

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2012

THESE N° : 62

**INCIDENCE ET PROFIL ÉPIDÉMIOLOGIQUE DES
CANDIDÉMIES EN RÉANIMATION MÉDICALE DE L'HÔPITAL
MILITAIRE D'INSTRUCTION MOHAMMED V, RABAT**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mlle Fatima AITDAOUD

Née le 20 décembre 1985

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

MOTS CLES: incidence, réanimation médicale, épidémiologie, candidémie, facteurs de

risque

JURY

Mme. W. EL MELLOUKI

Professeur de parasitologie

PRESIDENTE

Mr. B. E. LMIMOUNI

Professeur de parasitologie

RAPPORTEUR

Mr.C.HAIMEUR

Professeur d'anesthésie-Réanimation

Mr.S.Tellal

Professeur de Biochimie

JUGES

Mr.I.LAHLOU AMINE

Professeur de microbiologie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الحمد لله الذي هدانا لهذا وما
كنا لنمتدري لولا أن هدانا الله

صَلَّى اللهُ عَلَيْكَ



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

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

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

Mai et Octobre 1981

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

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

- | | | |
|-----|------------------------------|----------------------|
| 13. | Pr. BENSOUDA Mohamed | Anatomie |
| 14. | Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 15. | Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma | Physiologie |

Novembre 1983

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

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

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

Janvier, Février et Décembre 1987

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

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 44. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. | Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

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

Février Avril Juillet et Décembre 1991

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

Décembre 1992

85.		
86.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
87.	Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
88.	Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
89.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
90.	Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
91.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
92.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie

- | | | |
|------|-------------------------------------|-------------------------|
| 93. | Pr. DEHAYNI Mohamed* | Gynécologie Obstétrique |
| 94. | Pr. EL HADDOURY Mohamed | Anesthésie Réanimation |
| 95. | Pr. EL OUAHABI Abdessamad | Neurochirurgie |
| 96. | Pr. FELLAT Rokaya | Cardiologie |
| 97. | Pr. GHAFIR Driss* | Médecine Interne |
| 98. | Pr. JIDDANE Mohamed | Anatomie |
| 99. | Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine | Gynécologie Obstétrique |
| 100. | Pr. TAGHY Ahmed | Chirurgie Générale |
| 101. | Pr. ZOUHDI Mimoun | Microbiologie |

Mars 1994

- | | | |
|------|-------------------------------------|---|
| 102. | Pr. AGNAOU Lahcen | Ophtalmologie |
| 103. | Pr. AL BAROUDI Saad | Chirurgie Générale |
| 104. | Pr. BENCHERIFA Fatiha | Ophtalmologie |
| 105. | Pr. BENJAAFAR Nouredine | Radiothérapie |
| 106. | Pr. BENJELLOUN Samir | Chirurgie Générale |
| 107. | Pr. BEN RAIS Nozha | Biophysique |
| 108. | Pr. CAOUI Malika | Biophysique |
| 109. | Pr. CHRAIBI Abdelmjid | Endocrinologie et Maladies Métaboliques |
| 110. | Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT | Gynécologie Obstétrique |
| 111. | Pr. EL AOUAD Rajae | Immunologie |
| 112. | Pr. EL BARDOUNI Ahmed | Traumato-Orthopédie |
| 113. | Pr. EL HASSANI My Rachid | Radiologie |
| 114. | Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur | Médecine Interne |
| 115. | Pr. EL KIRAT Abdelmajid* | Chirurgie Cardio- Vasculaire |
| 116. | Pr. ERROUGANI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 117. | Pr. ESSAKALI Malika | Immunologie |
| 118. | Pr. ETTAYEBI Fouad | Chirurgie Pédiatrique |
| 119. | Pr. HADRI Larbi* | Médecine Interne |
| 120. | Pr. HASSAM Badredine | Dermatologie |
| 121. | Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 122. | Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 123. | Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie - Orthopédie |
| 124. | Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 125. | Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 126. | Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie -Obstétrique |
| 127. | Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |
| 128. | Pr. SLAOUI Anas | Chirurgie Cardio-Vasculaire |

Mars 1994

- | | | |
|------|---------------------------|----------------------------|
| 129. | Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 130. | Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie - Pédiatrique |
| 131. | Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 132. | Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 133. | Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 134. | Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie - Obstétrique |
| 135. | Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie - Orthopédie |

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

178. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie

Novembre 1997

179. Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Gynécologie-Obstétrique

180. Pr. BEN AMAR Abdesselem

Chirurgie Générale

181. Pr. BEN SLIMANE Lounis

Urologie

182. Pr. BIROUK Nazha

Neurologie

183. Pr. BOULAICH Mohamed

O.RL.

184. Pr. CHAOUIR Souad*

Radiologie

185. Pr. DERRAZ Said

Neurochirurgie

186. Pr. ERREIMI Naima

Pédiatrie

187. Pr. FELLAT Nadia

Cardiologie

188. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra

Radiologie

189. Pr. HAIMEUR Charki*

Anesthésie Réanimation

190. Pr. KANOUNI NAWAL

Physiologie

191. Pr. KOUTANI Abdellatif

Urologie

192. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Chirurgie Générale

193. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ

Pédiatrie

194. Pr. NAZI M'barek*

Cardiologie

195. Pr. OUAHABI Hamid*

Neurologie

196. Pr. SAFI Lahcen*

Anesthésie Réanimation

197. Pr. TAOUFIQ Jallal

Psychiatrie

198. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

199. Pr. AFIFI RAJAA

Gastro-Entérologie

200. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*

Pneumo-phtisiologie

201. Pr. ALOUANE Mohammed*

Oto-Rhino-Laryngologie

202. Pr. BENOMAR ALI

Neurologie

203. Pr. BOUGTAB Abdesslam

Chirurgie Générale

204. Pr. ER RIHANI Hassan

Oncologie Médicale

205. Pr. EZZAITOUNI Fatima

Néphrologie

206. Pr. KABBAJ Najat

Radiologie

207. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

208. Pr. BENKIRANE Majid*

Hématologie

209. Pr. KHATOURI ALI*

Cardiologie

210. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Anatomie Pathologique

Janvier 2000

211. Pr. ABID Ahmed*

Pneumophtisiologie

212. Pr. AIT OUMAR Hassan

Pédiatrie

213. Pr. BENCHERIF My Zahid

Ophtalmologie

214. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd

Pédiatrie

215. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine	Pneumo-phtisiologie
216. Pr. CHAOUI Zineb	Ophtalmologie
217. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer	Chirurgie Générale
218. Pr. ECHARRAB El Mahjoub	Chirurgie Générale
219. Pr. EL FTOUH Mustapha	Pneumo-phtisiologie
220. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*	Neurochirurgie
221. Pr. EL OTMANYAzzedine	Chirurgie Générale
222. Pr. GHANNAM Rachid	Cardiologie
223. Pr. HAMMANI Lahcen	Radiologie
224. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim	Anesthésie-Réanimation
225. Pr. ISMAILI Hassane*	Traumatologie Orthopédie
226. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss	Gastro-Entérologie
227. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*	Anesthésie-Réanimation
228. Pr. TACHINANTE Rajae	Anesthésie-Réanimation
229. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida	Médecine Interne

Novembre 2000

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

Décembre 2001

250. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
251. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
252. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
253. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
254. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
255. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie

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

Décembre 2002

296. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
297. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
298. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
299. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
300. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie

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

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

337. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
338. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
339. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
340. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
341. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique

342. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
343. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
344. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
345. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
346. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
347. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
348. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
349. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
350. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
351. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
352. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
353. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
354. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
355. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
356. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
357. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
358. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
359. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
360. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
361. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
362. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
363. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

364. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
365. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
366. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
367. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
368. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
369. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
370. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
371. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
372. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
373. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
374. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
375. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
376. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
377. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
378. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
379. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
380. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
381. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
382. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
383. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
384. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
385. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
386. Pr. LAAROUCI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire

387. Pr. LYAGOUBI Mohammed
 388. Pr. NIAMANE Radouane*
 389. Pr. RAGALA Abdelhak
 390. Pr. SBIHI Souad
 391. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 392. Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

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

Octobre 2007

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

Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

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

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation

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

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie

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

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

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

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

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

 Biochimie
 Biologie
 Biochimie
 Chimie Organique
 Pharmacognosie
 Pharmacologie
 Chimie Organique

*** * * Enseignants Militaires**



Dédicaces





*Toutes les lettres ne sauraient trouver les
mots qu'il faut.....*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la
gratitude, l'amour, le respect, la
reconnaissance.*



Aussi, c'est tout simplement que :



Je dédie cette thèse

A mes très chers parents

*Les deux personnes qui ont toujours été présentes pour me
chérir, me protéger et me soutenir tant moralement que
matériellement pour que je puisse atteindre mon but.*

*Vos bénédictions ont été pour moi le meilleur soutien durant
ce long parcours.*

*Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma
gratitude à votre égard,*

*Puisse cette thèse symboliser le fruit de vos longues années
de sacrifices consentis pour mes études et mon éducation.*

*Veuillez trouver dans ce modeste travail l'expression de
mon amour et de mon attachement indéfectible.*

À mes frères Hassan, Saïd et Mohammed.

Merci d'être là.

Pour tous ces moments passés ensemble...

Merci pour votre amour.

A mes oncles et tantes.

A tous les membres de ma famille petits et grands.

Pour votre soutien et vos encouragements.

*Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de
mon affection la plus sincère.*

Que Dieu le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mes grands parents

*Particulièrement à ma grand-mère FATIMA qui nous a
laissé il y a quelques temps. Sa mémoire ainsi que ces valeurs
humaines resteront ancrés au fond de moi-même.*

*De plus profond de mon cœur, je te dédie cette thèse. Que
Dieu te garde dans sa sainte miséricorde.*

À toutes mes amies

*Karima, Nabila, Kaltom , Lamiae , Rachida, Meryem,
Samia ,Sanae, Zineb, Khadija,*

*Vous êtes mes sœurs et fidèles amis, toujours présents, qui
m'ont suivi tout au long de mon parcours et qui ont su me
soutenir, mais surtout me divertir !*

À tous mes amies de longues dates,

*Asmaa Abeliouny ,Fatima zahra Adchira, Mouna Sabir,
zineb Ouabdelmoumen*

*Merci mes sœurs pour votre soutien et aide, merci pour les
bons moments qu'on a passé ensemble. Que notre amitié dure
toujours.*

À mes professeurs et mes maîtres de stage,

À tous les membres de ma promotion,

*À tous celles et ceux qui m'ont permis de m'ouvrir sur le
monde, dont le monde pharmaceutique.*

À tous merci.



Remerciements



*A notre Maître et juge de thèse,
Madame WAFÀ EL MELLOUKI*

Professeur de Parasitologie

*Nous sommes très honorés et très touchés, que vous ayez accepté de
siéger parmi les membres du jury de notre thèse.*

*Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la gentillesse, la
sympathie et la modestie émanant de votre personne.*

*Veillez trouver cher maître dans ce travail, le témoignage de nos
sentiments respectueux, de notre estime et de notre profonde gratitude.*

*A notre Maître et directeur de thèse,
Monsieur BADRE EDDINE LMIMOUNI
Professeur de Parasitologie*

Permettez-nous Monsieur le professeur d'exprimer nos profonds remerciements pour l'aide compétente que vous nous avez apporté, pour votre encouragement, pour vos conseils et la confiance que vous nous avez fait pour nous proposer un sujet d'une telle importance. Votre œil critique nous a été très précieux pour structurer le travail et pour améliorer la qualité des différentes sections.

En espérant que cet humble travail saura combler vos attentes, veuillez recevoir cher maître l'expression de notre profonde gratitude.

*A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur CHAHID HAIMEUR
Professeur d'Anesthésie et de Réanimation*

*Vous nous faites un grand honneur en acceptant de siéger parmi les
membres du jury de cette thèse.*

*Nous vous exprimons notre profonde admiration pour la gentillesse, la
sympathie et la modestie émanant de votre personne.*

*Veillez trouver cher maître dans ce travail, le témoignage de nos
sentiments respectueux, de notre estime et de notre profonde gratitude.*

*A notre Maître et juge de thèse,
Madame SAIDA TELLAL
Professeur de Biochimie et Biochimie clinique*

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger dans notre jury de thèse.

*Vous avez toujours suscité notre admiration par vos qualités humaines
et professionnelles et nous vous remercions de la solide formation que
nous avons reçue grâce à vous de par votre enthousiasme à transmettre
votre savoir.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre sincère estime et
notre profond respect.*

*A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur IdRISS LAHLOU AMINE
Professeur de microbiologie*

*La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans
ce jury nous est allée droit au cœur.*

*Votre courage, votre grande amitié pour vos collaborateurs et
vos étudiants, vos qualités d'homme de science et votre
enthousiasme à transmettre votre savoir ont forcé l'admiration de
tous.*

Cher maître, soyez rassuré de notre profonde gratitude

A Mlle Sanae SAYAGH

Pharmacienne résidente

*Votre bonté, votre contact chaleureux et toujours sympathique
restent pour moi l'exemple marquant.*

Veillez trouver ici, l'expression notre profonde gratitude.

SOMMAIRE

I-Introduction	1
II. MATERIELS ET METHODES	3
II-1 Lieu et période de l'étude	3
II.2 Critères d'inclusion	3
II-3 Méthodologie	3
II.3.1 Schéma de prélèvement des hémocultures et conditions de transport.	3
II.3.2 Définitions du cas.....	4
II.3.3 Données recueillies.....	4
II.3.4 Démarche diagnostique adoptée	4
II.3.5 Analyse statistique.....	5
III. RESULTATS.....	6
III.1 Résultats descriptifs.....	6
III.2 Résultats analytiques.....	12
IV. DISCUSSION.....	14
IV.1 Epidémiologie des candidémies en réanimation.....	14
IV.1.1 Incidence des candidémies en réanimation.....	15
IV.1.2 Distribution géographique.....	16
IV.1.3 Emergence des <i>Candida non albicans</i>	18
IV.1.4 Impact des candidémies.....	19
IV.2 Physiopathologie des candidémies.....	22
IV.2.1 Caractéristiques du genre <i>Candida</i>	22

IV.2.2 Facteurs associés à la virulence de <i>Candida albicans</i>	22
IV.2.3 Pathogénie des infections à <i>Candida</i>	27
IV.3 Facteurs de risque des candidémies.....	28
IV.3.1 Facteurs de risques majeurs.....	29
IV.3.2 Facteurs de risques mineurs.....	35
IV.4 Outils de diagnostic et intérêt respectif.....	38
IV.4.1 Méthodes de diagnostic biologique des candidémies.....	38
IV.4.1.1 Hémodéculture fongique.....	38
IV.4.1.2 Prélèvements de la sphère digestive et des sites périphériques.....	40
IV.4.1.3 Autres prélèvements.....	41
IV.4.1.4 Examen Direct.....	41
IV.4.1.5 Culture.....	42
IV.4.1.6 Techniques d'identifications.....	42
IV.4.1.7 Antifongigramme.....	46
IV.4.2 Diagnostic immunologique.....	49
IV.4.2.1 Détection des Anticorps.....	49
IV.4.2.2 Détection d'antigènes circulants.....	50
IV.4.2.3 Détection des métabolites.....	52
IV.4.2.4 Détection des acides nucléiques.....	52
IV.5 Stratégies thérapeutiques des candidémies.....	53
IV.5.1 Les classes d'antifongiques.....	54
IV.5.1.1 Les analogues polyéniques.....	54
IV.5.1.2 Les analogues nucléosidiques.....	55
IV.5.1.3 Les dérivés azolés.....	55
IV.5.1.4 Echinocandines.....	57
IV.5.2 Choix de l'antifongique.....	59

IV.5.2.1 La sensibilité aux antifongiques des souches isolées.....	60
IV.5.2.2 Stabilité du patient.....	61
IV.5.2.3 Evaluation de la fonction hépatique et rénale.....	61
IV.5.3 Les types de traitements.....	62
IV.5.3.1 Traitement prophylactique.....	63
IV.5.3.2 Traitement probabiliste.....	64
IV.5.3.3 Traitement curatif.....	65
IV.5.4 Les traitements référentiels.....	66
IV.6 Les mesures préventives associées.....	71
V. CONCLUSION.....	78
RESUME.....	80
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	83

Liste des figures

Figure 1: Répartition des motifs d'hospitalisation des patients inclus.....	7
Figure 2 : Fréquence des facteurs de risque chez les patients inclus.....	8
Figure 3: Résultats des hémocultures (N=148).....	9
Figure 4 : Part des candidémies par rapport au total des hémocultures positives (N= 48).....	9
Figure 5 : Evolution des patients inclus.....	12
Figure 6: 134 715 souches de <i>Candida</i> entre 1997 et 2003.....	18
Figure 7: Dimorphisme de <i>Candida albicans</i>	23
Figure 8 : Physiopathologie des candidémies.....	28
Figure 9 : Identification des espèces de <i>candida</i> sur le milieu chromogénique. [Photos du laboratoire de parasitologie mycologie de l'HMIMV de Rabat].....	44
Figure 10: Différentes étapes de réalisation d'antifongigramme par méthode de disque [Photo du service de parasitologie, HMIMV].....	48
Figure 11: principales cibles cellulaires des antifongiques.....	59
Figure 12: Algorithme de prise en charge des patients en réanimation.....	63
Figure 13. Recommandations de la Conférence de consensus Française sur la prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte : traitement après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce.....	67
Figure 14. Recommandations de la conférence de consensus Française sur la prise en charge des candidoses invasives et aspergilloses invasives de l'adulte : traitement des candidémies après identification de l'espèce de <i>Candida</i>	67
Figure 15 : Arbre décisionnel : prise en charge d'une suspicion clinique de candidémie.....	77

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition des espèces isolées à partir des hémocultures.....	10
Tableau 2 : Résumé de la correspondance diamètre, catégorisation clinique et concentration minimum inhibitrice (CMI).....	11
Tableau 3 : Relation entre facteurs de risque et candidémie.....	13
Tableau 4 : Distribution des espèces de <i>Candida</i> dans les enquêtes épidémiologiques au cours des dernières décennies.....	17
Tableau 5 : Impact de candidémies au sein de divers population.....	21
Tableau 6 : Facteurs de risque des candidoses invasives.....	29
Tableau 7 . Critères de choix pour la prescription de l'amphotéricine B (AmB), l'amphotéricine B en formulation lipidique (AmBL), le fluconazole (Flu), le voriconazole (Vori), la caspofungine (Caspo), la micafungine (Mica), l'anidulafungine (Ani).....	58
Tableau 8 : Sensibilité présumée des <i>Candida</i> spp, aux antifongiques.....	60
Tableau 9 : Taux de sensibilité au voriconazole des différentes espèces de <i>Candida</i> provenant des hémocultures.....	61
Tableau 10 : Recommandation américaines concernant le traitement des candidémies après isolement et avant identification de la levure.....	68
Tableau 11 : Traitement des candidémies après identification de la levure en cause.....	69
Tableau 12 : Recommandations pour l'insertion et les soins appliqués aux cathéters.....	73

I. INTRODUCTION

La candidémie est une infection sévère à levures du genre *Candida* dont la mortalité et la morbidité associées sont élevées et dont l'incidence a connu une évolution qui se poursuit en particulier chez les patients hospitalisés dans les services de soins intensifs ^[1], en raison de nombreux facteurs de risques incluant les cathétérismes intraveineux, les antibiotiques à large spectre, et les traitements immunosuppresseurs. Cette incidence a augmenté de 5 fois dans les dix dernières années ^[2], et *Candida spp* qui est l'agent pathogène responsable représente respectivement, la septième et la quatrième cause de septicémie en Europe ^[3] et aux Etats-Unis ^[4].

En 1969, le potentiel invasif de *Candida sp.* a été documenté pour la 1^{ère} fois par Krause et al.^[5], mais ce n'est que pendant les deux dernières décennies que plusieurs études ont identifié *Candida sp* comme un agent pathogène important, pouvant menacer le pronostic vital des patients dans un état clinique critique.

Si la candidémie a longtemps été considérée comme une condition bénigne ou transitoire, elle est actuellement reconnue redoutable, compte tenu du taux élevé de morbidité et de mortalité attribuables à cette affection. Ainsi, toute candidémie doit faire l'objet d'une investigation immédiate et d'une décision thérapeutique ^[1].

La difficulté de cette infection invasive réside dans le retard du diagnostic vu que les signes cliniques sont peu spécifiques.

Candida albicans constitue l'agent le plus fréquemment en cause d'une candidémie, en revanche les espèces non *albicans* peuvent également en être responsables (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. lusitaniae*).

L'importance grandissante des infections causées par les *Candida non albicans* est mise sur le compte des agressions thérapeutiques et de la diminution secondaire des défenses de l'hôte, des mesures de support thérapeutique, ainsi que de la pression de sélection des agents antifongiques utilisés à des fins thérapeutiques ou prophylactiques ^[1].

Ce multiple choix des agents antifongiques est réalisé grâce à la palette des antifongiques disponibles et qui s'est considérablement élargie au cours des deux dernières décennies, grâce au développement de nouveaux agents moins toxiques et à l'apparition de nouvelles classes de médicaments.

La prévalence des candidémies varie selon la population considérée. Au Maroc, les données sur cette pathologie sont peu nombreuses, en dehors des travaux établis ces dernières années à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V et qui deviennent de plus en plus concrétisés sur ce sujet ^[6,7]. C'est dans la perspective de poursuivre la surveillance de l'épidémiologie de ces infections dans le temps afin d'adapter au mieux leur prise en charge que nous avons entrepris cette étude dans le service de réanimation médicale à l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V (HMIMV) de Rabat sur une période s'étalant de septembre 2010 à février 2012.

Les objectifs de cette étude sont donc :

- La détermination de l'incidence de ces candidémies dans le service de Réanimation Médicale de l'HMIMV
- L'étude des facteurs de risque de survenue
- L'étude du profil de sensibilité des souches isolées aux différents antifongiques.

II. MATERIELS ET METHODES

II.1 Type, lieu et période de l'étude

Notre étude est observationnelle prospective et descriptive, elle s'intègre dans une étude multicentrique, conduite du septembre 2010 à février 2012, et réalisée dans un cadre de collaboration entre le laboratoire de Parasitologie - Mycologie médicale et le service de Réanimation médicale.

II.2 Critères d'inclusion

On a inclus dans notre étude tout patient âgé de plus de 18 ans présentant l'un des symptômes suivants :

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

II.3 Méthodologie de l'étude

II.3.1 Schéma de prélèvement des hémocultures et conditions de transport

Durant la période de l'étude, en présence d'un des facteurs d'inclusion précités, des hémocultures à la recherche de *Candida* sont réalisées par voie veineuse périphérique (10 ml de sang) sur milieu fongique Bactec[®] MYCOSIS-IC /F, une fois par jour pendant trois jours successifs. Il suffit d'une seule hémoculture positive à *Candida* durant les trois jours suivant la fièvre résistante à l'antibiothérapie pour assurer le suivi du patient. Ce suivi se fait d'une manière bihebdomadaire jusqu'à négativation des hémocultures.

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

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

II.3.2 Définition du cas

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

II.3.3 Données recueillies

Les données cliniques, épidémiologiques et prophylactiques ont été collectées prospectivement pour l'ensemble des patients en temps réel, en utilisant une fiche d'observation standard. En cas d'un nouvel épisode de candidémie à distance de la précédente la notification se fait sur une nouvelle fiche d'exploitation. La saisie informatique des données a été réalisée au moyen du logiciel EXCEL MICROSOFT® 2007.

II.3.4 Démarche diagnostique adoptée

Culture : Une fois le prélèvement effectué et acheminé vers le laboratoire, le flacon d'hémoculture est incubé à 37°C dans l'automate Bactec® 9050 qui mesure les variations des émissions de CO₂ pour détecter rapidement la croissance de levures grâce à un capteur placé au fond de chaque flacon réagissant avec le CO₂ des micro-organismes et produisant une fluorescence mesurée de façon non invasive . Le délai minimal de détection est de 8h30 et maximal de 7 jours ; au delà de ce délai les résultats sont rendus négatifs. Un flacon est détecté positif si la production de CO₂ augmente de façon exponentielle au cours du temps et l'alarme est déclenchée par l'automate.

Identification : En cas de positivité de l'hémoculture, un examen à l'état frais entre lame et lamelle et une coloration de Gram ont été effectués. La mise en culture par repiquage est faite sur milieu sélectif chromogénique Candiselect 4®

incubé à 37°C pendant 48h. La lecture est faite après l'incubation et permet de différencier les quatre espèces de *Candida*. En cas de présence de *C.albicans* et *C.tropicalis*, le résultat est direct. La présence de *C.glabrata* est confirmée par un test rapide RTT Glabrata®, et celle de *C.krusei* par le Krusei-Color®. Pour les autres espèces, leur identification est réalisée par la galerie API 20C AUX®. En cas de présence de bactéries, le flacon d'hémoculture est envoyé vers le laboratoire de bactériologie et les résultats sont communiqués au médecin.

Antifongigramme : Il est réalisé par méthode de disque sur toutes les souches isolées, afin de déterminer la concentration minimale inhibitrice (CMI). Pour chaque souche isolée, les antifongiques suivants ont été testés : le fluconazole, le voriconazole, la 5-fluorocytosine et le kétoconazole. L'amphotéricine B et la caspofungine seront testées ultérieurement à cause de leur indisponibilité durant la période d'étude.

II.3.5 Analyse statistique

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

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

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

Les nombres des admissions et des patients-jours sont collectés pour calculer le taux d'attaque et le taux d'incidence.

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

En outre, pendant toute la période de surveillance, les données sur le nombre des bactériémies provoquées par différents micro-organismes y compris les bactéries et champignons sont collectées, afin d'estimer la proportion des candidémies comme agent étiologique de ces bactériémies.

Les données de l'ensemble des fiches d'exploitation sont saisies sur le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) version 18.0.

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

III. Résultats

III.1 Résultats descriptifs

Durant la période de l'étude, nous avons inclus 49 patients dont 11 femmes et 38 hommes, soit un sexe ratio H/F=3,45

Age : L'âge moyen des patients est de 50,2 ans [20-95 ans].

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

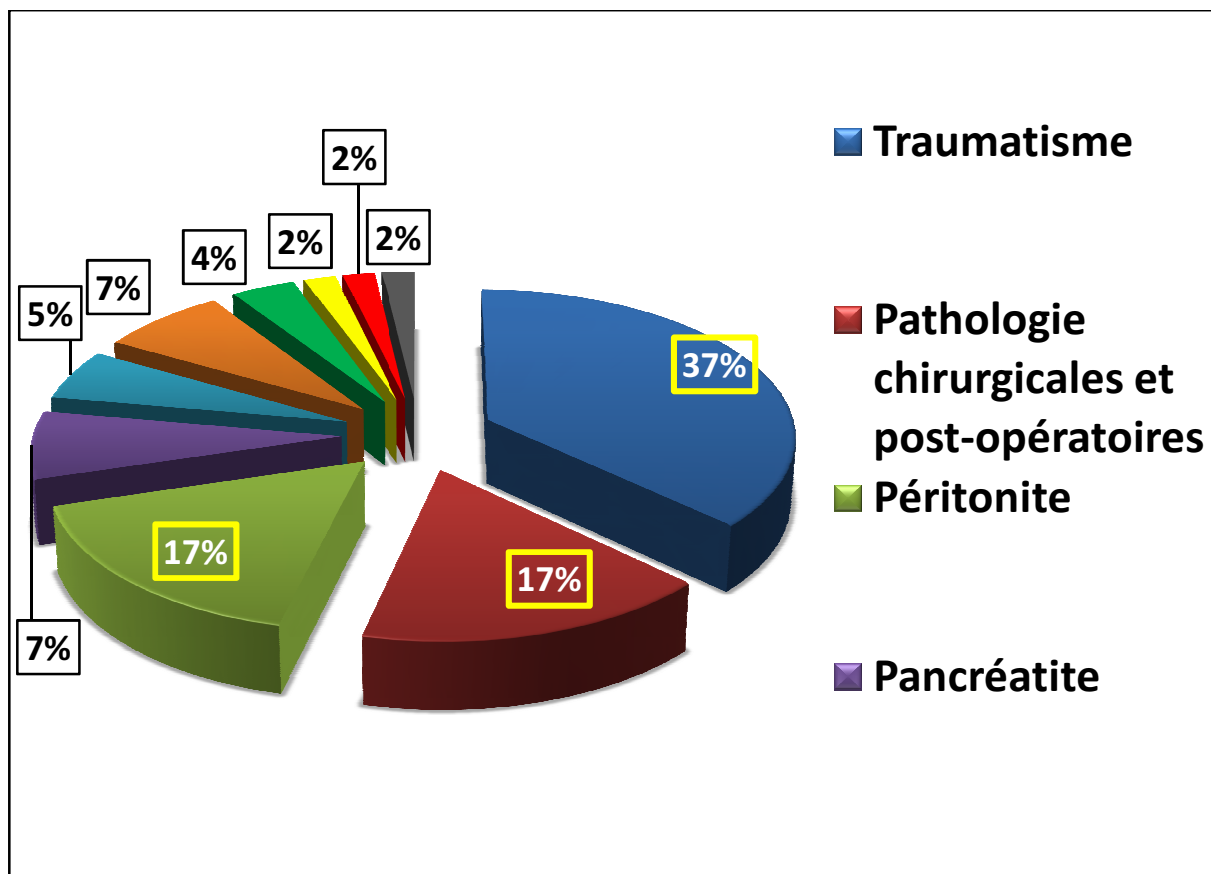


Figure 1: Répartition des motifs d'hospitalisation des patients inclus

Facteurs de risques : sur les 49 patients inclus, 48 sont sous antibiothérapie à large spectre (97 %), 39 ont une sonde urinaire (79%), 36 ont un cathéter veineux central (73%), 29 sont sous ventilation mécanique (59%), 16 ont un cathéter artériel (32%), 15 sont sous nutrition parentérale (30%), 8 ont une pancréatite (16%), 3 sont sous corticothérapie (6%).

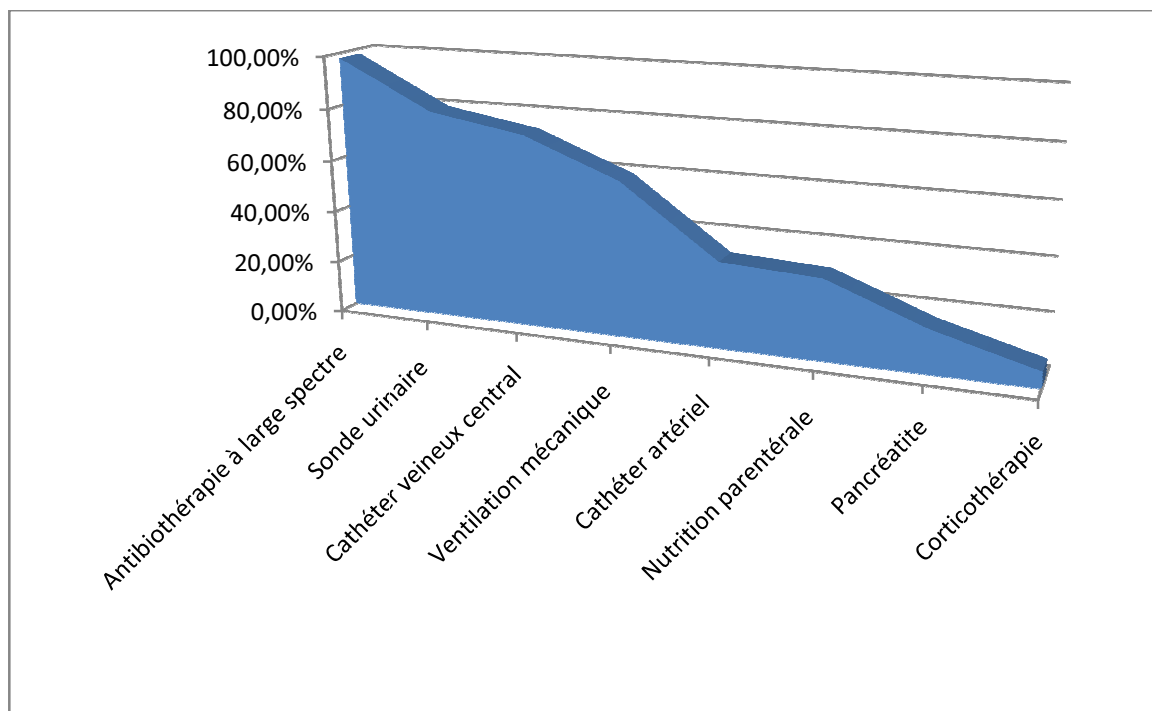


Figure 2 : Fréquence des facteurs de risque chez les patients inclus

Hémocultures : Sur nos 49 patients inclus, 148 hémocultures ont été collectées, dont 48 sont positives (32%). Parmi les hémocultures positives, 43 ont montré la présence de bactéries (29%), et 5 ont montré la présence de levures du genre *Candida* après repiquage sur milieu d'isolement (3%).

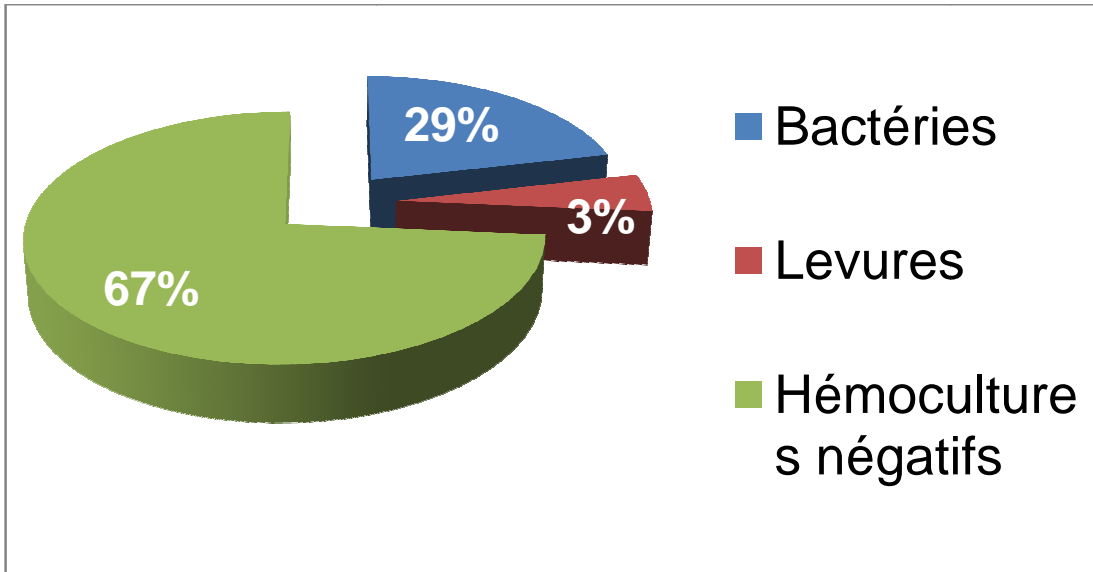


Figure 3: Résultats des hémocultures (N=148)

On a isolé des levures sur cinq hémocultures parmi les 48 positives. La part des candidémies comme agent étiologique des sepsis est de 11%.

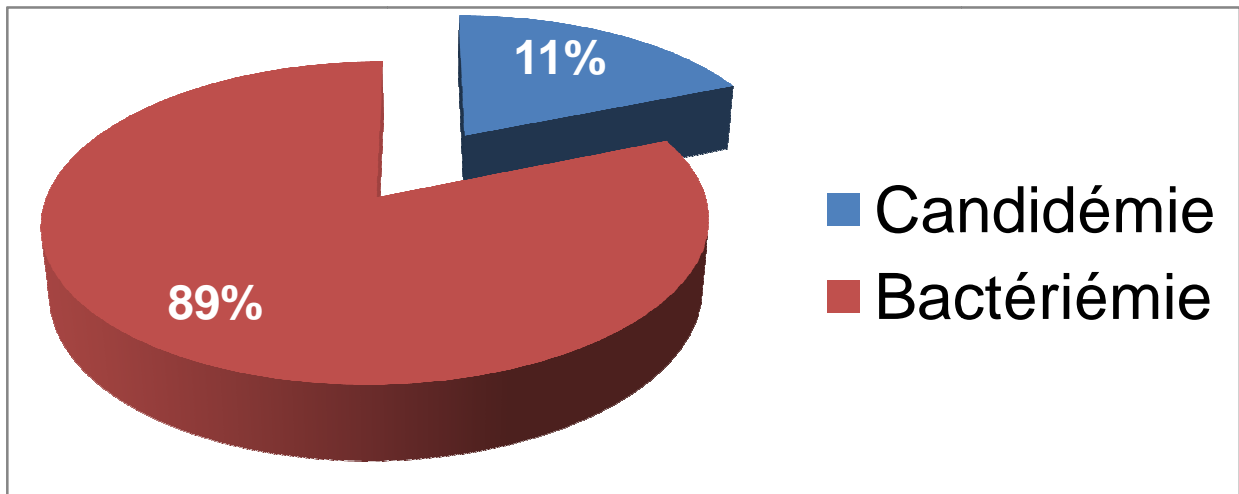


Figure 4 : Part des candidémies par rapport au total des hémocultures positives (N= 48).

Sur les 49 patients inclus dans notre étude, 4 patients ont eu une candidémie, le taux est de **8,1%**. Chez ces 4 patients, 6 souches de *Candida* ont été isolées.

Identification des souches de *Candida* impliquées dans les cas de candidémie : L'identification est faite par repiquage sur milieu sélectif chromogénique Candiselect 4®. Ainsi, deux patients ont eu une hémoculture positive à *Candida glabrata*, dont un a eu une 2^{ème} à *Candida glabrata* associé à *Candida albicans*, un patient a eu une hémoculture positive à *Candida glabrata* et une patiente a eu une hémoculture positive à *Candida albicans*. Soit au total, 6 isolats de *Candida* identifiés : quatre souches de *Candida glabrata*, et deux souches de *Candida albicans*.

Tableau 1 : Répartition des espèces isolées à partir des hémocultures

Espèces	Nombre	Pourcentage
<i>Candida albicans</i>	2	33,33
<i>Candida glabrata</i>	4	66,66
Total	6	100%

Antifongogramme : L'étude de la sensibilité aux antifongiques a été faite pour les souches isolées. Les diamètres des zones d'inhibition sont exprimés en millimètre, la correspondance diamètre concentration minimum inhibitrice (CMI) et catégorisation clinique sont résumées dans le tableau suivant :

Tableau 2: Résumé de la correspondance diamètre, catégorisation clinique et concentration minimum inhibitrice (CMI)

Antifongique	Diamètre de la zone d'inhibition (mm)			Concentration minimum inhibitrice (µg/mL)		
	R	SDD	S	R	SDD	S
Fluconazole	<= 14	15-18	>=19	>=64	16-32	<= 8
Voriconazole	<=12	14-16	>=17	>=4	2	<=1
Kétoconazole	10	10-20	20	>=6,4	1,56-6,4	<= 1,56
5-Fluorocytosin	10		>10		-	

S :Sensible ; **SDD** :Sensible Dose Dépendant ; **R** : Résistant

▪ **Résultats de sensibilité des différentes espèces**

Les souches de *Candida albicans* isolées chez nos patients sont toutes sensibles aux différents antifongiques testés. Toutes les souches de *Candida glabrata* sont sensibles aux différents antifongiques testés à l'exception d'une souche résistante au voriconazole.

Incidence cumulée ou taux d'attaque : Sur une période de 18 mois de septembre 2010 à février 2012, 671 patients ont été hospitalisés au service de réanimation médicale de l'HMIMV, quatre patients ont présenté une candidémie. **Le taux d'attaque est alors de 0,59%, soit 5,9 épisodes de candidémie par 1000 admissions.**

Densité d'incidence : La durée de temps d'exposition au risque a été calculée en cumulant la durée de séjour des 671 patients hospitalisés durant la période de l'étude. Le risque a été défini comme étant l'hospitalisation dans le service de réanimation médicale. Le nombre total de patient jours est de 3005 patient-jours de septembre 2010 à février 2012. La durée moyenne de séjour des patients est

de 4,48 jours par patient. La durée moyenne de séjour des patients atteints de candidémie est de 13 jours. Ceci donne une **densité d'incidence = 1,33 pour 1000 patients-jours.**

Evolution des patients : Sur les 49 patients inclus dans notre étude, 43 patients (87,7%) ont survécu et 6 patients sont décédés (12,2%). Un patient sur les quatre patients ayant présenté une candidémie est décédé.

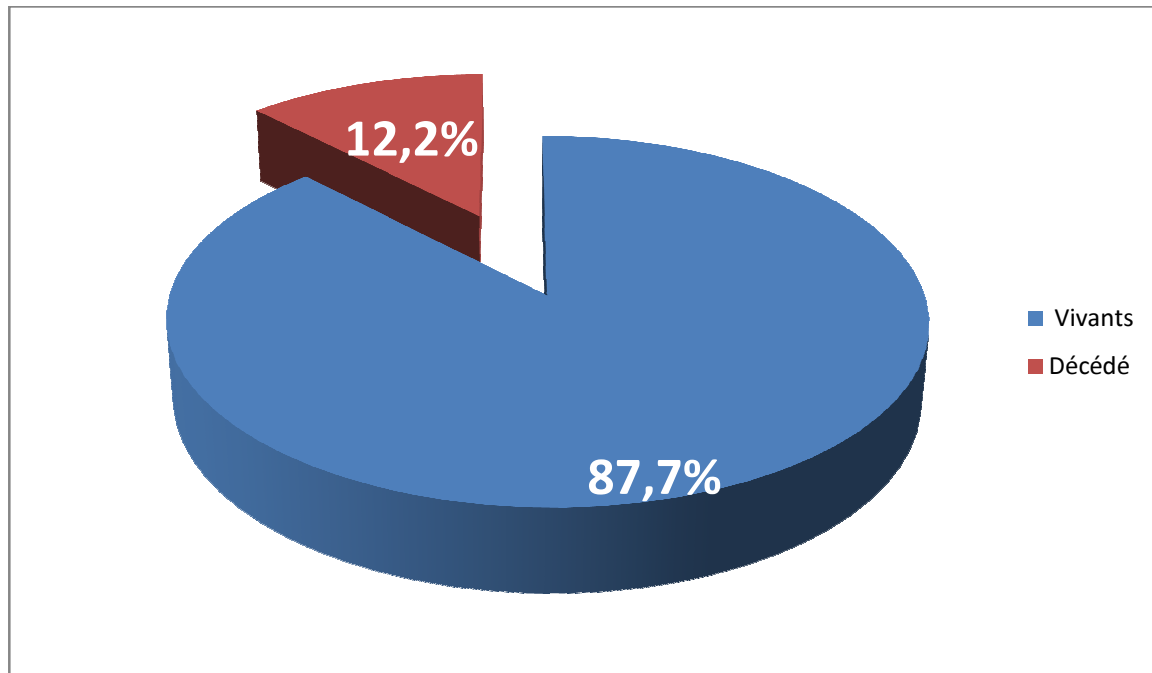


Figure 5 : Evolution des patients inclus

III.2 Résultats analytiques

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

Hypothèse 0 : les cas de candidémies sont indépendants par rapport aux facteurs de risque de survenue des candidémies. Si $p < 0,05$ alors l'hypothèse 0 est rejetée.

Sur le plan statistique, la probabilité de la survenue d'une candidémie indépendamment des facteurs de risque est de moins de 5% .Des résultats significatifs ont été observés facteurs de risque : Antibiothérapie à large spectre ($p=0,003 < 0,05$), sondes urinaires ($p=0,001 < 0,05$), cathéter veineux central ($p=0,001 < 0,05$), pancréatite ($p=0,014 < 0,05$), et la ventilation mécanique et $p=0,033 < 0,05$.

Tableau 3 : Relation entre facteurs de risque et candidémie

Facteurs de risque majeurs	Patients (N)	p
Antibiothérapie à large spectre	48	0,003
Nutrition parentérale	15	NS
Pancréatite	8	0,014
Corticothérapie	3	NS
Facteurs de risque mineurs	Patients (N)	p
Sondes urinaires	39	0,001
Cathéter veineux central	36	0,001
Ventilation mécanique	29	0,033
Cathéter artériel	16	NS

IV. DISCUSSION

IV.1 Epidémiologie des candidémies :

La compréhension de l'épidémiologie des infections sévères dues à des levures du genre *Candida* nécessite la connaissance des termes retrouvés dans la littérature et constituant une source de confusion tels que les candidoses systémiques, disséminées ou invasives.

- Une candidose « invasive » correspond à la présence d'une levure dans un site stérile ;
- Une candidose « systémique » est une infection fongique touchant un ou plusieurs sites stériles;
- Une candidose « disséminée » se réfère à une condition dans laquelle une levure du genre *Candida* a été identifiée par des moyens directs (cultures) ou indirects dans plusieurs tissus stériles non contigus et impliquant une dissémination hématogène.
- Une « candidémie » est définie par la présence d'au moins une hémoculture positive contenant *Candida spp.* Une candidémie qui se développe après 48h d'hospitalisation est considéré nosocomiale.

La candidémie est la forme clinique la plus fréquemment rencontrée des candidoses invasives^[8,9] ; c'est une affection redoutable à cause de son taux de mortalité qui est élevé (30 à 40%), mais aussi à cause de son extension, de la durée et du coût d'hospitalisation^[10].

Elle a fait l'objet de plusieurs études épidémiologique aux Etats-Unis et en Europe par rapport au reste du monde. Elle survient chez 0,05% des patients hospitalisés, mais touche près de 1% de ceux séjournant en réanimation^[11]. Dans le cas de notre étude elle est survenue chez 0,6% des patients séjournant en réanimation médicale de l'HMIMV.

IV.1.1 Incidence des candidémies dans la réanimation :

L'incidence des infections fongiques invasives et des candidémies indique une augmentation avec un niveau de variabilité locale. Des études américaines décrivent une hausse de plus de 50% de l'incidence des candidémies entre 2000 et 2005 ^[12]. Lors d'une revue de l'évolution des tendances de candidémies, Eggiman *et al.* ont observé une augmentation globale du pourcentage des candidémies entre le début et la fin de la période étudiée ^[13].

L'incidence des candidémies montre des inégalités géographiques très marquées, elle est estimée durant la période 1992-2005 qu'elle varie en Europe de 1,9 (Finlande) à 11 (Danemark) pour 100000 personnes /an et en Amérique du Nord de 2,8 à 24 /100000 personnes /an en fonction des régions ^[14], ceci montre que l'incidence en Amérique est plus élevée qu'en Europe.

Cette incidence semble plus élevée en réanimation que dans les autres services hospitaliers, elle est estimée dix fois plus élevée en réanimation par rapport aux autres unités : 3 à 15 épisodes par 10 000 journées-patients ou de 2 à 10 cas par 1000 admissions ont été rapportées en réanimation, avec des taux plus élevés chez les patients chirurgicaux ^[13,15]. Les résultats de notre étude rejoignent ces résultats avec un taux d'incidence de 5,9 épisodes de candidémies pour 1000 admissions et de 1,33 pour 1000 journées-patients.

Dans notre étude, au niveau de service de Réanimation médicale de l'HMIMV, 11% des hémocultures positives étaient des hémocultures positives à *Candida*, les 89% restants étaient représentées par des bactéries. Ces résultats rejoignent ceux d'une étude multicentrique plus récente qui retrouve des chiffres inférieures (10%) à ceux de la littérature (15%) ^[25]. En 2006 une étude observationnelle multicentrique européenne portant sur 198 unités de soins intensifs dans 24 pays a retrouvé la présence de levures dans 17% avec 13% de

candidémie ^[17], ce qui rejoint les résultats de notre étude. Cependant une étude multicentrique européenne publiée en 1995 a montré que *Candida sp.* était responsable de 17 % des infections et / ou colonisation en réanimation ^[16].

Une autre étude établie en France a montré que l'incidence la plus élevée serait observée dans les réanimations des brûlés (38,2 candidémies par 1000 admissions) suivies des unités d'hématologie (8,5), des réanimations chirurgicales (7,3) et des réanimations médicales (5,3) ^[18]. La même observation a été rapportée dans notre hôpital avec une incidence de 13,6 candidémie par admissions dans le service de réanimation chirurgicale ^[6], contre 5,9 candidémies par admissions dans le service de réanimation médicale.

IV.1.2 Distribution géographique

Une large variation géographique de la proportion des différentes espèces de *Candida* a été rapportée (**Tableau IV**). Dans le monde, *C. albicans* est l'espèce la plus fréquemment isolée en clinique ^[3]. En Amérique du Nord et Amérique du Sud, les espèces de *Candida* non *albicans* comptent pour plus de la moitié des isolats des infections sanguines, *C. glabrata* est retrouvée en 2^{ème} position en Europe et aux Etats-Unis ^[4], tandis que dans les régions comme le Brésil, l'Amérique Latine et l'Espagne, *C. parapsilosis* occupe cette 2^{ème} place ^[14,19-20].

Tableau 4 : Distribution des espèces de *Candida* dans les enquêtes épidémiologiques au cours des dernières décennies ^[21].

Auteurs	Période d'observation	étude	Pays	Nombre de souche	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida Krusei</i>	Autres <i>Candida</i>
Pfaller et al	2008-2009	SENTRY	Mondial	2085	48%	11%	17%	18%	2%	4%
			Europe	750	55%	7%	14%	16%	3%	4%
			Amérique du nord	936	43%	11%	17%	24%	2%	4%
			Amérique latine	348	44%	17%	26%	5%	1%	5%
			Asie	51	57%	12%	14%	14%	2%	2%
Marra et al	2007-2010	SCOPE	Brésil	137	34%	15%	24%	10%	2%	17%
Arendrup et al	2004-2007		Danemark	2901	57%	5%	4%	21%	4%	9%
Horn et al	2004-2008	PATH	Amérique du Nord	2019	46%	8%	16%	26%	3%	1%
Leroy et al	2005-2006	AmarCand	France	305	57%	5%	8%	17%	5%	8%
Talarmin et al	2004		L'ouest du France	193	55%	5%	13%	19%	4%	4%
Bougnoux et al	2001-2002		France	57	54%	9%	14%	17%	4%	2%
Marchetti et al	1991-2000	FUNGINOS	Suisse	1137	64%	9%	1%	15%	2%	9%
Sandven et al	1991-2003		Norvège	1393	70%	7%	6%	13%	1%	3%
Pfaller et al	1997-2005	ARTEMIS	Mondial	55229	71%	5%	5%	10%	2%	7%
Tortorano et al	1997-1999	ECMIM	Europe	2089	52%	7%	13%	13%	2%	13%

Dans notre étude, seulement 4 patients inclus ont présenté la candidémie.

Parmi ces quatre cas, trois avaient une candidémie à *C.glabrata*, un avait une candidémie à *C.albicans*, mais ce nombre d'isolats reste trop faible pour calculer une fréquence d'espèce.

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

IV.1.3 Emergence des *Candida non albicans*

Jusqu'à une période récente, *Candida albicans* était de loin l'espèce la plus fréquente, une émergence de *Candida non albicans* a été rapportée depuis une dizaine d'années principalement par les auteurs Anglo-Saxons [22]; Des données fournies par le réseau de surveillance ARTEMIS incluant 39 pays soit 127 centres dont 74 en Europe montrent qu'il y'a une diminution du pourcentage des *Candida albicans* de 73,3 à 62,3% en parallèle d'une augmentation du taux des *Candida non albicans* (*C.glabrata*, *C.tropicalis*, *C.parapsilosis*, et *C.krusei*) de 26,7 à 37,7% (**Figure 6**) ; Ceci dit que même si le pourcentage des *Candida albicans* diminue au fil des années, il reste encore plus élevé par rapport aux pourcentage des *Candida non albicans* [23,25]. Le National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) a observé la même évolution pour le candidémies en réanimation [24].

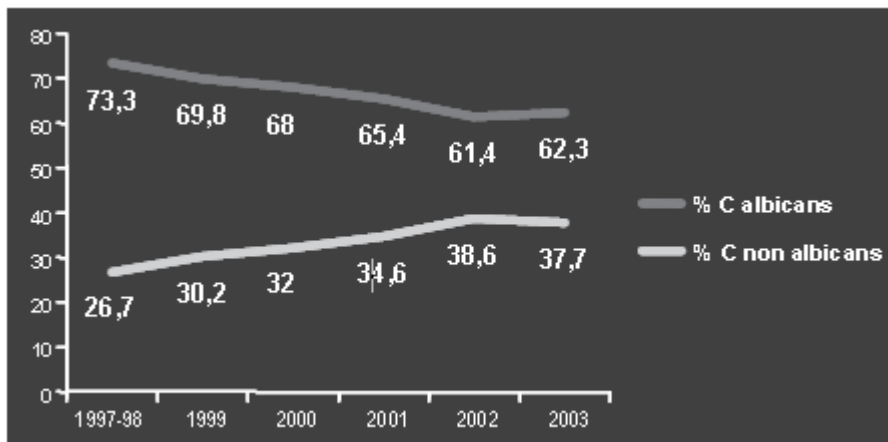


Figure 6: 134 715 souches de *Candida* entre 1997 et 2003 [25]

En réanimation, un *Candida albicans* est généralement retrouvé dans plus de la moitié des cas, mais cela diffère géographiquement [26], il reste généralement sensible à tous les antifongiques majeurs, mais une résistance aux azolés (< 3 %)

a été sporadiquement signalée [27,28]. La sensibilité de *Candida glabrata* s'est révélée variable ces dix dernières années, il est de plus en plus résistant au fluconazole et est capable de développer des résistances aux autres azolés. Les résistances au fluconazole de *Candida albicans*, *Candida tropicalis* ou *Candida parapsilosis*, varient de 0 à 5% et *Candida krusei* est intrinsèquement résistant [29]. La 5-fluorocytosine est active sur la plupart des espèces de *Candida* mais 30% de souches de *Candida tropicalis* et *Candida krusei* sont résistantes. Les antifongiques récents (voriconazole et caspofungine) sont actifs pratiquement contre toutes les souches de *Candida*, y compris celles résistantes au fluconazole. En ce qui concerne l'amphotéricine B, la majorité des *Candida spp.* isolés reste sensible, seules certaines souches de *Candida lusitaniae* et *Candida guilliermondii* sont connues résistantes [30,31]. L'importance grandissante des infections causées par les levures non albicans est mise sur le compte des agressions thérapeutiques et de la diminution des défenses de l'hôte, des mesures de support thérapeutiques, ainsi que de la pression de la sélection des agents antifongiques utilisés à des fins thérapeutiques ou prophylactiques. Une étude comparant des candidémies de réanimation à *C.albicans* (n=79) et à *C.non albicans* (n=67) a trouvé comme facteurs de risque de candidémie à *C.non albicans* en analyse multivariée, une exposition antérieure au fluconazole, la durée du cathétérisme veineux central et le nombre d'antibiotiques antérieurs [32] ; Cette étude a été contrariée par une autre étude analysant 189 candidémies en réanimation (56% de *C.albicans*) dont le fluconazole n'a pas eu de rôle [33].

IV.1.4 Impact des candidémies :

Compte tenu d'une mortalité brute comprise entre 40 % et 60 %, les candidémies figurent parmi les complications infectieuses nosocomiales les plus sévères [1]. La mortalité attribuable, définie comme la proportion de décès

directement liée à l'épisode infectieux suscite certaines controverses. Dans la littérature elle se situe entre 20 % et 40 % ^[1, 11] (**Tableau 5**). Dans notre étude, le taux de mortalité des patients inclus est de 12,2 % et parmi les patients ayant développé la candidémie, le taux de mortalité est de 25 %, cette dernière étant attribuable à la candidémie. Ces chiffres rejoignent les taux trouvés dans la littérature. Dans une revue systématique des études cas-témoins, Falagas et al. concluent que, malgré une certaine hétérogénéité, il existe bien une surmortalité liée à la candidémie et que la durée de séjour et le coût hospitaliers sont significativement augmentés pour les survivants ^[34]. Bien que cette mortalité ne semble pas avoir évolué au cours des deux dernières décennies du XX^e siècle ^[35,36], l'analyse des résultats des études les plus récentes montre que l'utilisation des échinocandines permettrait de réduire ce taux de mortalité en dessous de 30 % ^[37-40].

Tableau 5 : Impact de candidémies au sein de divers population ^[1]

Auteurs	Période d'observation	Type d'hôpital, pays	Nombre de cas	Mortalité brut	Mortalité attribuable
Viudes et al . Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002	1995-1997	Universitaire, Espagne	145	44%	30%
Blot et al. Am J Med 2002	1992-2000	Universitaire, Belgique	73	48%	43%
Puzniak et al .Infect Control Hosp Epidemiol 2004	2000	Universitaire, Etats-Unis	87	38%	34%
Ellis et al.Med Mycol 2003	1995-2001	Universitaire, Emirats arabes unis	60	50%	30%
Kung et al. J Microbiol Immunol Infect 2007	1995-2005	Universitaire, Taiwan	56	55%	32%
Ait Daoud F. Thèse en Pharmacie 2012	2010-2012	Universitaire, Maroc	49	12,2%	25%

Le taux de mortalité trouvé dans notre étude qu'est de 25% ne représente pas un taux réel de mortalité au niveau de notre service, car le nombre d'isolats trouvé est faible, en réanimation la candidémie est associée à une morbidité beaucoup plus significative, qui se traduit par un long séjour à l'hôpital s'étendant entre une et plusieurs semaines ^[18,15]. Une mortalité de 53,4% en non-réanimation contre 85,9% chez les patients en réanimation ont été rapportées par une étude SCOPE brésilienne ^[41]. Dans l'étude de PATH, le taux de mortalité le plus élevé a été rapporté avec une infection à *C. krusei* (52,9%) et le plus bas avec les infections à *C. parapsilosis* (23,7%), alors que les taux intermédiaires ont été signalés pour *C. albicans* (35,6%), *C. glabrata* (38,1%), et *C. tropicalis*

(41,1%)^[42]. Des différences similaires ont été trouvées dans l'ECMM et les enquêtes françaises^[15,43].

IV.2 Physiopathologie des candidémies :

IV.2.1 Caractéristiques du genre *Candida* :

Les levures du genre *Candida* sont des micro-organismes ubiquitaires, on les retrouve comme agents commensaux de la peau, des tractus digestif et urinaire. Le genre *Candida* comporte plus de 200 espèces, Il regroupe des levures non pigmentées, non capsulées, à bourgeonnement multilatéral, productrices (par ex. *C.albicans*) ou non (par ex. *C.glabrata*) de filaments.

Candida albicans est de loin la plus fréquente, et les autres espèces les plus représentées sont regroupées sous le terme de *Candida non-albicans* : *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C.tropicalis*, *C. kefyr* et *C. krusei*.

Généralement, elles ne causent pas d'infections (seules 10% sont connues pour être responsables d'infections chez l'Homme^[13]). Par contre, dans certaines conditions bien particulières, elles vont être amenées à modifier leur mode de vie, devenant ainsi néfastes pour l'organisme. Chaque levure pathogène possède ses propres facteurs de virulence, certains étant communs avec d'autres espèces, d'autres étant différents^[44].

IV.2.2 Facteurs associés à la virulence de *Candida albicans* :

Plusieurs facteurs contribuant à la virulence des différentes espèces de levures vont être requis et vont varier selon le type, le lieu et le stade d'infection ainsi que la nature de la réponse immunitaire de l'hôte. Chez *Candida albicans*, les facteurs de virulence les plus étudiés sont le changement de morphologie, l'expression de facteurs d'adhésion, le changement de phénotype ainsi que la production d'enzymes hydrolytiques extracellulaires.

Le dimorphisme : Le dimorphisme de *C. albicans*, reposant sur la capacité du passage de la forme levure (forme saprophyte) à la forme filament (forme parasite pathogène) rapidement, semble nécessaire à la pathogénicité de ce champignon. En effet, cette transition levure-mycélium est stimulée à 37°C par le sérum à pH neutre et grâce à ceci il se soustrait aux mécanismes de défense liés à l'immunité cellulaire (**figure 7**). Cette particularité qui est utilisée pour l'identification de l'espèce *C.albicans* par le test de blastèse (test de filamentation) est un facteur essentiel de virulence.

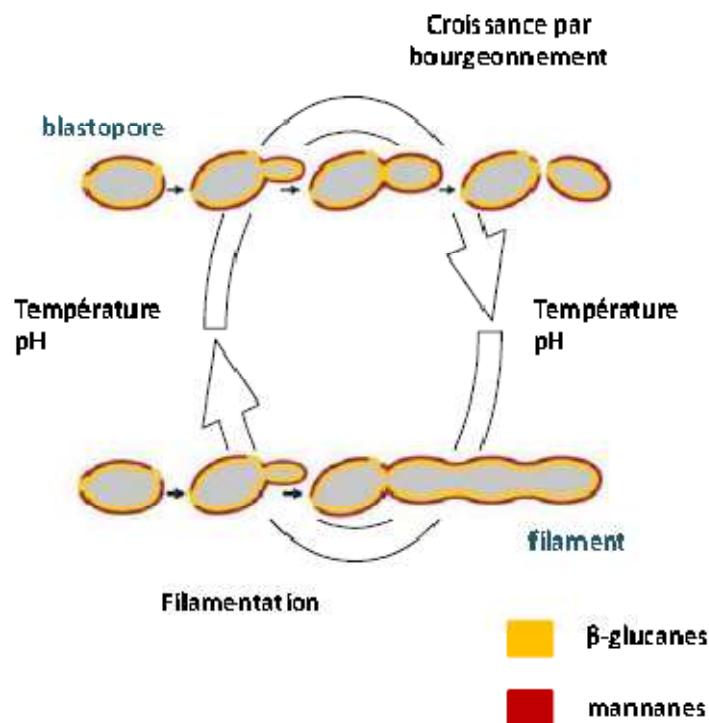


Figure 7: Dimorphisme de *Candida albicans* ^[45]

De plus, des travaux montrent que l'expression de gènes de *C.albicans* favorise ou non le commensalisme ou au contraire la colonisation. Ainsi, l'expression du gène *EFH1* régule le niveau de colonisation de *C.albicans*, en favorisant le commensalisme.

La capacité de *C.albicans* à contrôler l'expression de ces régulateurs négatifs de colonisation dans la forme levure et dans la forme filament augmente la complexité des interactions entre l'hôte et le pathogène commensal ^[46].

« **Switching** » ou **Phénotype alternatif** : Le switching est une seconde forme de transformation cellulaire de *C.albicans*, qui aboutit à une grande variabilité du phénotype exprimé. Il implique la régulation coordonnée de nombreux gènes et concerne des caractères très différents comme l'aspect morphologique des colonies, la taille de la cellule fongique, la structure antigénique de la paroi, la sécrétion de protéases aspartiques, l'adhérence, la virulence des modèles animaux et la sensibilité aux antifongiques. Ce mécanisme permet une sélection rapide du phénotype le mieux adapté au site de l'infection et à la réponse de l'hôte ^[47,48].

Adhérence : L'une des premières et importantes étapes lors de l'infection et la colonisation par *C. albicans* est son adhérence aux cellules et tissus de l'hôte. En effet, certaines adhésines de surface jouent un rôle majeur dans cette étape, ce sont essentiellement des mannoprotéines et des carbohydrates. Les gènes de la famille ALS (Agglutin-like sequence) de *C.albicans* codent pour des glycoprotéines de surface impliquées dans le processus d'adhérence aux surfaces. La variabilité génétique et de régulation de ces gènes détermine plusieurs profils d'adhérence des protéines ALS et donc des souches de *C.albicans* ^[49]. Ces gènes sont plus exprimés lors de la formation du biofilm.

Sécrétion d'enzymes hydrolytiques : La sécrétion d'enzymes hydrolytiques par *Candida* dont *C.albicans* semble contribuer à l'invasion des tissus de l'hôte notamment par la sécrétion de facteurs entraînant la digestion ou de profonds dommages des membranes cellulaires et en dégradant des molécules de surfaces. Plusieurs enzymes y sont impliqués on trouve essentiellement les aspartyl protéinase, et d'autres enzymes sont sécrétés comme les phospholipases (PLs) et les lipases.

Les aspartyl protéinases :

L'implication de protéases dans le processus d'adhérence a été particulièrement étudiée chez *C. albicans*, notamment les aspartyl protéinases ou SAPs (Secreted Aspartic Protease). la fonction encore mal connue est définie dans deux hypothèses : la 1^{ère} est que les Saps pourraient agir en tant que ligand pour les protéines de surface des cellules de l'hôte, et ce mécanisme ne ferait pas intervenir leur activité enzymatique ; la 2^{ème} est que l'activité enzymatique des Saps pourrait servir à altérer les structures cibles de la cellule de l'hôte et entraîner ainsi un changement de conformation des protéines de surface qui permettrait une meilleure adhérence de la levure ^[50]. Par ailleurs, les Saps interviennent aussi dans la phase d'invasion tissulaire. Ces enzymes sont capables de dégrader de différentes protéines humaines présentes au niveau des sites infectés tels que l'albumine, la kératine, le collagène, la mucine, et les IgA sécrétoires. Elles sont aussi impliquées dans les mécanismes de filamentation et de switching ^[51,52]. Enfin, les Saps interviennent après la phagocytose en altérant les propriétés fongicides des macrophages par une action sur les enzymes clés du métabolisme oxydatif.

Les phospholipases et lipases :

Ce sont des enzymes ayant la capacité d'hydrolyser une ou plusieurs liaisons ester des glycérophospholipides. Les phospholipases facilitent la pénétration de *C.albicans* en altérant la membrane cellulaire (formation de pores dans la membrane) ; par contre le rôle de la lipase dont la virulence est mal connue.

Formation du biofilm : Les biofilms sont définis comme une communauté microbiologique attachée à une surface, entre eux, encastrés dans une matrice de matériel exopolymérique. Les biofilms matures affichent une structure tridimensionnelle complexe avec une hétérogénéité spatiale. Ils ont pour but une optimisation des influx de nutriments, de l'élimination des déchets et l'établissement d'une niche microbiologique. Ils sont impliqués significativement dans les infections nosocomiales humaines. Les dispositifs médicaux tels que les prothèses, les implants, les tubes endo-trachéaux, les pacemakers, et les cathéters, ont tous été identifiés comme pouvant être le support de colonisation et de biofilm par *Candida* ^[53]. Dans une expérience in vitro il a été montré que *C. albicans* est l'espèce fongique la plus souvent associée à la formation de biofilm ^[54]. L'élaboration de biofilm sur ces dispositifs entraîne une augmentation de la résistance aux antifongiques. Il est un réservoir continu d'infection, capable de résister aux défenses immunitaires de l'hôte ^[55].

Une étude rétrospective a été menée sur 292 candidémies pour évaluer si la formation par *Candida* de biofilm était un facteur pronostique, en effet quand le *Candida* fabriquait un biofilm, la mortalité était entre 1,5 et 3 fois supérieure à celle liée à un *Candida* ne produisant pas de biofilm (pour les mêmes espèces de *Candida*) ^[56].

IV.2.3 Pathogénie des infections à *Candida* :

Les levures du genre *Candida* appartiennent à la flore commensale du tractus digestif et génital ; un portage permanent ou transitoire est documenté chez 40 à 50% des individus ^[13].

Les étapes conduisant à l'infection passent par une phase de colonisation ^[57], celle-ci est la conséquence de la modification écologique de la microflore résidente entraînant la multiplication des *Candida spp.* Une fois colonisées et après une exposition répétée ou continue à plusieurs facteurs de risque qui favorisent dès lors la survenue de micro-invasions^[58], les muqueuses alors lésées autorisent une translocation. Ceci se traduit par une candidémie ou une septicémie qui conduit à la dissémination survient (à l'occasion d'une baisse transitoire de l'immunité), par voie hématogène, des levures à travers l'organisme jusqu'à atteindre des organes nobles. Dans l'immense majorité des cas, la souche colonisante devient la souche infectante ^[57]. **(Figure 8)**

Les levures pénètrent également par voie exogène soit à partir de cathéters ou des contaminations des liquides de perfusion ou de nutrition parentérale, soit à partir des mains de personnel. Des cultures de surveillance effectuées pendant 18 mois auprès du personnel de 13 unités de réanimation révèlent l'apparition d'une colonisation des selles par des levures du genre *Candida* chez 312 des 910 adultes (34%) et chez 286 des 957 enfants (30%) au cours de leur séjour en réanimation. Parallèlement, des espèces de *Candida* ont été mises en évidence sur respectivement 33% (de 18 à 58%) des cultures des mains du personnel soignant des unités admettant des adultes et sur 29% (de 8 à 62%) des unités pédiatriques^[59], cette transmission du soignant au malade a été démontrée dans des études de biologie moléculaire caractérisant les souches présentes sur les mains des soignants et celles retrouvées dans les hémocultures ^[60].

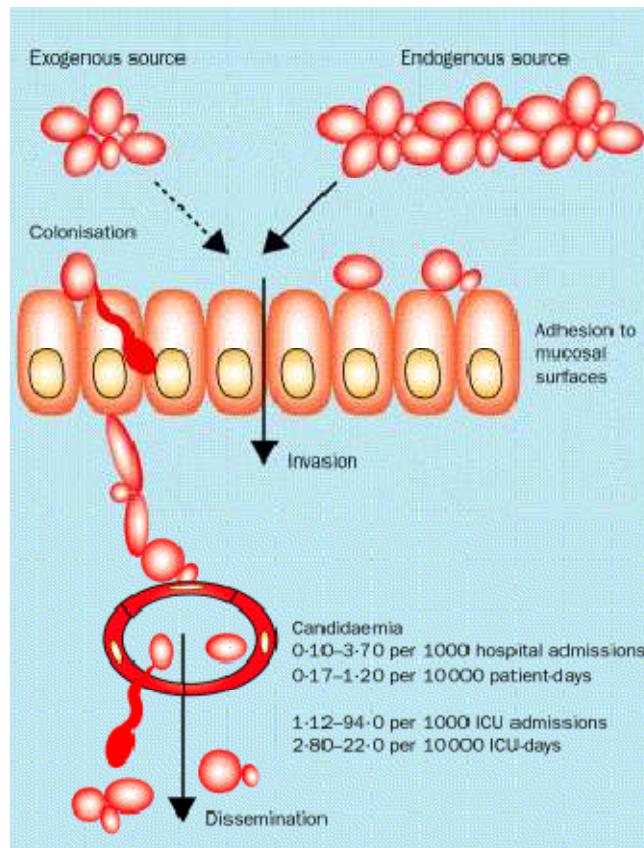


Figure 8 : Physiopathologie des candidémies [13]

IV.3 Facteurs de risque des candidémies :

Certains facteurs prédisposants au développement d'une infection le sont également pour l'acquisition d'une candidose sévère .Parmi ces facteurs généraux, certains sont toutefois plus spécifiques et méritent une attention particulière. Les données de la littérature sur le sujet sont très abondantes et de nombreux facteurs de risque ont été étudiés. Ils sont classés en facteurs majeurs et mineurs (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Facteurs de risque des candidoses invasives [61]

Facteurs de risque majeurs	Facteurs de risque mineurs
Colonisation de plusieurs sites	Ages extrêmes
Antibiothérapie à large spectre	Insuffisance rénale
Brûlures étendues (>50%)	Multiples accès intra vasculaires
Perforation digestive	Séjour prolongé en réanimation (>7j)
Chirurgie abdominale majeure	Altération sévères du transit
Chirurgie de l'appareil urinaire	Diabète
Traumatisme majeur (Injury Severity Score ISS > 20)	Sonde vésicale
	Intervention chirurgicale récente en particulier digestive et urologique
Candidurie >10 ⁵ UFC/ml	
Nutrition parentérale	
Score APACHE II >20	
Neutropénie	
Hémodialyse	

IV.3.1 Facteurs de risque majeur

Colonisation fongique : La colonisation par des levures du genre *Candida* est un facteur de risque d'infection sévère et de candidémies. Une dissémination progressive à partir de la cavité abdominale avant la survenue d'une candidémie avait été identifiée dès le début des années 1980, et il avait été observé que plus la charge colonisante était importante, plus le risque était élevé [62]. Martino et al ont relevé que la probabilité de la candidémie passe de 5 % si un seul site est colonisé à 22% si plusieurs sites le sont [63]. Cette dynamique de colonisation est plus finement appréciée par la détermination d'un index de colonisation. Ce dernier est significativement plus élevé chez les patients qui développent une candidose hématogène (en moyenne 0,70), comparé aux patients qui demeurent colonisés sans développer d'infection (en moyenne 0,47) [64]. La sensibilité de

cet index, aujourd'hui utilisé par de nombreux réanimateurs, est de 100% et sa valeur prédictive positive est de 66%.

Il est intéressant de noter que les patients de réanimation médicale sont souvent colonisés dès l'apparition des candidémies par rapport à ceux qui sont en réanimation chirurgicale. Dans une étude rétrospective portant sur 51 épisodes de candidémies en réanimations, Charles et al. ont rapporté un index de colonisation plus élevé chez les patients de la réanimation médicale (0,74) que chez les patients de la réanimation chirurgicale (0,45) ^[65].

Une étude ultérieure montre la dynamique de la colonisation évaluée prospectivement par la détermination hebdomadaire de l'index chez 92 patients non neutropéniques admis en réanimation médicale pour une durée de plus de sept jours ^[66]. L'index a augmenté significativement de 0,1 au cours du séjour et le seuil de 0,5 a été atteint chez 36 patients. Dans ce collectif, un traitement antifongique a été administré chez 14 des 36 patients (61,1%) avec un index supérieur ou égal à 0,5 comparés à 7 des 56 autres patients (12,5%). Une hémopathie maligne, la durée d'exposition à des antibiotiques à large spectre, la présence d'une colonisation fongique à l'admission et celle d'une candidurie, constituaient les facteurs prédictifs d'une élévation de l'index de colonisation. Au contraire, la durée de l'exposition aux antifongiques était significativement associée à une diminution de sa valeur ^[1].

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

Antibiothérapie : Une exposition préalable ou concomitante aux antibiotiques est un facteur de risque important (aussi bien chez les patients neutropéniques

que chez ceux qui le sont pas ^[65,66]). Ce risque est plus élevé que le spectre antimicrobien est large et la durée de l'exposition est prolongée.

La prolifération anormale des levures est principalement due à une antibiothérapie à large spectre qui perturbe l'écologie de la flore digestive normale, plusieurs études ont montré que l'impact de certaines céphalosporines est plus marquant que celui des autres classes d'antibiotiques ^[67].

Dans notre étude, l'antibiothérapie à large spectre représente le premier facteur de risque, avec 48 patients exposés sur les 49 inclus, soit un taux de près de 97,9%.

Le test exact de Fisher a montré un lien statistique entre la présence de candidémie et ce facteur de risque ($p=0.003 < p=0.05$).

Ce résultat rejoint ceux de la littérature, qui montre que toute antibiothérapie est potentiellement associée à une augmentation du risque d'infection fongique ^[64].

Dans une étude menée par Wey et al. le nombre d'antibiotiques utilisés constituait un facteur de risque important de candidémie ^[68]. C'est également le cas dans une série de Fraser et al. qui ont rapporté que 94% des patients ayant présenté une candidémie, avaient été préalablement exposés à une antibiothérapie et que plus de quatre agents différents avaient été administrés chez 61% d'entre eux ^[69].

Nutrition parentérale : La nutrition parentérale est fréquente chez les patients hospitalisés en réanimation. C'est un facteur de risque majeur exposant le patient au développement d'une candidose invasive. Une étude récente a été menée par Gürcüoğlu et al. ^[70] chez 457 patients adultes de plus de 18 ans ayant développé une candidémie. L'étude de facteur de risque a été menée sur 256 patients pour qui les informations complètes du rapport médical étaient

disponibles. La nutrition parentérale totale (TPN) a été un facteur de risque indépendant de candidémie chez tous les patients étudiés et ceci était similaire à d'autres études qui ont été menées dans le même objectif, ce qui les a conduits à proposer d'en tenir compte dans l'évaluation des patients présentant une suspicion clinique de candidémie.

Sur les 49 patients inclus dans notre étude, 15 ont reçu une nutrition parentérale soit près de 30,6% des patients inclus, les quatre patients qui ayant développé la candidémie étaient sous nutrition parentérale. Le test de Fisher n'a pas montré un lien statistique entre la nutrition parentérale et le développement de la candidémie chez les patients inclus.

Neutropénie : Les neutrophiles jouent un rôle essentiel dans les mécanismes de défense contre les levures du genre *Candida*, et la neutropénie représente un facteur de risque majeur de survenue d'une candidose invasive. Une neutropénie est définie par un nombre de neutrophile anormalement faible (< 500/ mm³ pendant plus de 7 jours). Aucun de nos 49 patients n'est neutropénique, de ce fait ce facteur n'a pas été pris en compte bien qu'il s'agit d'un facteur de risque majeur.

Score APACHE II > 20 : L'index de colonisation seul n'est pas suffisant pour classer les patients à risque de développer une candidose systémique. Plusieurs scores de gravité intégrant les facteurs de risque et la colonisation expriment la sévérité de la pathologie durant les 24 heures d'admission en réanimation. L'objectif de ses scores de gravité étant de stratifier les patients en groupes de gravité homogène pour comparer des procédures et/ou des résultats et de tenter d'obtenir un pronostic individuel.

Parmi les scores utilisés en réanimation on a le score APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), le *Candida* score et le Mac Cabe. Le score APACHE II est un système de classification de la sévérité de la maladie, calculé à partir des mesures physiologiques de routine du patient à savoir la température corporelle, la pression artérielle, le rythme cardiaque, etc., Ces mesures sont prises durant les premières 24h après admission, avec les informations sur l'état de santé antérieur ainsi que certaines informations obtenues à l'admission comme l'âge. Des scores plus élevés correspondent à une maladie plus sévère avec un risque élevé de décès. Un score APACHE II > 20 est parmi les facteurs de risque majeurs de candidémie ^[61]. Ce score qui était prévu sur nos fiches de renseignement n'a pas été utilisé car il n'a pas été renseigné pour la majorité des patients inclus.

Candidurie : Les urines sont parmi les sites fréquemment colonisés en milieu hospitalier et la candidurie pose encore des problèmes d'interprétation. En effet, La découverte de levures dans les urines peut être le témoin d'une contamination, d'une simple colonisation ou du premier signe d'une infection invasive.

Chez les patients hospitalisés dans les services de réanimation, la constatation d'une candidurie est commune, elle peut signifier une infection ascendante qui se complique parfois de candidémie ou une atteinte rénale qui s'est faite par voie hématogène. Ces situations imposent la mise en œuvre d'un traitement antifongique général, ce qui n'est pas le cas pour les candiduries asymptomatiques, cas de figure le plus fréquemment rencontré ^[57].

Si pour certains, la simple présence de levures dans les urocultures ou à l'examen direct définit la candidurie, pour d'autres la quantification est

nécessaire et constitue un critère de définition : une candidurie supérieure ou égale à 10^3 UFC/ml est suffisante pour certaines équipes, et supérieure ou égale à 10^4 UFC/ml pour d'autres [71]. D'autres auteurs accordent une valeur d'au moins 10^5 UFC/ml avec des signes d'infection urinaire [72].

Pancréatite : La pancréatite aigue est une pathologie peu fréquente mais qui conduit invariablement et très précocement, en raison de l'importance des douleurs à une hospitalisation. La pancréatite aigue représente ainsi 7% des motifs d'hospitalisation des patients inclus.

L'incidence annuelle de la pancréatite aigue (PA) est de 10 à 50 pour 100000 habitants. Dans 80% des cas, la pathologie est bénigne ; une simple prise en charge permet d'améliorer rapidement le pronostic. Lorsque les paramètres vitaux évoluent défavorablement, une forme grave de la maladie doit être soupçonnée car elle évolue vers une nécrose-infection de pronostic redoutable, créditée d'une mortalité moyenne de 40%.

Un patient sur deux porteurs de pancréatite aigue nécrotique s'infecte et l'incidence de l'infection est croissante au cours de l'évolution. Le risque d'une infection de la nécrose débute au-delà de la première semaine. Les 3 cas de candidémies diagnostiqués chez les patients inclus dans notre étude avaient une pancréatite. Ils ont probablement eu une infection de la nécrose vu que leur durée de séjour était de 13 jours.

Dans 90% des cas, l'infection est polymicrobienne [73]; une revue de la littérature conduite sur 1100 cas de nécrose pancréatique a montré que les germes les plus souvent isolés sont : *E.coli*, *Klebsiella spp*, *Enterococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp*, et *Enterobacter spp*. Les études les plus récentes montrent que les levures du genre *Candida* deviennent de plus

en plus importantes représentant 29% des germes isolés, *Candida albicans* est l'espèce principalement retrouvée [74-75].

Dans notre étude la pancréatite représente le 7^{ème} facteur de risque avec 8 patients inclus sur les 49 soit un taux de 16,3%. Ce résultat conforte celui de la littérature qui révèle un nombre croissant de publications concernant l'incidence des pancréatites aiguës et la pathogénicité des levures. Le test de Fisher a montré un lien statistique entre la pancréatite aiguë et la présence de candidémie ($p=0,014 < p=0,05$).

Le risque de survenue d'infections candidosiques induites par une antibiothérapie large au cours des pancréatites aiguës est à souligner car l'utilisation d'antibiotiques favorise le développement de l'infection à *Candida* et conduit à la modification du spectre bactérien de la nécrose infectée avec aussi une augmentation de l'incidence d'infections à gram positif.

Corticothérapie : La corticothérapie abaisse le système immunitaire du patient, le rendant vulnérable aux infections. Dans notre étude, c'est le dernier facteur de risque de nos patients avec 3 patients sous corticothérapie sur les 49 inclus, soit un taux de 6,1%. Aucun des patients ayant développé la candidémie n'était sous corticothérapie. Le test de Fisher n'a pas montré un lien statistique entre la corticothérapie et la survenue de la candidémie.

IV.3.2 Facteurs de risque mineurs

Séjour prolongé en réanimation : La durée de séjour moyen de nos patients, inclus est de 13 jours. Les données épidémiologiques indiquent qu'une proportion croissante de patients se colonise au cours du séjour en réanimation,

et que celle-ci peut atteindre de 50 à 70% après un séjour de 7j, alors que seuls 1 à 5% développeront une infection invasive [76].

Ceci dit que la durée de séjour ne peut être à elle seule un facteur de risque de survenue de candidémie car elle est associée au développement de toute infection nosocomiale, néanmoins elle augmente le risque d'infection fongique et de candidémie quand elle est associée à d'autres facteurs de risque, notamment l'antibiothérapie, et les multiples dispositifs invasifs (sonde urinaire, cathéter veineux, ventilation artificielle) qui sont quasi systématiques chez les patients des services de réanimation médicale.

Accès vasculaire : Les accès vasculaires sont souvent indispensables à la surveillance hémodynamique et au maintien des fonctions vitales des patients en réanimation ; Ils représentent l'origine d'une proportion importante des candidémies. Entre 60 à 80 % des épisodes de candidémies sont secondaires à des infections d'accès vasculaires [77]. Dans notre étude, la présence de cathéter veineux central a été le 3^{ème} facteur de risque, avec 36 patients porteurs de ce dispositif sur 49 soit 73,4%. Ce taux est presque identique à celui trouvé dans une étude prospective d'un an conduite à l'ouest de la France avec un taux de 72,6% des patients porteurs d'un cathéter veineux central au moment de la candidémie, dans cette étude quatre-vingt-dix de ces cathéters ont été ôtés (66,7%), dont 77 ont été mis en culture ; la culture était positive dans 58,4% des cas [78]. Le test de Fisher a permis de calculer la probabilité de liaison entre la présence de cathéters veineux centraux et la survenue de candidémie ($p=0,001 < p=0,05$).

La présence de cathéters artériels occupe la cinquième place parmi nos facteurs de risque avec 32,6% des patients porteurs de ce dispositif invasif. Le test exact

de Fisher n'a pas montré de lien statistique entre la présence de cathéters artériels et la présence de candidémie.

Les accès vasculaires constituent une surface propice à la prolifération des levures particulièrement *C.parapsilosis* et *C. albicans* pouvant ainsi former un biofilm et échapper à la réponse immune et aux antifongiques. Une étude rétrospective a observé une tendance à une plus grande fréquence de présence de cathéters et de matériel étranger dans les candidémies à *C. parapsilosis* comparées à celles dues à *C. albicans* (respectivement 92,6 versus 79,6% et 51,9 versus 34,7%) [79]. Etant donné que *C. parapsilosis* est un saprophyte cutané, le risque d'introduire la levure dans le sang à la pose du cathéter est augmenté par rapport aux autres espèces de *Candida*. Ces cathéters servent souvent de vecteur pour l'alimentation parentérale, qui constitue en elle-même un milieu de culture favorable à *Candida* [80]. La ventilation mécanique est aussi parmi les facteurs de risque liés aux dispositifs invasifs. La grande majorité des patients en réanimation sont sous ventilation mécanique. Sur 49 de nos patients inclus, 29 ont présenté ce facteur de risque soit près de 59,1% (4ème facteur de risque de notre étude). Le test exact de Fisher a montré un lien statistique entre la ventilation mécanique et la présence de la candidémie chez nos patients ($p=0,033 < p=0,05$).

Ages extrêmes : L'incidence globale des candidoses invasives est également influencée par l'âge. Dans la population générale elle varie de 0,4 épisodes pour 10000 admissions chez les sujets âgés de 20 à 44 ans, et à 0,1 épisodes chez les sujets âgés de 45 à 64 ans ; elle est à 2,6 épisodes au delà de 65 ans, et à 7,5 épisodes pour les nouveaux nés [59, 81, 82].

La population de notre étude est constituée de patients dont l'âge moyen est de 50 ans avec une incidence de 5,9 épisodes de candidémie pour 1000 admissions. L'incidence rapportée par notre étude est très supérieure à celle rencontrée dans la population de cette tranche d'âge. Ceci peut être dû au risque élevé rencontré dans le service dont provient notre population d'étude (réanimation), puisque dans la littérature l'incidence de candidémie dans cette population est supérieure à celle de la population générale.

Sonde urinaire : Les sondes urinaires sont également parmi les facteurs de risque mineurs de candidémie. La présence de sonde urinaire est le deuxième facteur de risque de candidémie dans notre étude, tandis qu'il constituait le troisième facteur de risque dans l'étude prospective à l'ouest de France avec un taux de 45,2 % des patients porteurs d'une sonde au moment de l'épisode de candidémie ^[78]. Sur nos 49 patients inclus, 39 patients étaient porteurs de sonde urinaire soit un taux de 79,6%. Le test exact de Fisher a montré un lien statistique entre la présence de candidémie et ce facteur de risque ($p=0,001 < p=0,05$).

IV.4 Outils de diagnostic et intérêt respectif :

Le diagnostic de candidémie reste difficile et souvent tardif en réanimation. Les manifestations cliniques sont peu spécifiques, les hémocultures ne sont positives qu'à une phase tardive de la maladie, et les prélèvements histologiques nécessitent des gestes invasives.

IV.4.1 Méthodes de diagnostic biologique des candidémies :

IV.4.1.1 Hémoculture fongique :

C'est l'examen de choix pour le diagnostic de candidémie.

Prélèvement : Le prélèvement du sang doit être fait avant tout traitement antifongique, d'une façon stérile, il se fait essentiellement au niveau veineux car les autres modes de prélèvement notamment le recueil de sang par cathéter augmentent de façon significative la fréquence de contaminations. On réalise en général trois prélèvements pendant trois jours successifs et de préférence au moment du pic thermique ou des frissons qui sont des signes d'une décharge de bactériémie ^[92].

Culture : Après de longues années d'emploi de méthodes manuelles, avec lecture visuelle, et de milieux non standardisés, le développement de milieux dont la composition est définie et qui sont supplémentés afin d'assurer la croissance de bactéries et de levures difficiles a été suivi de la mise au point d'automates d'hémocultures. Ces appareils eux mêmes ont bénéficié d'améliorations rapides, passant d'une semi-automatisation à une automatisation complète, on distingue les automates :

- Bactec séries 9000 (Becton –Dickinson) : comprenant les gammes 9240,9120, 9050
- BacT/ALERT (BioMérieux) : comprenant les gammes Classiques et 3D.

De nombreuses études ont évalué ces automates en utilisant différents milieux : Bac T/Alert Fan Aerobic, Plus Aerobic /F, Mycosis IC/F. Le milieu Mycosis IC/F qui est un milieu spécifique pour les champignons est plus efficace que les deux milieux précédents, il contient une substance lysant les leucocytes (saponine) qui permet de libérer les levures intracellulaires ^[93], c'est ainsi qu'il augmente légèrement le seuil et le temps de détection.

Bactec 9050, Mycosis IC/F est d'ailleurs l'automate utilisé au niveau du laboratoire de Parasitologie-Mycologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V.

Le sang prélevé estensemencé directement sur ce milieu de culture. Pour une utilisation optimale, un volume de remplissage correct de 8 à 10 ml doit être respecté. Uniquement 50% des candidémies entraînent une positivité des hémocultures, mais une seule hémoculture positive suffit au diagnostic de candidémie ^[94]. Le problème majeur de cette infection reste la faible sensibilité des hémocultures. Cette sensibilité est d'autant plus mauvaise chez les enfants que les volumes de sang prélevés sont faibles, or, il est admis que plus le volume de sang prélevé est grand, plus la sensibilité des hémocultures sera importante ^[95] ; En plus de ce problème de sensibilité s'ajoute la lenteur de la positivité des hémocultures (généralement plusieurs jours) ; Cependant il a été montré que la positivité persistante des hémocultures était liée à un risque de dissémination plus élevé ^[96,97].

IV.4.1.2 Prélèvements de la sphère digestive et des sites périphériques :

En 1994, Pittet et al ^[64]. ont montré, dans une étude prospective, qu'un lien existe entre la colonisation et l'infection à *Candida sp*. Ils ont établi un index de colonisation dont ils ont démontré la valeur prédictive vis-à-vis du risque d'infection à *Candida sp*. L'objectif de l'index de Pittet et de sa surveillance longitudinale est l'identification et le traitement précoce des patients à haut risque pour éviter la dissémination de l'infection et tenter d'améliorer un pronostic sévère ^[98].

Effectivement, la prise en compte des facteurs de risque et de l'index de colonisation chez les patients séjournant en réanimation constitue l'élément clé d'une véritable démarche diagnostique permettant la mise en route du traitement empirique précoce en attendant les résultats de l'hémoculture.

L'index de colonisation tel qu'il est défini par Pittet est le rapport entre le nombre de sites positifs et le nombre total de sites prélevés. Cet index nécessite des prélèvements réguliers d'au moins cinq sites par patient et cela deux fois par semaine. Les prélèvements à pratiquer sont :

- Ecouvillonnage anal ou prélèvement de selles
- Ecouvillonnage endobuccal
- Aspiration des sécrétions trachéales
- Prélèvement des liquides de drainage (estomac, cavité péritonéale, voies biliaires...)
- Prélèvement des urines.

La mise en culture répétée de ces sites superficiels permet d'évaluer le degré de colonisation d'un patient ; Ainsi un index de colonisation supérieur ou égal à 0,5 permet d'identifier les patients susceptibles de développer une candidose invasive ^[64].

IV.4.1.3 Autres prélèvements :

D'autres prélèvements peuvent être nécessaires à la demande diagnostique : des prélèvements aux portes d'entrées possibles (cathéters, sondes, valves...) ; des prélèvements de divers liquides biologiques (liquide céphalorachidien, liquide broncho-alvéolaire...) ; des fragments de biopsies (cutanée, hépatique, pulmonaire...) qui sont réalisés selon des arguments cliniques et radiologiques.

IV.4.1.4 Examen Direct :

L'intérêt de l'examen direct en est sa rapidité. En cas de résultat positif, l'interprétation doit tenir compte du site de prélèvement (site normalement stérile ou non), des facteurs de risque présents chez le patient et de la clinique associée. Il consiste à la recherche des levures bourgeonnantes associées ou non à des

pseudofilaments, il est pratiqué directement après humidification de l'écouvillon avec l'eau physiologique stérile, une goutte est déposée entre lame et lamelle pour l'observation au microscope optique. Pour l'examen direct des hémocultures, un frottis est réalisé puis coloré au Giemsa, les levures apparaissent colorées en bleu violet.

IV.4.1.5 Culture :

La culture a pour avantage un ensemencement possible de tous les types de localisation de prélèvements. Il 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 48h^[99]. L'examen macroscopique des cultures montre des colonies blanches, humides de surface lisse et brillante. Les associations sont difficilement détectables.

IV.4.1.6 Techniques d'identifications :

Dès l'apparition des Unités Formant Colonies (UFC) sur le milieu de culture, l'identification se fait essentiellement par des tests morphologiques dont le test de filamentation et les milieux chromogéniques.

Identification de *Candida albicans* :

Test de filamentation : il consiste à réaliser une suspension de levures dans du sérum de cheval et l'incuber à 37°C pendant 3h. La détection des tubes germinatifs ne présentant aucune constriction au niveau de la base, affirme la présence de *C. albicans*. La spécificité et la sensibilité de ce test sont respectivement de 100% et de 86,3%. Son principal inconvénient est l'impossibilité de détection des éventuelles associations dans deux tiers des cas

[100]. *C.dublinsiensis* est également capable de produire des tubes germinatifs, raison pour laquelle il a été longtemps confondu avec *C.albicans*

Test de chlamydosporulation : il consiste à ensemercer les levures en anaérobie sur des milieux pauvres : riz–agar–tween (RAT), pomme de terre–carotte–bile (PCB). L'incubation se fait à 25 °C pendant 48 heures. La présence de chlamydo-spores terminales qui sont des spores globuleuses, à paroi épaisse, mesurant environ 10 à 15 µm, est caractéristique de l'espèce *C. albicans* [100].

Identification des autres espèces :

Milieux chromogènes : Ces milieux, auxquels sont ajoutés des substances chromogènes, confèrent aux colonies qui s'y développent une coloration particulière, variable en fonction de l'espèce. Cette coloration est dans la plupart des cas fondée sur la mise en évidence d'une activité de type hexosaminidase (N-acétyl-β-D-galactosaminidase). La multiplication des bactéries est également inhibée sur ces milieux. Ils permettent l'isolement des levures et la détection des associations.

De nombreux milieux chromogéniques sont disponibles dans le commerce, les plus utilisés sont : (Candida ID[®] 2, bioMérieux), (CHROMagar[®] Candida, Becton-Dickinson) et (Candiselect 4[®], BioRad) .

- **Candida ID** (BioMérieux) : les colonies de *C. albicans* se colorent en bleu alors que celles de *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* et de *C. lusitaniae* se colorent en rose.
- **CHROMagar Candida** (Becton-Dickinson) : Les colonies de *C. albicans* sont vertes celles de *C. tropicalis* sont en bleu métallique et les colonies de *C. krusei* sont d'un rose pâle.

- Sur le **Candiselect 4** (*bioRad*) qu'est le milieu chromogénique utilisé au sein du laboratoire de Parasitologie Mycologie de l'HMIMV, les colonies de *Candida albicans* sont de couleur violette, celle de *Candida tropicalis* sont turquoises, très intense, bombées, à contours réguliers avec un morphotype lisse (S); celles de *Candida krusei* sont turquoises, d'aspect sec, à contours irréguliers avec un morphotype rugueux (R), et celles de *Candida glabrata* sont turquoises, brillantes, plates à contours réguliers avec un morphotype lisse(S).

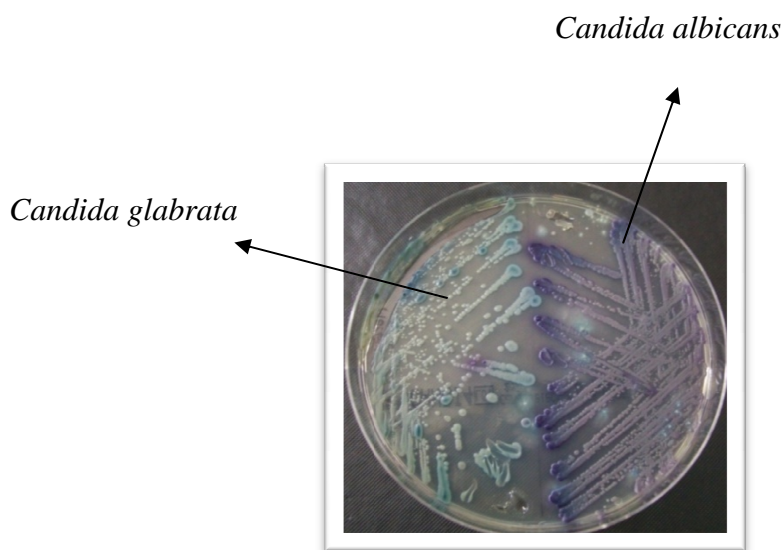


Figure 9 : Identification des espèces de *candida* sur le milieu chromogénique. [Photos du laboratoire de parasitologie mycologie de l'HMIMV de Rabat]

Ces milieux ont plusieurs avantages : Ils sont faciles à lire, l'exécution est plus rapide pour l'identification de la levure, ils permettent une culture, un isolement et une identification sur le même support. Ils permettent aussi une identification directe de *Candida albicans* et une identification présomptive des autres espèces (*C.tropicalis*, *C.krusei* et *C.glabrata*), c'est pourquoi une identification formelle pour ces espèces non albicans par des tests complémentaires s'avère nécessaire.

Tests complémentaires : Ces tests complémentaires sont des tests d'identification rapide se basant sur le principe d'agglutination comme pour Krusei-Color[®] permettant d'identifier *C.krusei* ou sur la recherche d'activités enzymatiques spécifiques comme le kit Glabrata RTT Fumouze[®] pour l'identification de *Candida glabrata*. Ces 2 tests sont utilisés au sein du laboratoire de Parasitologie Mycologie de l'HMIMV

Krusei color (Fumouze ®) : C'est un test de coagglutination, permettant une identification rapide en 5 min de *C. krusei* directement à partir de colonies. Le réactif utilisé est constitué de particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal permettant de détecter spécifiquement un antigène de surface de *C. krusei*. Une réaction positive se traduit par l'apparition d'agglutinats rouges visible à l'œil nu. Une étude réalisée sur 884 isolats de levures montre que ce test a une sensibilité de 100% et une spécificité de 98,8% [100].

Glabrata RTT (Fumouze ®) : Le « Rapid Trehalose Test » (RTT) est un test d'identification rapide en 20 min de *C. glabrata*. Il repose sur la détection de la tréhalase, enzyme produite par *C. glabrata* hydrolysant le tréhalose en glucose. Après incubation de la colonie à tester dans une cupule contenant du trehalose, on révèle la production du glucose par une solution contenant un mélange de glucose oxydase, de peroxydase et de substrat chromogène. En présence de glucose, le chromogène alors oxydé devient brun-orangé.

Néanmoins d'autres espèces de *Candida* possède une tréhalase mais hydrolysent également le maltose, contrairement à *C. glabrata*, d'où la nécessité d'un témoin maltose, aussi la présence d'un témoin en absence d'ose est nécessaire car les milieux d'isolement contiennent du glucose. Ce dernier peut être présent dans le repiquage de colonies à partir de ce milieu ce qui pourrait conduire à une réaction faussement positive.

Il est caractérisé par une très bonne sensibilité comprise entre 95,8 et 98,4% et une excellente spécificité variant de 98,9 à 100% ^[100].

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

IV.4.1.7 Antifongigramme :

Il permet de détecter in vitro l'existence d'une éventuelle résistance aux antifongiques et la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI). Cependant, il est difficile d'établir de bonnes corrélations entre une valeur de CMI in vitro et la réponse clinique au traitement. Actuellement il existe différentes techniques ^[101] :

Le choix d'une technique doit prendre en compte le type de souches fongiques à tester (souches d'infections ou de colonisation), la nature des antifongiques à tester (**Tableau 3**) et la vérification du degré de corrélation avec les méthodes de référence ^[102].

Les techniques de référence qui s'appuient sur la méthode de microdilution en milieu liquide :

Une technique développée par le **CLSI** (Clinical and Laboratory Standards Institute, anciennement NCCLS, National Committee for Clinical Laboratory Standards) et une autre développée par l'**EUCAST** (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), toutes les deux sont des méthodes de détermination des CMI standardisées avec une bonne reproductibilité. La CMI est la plus faible concentration d'antifongique inhibant la pousse du pathogène, et est exprimée en mg/l.

Ces techniques de référence sont relativement fastidieuses, donc peu applicables à une activité de routine. Les laboratoires utilisent donc des tests commerciaux de réalisation beaucoup plus simple.

L'incorporation de l'antifongique au milieu de culture : Fungitest[®] (BioRad, Marnes la Coquette, France), ATB[®] fungus (bioMErieux, Marcy l'Etoile, France) et Candifast[®] (International Microbio, Signes, France).

La diffusion de l'antifongique en milieu gélosé, sous forme de comprimés Neo-Sensitab[®] (Eurobio) ou de bandelette 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 [97]. La CMI d'une souche donnée est déterminée par le point d'intersection de l'ellipse d'inhibition avec une bandelette imprégnée d'un gradient exponentiel d'antifongique et sur laquelle il y a une échelle pour la lecture qui rend l'interprétation immédiate. La lecture est faite à 100% d'inhibition pour l'amphotéricine B, et à 80% pour les triazolés et les echinocandines.

Les **disques Eurobio** : C'est la méthode établie pour notre étude, cette technique est comparable à l'antibiogramme bactérien, des disques ou des comprimés chargés avec une concentration connue d'antifongique à tester sont déposés sur un milieu de culture gélosé,ensemencé par écouvillonnage par une suspension contenant la souche de levures préalablement préparée. L'antifongique diffuse dans la gélose créant une zone d'inhibition de croissance du germe autour du disque. En fonction du diamètre de cette zone d'inhibition, les souches peuvent être classées en sensibles, résistantes ou intermédiaires.

Préparation de la suspension



Ecouvillon plongé dans la suspension



Dépôt des disques d'antifongiques sur les boîtes



Ensemencement de la totalité de la boîte par l'écouvillon



Lecture après 24h d'incubation



Figure 10: Différentes étapes de réalisation d'antifongigramme par méthode de disque [Photo du service de parasitologie, HMIMV]

En pratique, les antifongigrammes ne sont pas effectués sur la totalité des souches isolées, mais uniquement sur celles provenant des prélèvements profonds, des sites supposés stériles, des candidémies ou sur demande expresse du clinicien, en fonction du contexte clinique du patient.

IV.4.2 Diagnostic immunologique :

IV.4.2.1 détection des Anticorps :

La recherche d'anticorps spécifiques se heurte à une difficulté d'interprétation. En effet, il est difficile de distinguer entre colonisation et infection du fait que tous les individus sains possèdent des anticorps sériques anti-*Candida* parfois en quantité importante. Ces anticorps résultent soit du portage saprophytique de *Candida*, soit des séquelles sérologiques de candidoses anciennes. Par ailleurs, la sérologie est souvent faiblement négative chez les patients neutropéniques. Cela donne toute la valeur à l'étude de la cinétique des anticorps.

Une séroconversion ou une ascension significative, entre deux ou plusieurs prélèvements du taux d'anticorps quelle que soit la méthode utilisée, a une valeur diagnostique beaucoup plus importante qu'un titre isolé.

Plusieurs méthodes sérologiques ont été décrites pour le diagnostic de candidoses invasives. Chacune d'entre elles réalise un compromis plus ou moins réussi entre sensibilité, spécificité, rapidité et coût. On peut les classer en deux types^[99] :

- **Les méthodes utilisant des antigènes totaux figurés ou solubles , riches en mannanes** : Les méthodes d'Immunofluorescence indirecte (IFI), d'ELISA (enzyme linked immunosorbant assay), d'hémagglutination passive, et d'électrosynérèse proposent un seuil quantitatif discriminant au-delà duquel la

candidose est probable .Elles sont généralement simples et peu onéreuses fournissant un élément de surveillance des patients à risque.

La méthode Platelia qui est une ELISA utilisant le mannane comme antigène, est la plus appropriée. Elle est caractérisée par une sensibilité variant de 50 à 53% et une spécificité allant de 80 à 94% ^[103].

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

- **Les méthodes en cours d'évaluation** : Récemment, des études ont été faites sur la recherche des anticorps dirigés contre des fragments natifs de la paroi cellulaire (Ac anti-CW) et des anticorps dirigés contre la 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 ^[104].

Les sérologies ne sont plus utilisées car la détection des anticorps est hautement dépendante du statut immunitaire du patient et d'une valeur très douteuse en réanimation ^[105-107].

IV.4.2.2 Détection d'antigènes circulants :

Recherche de mannane : Le mannane, antigène polysaccharidique majeur de la paroi des *Candida sp.* est un marqueur sérique des candidoses invasives. Sa détection sérique est transitoire car sa clairance est rapide ^[101]. De plus, son

expression est variable en fonction des espèces. Plusieurs kits sont disponibles pour le détecter (Platelia® Candida (Bio-rad), le Pastorex ® Candida (Bio-Rad).

- **Pastorex Candida** : Il est fondé sur le principe d'agglutination des particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal antimannane pariétal de *C. albicans*. Il nécessite un traitement préalable du sérum à 100°C pour dissocier les immuns complexes, évitant ainsi les faux négatifs. Sa spécificité est excellente variant de 95% à 100 %. Cependant, sa sensibilité est faible (20%). Cela est dû au caractère transitoire de l'antigènemie ^[107,108].
- **Platelia Candida** : C'est un test Elisa de routine au laboratoire de Parasitologie de l'HMIMV utilisant un anticorps monoclonal EB-CA1 qui reconnaît le mannane. Son seuil de détection est de 0,25 ng/ml. Sa sensibilité est de 40% et sa spécificité est de 98%. Il est plus approprié par rapport à Pastorex *Candida*.

À ce jour, chez les patients de réanimation, aucune étude n'a été réellement concluante sur l'intérêt de ce marqueur pour le diagnostic précoce de candidose invasive. Une étude réalisée chez 1195 patients d'onco-hématologie a mis en évidence que la détection (par Platelia® Candida) de l'antigène mannane est peu sensible et celle des anticorps anti-mannane peu spécifique ^[109].

La littérature a rapportée que la détection combinée des mannanes et de leurs anticorps pourrait améliorer la performance du dépistage ^[109,110]. Mikulska et al.^[111] ont rapporté une sensibilité et spécificité de 83% et 86%, respectivement en faisant une combinaison mannane / anti-mannane (comparativement à des sensibilités et spécificités de 58% et 93% pour l'antigène mannane seul et 59% et 83% pour les anticorps antimannane seuls).

Recherche des Enolases : L'enolase est un antigène cytoplasmique de *Candida sp.* de 48 KDa. Il est détecté par la méthode western blot qui met en évidence la bande 48 KDa. Sa sensibilité varie de 71,8 à 75 % et sa spécificité est comprise entre 96 et 100 %. Cependant, son coût est très élevé ^[100].

IV.4.2.3 Détection des métabolites :

Le 1-3-β-D-glucane : Le 1-3-β-D-glucane, est un métabolite existant dans la paroi de nombreux champignons. Des tests colorimétriques ou cinétiques sont commercialisés mais leur utilisation en réanimation reste à évaluer. Leur sensibilité de 67 à 100% est jugée décevante du fait de nombreux faux positifs (membranes d'hémodialyse à base de cellulose, cirrhoses, polysaccharides antitumoraux, pansements à base de gaze) et leur spécificité de 84 à 100% est considérée médiocre du fait de contamination par le β-glucane contenu dans certains antibiotiques et les endotoxines bactériennes ^[105,106].

D-arabinitol : C'est un métabolite de la plupart des espèces de *Candida*. Il peut être déterminé par chromatographie à gaz ou par ELISA.

L'ELISA est la méthode la plus employée utilisant le D-arabinitol déshydrogénase de *C. tropicalis* ou de *C. albicans*. La recherche du D-arabinitol peut se faire soit dans les urines ou dans le sérum ^[108]. Le taux du D-arabinitol est proportionnel à la créatinine puisque son excrétion se fait par voie rénale. Par ailleurs, le D-arabinitol et le L-arabinitol sont présents chez l'Homme.

Par conséquent, c'est l'augmentation du rapport D-arabinitol/L-arabinitol ou du rapport D-arabinitol /créatine dans le sérum ou dans les urines du patient qui est un indicateur de candidose systémique ^[100].

IV.4.2.4- Détection des acides nucléiques :

La détection des acides nucléiques est fondée sur les méthodes d'amplification génique : Polymerase Chain Reaction (PCR). Récemment plusieurs techniques

utilisant la PCR ont été mises au point pour amplifier et mettre en évidence l'ADN des espèces de *Candida* pathogènes.

Elles présentent de nombreux avantages qui sont : la sensibilité qu'est plus élevée par rapport à l'hémoculture ,une spécificité excellente , un délai de rendu des résultats court (moins de dix heures) et une capacité d'identification de l'espèce qu'est aussi excellente ;Cependant les risques de contamination lors de l'extraction des acides nucléiques est un problème très fréquemment évoqué .

L'extraction d'ADN peut se faire à partir du sang ou sur sérum, mais le sérum est plus recommandé puisqu'il est plus facile.

La révélation se fait par un southern blot utilisant des sondes radioactives ou des sondes à révélation immunoenzymatique .Ces sondes sont spécifiques des quatre espèces les plus incriminées dans les candidoses systémiques : *C.albicans*, *C.tropicalis*, *C.glabrata* et *C.krusei* ^[100,112-114].

IV.5 Stratégies thérapeutiques des candidémies :

Pendant des années une seule classe d'antifongiques, les polyènes, était disponible pour le traitement des Candidémies. La 1^{ère} alternative est apparue à la fin des années 1980 avec les triazolés, le fluconazole et l'itraconazole ^[115]. On a observé beaucoup de progrès dans la thérapeutique antifongique durant les dix dernières années avec la mise à disposition d'agents plus puissants et moins toxiques , à savoir les nouveaux azolés actifs à large spectre , des formes lipidiques d'amphotéricine B mieux tolérées, et la nouvelle classe des échinocandines. Les différents mécanismes d'action des antifongiques sur les levures sont exposés dans la figure 11.

IV.5.1 Les classes d'antifongiques :

IV.5.1.1 Les analogues polyéniques :

Le chef de file est l'amphotéricine B. Cette molécule a longtemps été le « gold standard » dans le traitement des infections fongiques systémiques, elle est caractérisée par son activité sur un large spectre fongique et par son mécanisme d'action fongicide unique.

Les polyènes sont des macrolides comportant un cycle lactone et une chaîne carbonée avec des doubles liaisons conjuguées ^[116]. Ils agissent au niveau de la membrane fongique en s'intercalant dans la couche phospholipidique par interaction avec l'ergostérol (composant indispensable de la membrane fongique), altérant la perméabilité cellulaire puis entraînant la mort de la cellule fongique.

Ses principaux effets indésirables sont immédiats, avec le choc anaphylactique, pouvant être prévenus par administration de corticoïdes ou d'antihistaminiques, mais surtout des effets rénaux, avec une insuffisance rénale aiguë. C'est cette toxicité rénale qui a motivé le développement ultérieur de formes galéniques moins toxiques, et faire alors des associations de l'amphotéricine B à des complexes lipidiques (ABELCET®, ALBC®) ou à des lipides particuliers (Amphocin®, Amphotec®), ou encore de l'enrober dans des liposomes (AMBISOME®), formes qui possèdent, de plus, un volume de distribution plus important ^[1].

L'amphotéricine B a montré son efficacité dans le traitement des candidémies incluant les infections dues à des *Candida spp.* résistants au fluconazole. L'amphotéricine B agit sur la plupart des *Candida spp.* incluant *C.glabrata* (qui peut être résistant in vitro au voriconazole et au posaconazole) et *C.parapsilosis* ^[94].

IV.5.1.2 Les analogues nucléosidiques :

Représentés par la 5-fluorocytosine (Ancotil[®]), la flucytosine (5-FC) est absorbée puis ensuite métabolisée en 5-fluorouracile (5-FU) par l'intermédiaire d'une cytosine déaminase spécifique présente dans la cellule fongique. C'est un agent fongistatique, elle a une activité inhibitrice sur beaucoup de levures, mais *C.krusei* est souvent résistant (70%) [27], Elle est utilisée uniquement en association avec les triazolés ou l'amphotéricine B afin d'éviter de sélectionner des mutants résistants. Son administration est recommandée par de nombreux experts dans le traitement d'atteintes particulièrement sévères, telles que celles du système nerveux central [1]. Son utilisation est limitée pour sa toxicité médullaire potentielle [117].

IV.5.1.3 Les dérivés azolés :

Les triazolés est une classe médicamenteuse fongistatique, il comprend le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole. L'action fongistatique résulte de la baisse de concentration en ergostérol mais aussi de l'accumulation de composés précurseurs en amont de la chaîne de synthèse de cet ergostérol ; Ces molécules présentent une toxicité hépatique.

✓ Première génération

Fluconazole : Pendant les années 1990, l'efficacité du fluconazole (400 mg j-1) a été montrée similaire à celle de l'amphotéricine B dans le traitement des candidémies au cours de deux études randomisées et deux larges études observationnelles [118-121]. Ce médicament peut être administré oralement ou par voie intraveineuse. Le fluconazole est actif sur la plupart des *Candida spp.* pathogènes, à l'exception de *C.krusei*, qui est intrinsèquement résistant et de *C.glabrata* inconstamment sensible. L'émergence de souches résistantes aux azolés a remis en cause la possibilité de son utilisation systémique en première

ligne. Chez les patients neutropéniques, l'IDSA (Infectious Diseases Society of America) est prudente et ne recommande pas l'utilisation du fluconazole comme traitement de première ligne si l'état clinique du patient n'est pas stable ou en cas d'exposition préalable aux azolés ^[122]. En théorie, seuls les patients connus comme habituellement colonisés par une espèce sensible au fluconazole ou qui n'ont pas reçu de prophylaxie par des azolés peuvent être traités en première ligne par le fluconazole ^[94].

L'itraconazole : L'itraconazole a une activité in vitro sur les *Candida spp.* mais aucune étude publiée n'existe sur son efficacité dans le traitement des infections invasives à *Candida spp.*

✓ Deuxième génération

Le voriconazole : Le voriconazole est actif sur les différentes espèces de *Candida spp.* mais moins sur ceux ayant une sensibilité diminuée au fluconazole. Ceci a été prouvé par notre étude qui a montré que le voriconazole est nettement plus actif sur les souches de *Candida albicans* isolées à partir des hémocultures que sur *Candida glabrata*. Le taux de sensibilité au voriconazole est de 100% pour *Candida albicans* contre 75% pour *Candida glabrata*.

Le voriconazole peut être administré par voie intraveineuse ou orale. En 2005 une étude randomisée a comparé le voriconazole avec un traitement par amphotéricine B suivi de fluconazole dans le traitement des candidémies chez des adultes non neutropéniques. Au total, 370 patients ont été inclus. Le voriconazole a permis une négativation des hémocultures plus rapide que le traitement par amphotéricine B puis fluconazole ^[123].

Le posaconazole : Le posaconazole a un large spectre d'activité mais n'est pas plus actif que le voriconazole contre les *Candida spp.* et n'a pas été évalué dans le traitement des candidoses systémiques ^[124].

IV.5.1.4 Echinocandines :

Les échinocandines inhibant la synthèse des 1,3-B-glucanes de la plupart des champignons. Ce sont connues comme une classe d'antifongiques nouvellement développée. Elles sont fongicides contre une large variété de champignons, y compris les espèces de *Candida* résistantes aux triazolés.

Caspofungine : Considérée comme le chef de fil de cette classe des échinocandines, disponible pour usage parentéral uniquement en raison de sa faible absorption digestive ^[115], a l'avantage d'une excellente tolérance. La généralisation de son usage pourrait toutefois faciliter l'émergence de souches moins sensibles, telles que *Candida parapsilosis*.

Micafungine : Dans le cadre d'une étude randomisée multicentrique, conduite en double aveugle, la micafungine (Mycamine® 100 mg j-1) s'est révélée aussi efficace et moins toxique que l'amphotéricine B deoxycholate (3 mg kg-1 j-1) en cas de candidémies et de candidose invasive ^[125]. Selon une étude, également conduite en double aveugle et pourtant sur 595 épisodes de candidémies, l'efficacité de la caspofungine était identique à celle de la micafungine ^[38].

Anidulafungine : L'anidulafungine est un troisième antifongique intraveineux de la famille des échinocandines. Ses propriétés pharmacocinétiques lui permettent d'être administrée sans ajustement posologique chez les insuffisants hépatiques et rénaux. Elle a démontré son efficacité et sa bonne tolérance dans les candidoses systémiques chez l'adulte non neutropénique, incluant les candidémies, notamment chez les patients fragiles ^[126].

Les spécificités des molécules et leur intérêt sont résumés dans le tableau 7 ^[127].

Tableau 7. Critères de choix pour la prescription de l'amphotéricine B (AmB), l'amphotéricine B en formulation lipidique (AmBL), le fluconazole (Flu), le voriconazole (Vori), la caspofungine (Casp), la micafungine (Mica), l'anidulafungine (Ani).

	AmB	AmBL	Flu	Vori	Casp	Mica	Ani
Spectre d'activité	Large	Large	+/-	Large	Large	Large	Large
Toxicité rénale	+++	++	-	-	-	-	-
Indications en cas d'insuffisance rénale	-	-	+	+/-	+	+	+
Indications en cas d'insuffisance hépatique	+	+	-	-	-	-	+
Voie IV/orale	IV	IV	IV/O	IV/O	IV	IV	IV
Tolérance	---	- à +/-	interactions	interactions	+	+	+
Coût	faible	+++	faible	+ à ++	+++	+++	+++

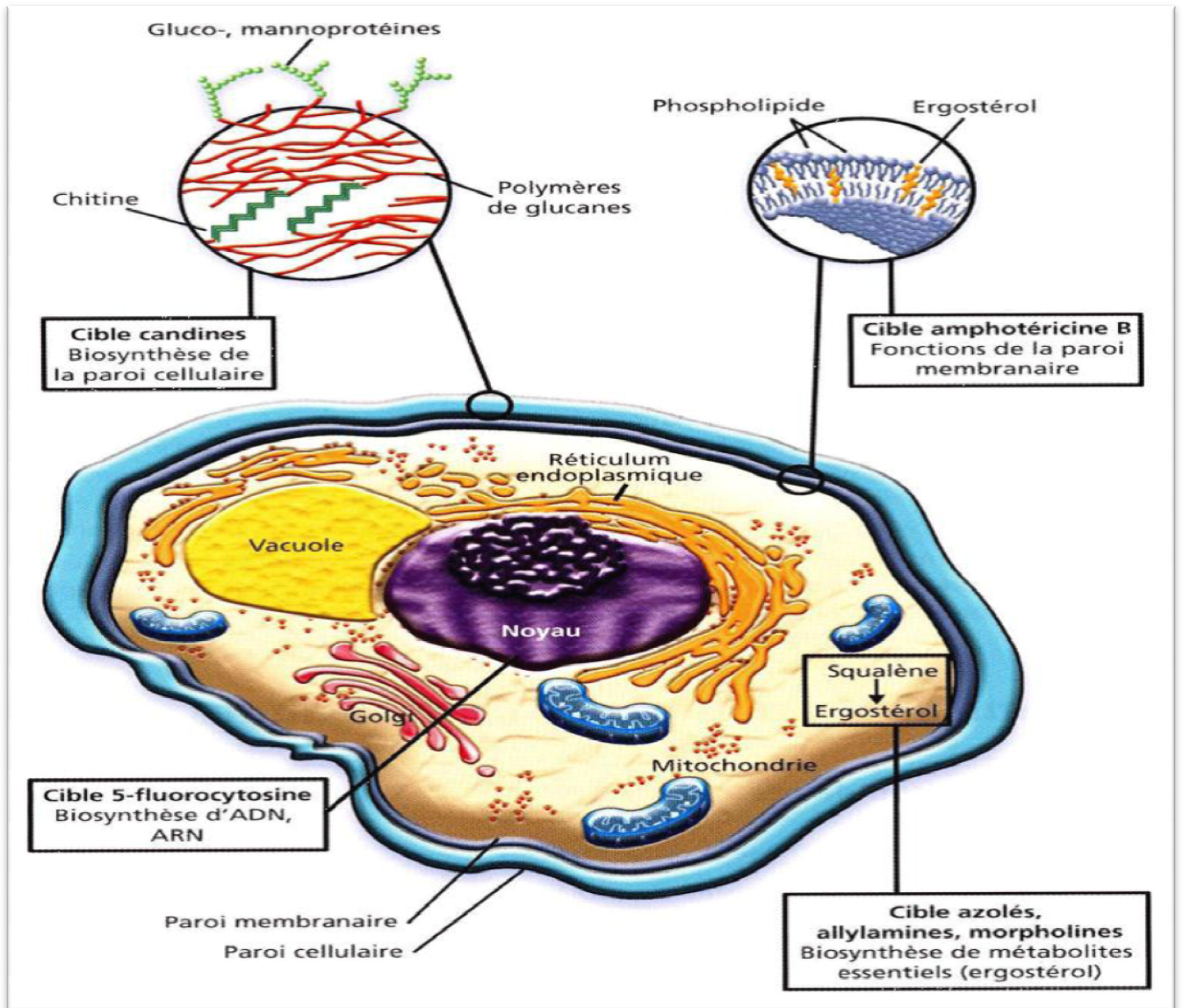


Figure 11: principales cibles cellulaires des antifongiques^[115]

IV.5.2 Choix de l'antifongique :

Le choix parmi les agents antifongiques dépend de plusieurs facteurs : le statut clinique du patient (stabilité sur le plan hémodynamique, neutropénique ou non, fonction hépatique et rénale), la sensibilité aux antifongiques des souches isolées (**Tableau 8**), la toxicité potentielle du médicament considéré et l'exposition antérieure du patient aux antifongiques.

IV.5.2.1 La sensibilité aux antifongiques des souches isolées :

La relation entre les données de sensibilité testée au laboratoire et la réponse clinique des patients est difficile à établir. C'est à Rex et al. que revient le mérite d'avoir introduit le concept de seuils de sensibilité liés à la dose. Cependant, seule une bonne connaissance de l'épidémiologie locale permet aux cliniciens, en collaboration avec les microbiologistes et les spécialistes en maladies infectieuses, de déterminer la conduite à tenir au lit du malade (**tableau 8**).

Tableau 8: Sensibilité présumée des *Candida spp.* aux antifongiques ^[122].

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

Dans le cas de notre étude on a pu déterminer le profil de sensibilité des souches isolées vis-à-vis du voriconazole (**Tableau 9**). Les autres antifongiques font l'objet également d'autres travaux.

Tableau 9: Taux de sensibilité au voriconazole des différentes espèces de *Candida* provenant des hémocultures

Espèces	Nombre	Sensibilité					
		Sensibles		SDD		Résistants	
		N	%	N	%	N	%
<i>Candida albicans</i>	2	2	100,00	0,00	0,00	0,00	0,00
<i>Candida glabrata</i>	4	3	75	0	11,11	1	25

Actuellement, les seules résistances connus avec une fréquence non négligeable sont celles concernant la résistance à la 5-fluorocytosine et au fluconazole. *C.albicans* reste l'espèce la plus sensible au fluconazole, suivi de *C.tropicalis*, puis de *C.glabrata*, résistante pour 20% des isolats et de *C.krusei* qui est génétiquement résistante. Ainsi une identification précise de l'espèce fongique permet de prévoir sa sensibilité aux azolés.

IV.5.2.2 Stabilité du patient :

La notion d'instabilité est assez vague. Elle est habituellement utilisée pour décrire des patients dont les fonctions vitales, notamment hémodynamiques et respiratoires sont altérées ou en cours d'aggravation. Chez le malade instable, l'efficacité thérapeutique est requise. Le délai nécessaire à la détermination de la résistance au fluconazole constitue un risque pour le malade. De ce fait, l'amphotéricine B est classiquement préconisée. ^[128].

IV.5.2.3 Evaluation de la fonction hépatique et rénale :

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

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

IV.5.3 Les types de traitements :

En réanimation il est difficile de définir une stratégie globale de prévention et de traitement des candidémies, les malades diffèrent les uns des autres en termes de nature de la maladie sous-jacente et du degré d'immunodépression.

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

- Le traitement abusif, responsable de coûts élevés, d'effets secondaires et du développement de souches résistantes ;
- Le retard thérapeutique, majorant la mortalité et la morbidité.
- L'utilisation des antifongiques se fait selon trois approches différentes : en traitement prophylactique, en traitement probabiliste et en cas d'infection prouvée^[117] (**Figure 12**).

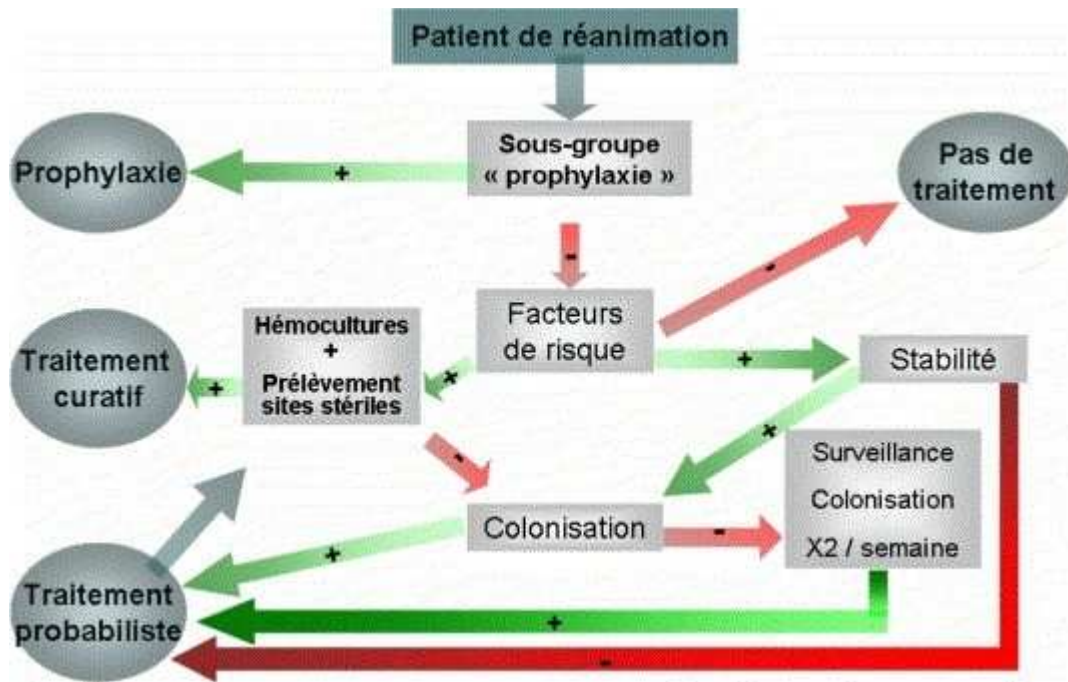


Figure 12: Algorithme de prise en charge des patients en réanimation ^[117]

IV.5.3.1 Traitement prophylactique :

C'est un traitement visant à prévenir l'infection fongique, il s'agit d'un traitement systématique de sous-groupes de patients strictement sélectionnés pour leur risque élevé de développer une candidose sévère, sans prise en compte des risques individuels.

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

Eggiman et al.^[129], pelz et al.^[130] et Garbino et al.^[131] ont défini des populations à risque où la prophylaxie serait bénéfique. Mais leur études ont souffert d'un effectif réduit et surtout n'ont pas prouvé de gain en termes de

complications à long terme, de mortalité et de coût. Par ailleurs, leurs résultats ne concernent qu'une catégorie limitée des malades de réanimation.

La prophylaxie antifongique généralisée peut sembler problématique vu le développement des infections à *Candida non albicans* et l'augmentation de la proportion des souches résistantes au fluconazole. Pourtant, à ce jour, aucune étude traitant de la prophylaxie antifongique en réanimation n'a prouvé ceci ^[117]. Les tendances épidémiologiques observées proviennent surtout des services d'oncologie ou d'hématologie où la prophylaxie antifongique est systématique.

IV.5.3.2 Traitement probabiliste :

La difficulté du diagnostic et l'urgence du traitement font tout l'intérêt du traitement probabiliste. Il vise à prévenir ou à traiter une candidose sévère, il comporte le traitement préemptif et empirique ^[117].

Bien qu'une différence sémantique puisse être établie entre ces deux modes de traitement antifongique, il existe peu d'études cliniques permettant de les différencier.

-Traitement préemptif : Il s'adresse à des individus à haut risque, colonisés par levures, mais n'ont pas de signes d'infection et aussi sans preuve bactériologique ou histologique. Une étude de type avant / après retrouve une diminution du nombre de candidémies lorsque l'on traite des patients colonisés, mais la méthodologie de l'étude ne permet pas d'en retenir les conclusions ^[132].

La conférence de consensus de 2004 sur la prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives a déclaré que malgré des études insuffisantes pour valider le traitement préemptif en réanimation ^[133], un tableau septique préoccupant sans autre documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida sp.* et des facteurs de risques de candidémie, autorise de débiter le traitement.

-Traitement empirique : il s'adresse à des individus fortement suspects d'avoir une candidose systémique, mais sans aucune preuve bactériologique ou histologique.

Une étude rétrospective d'une cohorte de 134 patients qui ont eu un traitement antifongique empirique débuté après un résultat positif de culture fongique ^[134]. A partir du moment où la première hémoculture était positive, neuf patients (5,7 %) ont reçu un traitement dans les 12 premières heures, dix patients (6,4%) entre 12 et 24h, 86 patients (54,8%) ont reçu un traitement entre 24 et 48h et 52 patients (33,1%) après les 48 premières heures. L'analyse multivariée a montré que retarder de plus de 12h l'instauration d'un traitement antifongique multipliait par deux le risque de mortalité à l'hôpital. Ce résultat a été confirmé par une autre étude rétrospective d'une cohorte de 230 patients atteints de candidémie et traités en empirique par du fluconazole^[135]. Dans cette étude, le taux de mortalité à l'hôpital était significativement plus élevé chez les patients où l'initiation du traitement était retardée de 3 jours ou plus, comparativement à ceux où le traitement était initié le premier jour (41% vs 15 % ; $p < 0,001$). En analyse multivariée, le risque de décès fait augmenter de 1,4 fois ($p < 0,05$) par le retard d'initiation du fluconazole.

IV.5.3.3 Traitement curatif

C'est le traitement d'une candidose systémique documentée avec une preuve bactériologique ou histologique.

Tous les auteurs s'accordent sur la nécessité de démarrer un traitement antifongique chez les patients à risque en cas de preuve bactériologique. Un examen direct positif au niveau d'un site normalement stérile, une seule hémoculture positive chez un malade présentant un tableau septique suffit pour instaurer un traitement antifongique^[117].

L'existence de candidoses spontanément résolutive (candidémies sur cathéter) et la fréquence des colonisations asymptomatiques ont d'abord plaidé contre cette attitude. Elle est actuellement admise en regard de l'importante mortalité liée aux candidémies et la difficulté de différencier l'infection d'une colonisation ou d'une candidémie transitoire ^[136].

IV.5.4 Les traitements référentiels :

Face aux difficultés diagnostiques et à la grande disparité dans les pratiques thérapeutiques ^[137], des recommandations de prise en charge des infections fongiques invasives ont été émises par différentes sociétés savantes. En France, il existe des recommandations émanant de la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR), de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF) et de la Société de Réanimation de Langue Française (SRFL) ^[138]. La stratégie retenue par ces recommandations se base sur la présence ou non d'une insuffisance rénale, d'une neutropénie et d'un traitement antérieur ou non par un azolé, et distingue la période après isolement mais avant identification et quand la levure est dûment identifiée.

Néanmoins ces recommandations datant du 13 mai 2004, sont complexes et pas toujours respectées en pratique (**figure 14** et **15**). L'étude Amarcand (Analyse et Management en Anesthésie-Réanimation des candidoses invasives) publiée en 2008 a d'ailleurs montré moins de 50% de conformités entre la pratique et ces recommandations ^[139].

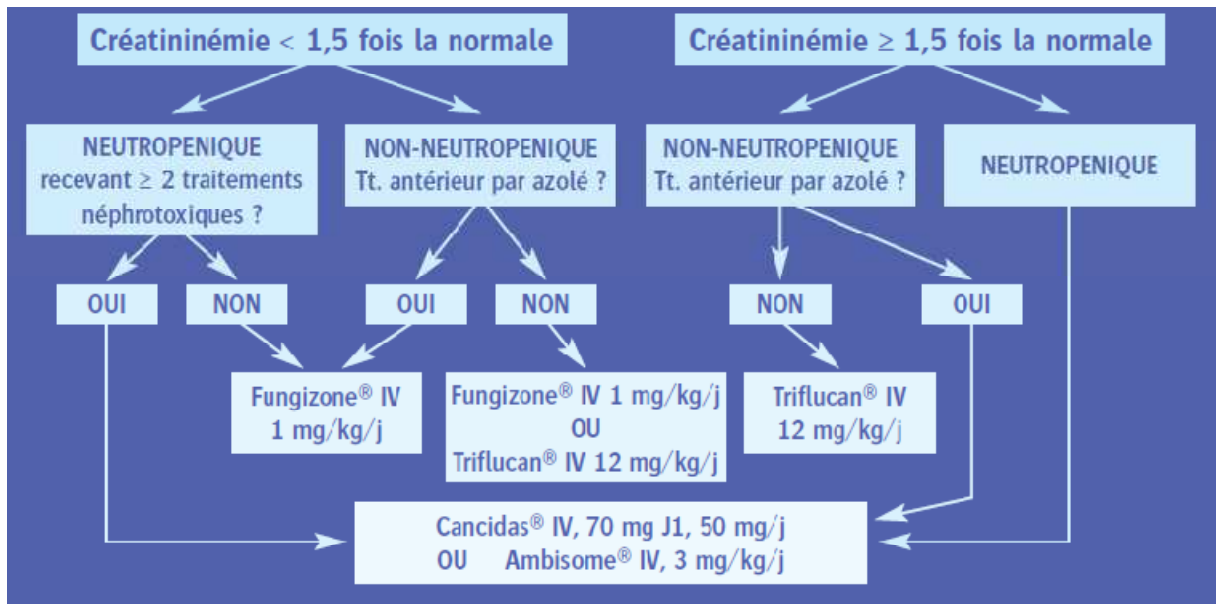


Figure 13. Recommandations de la Conférence de consensus Française sur la prise en charge des candidoses et aspergillose invasives de l'adulte : traitement après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce [138].

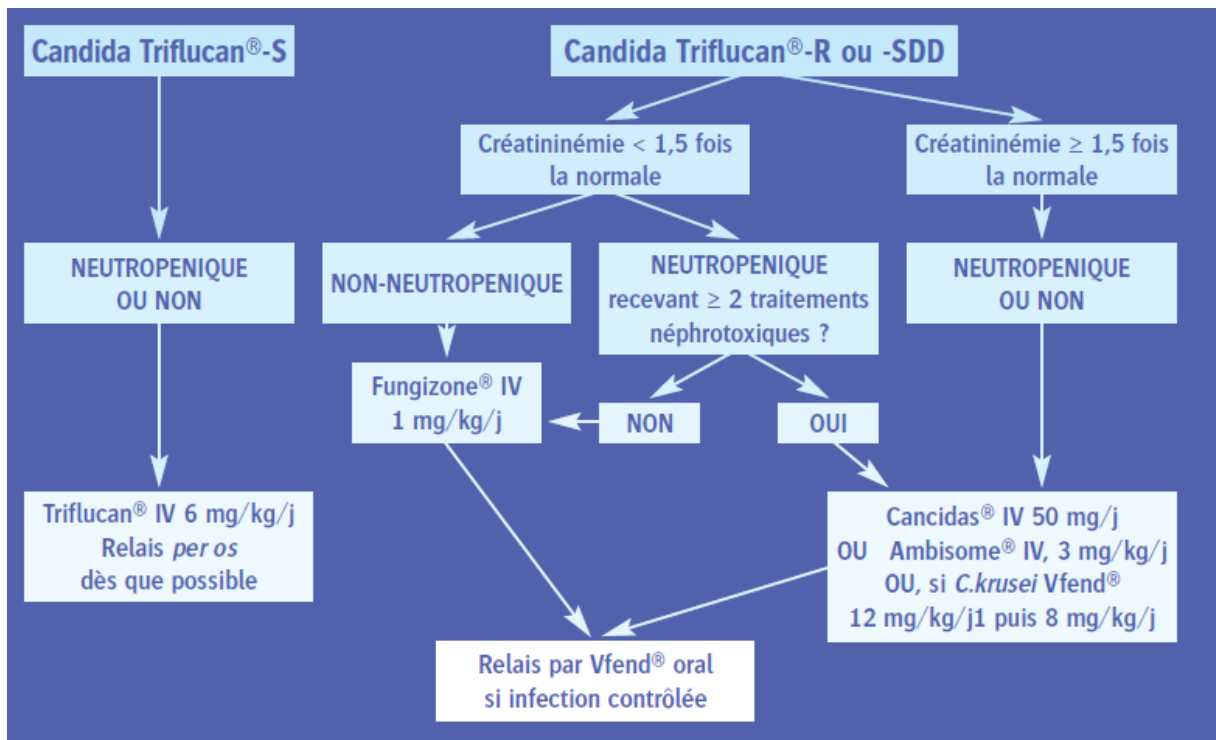


Figure 14. Recommandations de la conférence de consensus Française sur la prise en charge des candidoses invasives et aspergillose invasives de l'adulte : traitement des candidémies après identification de l'espèce de *Candida sp.* [138]

Aux Etats-Unis, il existe également des recommandations datant de 2009 de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) ^[122]. Ces recommandations semblent actuellement mieux convenir aux différentes situations cliniques et intègrent les nouveaux antifongiques. Elles prennent en compte la gravité du patient ainsi que la neutropénie sous-jacente, et préconisent fortement le principe de désescalade vers le fluconazole. Les molécules privilégiées seront les échinocandines et le fluconazole plutôt que l'amphotéricine B et le voriconazole (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Recommandation américaines concernant le traitement des candidémies après isolement et avant identification de la levure ^[94]

Traitement de première intention	Durée de traitement	Commentaires
<p>Patients Non-neutropéniques 1^{ère} intention Fluconazole 800mg (12mg/kg) en dose de charge puis 400mg/jour (6mg/kg) ou echinocandine</p> <p>2^{ème} intention : LFAmb ^a 3-5mg/kg/jour ou AmB-d 0.5-1mg/kg/jour ou Voriconazole 400mg (6mg/kg)×2 pour deux doses puis 200mg (3mg/kg)x2/jour</p> <p>Patients Neutropéniques LFAmb 3-5mg/kg/jour ou echinocandine</p>	<p>14jours après dernière hémoculture positive et résolution des signes et symptômes (+régression de la neutropénie chez les neutropéniques)</p>	<p>-Ablation de tous les cathéters intravasculaires si possible</p> <p>-Ablation de tous les cathéters intravasculaires controversée chez le neutropénique, origine digestive classique</p>

Echinocandines : Caspofungine : 70mg en dose de charge puis 50mg/j.

Anidulafungine : 200mg en dose de charge puis 100mg/j.

Micafungine : 100mg/jour

^[a] LFAmb : formes lipidiques de l'amphotéricine B.

Tableau 11 : Traitement des candidémies après identification de la levure en cause ^[140]

<p>Si le <i>Candida</i> isolé est supposé sensible au fluconazole : Désescalade vers le fluconazole et relais per os que le patient soit ou non neutropénique</p>		
<p>Si isolement d'une des espèces suivantes, ajustement thérapeutique :</p>		
<p><i>C. glabrata</i> : échinocandines ou amphotéricine B liposomale (Ambisome®)</p> <p>Si le patient est stable sous fluconazole et les hémocultures rapidement négatives : ne pas modifier le traitement.</p> <p>Voriconazole par voie orale est une alternative thérapeutique si la souche est sensible au voriconazole. Voie orale : Si <40kg : 2× 100 mg ; si > 40kg : 2× 200 mg.</p>	<p><i>C. parapsilosis</i> : fluconazole</p> <p>Une désescalade vers le fluconazole est recommandée si le patient est traité par les échinocandines</p>	<p><i>C. krusei</i> : échinocandines ou amphotéricine B liposomale (Ambisome®)</p> <p>Une désescalade vers le voriconazole voie orale est recommandée. Voie orale : si <40kg : 2 ×100 mg ; si >40kg : 2× 200mg.</p> <p>Si le patient est traité par fluconazole : passage vers les échinocandines, l'amphotéricine B liposomale ou le voriconazole.</p>

D'une façon plus détaillée (Tableau 11), ces recommandations proposent ^[122] :

- Pour les candidémies et les candidoses invasives des patients non neutropéniques un traitement probabiliste par une échinocandine, qu'ils aient ou pas été antérieurement exposés aux azolés.

- En l'absence d'exposition aux azolés et chez les patients moins sévères, un traitement probabiliste basé sur le fluconazole est proposé.
- Une désescalade est proposée si la souche causale est sensible au fluconazole.
- En cas de suspicion d'une souche à sensibilité réduite ou résistante au fluconazole (*C. glabrata*, *C. krusei*), une échinocandine est recommandée et le passage à un azolé n'est recommandé qu'après obtention du profil de sensibilité.
- Si un traitement initial par fluconazole ou voriconazole avait été initié et qu'une souche à sensibilité réduite ait été isolée, le traitement peut être poursuivi en cas d'amélioration clinique et de négativation des cultures.
- En cas d'infection à *C. parapsilosis*, le fluconazole est recommandé.
- Si un traitement initial par une échinocandine avait été initié et qu'une souche de *C. parapsilosis* soit isolée, le traitement peut être poursuivi en cas d'amélioration clinique et de négativation des cultures.
- L'amphotéricine B déoxycholate ou sous forme lipidique est proposée comme alternative en cas d'intolérance aux autres agents ou d'absence de disponibilité des autres molécules.
- Une désescalade de l'amphotéricine B vers le fluconazole est proposée en cas de souche sensible et de situation clinique stable.
- Le voriconazole offre peu de bénéfice par rapport au fluconazole et n'est proposé que comme relai oral de traitement pour des infections à *C. glabrata* sensibles au voriconazole ou *C. krusei*.

Chez les patients neutropéniques, les échinocandines ou une amphotéricine B lipidique sont recommandées, le fluconazole étant réservé aux formes moins sévères et en l'absence d'exposition préalable. Les mêmes précautions d'usage

du fluconazole et des échinocandines vis-à-vis de *C. glabrata* et de *C. parapsilosis* sont émises chez les neutropéniques. Le voriconazole peut être proposé en cas de suspicion d'infection aspergillaire associée.

La durée de traitement recommandée en l'absence de complication métastatique est de 2 semaines après la négativation des hémocultures et la résolution des signes cliniques attribués à la candidémie.

Devant une candidémie, un fond d'œil et une recherche de foyer profond orientée par la clinique pouvant justifier une prolongation de traitement seront systématiquement réalisés. La monothérapie antifongique suffit dans la très grande majorité des cas. La bithérapie se justifie, en cas de localisations spécifiques :

- L'endocardite ou les atteintes du système nerveux central (méningites) : association amphotéricine B (formulation liposomal : Ambisome[®]) avec 5-fluorocytosine (Ancotil[®]) ;
- L'endophtalmie : association amphotéricine B (formulation liposomale : Ambisome[®]) avec 5-fluorocytosine (Ancotil[®]), ou fluconazole.

IV.6 Les mesures préventives associées :

IV.6.1 Gestions des accès vasculaires :

Il existe un consensus sur la nécessité d'enlever tout cathéter central lors d'une candidémie. En effet, l'ablation du cathéter central diminue la durée de la candidémie ^[141], améliore le taux de succès du traitement ^[38] et diminue la mortalité ^[142]. Par contre, quand on compare une ablation de cathéter la plus rapide possible dans les 24 h suivant la candidémie contre une ablation plus tardive dans les 48 heures, il n'existe aucune différence d'évolution entre les

groupes ^[143]. Le message est donc qu'il faut enlever le cathéter central dans les 48 heures suivant la candidémie.

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


Plusieurs expériences ont montré l'importance de l'asepsie lors de la pose des cathéters intra-vasculaires dans la prévention des infections nosocomiales. L'expérience Genevoise qui consistait à sensibiliser régulièrement l'ensemble des médecins et infirmiers en charge des patients, d'appliquer les recommandations d'un programme comprenant des directives précises et fondées sur la démonstration de leur efficacité dans la littérature a donné de bons résultats. Dans les 8 mois suivant son introduction, l'incidence des bactériémies liées aux accès vasculaires a diminué de 67% (de 6,6 à 2,3 épisodes de bactériémie primaire par 1000 jours-cathéter) et celle des sites d'insertion des cathéters de 64 % (de 9,2 à 3,3 épisodes par 1000 jours-cathéters). L'incidence globale des infections nosocomiales acquise dans ce service a diminué de 35% (de 52,4 à 34 épisodes par 1000 journées d'hospitalisation) ^[144]. Ces données ont permis de faire évoluer le concept de prévention des infections liées aux accès vasculaires dont les candidoses invasives font partie (**Tableau 12**). Ainsi l'éducation est désormais à la base des nouvelles directives de prévention communes à environ 15 organisations scientifiques publiées en août 2002.

Tableau 12: Recommandations pour l'insertion et les soins appliqués aux cathéters ^[145]

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

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

Les biomatériaux les moins impliqués dans le risque infectieux sur cathéter sont ceux qui sont les moins thrombogènes, les moins hydrophobes et ceux qui favorisent le moins d'adhérence microbienne, c'est-à-dire :

+	++	+++
<ul style="list-style-type: none"> - Aiguilles métalliques - Polyuréthane (PUR) - Silicone (SI) 	Téflon	PVC (Polyvinylchloride) Polyéthylène (PE)
Augmentation du risque infectieux par ordre croissant selon le biomatériau constituant le cathéter.		

IV.6.2 Mesures prophylactiques générales :

Malgré l'absence d'indicateurs permettant de mesurer leurs rôles dans la survenue des infections fongiques, il est établi que la biocontamination à l'hôpital constitue un risque majeur pour les patients fragilisés, de même pour certains lieux où sont pratiqués des soins ou actes invasifs. En effet, les infections contractées en milieu hospitalier, appelées infections nosocomiales, constituent par leur gravité et leur fréquence un vrai problème de santé publique. Comme pour la prévention de toute infection nosocomiale, les recommandations reposent d'abord sur un respect rigoureux des prescriptions d'hygiène de base. La promotion de la désinfection des mains au moyen d'une solution hydro-alcoolique permet d'améliorer l'observance du personnel, pour lequel l'application stricte des règles d'hygiène exigeraient un lavage des mains dont la durée pourrait aller en réanimation jusqu'à deux tiers du temps de travail ^[146].

Une amélioration soutenue de l'observance à l'hygiène manuelle a été associée à une réduction significative du taux des infections nosocomiales.

IV.6.3 Surveillance mycologique :

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

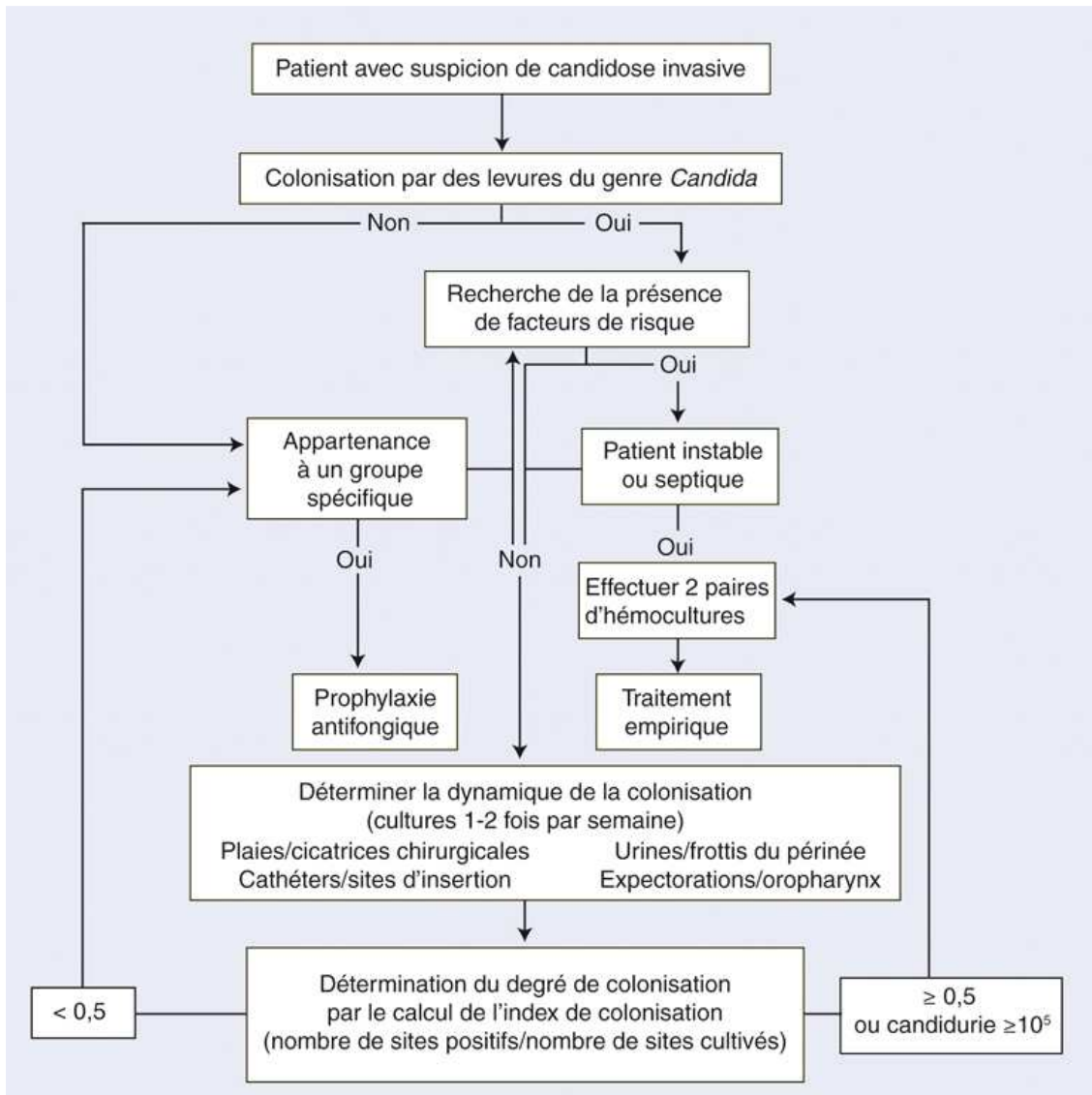


Figure 15 : Arbre décisionnel : prise en charge d'une suspicion clinique de candidémie ^[1]

CONCLUSION

Notre étude s'est étendue sur une période de 18 mois dans le service de réanimation médicale de l'HMIMV de Rabat, elle témoigne de la fréquence des septicémies à *Candida sp.* dans ce service. Le taux d'attaque a été de 5,9 épisodes de candidémie par 1000 admissions. L'incidence retrouvée dans ce service a été de 1,33 pour 1000 patients-jour et le taux de mortalité de 25 % des patients atteints, cette incidence est proche de celle trouvée dans la littérature.

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

Pour ce qui est de l'analyse descriptive de la distribution d'espèces de *Candida*, *Candida glabrata* a été l'espèce majoritairement isolée ce qui la classe devant *Candida albicans* en terme de fréquence de notre étude.

Tous les objectifs de notre étude ont été atteints néanmoins que le profil de sensibilité des souches isolées n'a été déterminé que vis-à-vis du voriconazole. Les autres antifongiques font l'objet également d'autres travaux.

Les recommandations thérapeutiques ne préconisent pas la prophylaxie antifongique pour les patients de réanimation, les patients inclus du service de réanimation médicale n'ont donc pas été systématiquement sous prophylaxie antifongique.

Comme l'a montré notre étude, le service de réanimation prédispose à une incidence élevée c'est pourquoi des mesures prophylactiques doivent être prises dans ce service moyennant une formation continue du personnel sur l'épidémiologie, la pathogénie et les mesures de prévention pratique des infections liées aux accès vasculaires. Cette formation du personnel contribue

selon les expériences à diminuer globalement l'incidence des infections nosocomiales dont les candidémies.

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

RESUME

Titre : Incidence et profil épidémiologique des candidémies en réanimation médicale de l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat

Auteur : AITDAOUD Fatima

Directeur de thèse : Badre Eddine LMIMOUNI

Mots clés : incidence, réanimation médicale, épidémiologie, candidémie, facteurs de risque

Introduction : Les candidémies sont en recrudescence en particulier chez les patients hospitalisés en réanimation, l'objectif de notre travail a été d'évaluer l'incidence des candidémies ainsi que de dégager leur profil épidémiologique dans le service de réanimation médicale de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat.

Matériel et Méthodes : Nous rapportons les résultats d'une étude prospective de 18 mois ayant inclus 49 patients. Les hémocultures des patients hospitalisés ont été collectées selon les critères d'inclusions : fièvre persistante de plus de 3 jours ou une péritonite négligée ou une neutropénie . L'identification des souches de *Candida* a été faite sur milieu d'isolement Candiselect 4[®]. Nous avons utilisé le test exact de Fisher du logiciel SPSS 18.0 pour mettre en évidence le lien statistique entre les facteurs de risque et la survenue de la candidémie.

Résultats : 49 patients sont inclus, le sex ratio (H/F) est de 3,45 et l'âge moyen est de 50,2 ans. Le taux d'attaque est de 5,9 épisodes de candidémie / 1000 admissions. La densité d'incidence est de 1,33 pour 1000 patients-journées avec une mortalité des patients atteints de 25 %. Les facteurs de risque incriminés dans notre étude sont l'antibiothérapie à large spectre, sonde urinaire, cathéter veineux central, pancréatite, et la ventilation mécanique.

Discussion : L'incidence ainsi que la mortalité attribuable à la candidémie sont proche de celle trouvée dans la littérature, *Candida glabrata* est l'espèce la plus fréquemment isolée, *Candida albicans* occupe la 2^{ème} place.

Conclusion : Nécessité de mise en marche d'un traitement empirique basé sur le suivi de la dynamique de colonisation et des facteurs de risque. Une formation du personnel sur la prévention des infections liées aux accès vasculaires s'avèrent utile aussi.

SUMMARY

Title: Incidence and epidemiological profile of candidemia in medical intensive care unit of the Military Hospital of Instruction Mohammed V of Rabat.

Author: Fatima AITDAOUD

Director of thesis: Badre eddine LMIMOUNI

Keywords: impact, medical intensive care, epidemiology, candidemia, risk factors

Introduction: candidemia are increasing in particular at the patients hospitalized in ICU, the objective of our work was to evaluate the incidence of candidemia and to identify their epidemiological profile in the medical intensive care unit of the Military Hospital of instruction Mohammed V of Rabat.

Material and Methods: We report the results of a prospective study of 18 months included patients. Blood cultures of hospitalized patients were collected according to inclusion criterion: fever resistant to antibiotic therapy for 3 days or neglected peritonitis or a neutropenia. The identification of *Candida* strains was done on Candiselect 4[®] isolation medium. We used the Fisher's exact test of SPPSS 18.0 for to highlight the statistical link between risk factors and the occurrence of candidemia.

Results: 49 patients are inclusive, the sex ratio (M/F) is 3,45 and average age is 50,2 years. The rate of attack is of 5,9 candidemia episodes/1000 admissions. The incidence density is 1,33 for 1000 patients per day with patient's mortality reaching 25%. The risk factors incriminated in our study were antibiotic therapy, urinary probe , central venous catheter and mechanical ventilation.

Discussion: Candidemia incidence and mortality was similar to that found in the literature, *Candida glabrata* is the most frequently isolated species , *Candida albicans* in the 2nd place.

Conclusion: Necessity of putting on empirical treatment based on follow-up of the dynamic colonization and of risk factors. Staffs training in prevention of infections related to vascular access are established helpful.

ملخص

العنوان: أثر وباء تعفن الدم بالمبيضات في مصلحة الإنعاش بالمستشفى الطبي العسكري محمد الخامس بالرباط في الفترة الممتدة ما بين شتنبر 2010 وفبراير 2012.

الكاتب: فاطمة آيت داود

المؤطر: بدر الدين الميموني

مفتاح الكلمات: أثر-الإنعاش الطبي-الوبائية-المبيضات-عوامل الخطر

المقدمة: تعتبر المبيضات في تزايد مستمر خصوصا عند مرضى الإنعاش. تتجلى أهداف دراستنا في حساب معدل الإصابة بتعفن الدم بالمبيضات وكذا تقييم تأثير هذا الوباء في مصلحة الإنعاش الطبي بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط.

المواد و الأساليب: نقدم تقرير عن نتائج دراسة إستطلاعية مدتها 18 شهرا شملت 49 مريضا و قد تم جمع الإستنباتات الدموية للمرضى وفقا لمعايير هي: حمى مقاومة للمضادات الحيوية أكثر من ثلاثة أيام، إهمال إلتهاب الصفاق، قلة العدلات. تم تحديد سلالات المبيضات عن طريق وضعها في وسط عزل كاندي سيليكيت. تم الكشف عن علاقة إحصائية بين عوامل الخطر و حدوث تعفن الدم بالمبيضات و ذلك بإستعمال الإختبار الدقيق فيشر لبرنامج س.ب.س.س 18.0

النتائج: شملت دراستنا 49 مريضا. نسبة الجنس ذ/إ هي 3.45 ، متوسط العمر هو 50.2 سنة. معدل الإصابة هو 5.9/1000 مريض . كثافة الإصابة هي 1.3/1000 مريض يومي أما معدل الوفيات للمرضى المصابين فهو % 25. لوحظ أن المضادات الحيوية، القسطرة البولية، القسطرة الوريدية المركزية ، إلتهاب البنكرياس والتهبوية الميكانيكية أكثر عوامل الخطر المجرودة في دراستنا.

المناقشة: يعتبر معدل الإصابة بالمبيضات و معدل الوفيات للمرضى المصابين بهذا الوباء المستخلصة من دراستنا مشابهة لنتائج أبحاث أجريت بمصالح إنعاش أخرى. تم عزل "كنديدا كلبراتا" عند أغلبية المرضى ، أما "كنديدا ألبيكنس" فتحتل المرتبة الثانية .

الخاتمة : يستلزم النظر في إمكانية تبني علاج تجريبي قائم على رصد ديناميات عوامل الخطر و كذا توعية و تأطير العاملين بمصلحة الإنعاش للوقاية من الأمراض المتعلقة بالقسطرة الوريدية.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Eggimann P, Pittet D.** Candidémie et Candidose généralisée. *Anesthésie-Réanimation*, **2010**, 36-983-D-10.
- [2] **Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C.** Epidemiology, Species Distribution, Antifungal Susceptibility and Outcome of Nosocomial Candidemia in a Tertiary Care Hospital in Italy. *PLoS One*. **2011**;6(9):e24198.
- [3] **Pfaller MA, Diekema DJ.** Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol* **2010**; 36: 1-53.
- [4] **Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H et al.** Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2004**; 23: 317-22.
- [5] **Krause W, Matheis H, Wulf K.** Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet* **1985**; 1: 598-9.
- [6] **Abdellatifi RF.** Incidence des candidémies dans les services de réanimation chirurgicale du CHU de Rabat .*Thèse Doctorat en Pharmacie* **2011** ;43 :22.
- [7] **Sindayigaya J.** Epidemiologie des candidémies en réanimation des urgences chirurgicales Ibn Sina . *Thèse Doctorat en Pharmacie* **2011** ; 86.
- [8] **Diekema DJ, Messer RJ, Hollis R , Jones N, Pfaller MA.** Nosocomial candidemia : an ounce of prevention is better than a pound of cure. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2004**; 624-6.
- [9] **Puzniak, Teutsch S , Powderly W, Polish L.** Has the epidemiology of nosocomial candidemia Changed ? *Infect Control Hosp Epidemiol* **2004**; 628-33.

- [10] **Arora D , Anand N, Goya G, Kumar R, Gupta P, Sarita.** Prevalence and risk factors of candida in cases of candidemia in a tertiary care hospital. *Int J Pharm Sci*, Vol 3, Issue 1, **2011**,157-159.
- [11] **Eggimann P, Pittet D.** Candidose en réanimation. *Réanimation* **2002** ; 11 : 209-21.
- [12] **Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH.** Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2008**; 29: 978-80.
- [13] **Eggimann P, Garbino J, Pittet D.** Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* **2003**; 3: 685-702.
- [14] **Pfaller MA, Diekema DJ.** Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* **2007**; 20: 133-63.
- [15] **Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al.** Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* **2009**, 37:1612-1618.
- [16] **Vincent JL, Bilhari DJ, Suter PM , et al.** The prevalence of nosocomial infection in intensive care unit in Europe . Results of the European prevalence of infection in intensive care (epic) study . Epic International Advisory Committee. *Jama* **1995**; 274: 639-644.
- [17] **Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al.** Sepsis in European intensive care units : results of the SOAP study . *Crit Care Med* **2006**; 34:344-53
- [18] **Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY.** Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France:

incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med* **2008**; 34: 292-299.

[19] **Picazo JJ, Gonzalez-Romo F, Candel FJ.** Candidemia in the critically ill patient. *Int J Antimicrob Agents* **2008**; 32 Suppl 2: S83-5.

[20] **Colombo AL, Nucci M, Park BJ et al.** Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* **2006**; 44: 2816-23.

[21] **Eggimann P, Bille J, Marchetti O .** Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Annals of intensive Care* **2011**, 1:37.

[22] **Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzowski H, Vartivarian S.** The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* **1997**; 24: 1122-8.

[23] **Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov AV, Tiraboschi N, et al.** Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study : a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* **2005**, 43:5848-5859.

[24] **Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR, Hajjeh RA, Gaynes RP .** Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* **2002**; 35:627-630.

[25] **Gauzit R .** Epidémiologie des candidoses invasives en réanimation : dernières données. *Réanimation* **2008** ; 4 :1-3.

[26] **Ostrosky-Zeichner L , Pappas PG .**Intensive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* **2006**; 34:857-863.

[27] **Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Sader HS, Fluit AC , Hollis RJ, Messer SA, et al.** International surveillance of bloodstream infections due to

Candida species: frequency of occurrence and in vitro susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 through 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J Clin Microbiol* **2001**; 39: 3254-9.

[28] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, Filler SG , et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2009**; 48:503-535.

[29] Kibbler C. Evolution de l'épidémiologie des candidoses et aspergilloses invasives. *Médecine et maladies infectieuses* **2007** ; 37 :2-4.

[30] Pappagianis D, Collins MS, Hector R, Remington J. Development of resistance to amphotericin B in *Candida lusitanae* infecting a human. *Antimicrob Agents Chemother* **1979** ;16:123-6.

[31] Collins B, Clancy CJ, Nguyen MH. Antifungal resistance in non- albicans *Candida* species. *Drug Resist Updates* **1999**; 2:9-14.

[32] Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, et al. Factors associated with candidemia caused by non-albicans *Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* **2008**; 46: 1206-13.

[33] Holley A, Dulhunty J, Blot S, Lipman J, Lobo S, Dancer C, et al. Temporal trends, risk factors and outcomes in albicans and non-albicans candidaemia: an international epidemiological study in four multidisciplinary intensive care units. *Int J Antimicrob Chemother* **2009**; 33: 554e1-e7.

[34] Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2006** ; 25 : 419-425 .

- [35] **Wey SB, Motomi M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP.** Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* **1988** ; 148 : 2642-2645
- [36] **Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S., Herwaldt L, et al.** Attributable Mortality of Nosocomial Candidemia, Revisited *Clin. Infect. Dis.* **2003** ; 37 : 1172-1177 .
- [37] **Pappas PG, Rex JH, Lee J.** A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients *Clin Infect Dis.* **2003** ; 37 : 634-643.
- [38] **Pappas PG, Rotstein CM, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, Vazquez JA, et al .** Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* **2007** ; 45 : 883-93.
- [39] **Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA.** Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial *Lancet* **2007** ; 369 : 1519-1527.
- [40] **Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG.** Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis *N. Engl. J. Med.* **2007** ; 356 : 2472-2482.
- [41] **Marra AR, Camargo LF, Pignatari AC, Sukiennik T, Behar PR, Medeiros EA, et al:** Nosocomial bloodstream infections in Brazilian hospitals: analysis of 2,563 cases from a prospective nationwide surveillance study. *J Clin Microbiol* **2011**, 49:1866-1871.
- [42] **Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, Marr KA, et al.** Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* **2009**, 48:1695-1703.

- [43] Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R: Candidaemia in Europe: epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* **2006**, 27:359-366.
- [44] Odds, F. C. Candida infections: an overview. *Crit Rev Microbiol* **1987**, 15:1-5.
- [45] Goodridge HS, Wolf AJ, Underhill DM. Beta-glucan recognition by the innate immune system. *Immunol Rev* **2009**; 230: 38-50.
- [46] White SJ, Rosenbach A, Lephart P, Nguyen D, Benjamin A, et al. Self-regulation of *Candida albicans* population size during GI colonization. *PLoS Pathog* **2007**, 3:e184.
- [47] Soll DR. The emerging molecular biology of switching in candida albicans. *Asm News* **1996**, 62:415-420.
- [48] Xuming M, Fang C, Xinyi N, Haoping L, Jiangye C. The Swi/Snf chromatin remodeling complex is essential for hyphal development in *Candida albicans*. *FEBS Letters* **2006**; 580:2615-2622.
- [49] Hoyer LL . The ALS gene family of *Candida albicans*. *Trends Microbiol* **2007**, 9:176-80.
- [50] Borg von Zepelin M, Meter L, Thomssen R, Wurzner R, Sanglard D, Telenti A, Monod M. HIV-protease inhibitors reduce cell adherence of *Candida albicans* strains by inhibition of yeast secreted aspartic proteases. *J Invest Dermatol* **1999**; 113: 747-51.
- [51] Hube B. *Candida albicans* secreted aspartyl proteinases. *Curr Top Med Mycol* **1996**; 7:55-69.
- [52] Kaminishi H, Miyaguchi H, Tamaki T. Degradation of humoral host defense by *Candida albicans* proteinase. *Infect Immun* **1995**; 63: 984-8.

- [53] Uppuluri P, Pierce CG, López-Ribot JL. Candida albicans biofilm formation and its clinical consequences. *Future Microbiol* 2009 ; 4:1235-7.
- [54] Douglas LJ. Medical importance of biofilms in Candida infections. *Rev Iberoam Micol.* 2002 ;19:139-43.
- [55] Uppuluri P, Chaturvedi AK, Lopez-Ribot JL. Design of a simple model of Candida albicans biofilms formed under conditions of flow: development, architecture, and drug resistance. *Mycopathologia* 2009 ; 168:101-9.
- [56] Cohen Y. facteurs pronostiques des infections à Candida : un enjeu pour améliorer la prise en charge et diminué la mortalité des patients. *Réanimation* 2008 ; 4 :4-6
- [57] Develoux M., Bretagne S. Candidoses et levures diverses. *Maladies infectieuses* 2005, 8-602-A-10.
- [58] Blumerg HM, Jarvis WR, Soucie JM. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study .The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 177-86.
- [59] Rangel-Frausto MS, Wiblin T, Blumerg HM , Saiman L, Patterson J, Rinaldi M ,et al. National epidemiology of mycoses survey : variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units. *Clin Infect Dis* 1999;29:253-8.
- [60] Huang YC, Lin TY, Leu HS, Peng HL, Wu JH, Chang HY. Outbreak of *C. parapsilosis* fungemia in neonatal intensive care units: clinical implications and genotyping analysis. *Infection* 1999; 27: 97-102.
- [61] Alberti C, Brun-Buisson C, Burchadi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international cohort study. *Intensive Care Med* 2002 ; 28:108-121.

- [62] **Solomkin JS, Flohr AB, Simmons RL.** Indications for therapy for fungemia in postoperative patients. *Arch Surg* **1982**;117:1272-5.
- [63] **Martino P , Girmenia C .**Are we making progress in antifungal therapy ? *Curr Opin Oncol* **1997**; 9: 153-7.
- [64] **Pittet D, Mond M, Suter PM, French E, Auckenthaler R.** Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* **1994**; 220:751-8.
- [65] **Charles PE, Doise JM, Quenot JP.** Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. *Intensive Care Med* **2003**; 29:2162-2169.
- [66] **Charles PE, Dalle F, Aube H.** Candida spp. Colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med* **2005** ; 31: 393-400.
- [67] **Almirante B, Rodriguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al.** Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol* **2005**; 43: 1829-35.
- [68] **Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al.** Risk factors for hospital-acquired candidemia : a matched case-control study *Arch Intern Med* **1989**;149:2349-2353.
- [69] **Fraser VJ, Jones M, Dunkel J, Storfer S , Medoff G, Dunagan WC.** Candidemia in a tertiary care hospital: epidemiology , risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* **1992**; 15:414-21.
- [70] **Gürcüoğlu E, Akalin H, Ener B, Ocakoğlu G, Sinitras M, Akçağlar S, Yilmaz E, Evcı C , Oral B.** Nosocomial candidemia in adults : Risk and prognostic factors. *Journal de mycologie Médicale*, **2010** ; 20 : 269-278 .

- [71] **Toya SP, Schraufnagel DE , Tzelepis GE.** Candiduria in intensive care units: association with heavy colonization and candidaemia. *Journal of Hospital Infection* **2007**; 66: 201-206.
- [72] **Sellami A, Sellami H, Makni F, Bahloul M, Cheikh-Rouhou, Bouaziz M, Ayadi A.** La candidurie en milieu de réanimation : signification et intérêt de la numération des levures dans les urines. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* **2006** ; 25 :584-8.
- [73] **Bittner R, Block S, Büchler M, Beger HG.** Pancreatic abscess and infected pancreatic necrosis. Different local septic complications in acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* **1987**; 32:1082-1087.
- [74] **Büchler MW, Gloor B, Müller CA, Friess H, Seiler CA, Uhl W.** Acute necrotizing pancreatitis : treatment strategy according to the status of infection. *Ann Surg* **2000**; 232:619-626.
- [75] **Farkas G, Márton J, Mándi Y, Szederkényi E.** Surgical strategy and management of infected pancreatic necrosis. *Br J Surg* **1996** ; 83:930-933.
- [76] **Saiman L, Ludington E, Dawson JD.** Risk factors for Candida species colonization of neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Infect Dis J* **2001**; 20: 1119-24.
- [77] **Eggiman P, Pittet D.** Candidoses du sujet non neutropéniques : de la colonisation a l'infection. *Ann Fr Anesth Réanim* **2001** ; 20 :382-388.
- [78] **Talarmin J P, Boutoille D, Tattevin P et Al.** Epidémiologie des candidémies : étude observationnelle prospective d'un an dans l'ouest de la France. *Medicine et maladies Infectieuses* **2009**, 39 : 877-885.
- [79] **Paugam A, Baixench MT, Taieb F, Champagnac C, Dupouy-Camet J.** Emergence de candidémies à Candida parapsilosis à l'hôpital Cochin .

Caractérisation des isolats et recherche de facteurs de risque. *Pathologie Biologie* **2011** ; 59 :44-47.

[80] Hot A , Mittaine B, Dupont B. Invasive fungal Infections in very low birth weight infant. *Journal de Mycologie Médicale* **2007** ; 17 : 33-41.

[81] Bouderrka MA, Dlimi A, Youssef M, Bouaggard A, Barrou H, Abassi O, Guessouss N. Candidoses systémiques en réanimation : quelle incidence ? *La Tunisie médicale* **1999**, 77 : 134-138.

[82] Balkhi H, Haimeur RC, Atmani M. Les candidoses systémiques en milieu de réanimation (A propos de 3 observations). *Magreb Médical* **1998** ; 326 : 16-18.

[83] Lamaris G.A., Esmaeli B., Chamilos G. Fungal endophthalmitis in a tertiary care cancer center: a review of 23 cases *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **2008** ;27: 343-347.

[84] Donahue SP, Greven CM, Zuravleff JJ, Eller AW, Nguyen MH, Peacock JE, et al. Intraocular candidiasis in patients with candidemia. Clinical implications derived from a prospective multicenter study. *Ophthalmology* **1994**; 101 : 1302-1309.

[85] Kannangara S, Shindler D, Kunimoto DY, Sell B, DeSimone JA. Candidemia complicated by endophthalmitis: a prospective analysis. *Eur J Clin Microbiol. Infect. Dis.* **2007** ; 26 : 839-841.

[86] Essman TF, Flynn HW, Smiddy WE. Treatment outcomes in a 10-year study of endogenous fungal endophthalmitis . *Ophthalmic Surg. Lasers* **1997** ; 28 : 185-194.

[87] Lefort A, Gantier J-C, Lortholary O. Endocardites fongiques. *Réanimation* **2004** ;13 :197-204.

- [88] Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, Baker CJ. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001;32:1018-23.
- [89] Khan MU, Ali S, Baig MA, Rafiq MA, Vasavada BC, Khan IA. *Candida parapsilosis* endocarditis 8 months after transient candidemia. *Int J Cardiol* 2007 ;118 :58-9.
- [90] Franklin WG, Simon AB, Sodeman TM. *Candida* myocarditis without valvulitis. *Am J Cardiol.* 1976 ; 38 : 924-928.
- [91] Perez-Gomez A, Prieto A, Torresano M, Diez E, Mulero J, Labiano I, Andreu JL. Role of the New Azoles in the Treatment of Fungal Osteoarticular Infections. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 1998 ; 27 : 226-244.
- [92] Weinstein MP. Current blood culture methods and systems : clinical concepts, technology and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 40-46.
- [93] Rohner P, Pepey B, Auct~enthaler R. Advantage of combining Resin with Lytic Bactec blood culture medio. *J Clin Microbial* 1997 ; 35 : 2634-2638.
- [94] Taieb F, Méchai F, lefort A , Lanternier F, Bourgnoux ME, Lortholary O. Prise en charge des infections systémiques à *Candida* spp. *La revue de médecine interne* 2011 ;32 :173-180.
- [95] Benjamin Jr DK, Garges H, Steinbach WJ. *Candida* bloodstream infection in neonates. *Semin Perinatol* 2003;27:375-83.
- [96] Chapman RL, Faix RG. Persistently positive cultures and outcome in invasive neonatal candidiasis. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:822-7.
- [97] Noyola DE, Fernandez M, Moylett EH, Baker CJ. Ophthalmologic, visceral, and cardiac involvement in neonates with candidemia. *Clin Infect Dis* 2001;32:1018-23.

- [98] **Dubau B, Triboulet C, Winnock S.** Utilisation pratique de l'index de colonisation. *Annales Françaises d'Anesthésie et de réanimation* **2001** ; 20 : 418-20.
- [99] **Poulin D, Feuilhade de Chauvin M.** Candidoses et levures diverses. *Encycl Med Chi. Maladies infectieuses* **1995** ; 8-602-A-10,12p.
- [100] **Anane S, khalfallah F.** Diagnostic biologique des candidoses invasives : difficultés et perspectives. *Pathologie Biologie* **2007**,55 :262-272.
- [101] **Paugam A.** Antifongogramme: techniques et interprétation. *Bio Tribune Magazine* **2005** ; 16 :125-27.
- [102] **V. Letscher-Bru.** Antifongogramme et concentration minimale inhibitrice. *Biologie médicale* **2011** ; 90-35-0053-A.
- [103] **Sendid B, Caillot D, Baccouch – Humbert B, Klingspor L, Grandjean M, Bonnin A, Poulain D.** Contribution of the Platelia Candida-specific antibody and antigen tests to early diagnosis of systemic *Candida tropicalis* infection in neutropenic adults. *J Clin Microbiol* **2003** ;41:4551-8.
- [104] **Kondori N, Edebo L, Mattsby-Baltzer I.** Circulating $\beta(1-3)$ -D-glucane and immunoglobulin G subclass antibodies to *Candida albicans* cell wall antigens in patients with systemic candidiasis. *Clin Diagn Lab Immunol* **2004**;11(2):344-50.
- [105] **Montagna MT, Caggiano G, Borghi E, Morace G.** The role of the laboratory in the diagnosis of invasive candidiasis. *Drugs* **2009**; 69 Suppl: 59-63.
- [106] **Guery BP, Arendrup MC, Auzinger G, Azoulay E, Borges Sa M, Johnson EM, Müller E et al.** Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* **2009**; 35: 55-62.

- [107] **Yeo SF, Wong B.** Current status of nonculture methods for diagnosis of invasive fungal infections. **2002** ; 15: 465-84.
- [108] **Poulain D.** Physiopathologie et diagnostic des candidoses systémiques. *La lettre de l'infectiologue* **2000** ; 15 : 182-90.
- [109] **Chantal Bertholom.** Les marqueurs biologiques dans le diagnostic et le suivi des infections fongiques invasives. *OPTBIO* **2011** Volume 22, Issue 447, Pages 21.
- [110] **Luis Ostrosky-Zeichner, MD, FACP, FIDSA.** Invasive Mycoses: Diagnostic Challenges. *The American Journal of Medicine* **2012**: 125, S14–S24.
- [111] **Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C.** The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* **2010**;14:R222.
- [112] **Hanna S, Blancard A, De la Roziere JC, Dumon J, Manelli JC.** Diagnostic des candidémies par PCR nichée et comparaison avec les hémocultures *J Mycol Med* **2003** ; 13 : 61-66.
- [113] **Ahmad S, Khan Z, Mustafa AS, Khan ZU.** Seminested PCR for diagnosis of candidemia: comparison with culture, antigen detection, and biochemical methods for species identification *J. Clin. Microbiol* **2002** ; 40 (7) : 2483-2489.
- [114] **Maaroufi Y, Ahariz N, Husson M, Crokaert F.** Comparison of different methods of isolation of DNA of commonly encountered *Candida* species and its quantitation by using a real time PCR based assay *J. Clin. Microbiol* **2004** ; 42 (7) : 3159-3163.
- [115] **Willinger B.** Laboratory diagnosis and therapy of invasive fungal infections *Curr Drug Targets* **2006** ; 7 : 513-522.

- [116] **Taoufik J.** Les antifongiques. Précis de chimie thérapeutique. collection Médika **2003**. 555-568.
- [117] **Kettani A, Belkhadir ZH, Mosadik A, Faroudy M, Ababou A, Lazreq C, Sbihi A.** Traitement antifongique des candidoses systémiques en réanimation. *journal de mycologie médicale* **2006** ;16 :16–25.
- [118] **Rex JH, Bennett JE, Sugar AM.** A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med.* **1994** ; 331 : 1325-1330.
- [119] **Phillips P, Shafran S, Garber G.** Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group .*Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* **1997** ; 16 : 337-345.
- [120] **Anaïssie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D.** Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature *Clin. Infect. Dis.* **1996** ; 23 : 964-972.
- [121] **Nguyen MH, Peacock JE, Tanner DC.** Therapeutic approaches in patients with candidemia: evaluation in a multicenter, prospective, observational study .*Arch Intern Med.* **1995** ; 155 : 2429-2435.
- [122] **Pappas PG , Kauffman CA, Andes D, Benjamin Jr DK, Calandra TF, Edwards JE, et al.** Clinical practice guidelines for the management of candidiasis : 2009 update by the Infections Diseases Society of America. *Clin Infect DIS* **2009**;48:503-35.
- [123] **Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al.** Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole

for candidemia in non –neutropenic patients: a randomized non inferiority trial. *Lancet* **2005**;366:1435-42.

[124] Lortholary O, Dannaoui E, Raoux D, Hoinard D, Datry A, Paugam A, et al. In vitro susceptibility to posaconazole of 1903 yeast isolates recovered in France (2003–2006) and tested by the EUCAST method. *Antimicrob Agents Chemother* **2007** ; 51 : 3378-3380.

[125] Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial *Lancet* **2007** ; 369 : 1519-1527.

[126] Lanternier F, Lortholary O.Anidulafungine : une nouvelle option thérapeutique dans les candidoses systémiques. *Médecine et maladies infectieuses* **2010** ;40 :440-448.

[127] Montravers P, Desmard M, Dufour G. Candidémies en réanimation. 52 congrès national d’anesthésie et de réanimation Médecins. *Conférences d’Essentiel* **2010** Sfar.

[128] Buchner T, Fegeler W, Bernhardt H et Al. Traitment of severe Candida infections in high- risk patients in germany : consensus formed by a panel of interdisciplinary investigators. *Eur. J. Clin . Microbiol. Infect. Dis* .**2002**; 21:337-352.

[129] P. Eggimann, P. Francioli, J. Bille Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients .*Crit. Care Med* **1999**; 27: 1066–1072.

[130] Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, Lipsett PA. Double blind placebo controlled trial of fluconazole to prevent *Candida* infections in critically ill surgical patients *Ann. Surg.*, **2001**; 233: 542–548.

- [131] **Garbino, Lew DP, Romand JA.** Prevention of severe *Candida* infections in non-neutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomised, double blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* **2002**; 28:1708–1717.
- [132] **Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, et al.** Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* **2004** ; 32:2443-2449.
- [133] Société française d’anesthésie et de réanimation, Société de pathologie infectieuse de langue française, Société de réanimation de langue française. Conférence de commune. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l’adulte. *Ann Fr Anesth Reanim* **2004** :1-118 (n° spécial).
- [134] **Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH.** Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**; 49: 3640-5.
- [135] **Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al.** Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* **2006**; 43: 25-31.
- [136] **Edwards Jr JE.** Should all patients with candidemia be treated with antifungal agents? *Clin. Infect. Dis.*, 15 (1992), pp. 422–423.
- [137] **Gauzit R, Cohen Y, Dupont H et al.** [Infections by *Candida* sp. in intensive care. Survey of French practices]. *Presse Med* **2003**; **32**: 440-9.
- [138] Conférence de consensus commune organisée conjointement par la SFAR, la SPILF et la SRLF, Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l’adulte. *J. Mycol.Med.***2004** ;14 :142-146.

- [139] **Leroy O, Mira JP, Montravers P et al.** Invasive candidiasis in ICU: analysis of antifungal treatments in the French study AmarCand. *Ann Fr Anesth Reanim* **2008**; **27**: 999-1007.
- [140] **Hennequin C, Gauzit R, Wolff M, Cordonnier C.** Recommandations de stratégies thérapeutiques pour le traitement des candidoses et aspergilloses invasives chez l'adulte. *Antibiotiques* **2010** ;**12** :165-170.
- [141] **Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, Serody J, Edwards JE, Washburn RG** : Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study Group and the Candidemia Study Group. *Clin Infect Dis* **1995** ; **21** : 994-6.
- [142] **Klevay MJ, Ernst EJ, Hollanbaugh JL, Miller JG, Pfaller MA, Diekema DJ.** Therapy and outcome of *Candida glabrata* versus *Candida albicans* bloodstream infection. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2008** ; **60** : 273-7.
- [143] **Rodriguez D, Park BJ, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Mensa J, Gimenez M, Saballs P, Fridkin SK, Rodriguez-Tudela JL, Pahissa A** : Impact of early central venous catheter removal on outcome in patients with candidaemia. *Clin Microbiol Infect* **2007** ; **13** : 788-93.
- [144] **Eggimann P, Harbarth S, Constantin MN, Touveneau S, Chevrolet JC, Pittet D.** Impact of a prevention strategy targeted at vascular-access care on incidence of infections acquired in intensive care. *Lancet* **2000** ;**355**:1864-8.
- [145] **Eggimann P, Pittet D.** Physiopathologie et prevention des infections liées aux accès vasculaires. *Médecine et maladies infectieuses* **2003** ; **33** : 554-563.
- [146] **Pittet D, Mourouga P, Perneger TV, Members of the infection Control Program.** Compliance with handwashing in a teaching hospital. *Ann Intern Med* **1999**; **130**: 126-30.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

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

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

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

"والله على ما أقول شهيد"

أثر وباء تعفن الدم بالمبيضات في مصلحة الإنعاش

الطبي بالمستشفى العسكري محمد الخامس بالرباط

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

الآنسة فاطمة أيت داود

المزداة في: 20 دجنبر 1985 بطا

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: أثر - الإنعاش الطبي - الوبائية - المبيضات - عوامل الخطر

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسة

مشرف

أعضاء



السيدة: وفاء الملوكي

أستاذة في علم الطفيليات

السيد: بدر الدين الميموني

أستاذ في علم الطفيليات

السيد: شرقي حيمر

أستاذ في علم التخدير و الإنعاش

السيدة: سعيذة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية

السيد: إدريس لحلو أمين

أستاذ في علم الاحياء المجهرية