériques anti Candida en cas de candidurie associée à une fièvre chez les patients immunodéprimés.



*CONCLUSION*



L'incidence des candiduries a considérablement augmenté durant ces dernières années, les résultats de notre étude confirme ce constat et montrent que l'association des facteurs de risque retrouvé significatif : antibiothérapie à large spectre, diabète, sondes urinaires , cystite et d'un séjour prolongé dans les services à risque pourraient prédire d'une candidurie et par conséquent d'une infection invasive, ce qui justifie une surveillance mycologique permanente et rapprochée pour une précocité diagnostique et une meilleure prise en charge thérapeutique.

Il serait souhaitable que les résultats de cette étude soient complétés par d'autres portant sur des effectifs plus grands et ciblés, surtout au sein des services de réanimation qui demeurent les plus concernés.

De même des études multicentriques entre plusieurs centres hospitalo-universitaires sont souhaitables afin de disposer de données à l'échelle nationale.



## *ANNEXES*



## **I. Diagnostic biologique :**

La présence de candida dans les urines peut signifier une contamination, une colonisation ou une infection. A ce jour, il n'existe pas de méthode fiable pour différencier la colonisation d'une véritable infection. Il est donc essentiel de confronter les résultats mycologiques à la clinique afin de distinguer les différentes situations.

Le diagnostic des candiduries passe par une suite logique d'étapes que le biologiste doit réaliser minutieusement. Ces étapes comportent un examen direct, une mise en culture sur milieu spécifique des levures du genre candida, une identification de la levure isolée et enfin un antifongigramme pour étudier la sensibilité des souches isolées à différents antifongiques.

Il y a une multitude d'examens et de kits commercialisés pour l'identification de ces levures, cependant, nous nous limiterons dans notre travail à la démarche diagnostique adoptée au laboratoire de parasitologie mycologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech, démarche qui suit par ailleurs les recommandations des différentes conférences de consensus dans le diagnostic et la prise en charge des infections fongiques invasives.

### **1. Diagnostic direct**

#### **1.1. prélèvement**

Le prélèvement est une étape cruciale dans le diagnostic des candiduries, car de sa qualité dépend la fiabilité des résultats. Il doit être réalisé avant tout traitement antifongique et en quantité suffisante.

La ponction sus-pubienne fournit le prélèvement le plus représentatif de l'urine intra vésicale. D'autres prélèvements moins invasifs et adaptés aux différentes situations cliniques sont utilisables avec un niveau de fiabilité acceptable : prélèvement dit à la volée en milieu de jet dans des flacons stériles, prélèvement par ponction directe de l'opercule spécifique de la sonde urinaire, recueil par sondage urinaire chez les femmes incontinentes et par étuis péniens chez les hommes. Pour ces prélèvements moins invasifs, il faut une toilette convenable des organes génitaux externes en l'absence de sonde ou la désinfection de l'opercule de la sonde. Des conditions adéquates de transport et de conservation sont encore plus importantes à respecter notamment la rapidité de transport

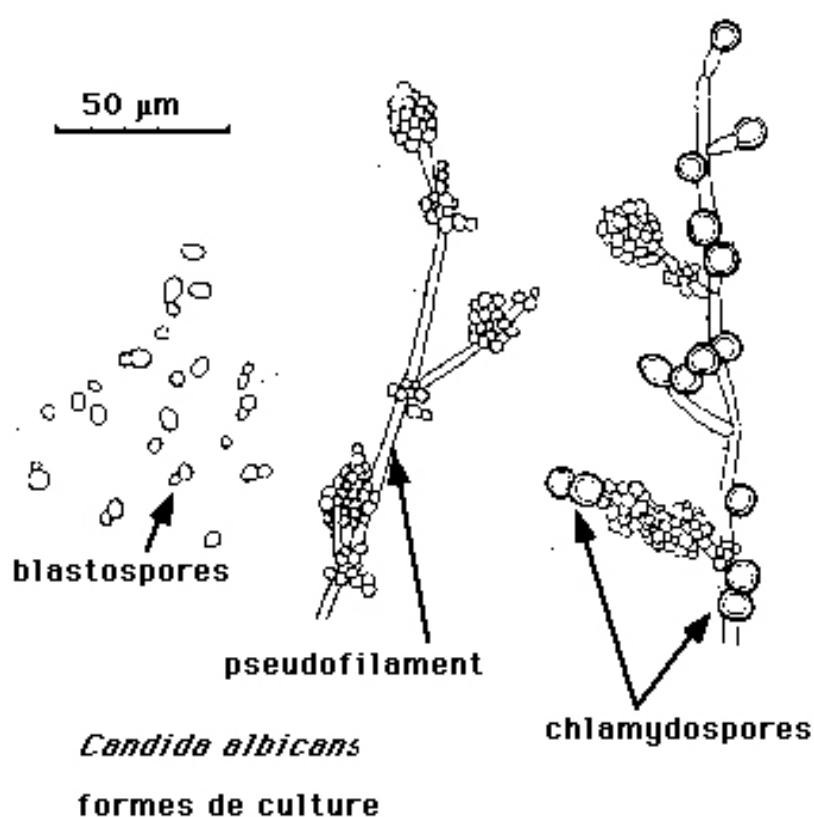
#### **1.2. examen direct**

Est une analyse de l'urine prescrite dans le cadre d'un diagnostic ou du suivi d'une infection urinaire. après avoir concentrée les urines par centrifugation, le culot sera ensuite repris dans de l'eau distillée stérile. Entre lame et lamelle le culot est observé au microscope optique [23, 58]

L'analyse va comporter deux volets : la numération des différents types de cellules présentes au sein de l'urine du patient (examen cytologique) et la recherche des levures bourgeonnantes associées ou non à des pseudofilaments ou filaments mycéliens

**Tableau XIX : examen direct des levures**

levure	diamètre et forme des élément	aspect à l'examen direct
candida albicans	2 à 5 µm , rondes	blastospores plus filaments mycéliens plus chlamydoespores
candida glabrata	2 à 4 µm, rondes	blastospores, pas de filaments mycéliens
candida tropicalis	5 à 7 µm, rondes à ovoïdes	blastospores plus filaments mycéliens
candida krusei	4 à 6 µm, allongée ou ovoïdes	blastospores plus pseudofilaments mycéliens



**Figure 26 : candida albicans**

### 1.3. numération

La quantification des levures urinaires est nécessaire quand l'examen direct est positif. Elle se fait sur cellule de Malassez.

Le seuil adopté dans notre étude pour parler d'une candidurie est un chiffre  $> 10^5$  /ml, cette valeur est celle du consensus actuellement admis pour l'implication des levures dans les candidurie [59, 60,61]

#### **1.4. culture sur milieu sélectif**

La culture est indispensable pour isoler et identifier la levure impliquée ainsi que pour l'étude de la sensibilité aux antifongiques

se fait habituellement sur milieu Sabouraud-chloramphénicol avec et sans actidione. L'incubation se fait à 37 °C. La lecture se fait au bout de 24 à 48 heures. L'examen macroscopique des cultures montrera des colonies blanchâtres, humides de surface lisse et brillante, ou plus rarement, croûteuse, terne, sèche, mate, ou ridée. Les associations sont difficilement détectables [58].

Les milieu chromogéniques fournissent des résultats plus précis et plus rapide. Ils permettent le diagnostic sélectif des colonies de *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida Krusei* et *Candida glabrata* directement sans avoir recours à des galeries d'identification, ces espèces étant les plus incriminées dans les candiduries. Ils permettent également la mise en évidence des associations d'espèces ce qui est impossible avec le milieu de Sabouraud.

Ces milieu chromogénique contiennent des nutriments permettant la croissance des levures, des antibiotiques afin d'inhiber la pousse des bactéries et des substrats chromogéniques permettant la mise en évidence d'enzyme spécifique a certaines levures. La différenciation est basée sur l'apparition de coloration spécifique de chaque espèce après hydrolyse de l'enzyme correspondante. Ces milieux permettent ainsi l'identification présomptive de *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.glabrata* et *C.krusei*.

Après ensemencement les boites des milieux de culture, les boites de pétri sont incubées à 35 degrés pendant 48 heures [62] .

#### **1.5. identification**

*Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment isolée, son identification repose sur des tests morphologiques et biochimiques.

- Test de filamentation sur sérum ou test de blastèse [58]: Il consiste à réaliser une suspension de levures dans du sérum de lapin et l'incuber à 37 °C pendant trois heures. *C. albicans* est alors identifié par la production d'un mince tube germinatif de diamètre homogène sans constriction à sa base émergeant de la cellule mère. Ce test a longtemps était considéré comme méthode de référence du fait que sa spécificité et sa sensibilité sont respectivement de 100 % et de 86,3 %. De nombreux paramètres (expérience de l'observateur, charge de L'inoculum, pH,..) Peuvent affecter le résultat du test de blastèse. Ses principaux inconvénients sont l'impossibilité de détection des éventuelles associations dans deux tiers des cas(52)et la capacité de certaines espèces à produire des « tubes germinatifs – like ». De plus *C. dubliniensis* est également capable de produire des tubes germinatifs, raison pour laquelle il a été longtemps confondu avec *C. albicans*.

**a. Test de chlamydosporulation :**

Il repose sur une sub-culture de 24 à 48h à 25–28°C de l'isolat en strie profonde dans un milieu PCB (pomme de terre, carotte, bile) ou RAT (riz, agar, tween 80). La présence de chlamydospores terminales qui sont des structures arrondies, à paroi épaisse (aspect de double contour), produites isolément ou en grappe à l'extrémité du pseudomycélium, mesurant environ 10 à 15 µm, est caractéristique de l'espèce *C. albicans* [58].

**b. Tests métaboliques :**

Murex *C. albicans*® (Murex Diagnostics), Albicans- Sure® (Clinical Standards Laboratories) et BactiCard Candida® (Remel CO) :

Ces tests biochimiques consistent en la recherche d'une double activité β-galactosaminidase et L-proline aminopeptidase, positive pour les seules colonies de *C. albicans*. Les autres espèces peuvent présenter l'une ou l'autre des deux activités, mais pas les deux associées. Le premier dispositif donne un résultat en 30 minutes et repose sur un principe de colorimétrie, tandis que pour les deux autres tests, la révélation de l'activité β-galactosaminidase observable en quelques minutes utilise un substrat couplé à un dérivé de l'umbelliferone et nécessite un dispositif de lecture de la fluorescence émise (lampe de Wood) [58].

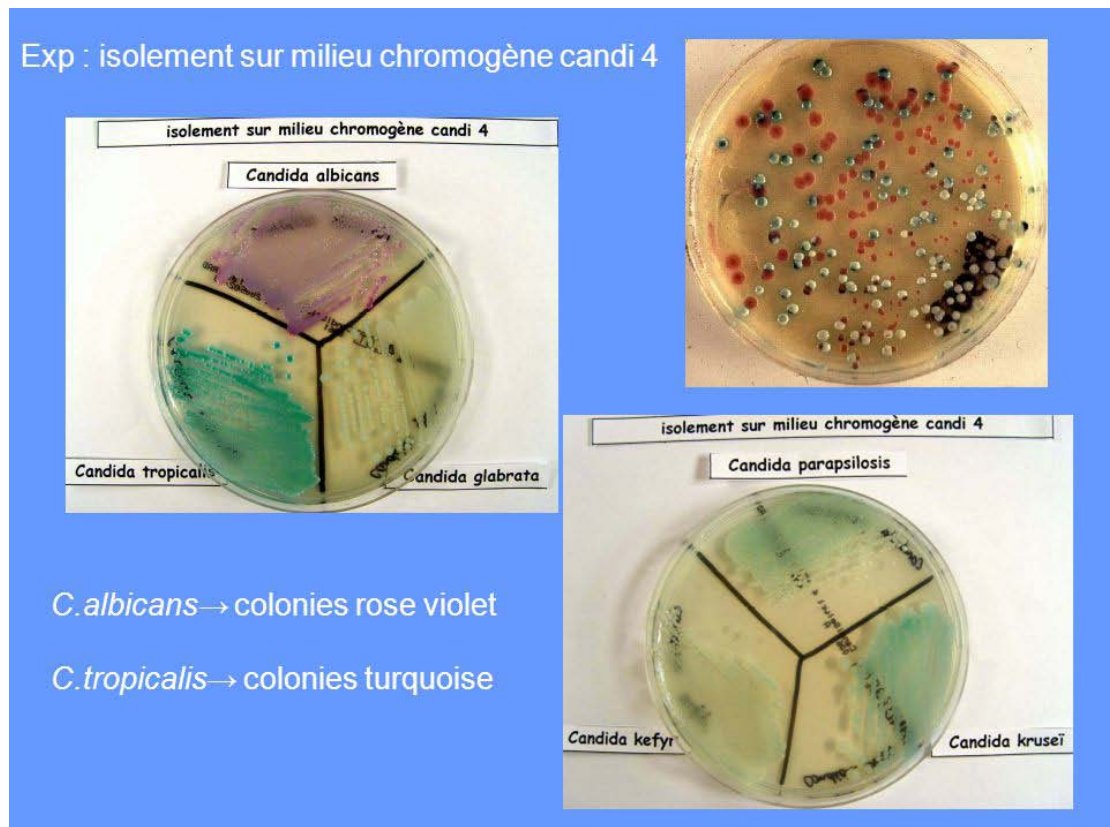
**1.6. Identification des autres espèces :**

L'identification sur le milieu Candi select4 est aisée, c'est un test qui permet de faire le diagnostic de *C. albicans* dont les colonies apparaissent roses à violettes. Pour les autres espèces, l'identification est présomptive. Le *C. tropicalis* apparaît sous forme de couleur turquoise très intense, à contours réguliers et à morphologie lisse. Les colonies de *C. glabrata* sont turquoise brillantes, plates, contours réguliers et à morphologie lisse. Les colonies de *C. krusei* sont turquoise, d'aspect sec, à contour réguliers et à morphologie rugueuse. Les autres espèces de candida sont de couleurs blanchâtre et de à morphologie lisse, elles nécessitent une identification par galeries biochimiques. [58,65,66]

L'identification dans certaine repose également sur les caractères physiologiques et immunologiques. [63,64]

- Interprétation :

- Colonies violettes : *C. albicans*, ne pas faire de galerie d'identification.
- Colonies turquoise intense, bombées, contour régulier : *C. tropicalis*, ne pas faire de galerie d'identification.
- Colonies turquoise, plates, contour régulier : *C. glabrata*, ne pas faire de galeries d'identification, confirmer par le RTT *glabrata*
- Colonies turquoise, aspect sec, contour irrégulier : *C. krusei*, ne pas faire de galerie d'identification, confirmer par le *krusei-color*.
- Autres couleurs : candida sp, faire une galerie d'identification.



**Figure 27 : isolement des levures sur milieu chromogène**

**a. Krusei color fumouze :**

Ce test repose sur l'agglutination de particule de latex rouge, sensibilisées par un anticorps monoclonal permettant de détecter spécifiquement un antigène de surface de candida krusei. Les agglutinats sont rouges.

Une réaction positive est visible à l'œil nu sous forme d'agglutinats rouges.

Une réaction négative est reconnue par une absence d'agglutination, la suspension reste homogène. [58,65]

**b. RTT glabrata**

L'hydrolyse du tréhalose en glucose par *C. glabrata* est un caractère biochimique qui est exploité dans ce test. La révélation de cette production de glucose permet alors l'identification de la levure. un test positif est caractériser par une coloration marron orange, un test négatif est caractérisé par l'absence de coloration. Seul *C. glabrata* donne un résultat tréhalase positif et maltase négatif. [58,66]

**c. Galerie API 20C AUX**

Elle est fondée sur l'assimilation de 19 sucres différents et permet d'identifier 43 levures différentes. Les levures à identifier sont mises dans un milieu synthétique semi-solide à incuber pendant 24h à 48h.

la croissance se traduit par un trouble .l'identification se fait grace à des tables analytiques selon le profil numérique de chaque levure. [58]

**d. ID 32C**

Elle comporte une étude de l'assimilation de 29 sucres et de la résistance à l'actidione ainsi qu'un test à l'esculine. Soixante trois levures différentes sont référencées.

## **2. Diagnostic immunologique ou diagnostic indirect**

Il consiste a mettre en évidence la présence soit des anticorps anti candida ou des antigènes circulants. Or, la distinction entre colonisation et invasion est difficile vu la fréquence d'une sérologie positive chez des porteurs asymptomatiques même à des taux élevés.

On peut distinguer deux types de méthodes :

- Les méthodes utilisant des antigènes totaux figurés ou solubles, riches en mannanes (immunofluorescence indirecte (IFI), enzyme linked immunosorbent assay (Elisa), hémagglutination passive, électrosynérèse).

Ces méthodes proposent un seuil quantitatif discriminant au-delà du quel la candidose est probable. Elles sont généralement simples et peu onéreuses fournissant un élément de surveillance des patients à risque.

La méthode Platelia qui est une technique immuno enzymatique utilisant le mannane comme antigène, est la plus appropriée [67]. Elle est caractérisée par une sensibilité variant de 50 à 53% et une spécificité allant de 80 à 94 % ;

- Les méthodes utilisant des antigènes exprimés au cours du processus invasif:

Plusieurs antigènes essentiellement cytoplasmiques ont été décrits. Les anticorps dirigés contre ces antigènes sont mis en évidence par la méthode Western Blot ou Elisa. Ils permettent un diagnostic de candidose plusspécifique. Par ailleurs, il existe d'autres tests sérologiques qui visent à détecter les anticorps envers les tubes germinatifs par un test d'IFI.

- Les méthodes en cours d'évaluation :

Des études ont été faites sur la recherche des anticorps dirigés contre des fragments natifs de la paroi cellulaire (Ac anti-CW) et des anticorps dirigés contre la phosphopeptidomannane qui est une fraction de la paroi cellulaire (Ac anti-PPM). Ces études rapportent que les patients ayant une candidose systémique ont un taux élevé d'immunoglobulines de type G anti-CW et anti-PPM en les comparant à un groupe témoin [68]. Par ailleurs, Les IgG1 anti-CW et les IgG2 anti-PPM sont des marqueurs précoces des candidoses systémiques. L'élévation associée du taux de ces deux types d'anticorps a une sensibilité de 92 % et une spécificité de 100 % [69] .

- Recherche d'antigènes circulants et de métabolites :

Différents métabolites ou antigènes peuvent être recherchés dans le sérum ainsi que dans d'autres liquides biologiques (urines, liquide céphalo-rachidien, liquide de lavage broncho-alvéolaire). Cependant, leur concentration est habituellement très faible et le caractère transitoire de leur passage dans la circulation sanguine limite leur détection [58].

Certaines études ont montré que l'association d'une candidémie d'une séroconversion des anticorps spécifiques et la présence d'antigènes fongiques circulant serait très en faveur d'une atteinte rénale. Toutefois ces deux tests manquent encore de sensibilité et de spécificité et leur absence ne permet pas d'exclure l'atteinte rénale [70,71,72].

### 3. Antifongigramme

C'est une technique qui permette de lire directement la concentration minimal inhibitrice (CMI) efficace d'un antifongique, c'est une méthode simple et rapide (lecture en 24h) et bien adaptée au laboratoire de routine.

Bien que les méthodologies sont difficiles à standardiser, le CLSI (Clinical and laboratory standards institute, ex NCCLS) aux USA et l'EUCAST (European committee on antimicrobial susceptibility testing) en Europe ont proposé des méthodes de référence par dilution en milieu liquide.

Deux standards disponibles :

- CLSI(USA) , EUCAST (Europe)
- Principe de microdilution (liquide)
- Plaque avec quantités croissantes d'ATF
- Inoculum puis interprétation
- Règles de lecture codifiées
- Avantage :
- Standardisation (fiabilité,robustesse)
- Comparaison interlaboratoires
- Inconvénients :
- Long et fastidieux
- CLSI vs EUCAST : différences méthodologiques

**Tableau XX : différences méthodologiques entre CLSI et EUCAST**

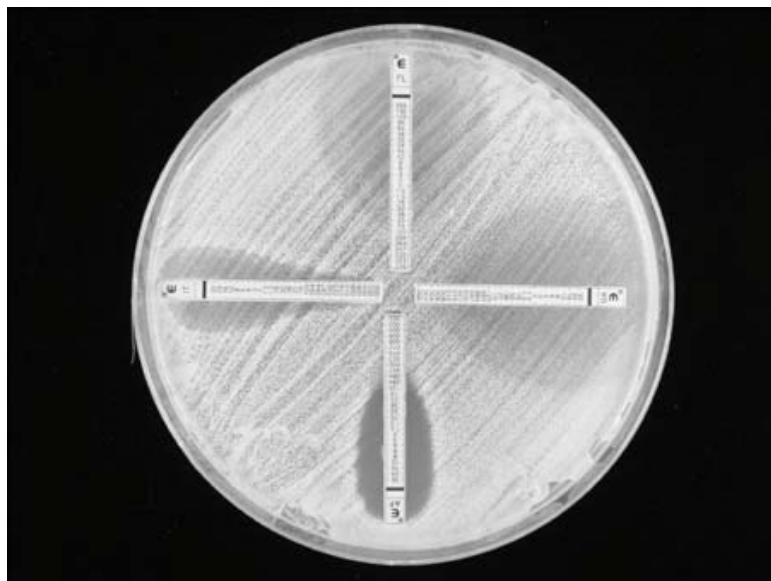
	CLSI	EUCAST
<b>Inoculum</b>	0,5-2,5 x 10 <sup>3</sup> CFU/ml	0,5-2,5 x 10 <sup>5</sup> CFU/ml
<b>Milieu</b>	RPMI 1640 G0,2%	RPMI 1640 G20%
<b>T incubation</b>	35°C	35 °C
<b>Incubation</b>	24-48H	18-24h
<b>Lecture</b>	Visuel	Spectrophotométrique

La technique de l'EUCAST diffère de celle du CLSI par une supplémentation du milieu en glucose, un inoculum 100 fois supérieur et une incubation courte de 24h.

Les deux techniques présentent une bonne corrélation. La méthode NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) est difficile à mettre en œuvre, de sorte qu'à l'heure actuelle les laboratoires ont recours aux systèmes commerciaux, dont les plus souvent utilisés sont :

E-TEST :

- Méthode commerciale la plus utilisée dans les laboratoires de mycologie
- Principe de diffusion en milieu gélosé
- Milieu gélosé RPMI
- Inoculum standardisé
- Dépôt de la bandelette imprégnée de l'ATF
- Incubation puis interprétation (dans une étuve à 37°C pendant 24, 48, 72h)
- Règles de lecture codifiée (dépendante de l'ATF et du type de champignon)
- . Avantages
- Bonne concordance avec méthodes de référence
- Simple et rapide
- Inconvénients
- Non reconnue comme méthode de référence
- Seuils d'interprétation pas toujours disponibles



**Figure 28 : le E-test**

La méthode E-test est la meilleure technique. Elle utilise des bandelettes imprégnées d'un gradient d'antifongiques et permet de déterminer en milieu gélosé les CMI des antifongiques testés.

### 3.1. ATB Fungus

Comporte une gamme de Concentration croissante (de 6 à 10 valeurs) pour 5 molécules (flucytosine (5-FC), amphotéricine B (AMB), fluconazole (FCZ), itraconazole (ITZ) et voriconazole).

La durée d'incubation recommandée par le fabricant est de 24 heures [58] ;

### 3.2. Fungitest

Testant la sensibilité à la 5FC, l'AMB, le FCZ, l'ITZ, le MCZ et le KTZ à deux concentrations. La durée d'incubation recommandée par le fabricant est de 48 heures [58].

### 3.3. Les disques Eurobio

Sont utilisés pour tester en particulier la sensibilité à la 5FC, à l'AMB, au FCZ et à l'ITZ [73]. Les galeries ATB Fungus® 3 et Fungitest® comportent plusieurs puits, dans lesquels est évaluée la croissance des levures en présence de différentes concentrations d'antifongiques. Le résultat obtenu permet de fournir une CMI.

Ces tests d'utilisation simple sont rapides, reproductibles et automatisables, mais des erreurs de lecture peuvent être dues à une mauvaise standardisation de l'inoculum ou à une mauvaise homogénéisation des milieux [58].

## II. Facteurs de virulence des candidas albicans

### ○ Les adhésines de surfaces

Elles permettent la 1ère étape de la pathogénèse des infections à *C. albicans*. En effet dès le contact du *C. albicans* avec les cellules épithéliales de l'hôte, on note le déclenchement de la formation d'hyphes et l'activation de gènes qui vont exprimer des protéines médiant l'adhésion.

Les adhésines sont des mannoprotéines de différents types : protéines Als (agglutin-like séquence) ; intégrines ; lectines et protéines spécifiques de la paroi (hyphal wall protein ou

Hwp1p). Certaines de ces molécules sont ainsi capables de se fixer sur les protéines de la matrice extracellulaire de l'hôte, tels que la fibronectine, la lamine ou le collagène. D'autres de ces molécules sont des ligands pour les cellules épithéliales ou pour la fraction C3 du complément de l'hôte.

Elles jouent donc un rôle important dans l'adhésion du *C. albicans* aux cellules épithéliales de l'hôte.[74]

### ○ Le dimorphisme

Facteur essentiel de la virulence du *C. albicans*, c'est la capacité de celui-ci, sous l'influence de conditions environnementales particulières, de passer de la forme blastospore (levuriforme) à la forme filamenteuse . En effet cette dernière forme exprime à sa surface certaines adhésines et est plus résistante à la lyse par les polynucléaires neutrophiles. [74,75,76]

○ **La variabilité phénotypique ou « switching »**

Les colonies de *C. albicans* sur gélose montrent parfois des variations de formes, particulièrement après une longue période d'incubation. Cette caractéristique est l'expression d'un phénomène dénommé le switching phénotypique.

C'est en effet un mécanisme qui implique la coordination de plusieurs gènes, permettant ainsi une sélection rapide du phénotype le mieux adapté au site de l'infection et à la réponse de l'hôte [82,83]. Il consiste en une deuxième forme de transformation cellulaire du *C. albicans* aboutissant à une grande variabilité phénotypique concernant la morphologie des colonies, la taille de la levure, la structure antigénique de la paroi, la sécrétion de protéases aspartique, l'adhérence, la virulence ainsi que la sensibilité aux antifongiques.[80]

○ **La sécrétion d'enzymes lytiques**

✓ **Les protéases aspartiques**

Appelées aussi protéases aspartiques sécrétées (*secreted aspartic protease* ou Saps), elles joueraient également un rôle important dans la phase d'adhérence. Leur mécanisme de fonctionnement reste cependant imprécis. Deux hypothèses sont avancées, l'une où les Saps pourraient agir en tant que ligand pour les protéines de surface des cellules de l'hôte sans faire intervenir leur activité enzymatique ; la seconde hypothèse serait que l'activité enzymatique des Saps pourrait servir à altérer des structures cibles de la cellule de l'hôte, et entraîner ainsi un changement conformationnel des protéines de surface permettant une meilleure adhérence de la levure.

Les Saps interviennent également dans la phase d'invasion tissulaire. En effet, elles sont capables de dégrader différentes protéines présentes au niveau des sites infectés telles que l'albumine, la kératine, le collagène, la mucine et les IgA sécrétoires. Elles sont également impliquées dans les mécanismes de filamentation et de *switching*. Enfin, les Saps interviennent après la phagocytose en altérant les propriétés fongicides des macrophages par leur action sur les enzymes-clés du métabolisme oxydatif. [77]

✓ **Les Phospholipases et lipases**

Les phospholipases facilitent la pénétration du *C. albicans* en altérant la membrane cellulaire de l'hôte. Deux gènes codant pour ces enzymes (*PLB1* et *PLB2*) ont été clonés récemment, et leur rôle comme facteur de virulence a pu être démontré. *C. albicans* sécrète aussi des lipases,

cependant leur rôle dans la virulence reste encore mal connu.[79]

### **III. Traitement**

#### **1. mode d'action des antifongiques et résistance chez C.albicans**

Les antifongiques sont des molécules capables d'affecter spécifiquement les différents champignons impliqués en mycologie médicale, ou au moins, de réduire leur prolifération.

Contrairement au grand nombre d'antibiotiques et malgré d'importants progrès, la quantité d'antifongiques disponibles reste limitée à un petit nombre de produits .

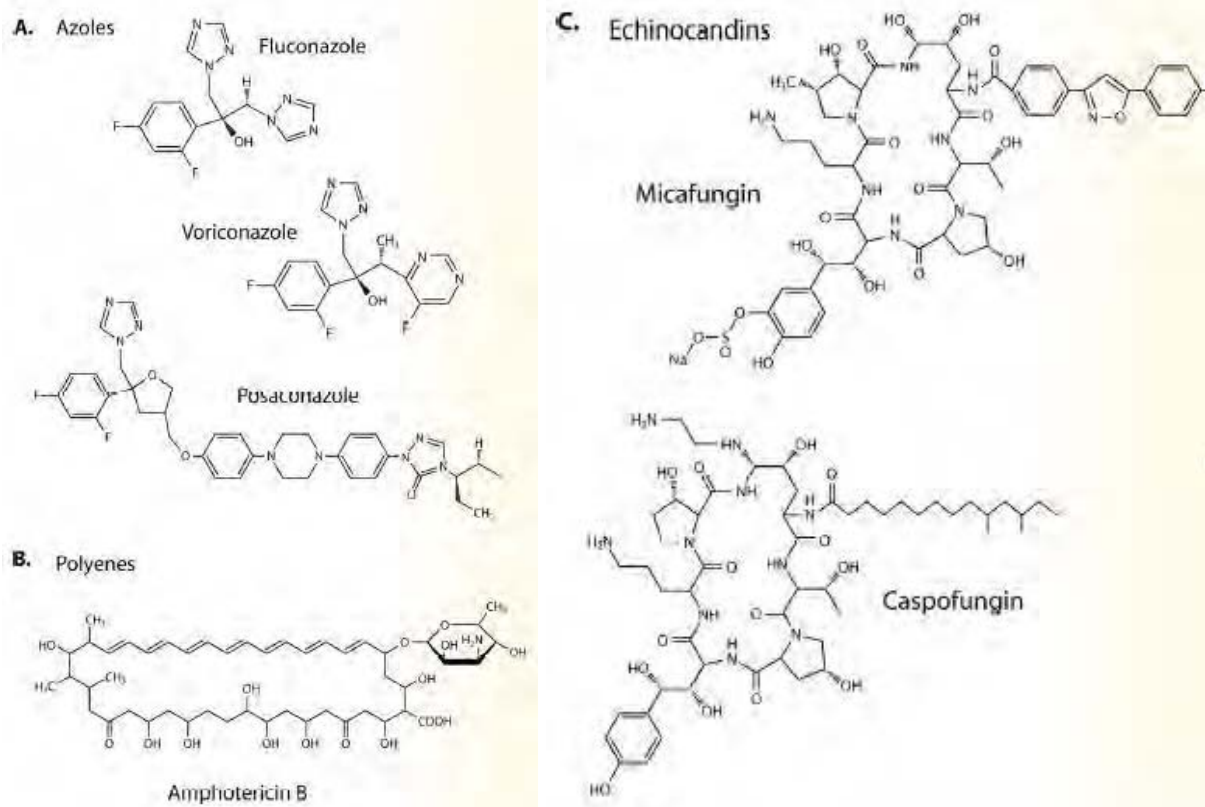
Les classes de substances antifongiques existant, actuellement, sur le marché inclut les polyènes(amphotéricine B), les pyrimidines analogues (5-fluorocytosine), les dérivés azolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) et enfin, les échinocandines (caspofongine).

L'amphotéricine B (AmB) est l'antifongique le plus connu des polyènes, c'est un produit naturel de *Streptomyces nodusus*. Il comprend une chaîne polyhydroxylée hydrophile, associée à une chaîne polyène lipophile. L'AmB est une molécule amphiphile, elle possède une grande affinité pour l'ergostérol membranaire .

Cependant, les dérivés azolés, substances synthétiques, se caractérisent par un noyau azolé contenant soit deux ou trois atomes d'azote (imidazole et triazole respectivement).

Par ailleurs, la 5-fluorocytosine (5-FC) représente un dérivé fluoré de la pyrimidine, c'est une molécule hautement soluble dans l'eau qui peut être administrée par voie orale ou veineuse .

Enfin, les échinocandines sont des lipopeptides amphiphiles semi-synthétiques, comprenant un noyau hexapeptide cyclique et une chaîne latérale lipidique. En raison de leur haut poids moléculaire, ces molécules sont très peu absorbées par voie orale et sont uniquement utilisées par voie intraveineuse . ( figure 29 )



**Figure 29 :** Structure chimique des antifongiques commercialisés:

- (A) Azolés (fluconazole, voriconazole et posaconazole);
- (B) Polyènes (Amphotéricine B);
- (C) Echinocandines (caspofungine et micafungine);
- (D) Pyrimidines analogues (5-fluorocytosine)).

## 2. Cibles cellulaires des antifongiques

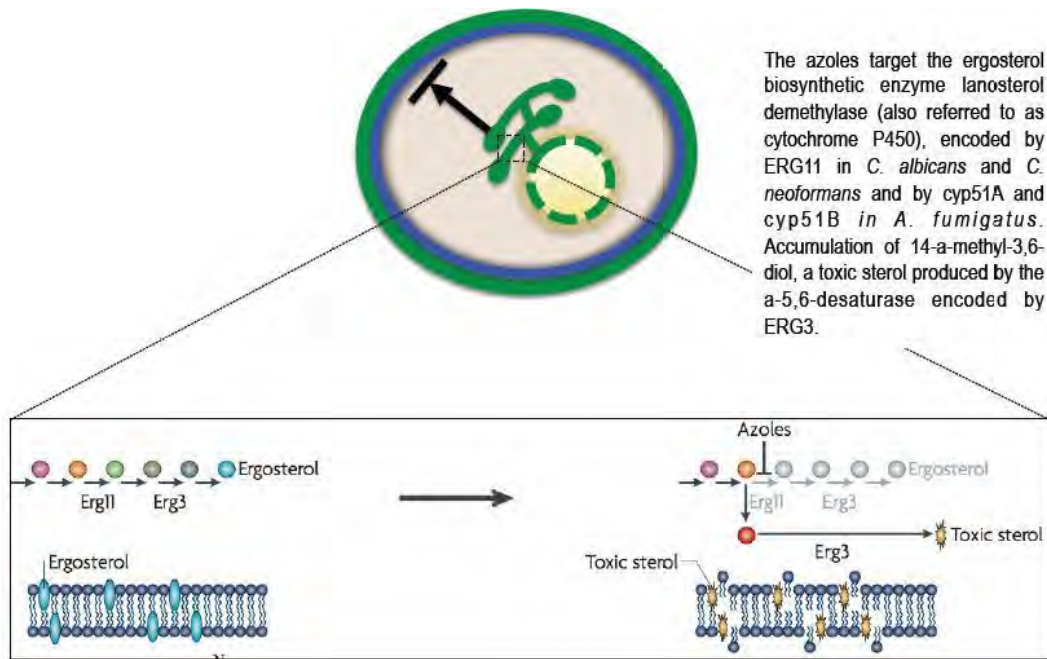
La membrane plasmique de la levure est constituée d'une bicouche lipidique incrustée de protéines.

Cette membrane joue le rôle de barrière entre le microorganisme et l'environnement extérieur, tout en permettant de multiples échanges. L'ergostérol est le principal stérol de la membrane plasmique. Il régle la fluidité et l'asymétrie de la membrane.

Il est aussi important pour le fonctionnement de plusieurs enzymes liées à la membrane.

L'activité fongique des dérivés azolés repose sur l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol, empêchant la constitution d'une membrane plasmique fonctionnelle et ce par l'inhibition de la CYP51, enzyme C14 $\alpha$ -déméthylase, codée par le gène Erg11 chez *C. albicans*.

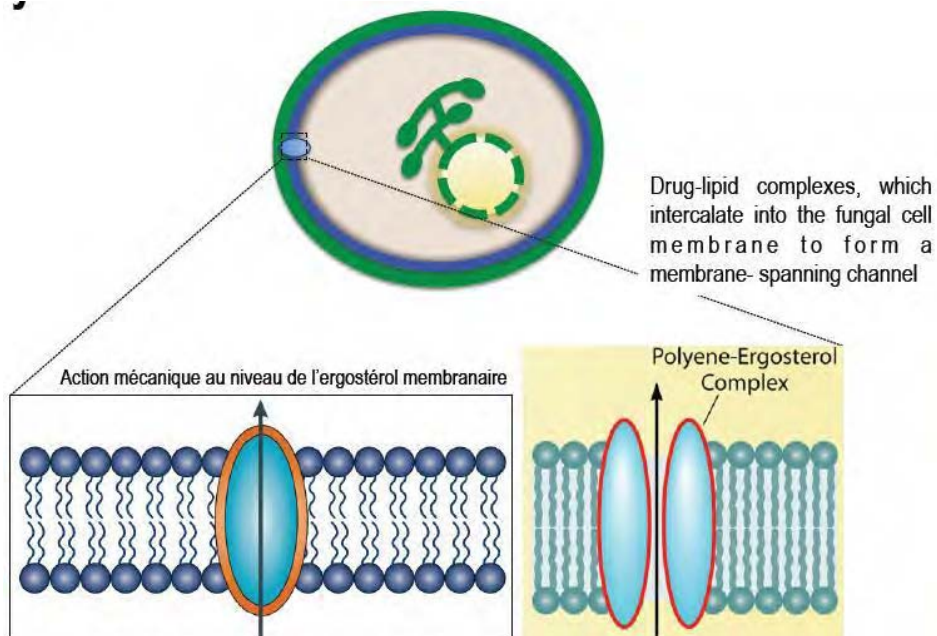
Le composé en amont, le 14 méthyl 3,6 diol, est toxique et son accumulation entraîne la mort de la cellule. L'ergostérol membranaire est, cependant, remplacé par les stérols méthylés). (figure 30)



**Figure 30 :** Inhibition de la synthèse de l'ergostérol par les dérivées azolés .

Les polyènes, telles que l'Amphotéricine B (AmB), quant à eux, interagissent directement avec l'ergostérol.

Cette interaction forme des pores perméables dans la membrane de la levure . (figure 31)



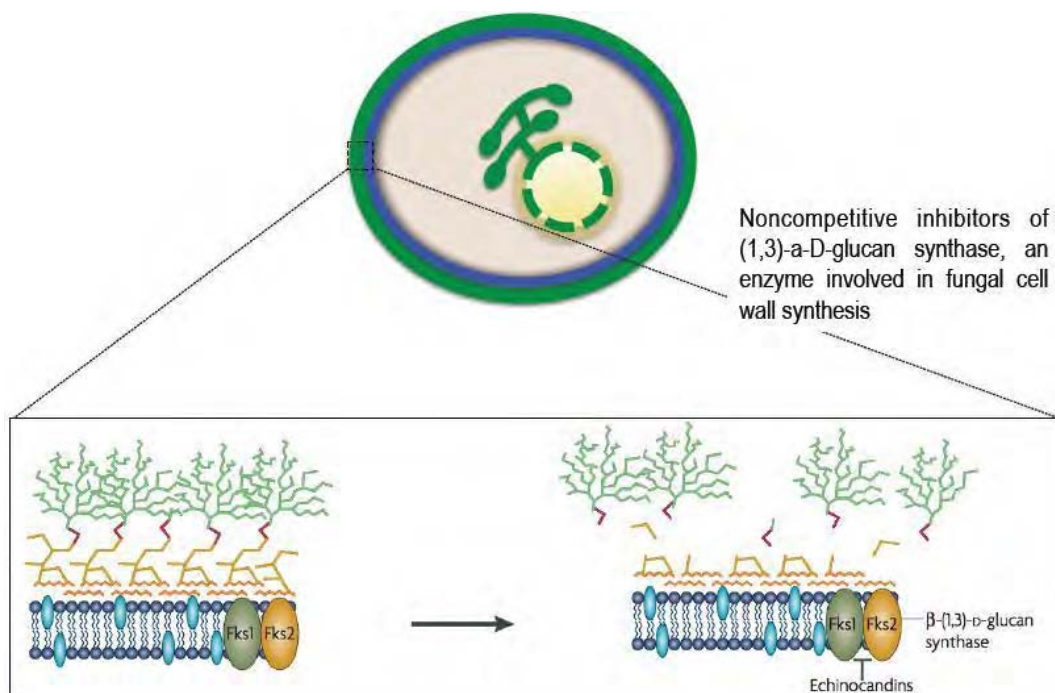
**Figure 31** Action mécanique des polyènes sur l'ergostérol causant la formation de pores au niveau de la membrane cellulaire de la levure .

Par une autre voie, la paroi de la cellule fongique représente la cible privilégiée des échinocandines.

Elles inhibent, en effet, la biosynthèse des glucanes, en bloquant l'enzyme  $\beta$ -1,3-glucane synthétase qui joue un rôle important dans la synthèse de la paroi .

Chez *C. albicans*, cette enzyme hétérodimérique est constituée d'une sous-unité catalytique codée par les gènes FKS1/GSC1 et FKS3/GLS1 et d'une sous-unité régulatrice codée par le gène RHO1.

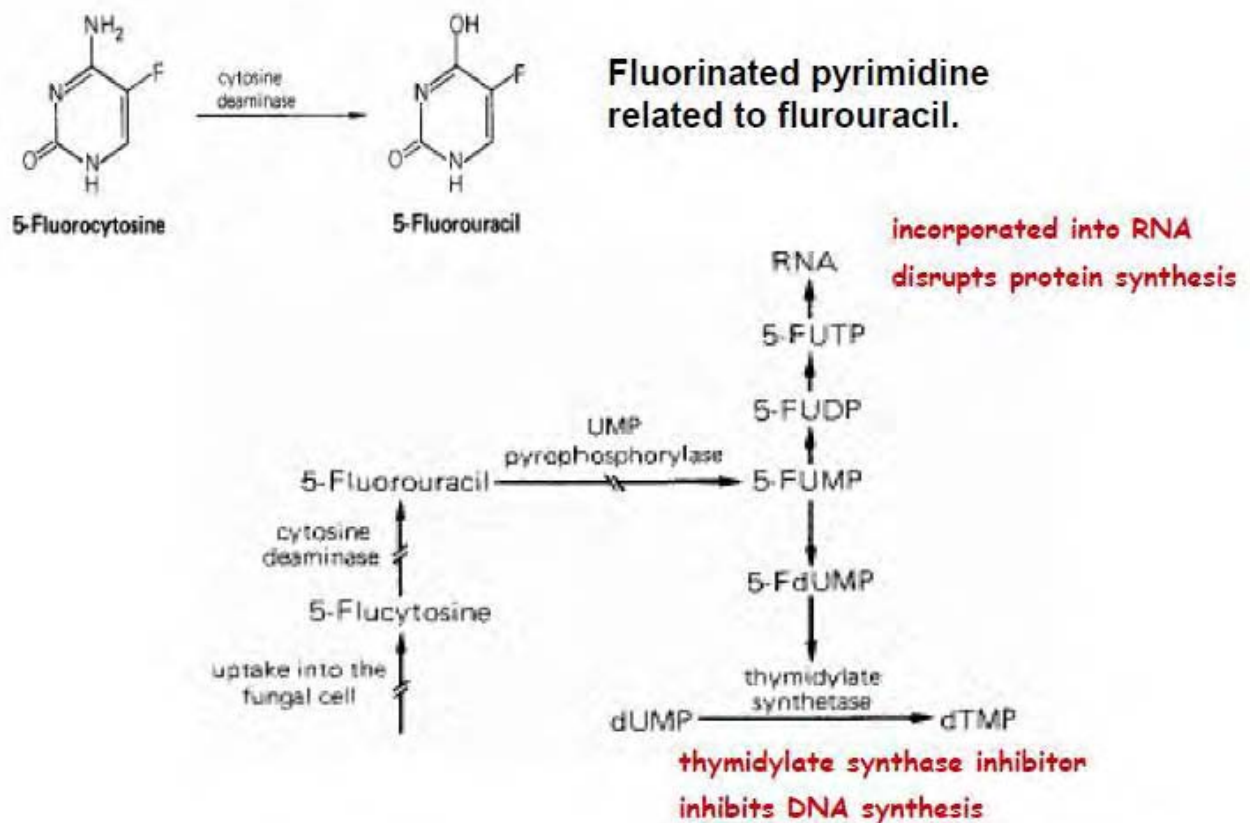
Dans cette réaction, les échinocandines inhibent la sous-unité catalytique Fks1p, ce qui entraîne l'arrêt de la synthèse de la paroi cellulaire (effet fongistatique), suivi de sa destruction (effet fongicide) . (figure 32)



**Figure 32** Destruction de la paroi fongique par inhibition de l'enzyme  $\beta$ -1,3-glucane synthétase, causée par l'action des échinocandines .

Enfin, le métabolisme pyrimidique peut être altéré par certains antifongiques tels que les dérivés pyrimidiques, à savoir la 5-fluorocytosine (5-FC) qui peut inhiber la biosynthèse d'ADN ou encore interférer avec la traduction des ARNm en protéines fongiques.

En effet, la 5-fluorocytosine (5-FC) entre dans la cellule grâce à la cytosine perméase et est ensuite, désaminée en sa forme toxique; le 5-Fluorouracile (5-FU). Les métabolites du 5-FU inhibent la thymidylate synthase et par conséquent, la synthèse de l'ADN. Ils entrent aussi en compétition avec l'UTP, qui sont incorporés à l'ARN et bloquent, de ce fait, la synthèse protéique. (figure 33)



**Figure 33 :** Forme toxique de la 5-fluorocytosine, responsable de l'inhibition de la synthèse de l'ADN de la cellule fongique .

### 3. Mécanismes de résistance observés chez C. albicans

Les mécanismes cellulaires qui procurent à la levure *Candida albicans* la résistance aux différentes substances antifongiques sont principalement: l'évacuation de la substance antifongique en dehors de la cellule par un système d'efflux ,le blocage de pénétration de la substance dans la cellule , l'altération d'autres enzymes de la même voie métabolique , l'inhibition de la transformation de l'antifongique en forme active et l'altération de la cible (surproduction, modification, voire, disparition de la cible) .

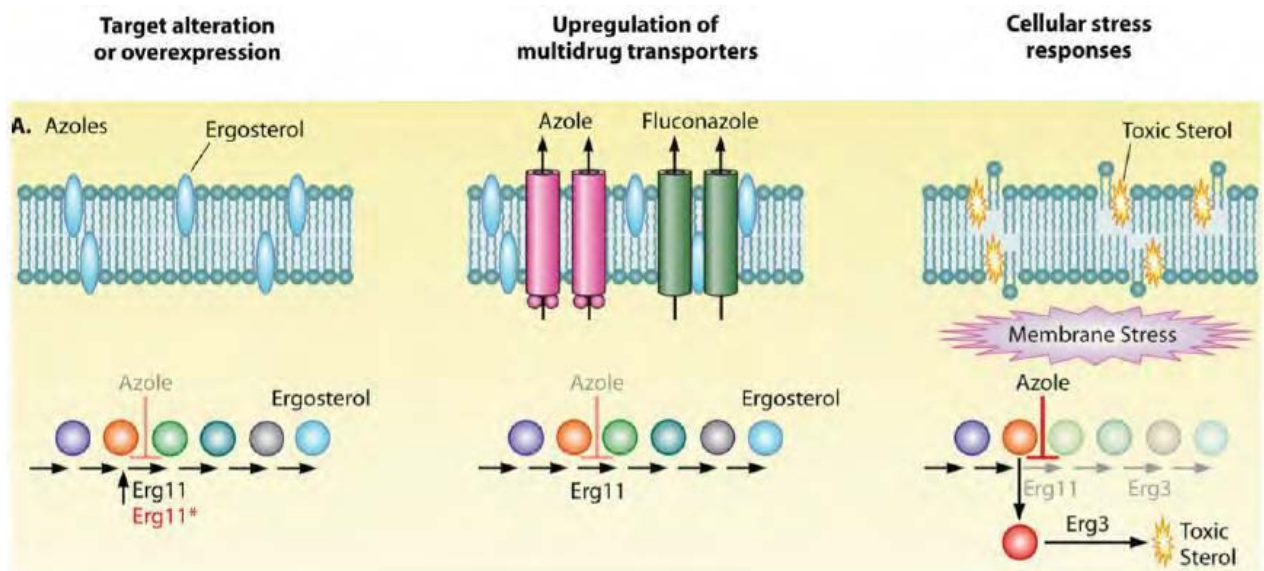
Sur le niveau moléculaire, il existe différents mécanismes de résistance de *C. albicans* aux azolés, à savoir: des altérations de la voie de biosynthèse de l'ergostérol par une surexpression du gène ERG11 qui code pour l'enzyme 14-déméthylase ou par une altération des enzymes cibles (par mutation ponctuelle) qui mène à une affinité réduite pour le fluconazole .

La réduction de l'accumulation intracellulaire des antifongiques (due à un efflux rapide) est un autre mécanisme prédominant de la résistance de *C. albicans* aux dérivés des azolés .

Une autre forme de résistance est observée chez *C. albicans*, elle consiste en un rejet de la substance antifongique à l'extérieur de la cellule par surproduction de transporteurs (ou pompes) tels que les ABC (ATP-Binding Cassette) transporteurs codés par les gènes CDR1

(Candida Drug Resistance) et CDR2 et les transporteurs MFS (Major Facilitator Superfamily) codés par les gènes MDR1 et FLU1. Les ABC transporteurs ne sont pas spécifiques et peuvent transporter tous les azolés mais aussi d'autres antifongiques et d'autres composés toxiques .

D'autres mécanismes plus rares sont impliqués dans la résistance aux azolés comme les mutations sur le gène ERG3 (voir résistance à l'amphotéricine B). (figure 34 )



**Figure 34** Mécanismes de résistance observés chez *C. albicans* vis-à-vis des azolés:

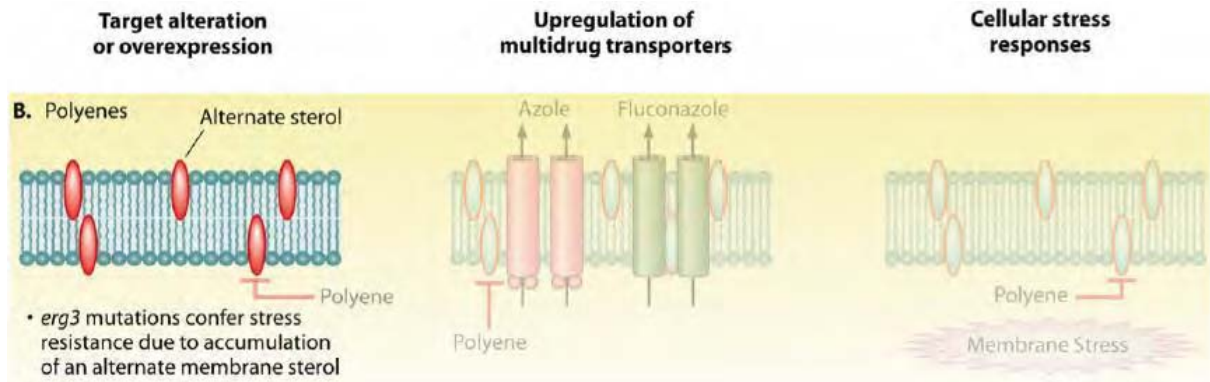
- (A) Surexpression du gène ERG11 codant pour l'enzyme 14-déméthylase
- (B) Surproduction des transporteurs codés par les gènes CDR1, CDR2 et MDR1 spécifique fluconazole
- (C) Induction de stress au niveau de la membrane cellulaire par synthèse de molécules toxiques

Par ailleurs, de rares résistances de *C. albicans* aux polyènes, plus spécifiquement, à l'amphotéricine B ont été décrites dans la littérature .

Le mécanisme de résistance observé est associé à des mutations sur la voie de synthèse de l'ergostérol affectant, entre autres, le gène ERG3 . Cette mutation sur le gène ERG3 induit également une résistance aux azolés même si cette résistance croisée n'a pas été mise en évidence dans un mutant nul *erg3* de *C. albicans* .

L'ergostérol de la membrane serait remplacé par du méthyl fécostérol qui permettrait la survie de la cellule .

Il existe également des souches de *C. albicans* intrinsèquement résistantes à l'amphotéricine. (figure 35 )



**Figure 35** Résistance de *C. albicans* aux polyènes:

(A) Blocage de la synthèse de l'ergostérol en développant des mutations sur le gène *ERG 3*, ce qui inhibe la formation du complexe médicamentslipides et donc empêcher la lyse cellulaire

(B) L'altération des transporteurs de médicaments ne joue pas un rôle majeur dans la résistance aux polyènes

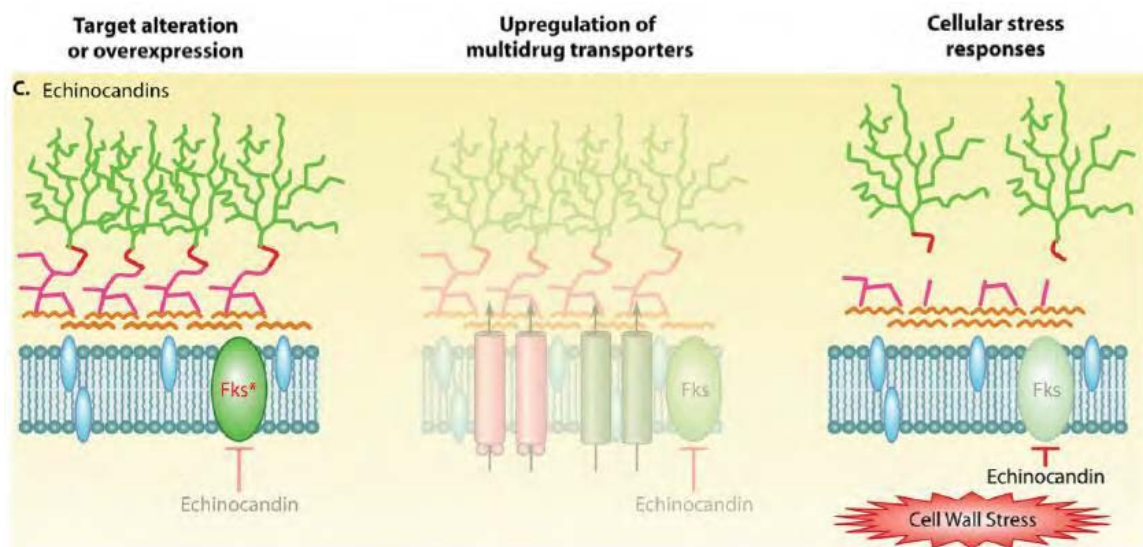
(C) Les réactions de stress cellulaire ne sont pas mises en cause comme des déterminants majeurs de la résistance.

D'un autre coté et malgré l'utilisation croissante des échinocandines, le développement de résistances reste exceptionnel. De très rares souches cliniques de *C. albicans* de sensibilité diminuée aux échinocandines ont été isolées.

Ces résistances sont associées à des mutations du gène *FKS1*.

Certains auteurs ont décrit un effet paradoxal in vitro correspondant à la croissance de souches sensibles de *C. albicans* à des concentrations élevées de caspofungine.

Ce phénomène pourrait être lié à une augmentation de la synthèse de la chitine. ( figure 36 )



**Figure 36** Résistance de *C. albicans* aux échinocandines:

(A) Mutations au niveau du gène *FKS1*, codant pour la sous-unité catalytique de (1,3)- $\beta$ -D-glucane synthase

(B) La régulation des transporteurs de médicaments ne joue pas un rôle majeur dans la résistance aux échinocandines

(C) Induction de réactions de stress cellulaire.

En complément, les résistances développées par rapport aux dérivées pyrimidiques telle que la 5-fluorocytosine (5-FC), sont liées à des mutations des gènes de la cytosine perméase (FCY2), de la cytosine désaminase (FCY1) ou de l'UPRT (FUR1) qui est l'enzyme qui transforme le 5-FU en 5-FUMP inhibiteur de la thymidylate synthase .

Chez *C. lusitaniae*, les mutations FCY1 et FCY2 sont responsables de résistances croisées entre la 5-FC et le fluconazole .



*RÉSUMÉS*



## Résumé

La constatation d'une candidurie est de plus en plus fréquente chez les patients hospitalisés mais sa signification diagnostique est encore controversée.

Nous avons voulu évaluer la prévalence, d'expliquer la démarche diagnostique et les facteurs de risque des candiduries.

Nous rapportons les résultats d'une étude prospective descriptive au sein du service de Parasitologie Mycologie de l'Hôpital Militaire Avicenne (HMA) de Marrakech sur une période de 6 mois allant du juin 2017 à décembre 2017, et en collaboration avec 4 services à risque de l'hôpital militaire Avicenne (HMA) : service réanimation, service d'endocrinologie, service de néphrologie et service d'urologie, ayant inclus 144 patients chaque prélèvement d'urine à fait l'objet d'un examen direct, d'une numération si le prélèvement urinaire s'avère positif dans une culture sur milieu sélectif, l'identification de la souche isolée est réalisée et enfin d'un antifongogramme est entrepris (Fungitest®). L'analyse statistique a utilisé le logiciel SPSS version 20.0. Nous avons utilisé le test de Student pour les variables quantitatives et le test de KHi 2 pour les variables qualitatives. Le risque d'erreur  $\alpha$  a été fixé à 5%. Le risque relatif (RR) et l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) ont été calculés pour évaluer l'importance de l'association aux facteurs de risque. Le seuil de significativité était retenu pour un  $p < 0,05$ .

Le sexe ratio H\F est 2,14, l'âge moyen des patients est de 62 ans, les facteurs de risque les plus retrouvés sont l'antibiothérapie à large spectre, le port de sonde vésicale le diabète ainsi que l'hospitalisation dans le service de réanimation. La cystite chez ces patients est également un facteur prédictif d'une candidurie.

La candidurie a été retrouvée chez 22 patients. *Candida albicans* 13(59,1%) isolés, *Candida tropicalis* 5(22,72%), *Candida glabrata* 3(13,6%) et *Candida parapsilosis* 1(4,58%).

La constatation d'une candidurie supérieur, ou égale à  $10^5$  associée à des facteurs de risque pourrait constituer un facteur prédictif d'une éventuelle candidose systémique. Il est donc fortement souhaitable de rechercher le candida dans les urines une fois par semaine chez les patients hospitalisés dans ces services à risque et associant plusieurs facteurs de risque avec la nécessité d'une prise en charge préventive des patients séjournant en réanimation.

## **ABSTRACT**

Although fungal urinary tract infections are an increasing nosocomial problem, the significance of funguria is still not clear .

Our study was undertaken to define the epidemiology, to explain the diagnostic procedure and the risk factors of candiduria

It is a descriptive and prospective study carried out over a period of six months from June 2017 to December 2017, within the laboratory of parasitology and mycology of the (HMA)of MARAKECH , and in collaboration with intensive care units, endocrinology department, nephrology department and urology department, which included 144 patients, each urine specimen was directly examined, counted if the urinary specimen was positive in a culture on a selective medium, identification of the isolated strain was carried out and finally Antimicrobial gradient testing is undertaken .

Statistical analysis used SPSS software version 20.0. We used the Student's test for quantitative variables and the KHi 2 test for qualitative variables. The risk of error has been set at 5%. Relative risk (RR) and the 95% confidence interval (95% CI) were calculated to assess the importance of association with risk factors. The threshold of significance was retained for a  $p < 0.05$ .

The sex ratio H \ F is 2.14, the median age of our patients is 62 years, the most found risk factors are broad-spectrum antibiotic therapy, bladder catheterization diabetes as well as hospitalization in the intensive care unit. Cystitis is also a predictor of candiduria .

22 cases of candiduria have been proved among the 144 patients,

Candida albicans has been isolated in 13 (59.1%) the cases , followed by Candida tropicalis 5 (22.72%) of the cases , candida glabrata 3 (13.6%) of the cases and candida parapsilosis 1 (4.58%) case.

The finding of a candiduria  $\geq 10^5$  associated with risk factors could be a predictive factor of a possible systemic candidiasis , it's highly desirable to look for candida in the urine once a week in patients hospitalized in these at-risk services and associating several risk factors, with the need for preventive management of patients staying in intensive care units.

## ملخص

الإشكالية : إن اكتشاف البيلة المبيضة أصبح شائعاً عند المرضى بالمستشفيات، لكن دلالتها التشخيصية مازال موضوع خلاف.

الاهداف : لقد أردنا تقييم نسبة انتشار البيلة المبيضة و البحث عن التوافقات الممكنة بين وجود البيلة المبيضة واهميتها من جهة، وتحليل عوامل خطر الإصابة بالخمج المجموعي الناتج عن المبيضة وكذا دراسة حساسية الفصائل المعزولة لمضادات الفطر من جهة أخرى

نوع ومكان الدراسة :دراسة مستقبلية في مختبر علم الطفيليات والفطريات بالمستشفى العسكري الدراسي ابن سينا بمراكش مع 4 مصالح الأكثر تعرضاً لعوامل الخطر مصلحة الإنعاش مصلحة جراحة المسالك البولية مصلحة الغدد والسكري مصلحة الكلي بالمستشفى العسكري الدراسي ابن سينا بمراكش

المرضى و الأساليب :نقدم نتائج دراسة مدتها 6 أشهر من يونيو 2017 إلى دجنبر 2017 ضمت 144 حالة لقد قمنا بتحليل مباشر لجميع عينات البول .إذا كان هذا الفحص إيجابياً نقوم بالتعداد و بالإستنبات في وسط انتقائي والتعرف على الفصيلة المعزولة، و أخيراً القيام باختبار مضاد الفطر.

استخدام تحليل الإحصائيات برمجية) س ب س س . (20.00 استعمال اختبار) ستودنت (للمتغيرات الكمية و اختبار) خي (2 للمتغيرات النوعية .نسبة الخطأ المحددة هي. 5%

النتائج :نسبة الجنس رجل/امراة 2,14 متوسط عمر المرضى هو 62 سنة. عوامل الخطر الأكثر تواجدا هي العلاج بالمضادات الحيوية ذات الطيف العريض ، استعمال المصبار المثاني، داء السكري وكذا طول مدة الإستشفاء عند مرضى الإنعاش.

تم اكتشاف البيلة المبيضة عند 22 مريض".المبيض ألبيكانس" الأكثر وجوداً بالنسبة للأنواع الأخرى بنسبة 59%، 11 الأنواع الأخرى المعزولة هي" المبيضة تروكلس "بنسبة 22% ، " 72 مبيضة كلابراطا "بنسبة 13% ، 6 وأخيراً" مبيضة برايسيلوزيس "بنسبة 4% . 58

إن ملاحظة بيلة بقيمة تفوق 10<sup>5</sup> مع وجود عوامل الخطر يمكن ان يشكل عامل تنبؤ لحدوث داء المبيضات المجموعي .إننا نوصي بصفة قوية بالبحث عن المبيضة في بول المرضى المعالجين بالمصالح المذكورة سلفاً والذين يجمعون بين أكثر من عامل خطر



---

***BIBLIOGRAPHIE***



---

1. **MAYER, François L., WILSON, Duncan, et HUBE, Bernhard.**  
*Candida albicans pathogenicity mechanisms. Virulence, 2013, vol. 4, no 2, p. 119–128.*
2. **ORTIZ, Bryan, PÉREZ–ALEMÁN, Erika, GALO, Carmen, et al.**  
Molecular identification of *Candida* species from urinary infections in Honduras. *Revista iberoamericana de micología, 2018.*
3. **ESMAILZADEH, Alireza, ZARRINFAR, Hossein, FATA, AbdolMajid, et al.**  
High prevalence of candiduria due to non-albicans *Candida* species among diabetic patients: A matter of concern?. *Journal of clinical laboratory analysis, 2017.*
4. **Pfaller M, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Barton R, Bijie H, et al.**  
Geographic variation in the frequency of isolation and fluconazole and voriconazole susceptibilities of *Candida glabrata* : an assessment from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Program. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 2010 ; 67 : 162–171.*
5. **Y. Cohen FG, C.**  
Clec'h Infections fongiques en réanimation EMC 2009
6. **Schoenbeck J., Einsehn S. :**  
The occurrence of yeast-like fungi in the urine under normal conditions and in various types of urinary pathology. *Scand. J. Urol. Nephrol., 1972 ; 6 : 123–128.*
7. **Ang B.S., Telenti A., King B., Steckelberg J.M., Wilson W.R.:**  
Candidemia from a urinary tract source: microbiological aspects and clinical significance. *Clin. Infect. Dis., 1993 ; 17 : 662–666.*
8. **Dupont B. :**  
Fonguries. Pathogénie et conduite thérapeutique. *Bull. Soc. Fr. Mycol. Med., 1986 ; 15 : 307–310.*
9. **Lundstrom T., Sobel J. :**  
Nosocomial candiduria: a review. *Clin. Infect. Dis., 2001 ; 32 : 1602–1607*
10. **Ayeni O, Riederer KM, Wilson FM, Khatib R.**  
Clinicians 'reaction to positive urine culture for *Candida* organisms. *Mycoses 1999;42:285–9.*
11. **Chen SCA, Tong ZS, Lee OC, Halliday C, Playford EG, Widmer F, et al.**  
Clinician response to *Candida* organism in the urine of patients attending hospital. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:201–8*

12. **Drew RH, Arthur RR, Perfect JR.**  
Is it time to abandon the use of amphotericin B bladder irrigation? *Clin Infect Dis* 2005;40:1465—70.
13. **Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al.**  
Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update of the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503—35.
14. **Johnson LB, Kauffman CA.**  
Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 2003;36:630— 7
15. **Lundstrom T, Sobel J.**  
Nosocomial candiduria: a review. *Clin Infect Dis* 2001;32:1602—7
16. **Malani AN, Kauffman CA.**  
Candida urinary tract infections: treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:277— 84
17. **Denning DW.**  
Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003;362:1142—51.
18. **Kauffman CA. Candiduria.**  
*Clin Infect Dis* 2005;41:S371—6.
19. **Sobel JD, Kauffman CA, McKinsey DS, Zervos M, Vazquez JA, Karchmer AW, et al.**  
The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses study group. Candiduria: a randomized double-blind study of treatment with fluconazole and placebo. *Clin Infect Dis* 2000;30:19—24.
20. **Fisher JF, Woeltje K, Espinel-Ingroff A, Stanfield J, Dippiro JT.**  
Efficacy of a single intravenous dose of amphotericin B for Candida urinary tract infections: further favorable experience. *Clin Microb Infect* 2003;9:1024—7.
21. **Guglielmo BJ, Stoller ML, Jacobs RA.**  
Management of candiduria. *Int J Antimicrob Agents* 1994;4:135—9.
22. **Fraisse T, Lachaud L, Sotto A, Lavigne JP, Cariou G, Boiteux JP, et al.**  
Recommandations du comité d'infectiologie de l'AFU. Diagnostic, traitement et suivi des candiduries. *Progrès en Urologie*. 2011;21(5):314—21.

23. **Develoux M, Bretagne S.**  
Candidoses et levures diverses. *EMC Maladies infectieuses*. 2005;2(3):119–39.
24. **Puzniak L, Teutsch S, Powderly W, Polish L.**  
Has the epidemiology of nosocomial candidemia changed? *Infection control and hospital epidemiology*. 2004;25(8):628–33.
25. **Eggimann P, Garbino J, Pittet D.**  
Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *The Lancet infectious diseases*. 2003;3(11):685–702.
26. **Blackwell M,**  
The Fungi 1, 2, 3 ... 5.1 Million species?, *American Journal of Botany* 2011; 98 (3) : 426–438.
27. **Dignani MC, Solomkin JS, Anaissie EJ in Anaissie EJ et al.**  
*Candida*. *Clinical Mycology* 2003 ; 197–229. 1ère édition Churchill Livingstone.
28. **Sullivan DJ, Moran GP, Pinjon E, Al-Mosaid A, Stokes C, Vaughan C et al.**  
Comparison of the epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*. *FEMS Yeast Research* 2004 ; 4 : 369–376.
29. **Vaubourdolle M,**  
Infectiologie. *Collection Le Moniteur Internat*. Rueil–Malmaison : Wolters Kluwer, 2007.
30. **Kabbage, S., El Abbassi, S., Dahraoui, S., Salomon, A., Iken, M., Berraho, H., ... & Lmimouni, B. (2016).**  
Les candiduries en milieu de réanimation. *Journal de Mycologie Médicale*, 26(2), e33–e34.
31. **Sellami A, Sellami H, Makni F, Bahloul M, Cheikh–Rouhou F, Bouaziz M, et al.,**  
editors. 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: Elsevier.
32. **Chabasse D,**  
editor 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 françaises d'anesthésie et de réanimation*; 2001: Elsevier.
33. **Passos XS, Sales WS, Maciel PJ, Costa CR, Miranda KC, Lemos JdA, et al.**  
*Candida* colonization in intensive care unit patients' urine. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2005;100(8):925–8.

34. **Álvarez–Lerma F, Nolla–Salas J, León C, Palomar M, Jordá R, Carrasco N, et al.**  
Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. *Intensive care medicine*. 2003;29(7):1069–76.
35. **Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer A, et al.**  
Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(1):14–18.
36. **Kobayashi CCBA, Fernandes OdFL, Miranda KC, de Sousa ED, Silva MdRR.**  
Candiduria in hospital patients: a study prospective. *Mycopathologia*. 2004;158(1):49–52.
37. **Firdos N, KULKARNI DM, NILEKAR SL, KANT S.**  
Study Of Candiduria In Catheterized ICU Patients. 2013.
38. **Rishpana MS, Kabbin JS.**  
Candiduria in catheter associated urinary tract infection with special reference to biofilm production. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2015;9(10):DC11.
39. **Padawer D, Pastukh N, Nitzan O, Labay K, Aharon I, Brodsky D, et al.**  
Catheter-associated candiduria: Risk factors, medical interventions, and antifungal susceptibility. *American journal of infection control*. 2015;43(7):e19–e22.
40. **GULER, Selma, URAL, Onur, FINDIK, Duygu, et al.**  
Risk factors for nosocomial candiduria. *Saudi medical journal*, 2006, vol. 27, no 11, p. 1706–1710.
41. **KRCMERY, S., DUBRAVA, M., et KRCMERY, V.**  
Fungal urinary tract infections in patients at risk. *International journal of antimicrobial agents*, 1999, vol. 11, no 3, p. 289–291.
42. **WEINSTEIN, Robert A., LUNDSTROM, Tammy, et SOBEL, Jack.**  
Nosocomial candiduria: a review. *Clinical infectious diseases*, 2001, vol. 32, no 11, p. 1602–1607.
43. **NUCCI, Marcio.**  
Candiduria in hospitalized patients: a review. *The Brazilian journal of infectious diseases: an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*, 2000, vol. 4, no 4, p. 168–172.

44. **PAUL, Navin, MATHAI, Elizabeth, ABRAHAM, O. C. A., et al.**  
Factors associated with candiduria and related mortality. *Journal of Infection*, 2007, vol. 55, no 5, p. 450–455.
45. **WEINBERGER, M., SWEET, S., LEBOVICI, L., et al.**  
Correlation between candiduria and departmental antibiotic use. *Journal of Hospital Infection*, 2003, vol. 53, no 3, p. 183–186.
46. **TOYA, S. P., SCHRAUFNAGEL, D. E., et TZELEPIS, G. E.**  
Candiduria in intensive care units: association with heavy colonization and candidaemia. *Journal of Hospital Infection*, 2007, vol. 66, no 3, p. 201–206.
47. **Ifergan J, Pommier R, Brion M-C, Glas L, Rocher L, Bellin M-F.**  
Imagerie des infections du haut appareil urinaire. *Journal de Radiologie ,Diagnostique et Interventionnelle*. 2012;93(6):539–50.
48. **Kauffman CA. Candiduria.**  
*Clinical Infectious Diseases*. 2005;41(Supplement 6):S371–S6.
49. **Bukhary ZA.**  
Candiduria: a review of clinical significance and management. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2008;19(3):350.
50. **Lavigne J-P, Sotto A.**  
Les candiduries. *Prog Urol*. 2005;15:213–6.
51. **Humbert G, Brasseur P.**  
Les candiduries: du diagnostic au traitement. *Progrès en urologie*. 1999;9:50–6.
52. **Thomas L, Tracy CR.**  
Treatment of Fungal Urinary Tract Infection. *Urologic Clinics of North America*. 2015;42(4):473–83.
53. **Sulaiman SP, Singh R, Mandal J.**  
Fungal profile of funguria cases at a tertiary care hospital in southern India. *The Indian journal of medical research*. 2014;140(4):556.
54. **Fraisse T, Crouzet J, Lachaud L, Durand A, Charachon S, Lavigne JP, et al.**  
Candiduria in those over 85 years old: a retrospective study of 73 patients. *Internal Medicine*. 2011;50(18):1935–40.

55. **Edwards Jr JE.**  
Candida species. *Candida species*. 1990(Ed. 3):1943–58.
56. **Etienne M, Caron F.**  
Prise en charge des mycoses urinaires. *La Presse Médicale*. 2007;36(12):1899–906
57. **Pihet M, Marot A.**  
Diagnostic biologique des candidoses. *Revue francophone des laboratoires*. 2013;2013(450):47–61.
58. **[59] ASPEVALL, O., HALLANDER, H., GANT, V., et al.**  
European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. *Clinical Microbiology and Infection*, 2001, vol. 7, no 4, p. 173–178.
59. **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. In : *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. Elsevier Masson, 2001. p. 400–406.
60. **LAVIGNE, Jean-philippe et SOTTO, Albert.**  
Les candiduries. *Prog Urol*, 2005, vol. 15, p. 213–6.
61. **BILL J.**  
Le diagnostic des infections fongiques invasives. *Revue médicale suisse* 2005, N 13
62. **Vaubourdolle M,**  
Infectiologie. *Collection Le Moniteur Internat*. Rueil-Malmaison :  
Wolters Kluwer, 2007.
63. **Sullivan DJ, Moran GP, Pinjon E, Al-Mosaid A, Stokes C, Vaughan C et al.**  
Comparison of the epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*. *FEMS Yeast Research* 2004 ; 4 : 369–376.
64. **Willinger B, Hillowoth C, Selitsch B, Manafi M.**  
Performance of Candida ID, a new chromogenic medium for presumptive identification of *Candida* species, in comparison to CHROMagar Candida. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(10):3793–5.

65. **Freydiere A-M, Robert R, Ploton C, Marot-Leblond A, Monerau F, Vandenesch F.**  
Rapid identification of *Candida glabrata* with a new commercial test, GLABRATA RTT. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(8):3861-3.
66. **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. *Journal of clinical microbiology*. 2003;41(10):4551-8.
67. **Kondori N, Edebo L, Mattsby-Baltzer I.**  
Circulating  $\beta$  (1-3) glucan and immunoglobulin G subclass antibodies to *Candida albicans* cell wall antigens in patients with systemic candidiasis. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 2004;11(2):344-50.
68. **Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al.**  
 $\beta$ -D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(2):199-205.
69. **HALL, William J.**  
Study of antibody-coated fungi in patients with funguria and suspected disseminated fungal infections or primary fungal pyelonephritis. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1980, vol. 73, no 8, p. 567.
70. **TOUBAS, D., AUBERT, D., MARNEF, F., et al.**  
Caractérisation des isotypes spécifiques IgG, IgM, IgA et IgE dans les candidoses profondes. In : *Annales de Biologie Clinique*. 1998. p. 329-36.
71. **BINELLI, C. A., MORETTI, M. L., ASSIS, R. S., et al.**  
Investigation of the possible association between nosocomial candiduria and candidaemia. *Clinical microbiology and infection*, 2006, vol. 12, no 6, p. 538-543.
72. **Eloy O, Blanc V, Mallié M, Decousser J, Pina P, Allouch P.**  
Identification et sensibilité aux antifongiques de deux souches de *Candida* dans 95 hôpitaux français. *Journal de Mycologie Médicale/Journal of Medical Mycology*. 2005;15(3):117-26.
73. **Akalın H, Ener B, Kahveci F, Akçağlar S, Gürcan Ş, Töre O.**  
Persistence of candiduria in ICU catheterized patients is not linked to adherence and proteolytic activities of *Candida* strains. *Intensive care medicine*. 2004;30(5):972-5.

74. **Lo H-J, Köhler JR, DiDomenico B, Loebenberg D, Cacciapuoti A, Fink GR. Nonfilamentous C. albicans Mutants Are Avirulent. Cell. 1997;90(5):939-49.**
75. **Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. Candida glabrata, Candida parapsilosis and Candida tropicalis: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. FEMS microbiology reviews. 2012;36(2):288-305.**
76. **Hoyer LL. The ALS gene family of Candida albicans. Trends in microbiology. 2001;9(4):176-80.**
77. **Hoyer L, Clevenger J, Hecht J, Ehrhart E, Poulet F. Detection of Als Proteins on the Cell Wall of Candida albicans in Murine Tissues. Infection and immunity. 1999;67(8):4251-5.**
78. **Kaminishi H, Miyaguchi H, Tamaki T, Suenaga N, Hisamatsu M, Mihashi I, et al. Degradation of humoral host defense by Candida albicans proteinase. Infection and immunity. 1995;63(3):984-8.**
79. **Toya S, Schraufnagel D, Tzelepis G. Candiduria in intensive care units: association with heavy colonization and candidaemia. Journal of Hospital Infection. 2007;66(3):201-6.**
80. **Jain N, Kohli R, Cook E, Gialanella P, Chang T, Fries B. Biofilm formation by and antifungal susceptibility of Candida isolates from urine. Applied and environmental microbiology. 2007;73(6):1697-703.**
81. **Pérez-Martín J, Uría JA, Johnson AD. Phenotypic switching in Candida albicans is controlled by a SIR2 gene. The EMBO Journal. 1999;18(9):2580-92.**
82. **Bouchara J-P, Tronchin G, Annaix V, Robert R, Senet J. Laminin receptors on Candida albicans germ tubes. Infection and Immunity. 1990;58(1):48-54.**
83. **MIMOZ O. Infections urinaires en réanimation. IN Anesth-Réanim. Chir. Kamron Samii 2E Ed Med. Science flammartion. 1995:1426-32.**

- 84. F. Philippart AM, C. Couzigou, B. Misset.** Réanimation et prévention des infections nosocomiales. EMC–Anesthésie–Réanimation. 2012.
- 85. TE DE PATHOLOGIE IF.** Conférence de Consensus co-organisée par la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et l'Association Française d'Urologie (AFU) Infections urinaires nosocomiales de l'adulte.
- 86. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener–West M, Merz WG, Hammond J, et al.** Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Annals of surgery*. 2001;233(4):542–8.

# قسم الطب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،

للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثار على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان.. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

# مراحل التشخيص، انتشار وعوامل الخطر للبيبات المبيضة بالمستشفى العسكري ابن سينا بمراكش

## الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2018/05/18

من طرف

**السيد يونس المعلة**

المزداد في 17 شتنبر 1990

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية:**

البيلة المبيضة – دراسة مستقبلية – مصالغ الخطر – اختبار مضاد الفطور

## اللجنة

الرئيس

**ع. غندال**

السيد

أستاذ في جراحة المسالك البولية

المشرف

**ر. موتاج**

السيد

أستاذ في علم الطفليات والفطريات

**ر. الصديقي**

السيد

أستاذ مبرز في طب الإنعاش والتخدير

**هـ. بيزري**

السيد

أستاذ مبرز في طب الغدد

**ن. زمراوي**

السيد

أستاذ مبرز في طب الكلي

الحكام