

LES CANDIDEMIES A CANDIDA ALBICANS EN MILIEU DE REANIMATION : PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE, FACTEURS DE RISQUE, ET SENSIBILITE AUX ANTIFONGIQUES

Mémoire présenté par :
Docteur Hamdani Yousra
Né le 09 juin 1995

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : Biologie Médicales

Rapporteur : professeur Adadi Soukaina

Sous la direction de professeur Tlamçani Zineb

Session Juin 2025

DR. ADADI Soukaina
Professeur Assistant en
Parasitologie-Mycologie
CHU HASSAN II - FES

SOMMAIRE

INTRODUCTION	4
MATERIELS ET METHODES	7
RESULTATS	11
I. Caractéristiques des patients :	12
1. Fréquence des prélèvements :.....	12
2. Répartition des patients :.....	13
II. Répartition des aspects cliniques :.....	14
III. Résultats mycologiques :	16
parasito – mycologie CHU Hassan II de Fès	19
IV. ANTIFONGIGRAMME:.....	20
DISCUSSION	22
I. Partie théorique :	23
1. Epidémiologie :.....	23
2. Physiopathologie :	28
3. Colonisation:.....	29
4. Invasion tissulaire:	30
4.1. Dissémination hématogène	30
4.2. Variabilité phénotypique ou switching :.....	30
4.3. Dimorphisme ou filamentation.....	31
4.4. Clinique :	32
4.5. Diagnostic biologique :	33
4.6. Diagnostic mycologique : [40,41]	33
4.7. Diagnostic indirect: [18]	43
4.8. Biologie moléculaire : [18]	44
4.9. la spectrométrie de masse : [44]	44
5. Antifongiques :.....	44
5.1. Les azolés :	44
5.1.1. Structures chimiques :.....	44
5.1.2. Mécanisme d'action :	44
5.1.3. Mécanismes de résistance aux azolés :.....	47
5.2. Les échinocandines :	47
5.2.1. Structures moléculaires :	47
5.2.2. Mécanisme d'action :	47
5.3. Les polyènes :	48
5.3.1 Structure moléculaire :[50].....	48

5.3.2. Mécanisme d'action :	48
5.3.3. Mécanisme de résistance :	49
5.4. Les analogues nucléosidiques :	50
5.4.1. Structure moléculaire :	50
5.4.2. Mécanisme d'action :	50
5.4.3. Mécanisme de résistance :	50
5.5. Les allylamines :	51
5.6. Les morpholines :	51
II. Partie pratique :	53
1. Prévalence :	53
2. Age et sexe :	55
3. Motif d'hospitalisation :	55
4. Facteurs de risque et caractéristiques cliniques :	58
5. Evolution:	59
6. Prise en charge :	60
CONCLUSION	64
RESUMES.	66
BIBLIOGRAPHIE	73

INTRODUCTION

La candidémie est devenue une cause importante d'infections du sang dans le monde entier, en particulier chez les populations vulnérables telles que les personnes atteintes d'hémopathies malignes, les patients pédiatriques et les personnes gravement malades. La prévalence de la candidémie varie selon les régions et les caractéristiques démographiques des patients, avec une augmentation notable chez les espèces autres que les *Albicans*. Il est essentiel de comprendre l'épidémiologie, la distribution des espèces et les modèles de résistance aux antifongiques pour une gestion et un traitement efficace [1]. La candidémie est l'une des principales causes d'infections nosocomiales du sang, avec des taux de mortalité allant de 5 % à plus de 80 % dans les populations pédiatriques [1].

Au cours des 20 dernières années, la gravité accrue de l'état des patients hospitalisés, l'usage intempestif de procédures et de matériels invasifs, et l'utilisation de plus en plus répandue d'antibiotiques à large spectre ont entraîné une augmentation de l'incidence des infections fongiques nosocomiales du sang [2, 3, 4] . Le potentiel invasif de *Candida sp* a été documenté pour la première fois par Krause et al. en 1969 [5] , mais ce n'est que pendant les deux dernières décennies que plusieurs études cliniques ont identifié *Candida sp* comme un important agent pathogène pouvant menacer le pronostic vital des patients dans un état clinique critique [3, 6, 7] . Selon le National Nosocomial Infections Surveillance Of The Centers for Disease Control and Prevention, parmi les agents pathogènes nosocomiaux identifiés, les champignons ont représentés 30 477 cas [8], l'espèce *Candida* étant identifiée dans 8 à 15 % des cas d'épisodes d'infections systémiques nosocomiales enregistrés dans les principaux hôpitaux américains en 1993[9] . De plus,

Candida sp a été classé au quatrième rang des agents pathogènes les plus fréquemment isolés chez les patients atteints d'infections systémiques [10, 11, 12] .

La prévalence de la candidémie chez les patients en unité de soins intensifs (USI) est plus élevée que dans les autres services hospitaliers. Le diagnostic précoce de la candidémie chez ces patients est essentiel pour une meilleure prise en charge de la maladie [1].

Candida Albicans est un agent pathogène prédominant dans les cas de candidémies chez les patients des unités de soins intensifs (USI), ce qui a un impact significatif sur les taux de morbidité et de mortalité. Et il représente la principale espèce dans divers contextes [13,14]. Malgré les progrès des traitements antifongiques, la mortalité associée à la candidémie reste élevée, atteignant jusqu'à 51 % chez les patients gravement malades [15].

L'objectif de ce travail est d' analyser les caractéristiques épidémiologiques des candidémies à *Candida Albicans* en milieu de réanimation, identifier les facteurs de risque associés et établir le profil de sensibilité aux antifongiques couramment utilisés.

MATERIELS ET METHODES

.

Il s'agit d'une étude transversale, rétrospective, descriptive , menée au laboratoire de Parasitologie – Mycologie au CHU Hassan II de Fès, réalisée sur une période de 5 ans allant du janvier 2020 au janvier 2024, portant sur 480 échantillons d'hémocultures provenant des services de réanimation du CHU Hassan II de Fès et dont l'analyse mycologique (examen direct, culture et identification) a révélé la présence de *Candida Albicans*.

Ont été inclus tous les malades admis en réanimation pour une pathologie médicale ou chirurgicale, hospitalisés pendant une durée de plus de 48 heures et présentant un syndrome infectieux clinique ou biologique ou des signes cliniques évoquant une infection à *Candida sp* et ayant un facteur de risque de développement d'une infection fongique.

Les données recueillies pour chaque patient étaient : L'âge, le sexe, le motif d'hospitalisation, la durée d'hospitalisation, les facteurs de risque de développement d'une infection à *Candida*, les infections bactériennes concomitantes, le traitement instauré, les résultats mycologiques des différents prélèvements reçus ainsi que l'évolution des malades.

Les informations ont été enregistrées au moyen du logiciel Epi-info. Les variables qualitatives ont été présentées avec les données de pourcentage, tandis que les variables quantitatives ont été représentées par leurs moyennes.

Le diagnostic mycologique a été effectué en suivant quatre étapes :

⇒ Prélèvement : Les prélèvements d'hémocultures ont étéensemencés dans des flacons mycosiques à chaque fois en présence d'un syndrome infectieux.Ils ont été incubés dans des automates type Bactec 9240.

⇒ examen direct : effectué immédiatement à partir des

prélèvements, en cas de positivité, et après réalisation d'un état frais.

⇒ culture et incubation : les bouillons ont été repiqués sur les milieux de cultures et incubé à 37°C pendant 5 jours.

Le milieu Sabouraud simple : convient pratiquement à tous les champignons responsables de mycoses.

Le milieu Sabouraud + ATB (chloramphénicol et/ou gentamycine) : inhibe la pousse des bactéries.

Le milieu Sabouraud-chloramphénicol-actidione :

l'actidione ou cycloheximide est un inhibiteur des moisissures saprophytes.

⇒ identification : Après la culture sur gélose Sabouraud.

L'identification des levures a été basée sur des critères morphologiques (aspect des colonies: blanche à crème, crémeuse et lisse, brillante et bombées), phénotypiques (test de filamentation qui met en évidence la présence de tubes germinatifs spécifiques à *Candida Albicans*), enzymatique par des milieux chromogènes (CANDISELECT, CANDIDA ID, CHROMAGAR ID) qui ont permis l'identification directe de *candida albicans* en donnant des colonies bleues et la détection présumptive des autres espèces de *Candida* en donnant des colonies de couleurs différentes, immunologiques (Latex albi-dubliniensis*) et confirmée par des galeries biochimiques (API Candida *, Api 20c Aux *, AUXACOLOR*).

⇒ Antifongigramme : Un antifongigramme est réalisé par méthode

de disque sur toutes les souches isolées, afin de déterminer la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).

Pour chaque souche, les antifongiques suivant sont testés: le fluconazole, le voriconazole, la 5- fluorocytosine et la caspofungine.

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

RESULTATS

I. Caractéristiques des patients :

1. Fréquence des prélèvements :

Pendant la période d'étude, 480 demandes d'hémocultures ont été envoyées dont 93 hémocultures positives, 29 patients ont été diagnostiqués avec une candidémie à *Candida Albicans* dont un pourcentage de 31.18%.

La répartition annuelle des cas de candidémie à *Candida Albicans* présentait une augmentation progressive au cours de la période étudiée. On observe une nette progression, passant de 10,34 % en 2020 à 41,66 % en 2024 (Fig1).

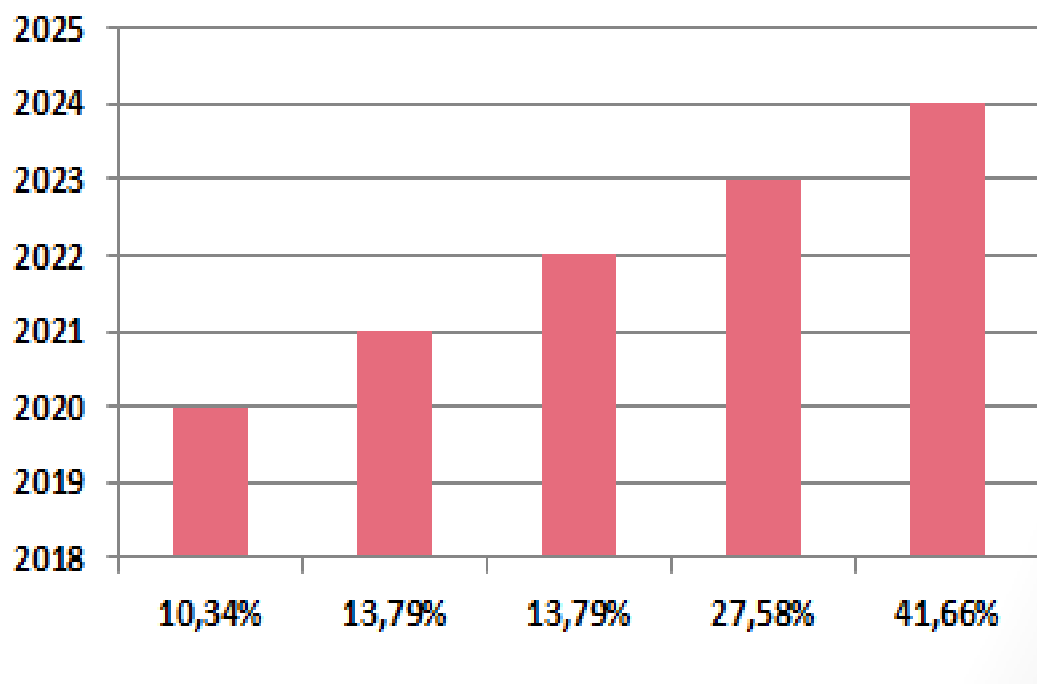


Figure 1 : Répartition des cas en fonction des années d'étude

2. Répartition des patients :

L'âge moyen des patients était de 28 ans, avec des extrêmes allant de 4mois à 73ans. Une légère prédominance masculine a été notée avec un sexe ratio H/F de 1.07.

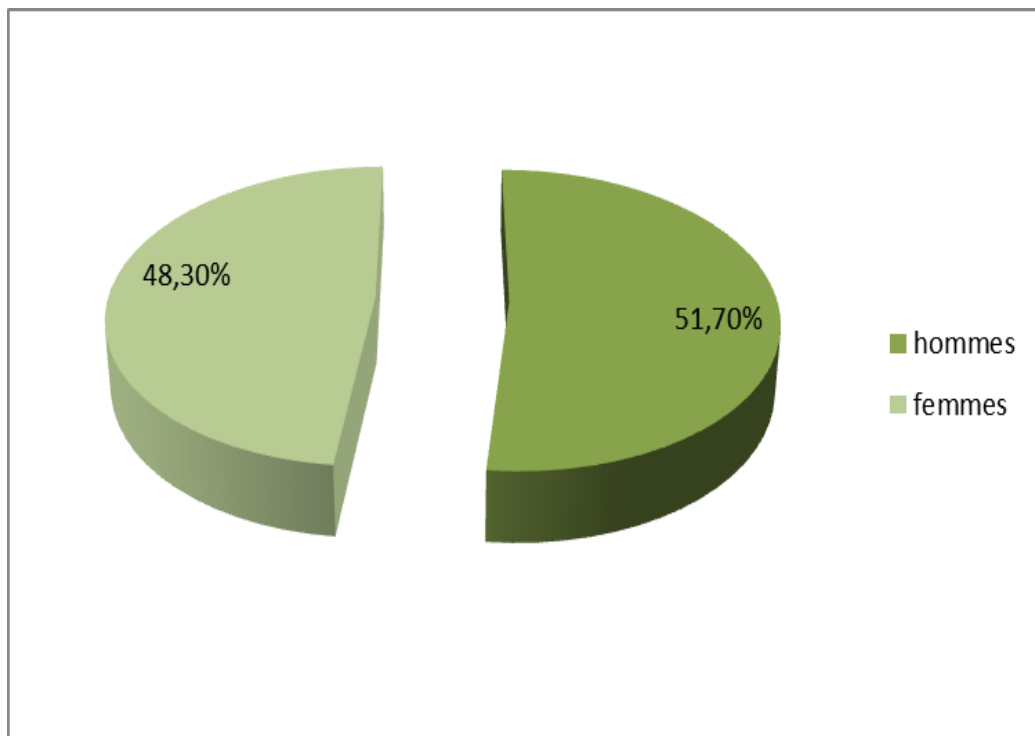


Figure 2 : Répartition des patients selon le sexe

II. Répartition des aspects cliniques :

Les motifs d'admission hospitalière les plus fréquents étaient principalement liés à des traumatismes graves telles que les traumatismes crâniens, abdominales, thoraciques et des polytraumatismes, observés dans 24.13% des cas, suivis de la détresse respiratoire, des états de choc, ainsi que des troubles neurologiques et métaboliques, chacun avec une fréquence de 17,24 % (Tableau1).

Tableau 1 : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

Motif d'hospitalisation	Nombre	Pourcentage
Traumatismes	7	24,13 %
Détresse respiratoire	5	17,24 %
États de choc	5	17,24 %
troubles neurologiques	5	17,24 %
Troubles métaboliques	5	17,24 %
Autres	2	6.97 %

Tous les patients avaient au moins un ou plusieurs facteurs de risque.

Parmi les facteurs de risque identifiés dans notre population d'étude, les cathéters veineux centraux et la ventilation mécanique étaient les plus fréquents, avec un taux de 89,65 % pour chacun, suivis des sondes urinaires et de l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, chacune avec un taux de 72,41 %. La nutrition parentérale et la défaillance viscérale se sont également révélées être des facteurs de risque importants, avec des fréquences respectives de 65,51 % et 55,17%.(figure3).

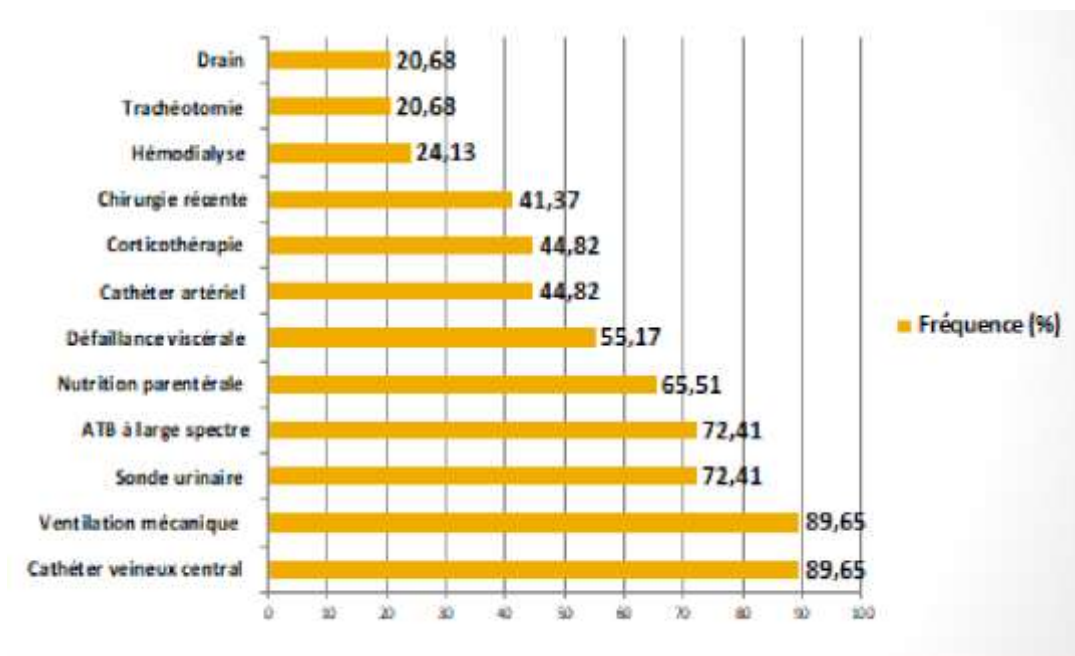


Figure 3 : Répartition des patients selon les facteurs de risques

III. Résultats mycologiques :

Dans notre étude l'examen direct était positif dans 100% des cas montrant la présence de levures et de pseudofilaments (figure4) et la Culture s'est révélée positive dans 100% des cas mettant en évidence des colonies lisses, blanchâtres, et brillantes.

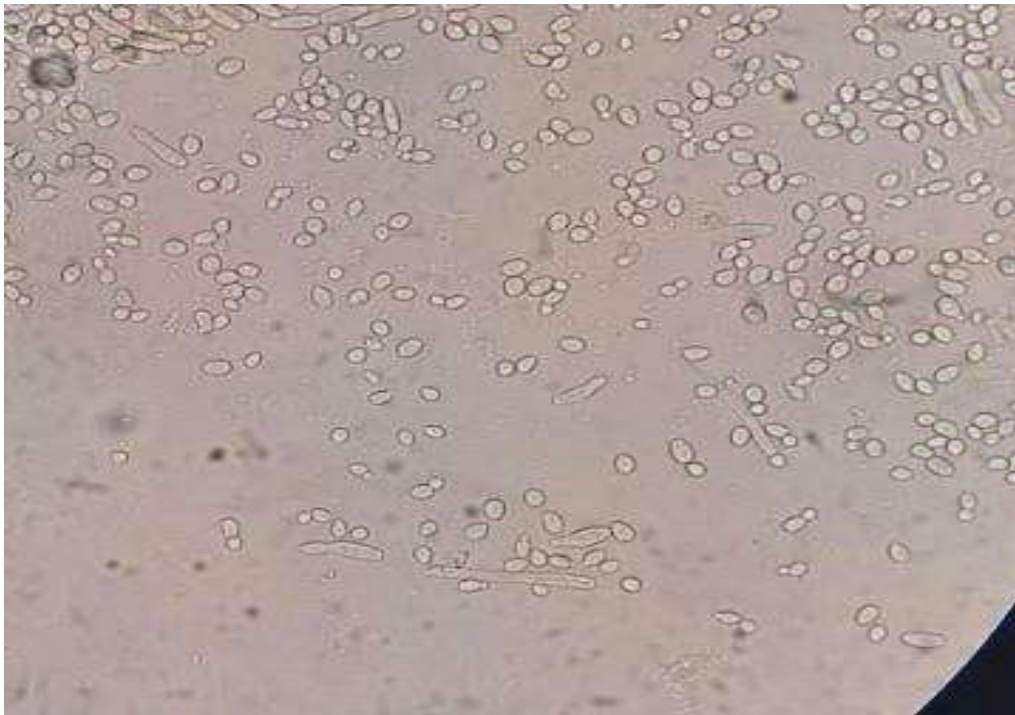


Figure 4 : Examen direct montrant des levures avec des pseudofilaments
(objectif 40)

L'identification de l'espèce *Candida Albicans* a été basé d'abord sur le test de filamentation qui a été positif pour les 29 échantillons en montrant la présence du tube germinatif , qui est une projection filamenteuse fine et allongée qui émerge directement de la cellule mère de la levure, spécifique du *Candida Albicans* (figure 5).

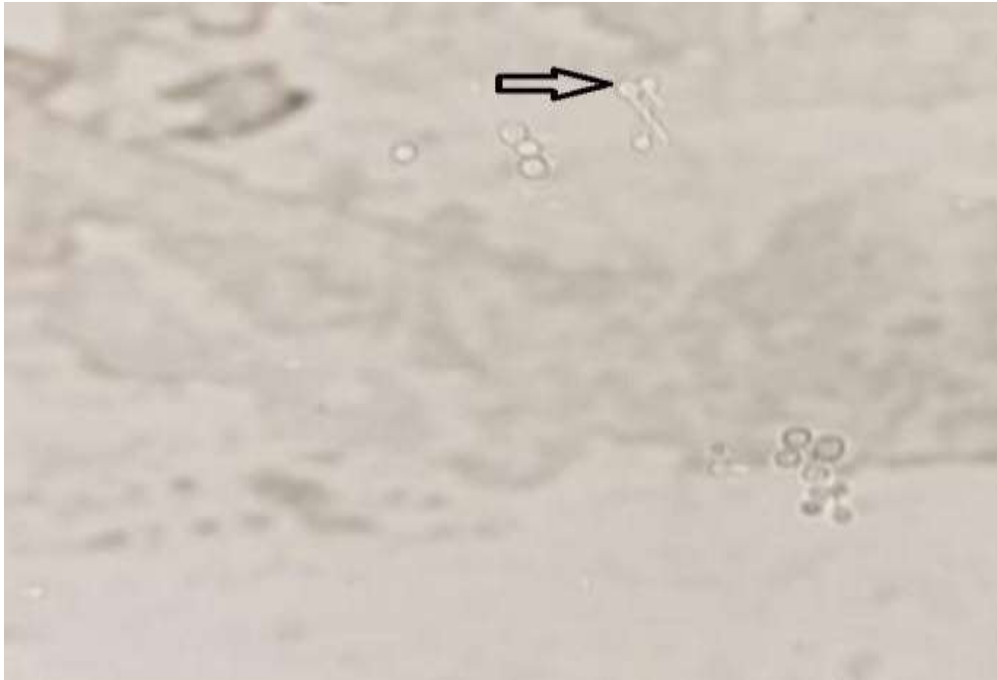
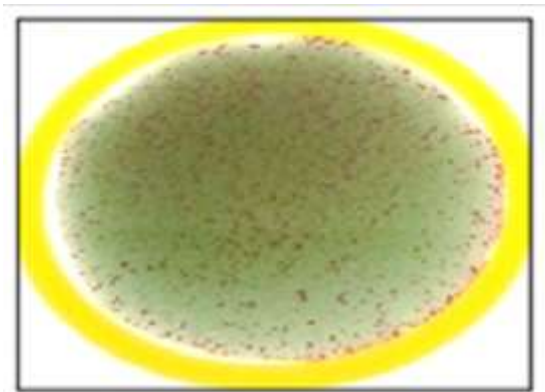


Figure 5 : Tube germinatif après le test de filamentation identifiant l'espèce
Candida Albicans (objectif 40)

Ensuite un test d'agglutination sur particules de latex a également démontré une sensibilité de 100 % pour l'ensemble des échantillons, en révélant la présence d'agglutinats rouges sur fond vert, spécifiques de *Candida Albicans* (figure 6).



Test d'agglutination positif



Test d'agglutination négatif

**Figure 6 : Test d'agglutination sur particules de latex : Service de parasito –
mycologie CHU Hassan II de Fès**

La confirmation a été réalisée par la galerie biochimique : API
Candida*(Fig7)



Figure 7 : Galerie biochimique API Candida* : Service de parasito – mycologie
CHU Hassan II de Fès

IV. ANTIFONGIGRAMME:

Après avoir identifié l'espèce *Candida albicans*, une étude de la sensibilité antifongique a été testée par mesure de CMI en utilisant 4 antifongiques par la technique ETEST.

Pour le fluconazole, la flucytosine et le voriconazole, on note une résistance marquée de l'espèce *Candida Albicans*, particulièrement pour le voriconazole avec un taux de résistance de 72%, contre seulement 18% de sensibilité. La caspofungine, quant à elle, montre un meilleur équilibre entre la sensibilité et la résistance, avec près de la moitié des souches sensibles, soit un taux de 45,45% (Figure8).

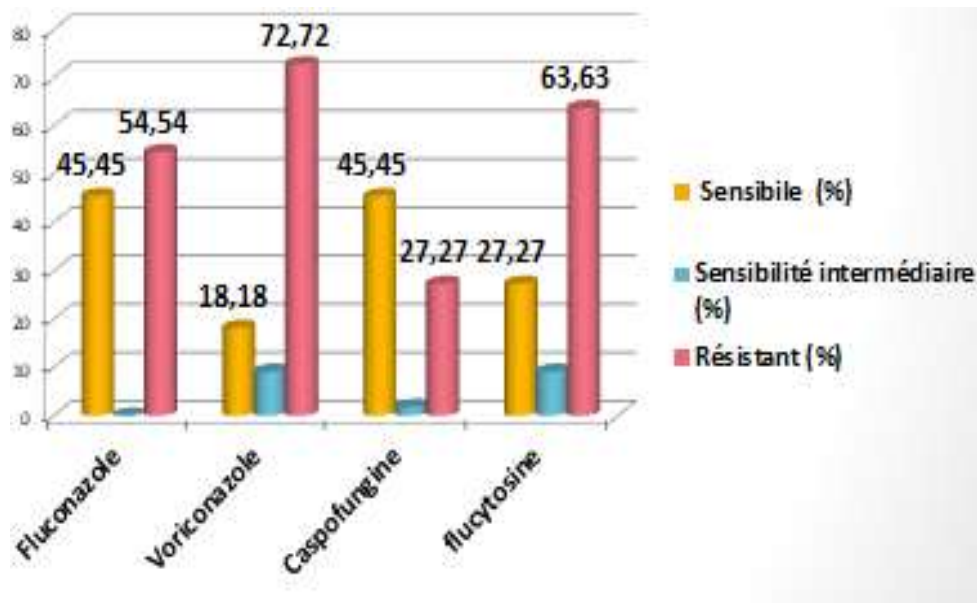


Figure 8 : Sensibilité aux antifongiques

III. L'évolution des patients :

En ce qui concerne l'évolution des patients, on observe qu'un taux de mortalité de 72.41 % a été enregistré au cours de leur hospitalisation (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Répartition des patients selon leur évolution

	nombre	Pourcentage
Décédés	21	72,41%
Guéris	8	27,59%
Total	29	100%

DISCUSSION

I. Partie théorique :

Au fil des dernières décennies, les levures ont pris une place de plus en plus significative, non seulement en colonisant les surfaces, mais surtout en pénétrant en profondeur grâce à des traitements de plus en plus agressifs, des greffes et l'immunosuppression.

1. Epidémiologie :

A) Agent pathogène:

❖ : ❖ classification :

Le genre *Candida* fait partie du phylum des Ascomycètes, de la classe des Saccharomycètes, de l'ordre des Sacchromycétales (forme téléomorphe ou sexuée), En pratique médicale, c'est le nom de la forme asexuée qui est largement usité, même la forme sexuée peut être connue.

Le genre *Candida* issu des Deutéromycètes groupe des Blastomycètes appartient à la famille des Cryptococcaceae. Il regroupe des levures non pigmentées, non capsulées, à bourgeonnement polaire ou bipolaire (blastopores), à paroi bi-lamellaire renfermant des Betaglucanes, produisant souvent du mycélium ou du pseudo-mycélium, dépourvues d'activité uréase ; incapables d'assimiler l'inositol mais pouvant fermenter les sucres[16,17].

Tableau 3 . Classification de la reproduction asexuée et sexuée du genre *candida* [17]

Classification	Reproduction Asexuée	Reproduction Sexuée
Règne	<i>Fungi</i>	<i>Fungi</i>
Phylum	<i>Deuteromycotina</i>	<i>Ascomycotina</i>
Classe	<i>Blastomycètes</i>	<i>Ascomycètes</i>
Ordre	<i>Cryptococcales</i>	<i>Saccharomycétales</i>
Famille	<i>Cryptococcaceae</i>	<i>Saccharomycétaceae</i>
Genre	<i>Candida</i>	<i>Candida</i>

❖ Morphologie :

Les levures sont de petits champignons unicellulaires qui se reproduisent par bourgeonnement, formant des blastospores, et parfois en produisant du mycélium ou du pseudomycélium. Comme tous les champignons, ce sont des organismes hétérotrophes, ce qui signifie qu'ils ont besoin de matières organiques préexistantes pour se développer [18].

Les levures de genre *candida* sont des levures de thalle unicellulaire, rond, ovoïde (4–6 x 6–8 µm) : qui se reproduisent toutes par bourgeonnement (reproduction asexuée – mode blastique chlamidosporique solitaire). Levure non capsulée non pigmentées. Certaines produisent du pseudo-mycélium ou vrai mycélium [19].



Figure 9. levures du genre *Candida* [19]

❖ Structure:

La paroi cellulaire des levures du genre *Candida* est composée de deux principales couches. La couche externe est principalement constituée de polymères de mannose (mannane ou phosphopeptidomannane), représentant environ 40% des polysaccharides. La couche interne contient les polysaccharides constituant le squelette de la paroi, tels que la chitine (polymère de N-acétyl-glucosamine) ainsi que les β -1,3-glucane et β -1,6-glucane (polymères de glucose). Ces éléments, liés par des liaisons glycosidiques, confèrent à la cellule sa résistance et sa forme [20,21].

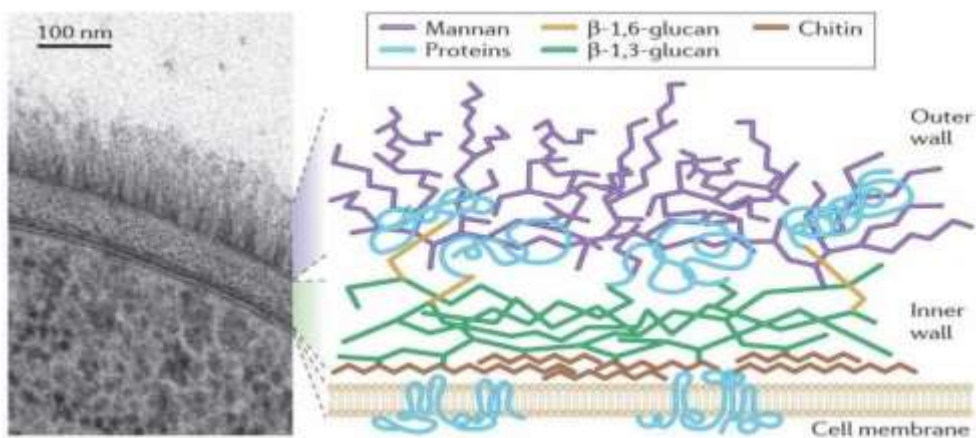


Figure 10 : Structure de la paroi fongique de *C. albicans* [22].

❖ Espèces pathogènes et habitat:

Les Levures du genre *Candida* sont des champignons opportunistes, présents dans le monde entier et dans tous les milieux (ubiquistes). Chez l'homme elles colonisent de nombreux sites et vivent à l'état commensal à l'intérieur des voies digestives, voies aériennes supérieures et voies génito – urinaires, elles sont présentes également sur le revêtement cutané[16].

Candida est responsable d'une grande variété de manifestations cliniques, allant de la candidose superficielle à la candidose profonde

localisée et la candidose invasive[16] .

Le genre *Candida* comprend plusieurs centaines d'espèce(200), mais en pratique, un nombre restreint (une dizaine) est impliqué dans un processus pathologique. L'espèce encore actuellement le plus souvent identifiée est *Candida albicans* [16].

Une dizaine d'espèces de *Candida* est impliquée en pathologie humaine. Cependant, ce nombre ne cesse de croître du fait de la surveillance mycologique accrue des patients, associée au développement de nouvelles techniques médico-chirurgicales à l'origine de nouvelles niches écologiques.

L'espèce la plus courante reste le *C. albicans*, mais nous avons assisté ces dernières années à l'émergence croissante d'autres espèces opportunistes du genre, dites «*espèces non-albicans*»[19].

Candida albicans est la principale levure impliquée en pathologie humaine, les autres espèces les plus fréquemment impliquées ~~en pathologie humaine~~ sont : *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. Krusei*, *C. Kefyr*, *C. lusitaniae*. La majorité de ces espèces sont des commensaux du tube digestif, des voies génito-urinaires, de la peau et des muqueuses, les autres espèces sont le plus souvent issues du milieu extérieur (*C. Krusei*, *C. Kefyr*). [17]

Les levures rencontrées chez l'homme montrent une variabilité dans leur comportement opportuniste en fonction de l'espèce et du contexte environnemental. Certaines levures, par leur nature parasitaire, peuvent envahir les tissus profonds et déclencher des infections graves, particulièrement chez les patients affaiblis et/ou immunodéprimés. Les principales levures impliquées chez l'homme incluent les *Candida* et les *Cryptocoques* [18].

B) Facteurs de risques:

Le diagnostic des infections fongiques est difficile : il n'est pas toujours possible d'isoler l'agent causal à cause de la sensibilité très faible des hémocultures qui retardent ce dernier [23] . L'étude des infections à levure passe donc par celle de leurs facteurs de risque. Pour les candidémies, les facteurs de risque sont nombreux et varient selon les populations étudiées, les pathologies sous jacentes et même les méthodes statistiques utilisées. Les facteurs de risque des candidémies sont divisés en deux sous groupes dans la littérature: les facteurs de risque majeurs et les facteurs de risque mineurs.

Tableau 4 : Facteurs de risque de candidoses profondes [24]

Facteurs de risque majeurs	Facteurs de risque mineurs
- Colonisation de plusieurs sites corporels - Antibiothérapie à large spectre - Brûlures étendues (>50 %) - Perforation digestive - Chirurgie abdominale majeure - Chirurgie de l'appareil urinaire majeure - Traumatisme majeurs (Injury Severity Score ISS>20) - Candidurie> 10⁵ UFC/ml - Nutrition parentérale - Score APACHE II > 20 - Neutropénie - Hémodialyse	- Ages extrêmes - Insuffisance rénale - Multiples accès vasculaires - Séjour prolongé en réanimation - Altération sévère du transit - Diabète - Sonde vésicale - Intervention chirurgicale récente, en particulier digestive et urologique

❖ Colonisation

La colonisation à partir du tube digestif précède le développement d'une

candidémie. Il existe une relation entre le nombre de sites colonisés et le risque de candidémies. L'index de colonisation permet de prendre en compte ce facteur de risque qu'est la colonisation : il est réalisé de manière bi-hebdomadaire en prélevant cinq sites pour chaque patient (oro-pharynx, réservoir intestinal, urines, tractus respiratoire, liquides de drainage, réservoir vaginal). La mise en culture répétée de ces sites superficiels permet d'évaluer le degré de colonisation d'un patient [25] .

❖ **Facteurs intrinsèques liés à l'hôte :**

- ▲ Facteurs physiologiques tels que la petite enfance, le vieillissement et la grossesse.
- ▲ Facteurs locaux comme la transpiration, la macération, l'humidité, les traumatismes et l'utilisation de prothèses dentaires.
- ▲ Facteurs liés à l'état de santé du patient, tels que le diabète, l'immunodépression (comme le SIDA), les pneumopathies, la neutropénie, le cancer et une diminution de l'état général.
- ▲ Facteurs extrinsèques d'origine iatrogène :

Utilisation d'antibiotiques, de corticoïdes, d'immunosuppresseurs, d'anticancéreux, d'hormones contraceptives, d'antiseptiques et de radiothérapie.

Pratiques associées à une utilisation d'héroïne par voie intraveineuse, à des interventions chirurgicales (notamment digestives et cardiaques), à des transplantations d'organes, à l'utilisation de cathéters intraveineux et de prothèses [26].

2. Physiopathologie :

La présence de levures dans le tube digestif, en particulier *C. albicans*, est un phénomène physiologique normal. Les levures y sont en concurrence avec les bactéries. Un portage permanent ou temporaire est documenté chez 40 à 50 % des individus. Un déséquilibre hôte–pathogène est potentiellement lié à 3 composantes majeures qui sont l'altération des barrières muqueuses et cutanées, le déficit immunitaire et la colonisation à *Candida*. Ce déséquilibre induit des modifications de l'écologie de la microflore résidente et favorisent la croissance des *Candida* qui colonisent alors les surfaces muqueuses[27].

3. Colonisation:

Les étapes conduisant à l'infection passent dans l'immense majorité des cas par une phase de colonisation. Celle-ci est la conséquence de modifications écologiques qui favorisent la multiplication des *Candida spp.*

Des travaux effectués chez les patients de réanimation et de chirurgie ont confirmé le lien de causalité qui existe entre la colonisation et l'infection à *Candida* : la colonisation à *Candida* est un facteur de risque de candidose systémique [28] .La transmission exogène de levure, soit à partir de solutés injectables soit à partir des mains du personnel, a été décrite mais ne représente qu'une part infime des infections. Dans la majorité des cas, la souche colonisante est la souche infectante, comme le montrent des études de génotypage [27]. *Candida albicans* adhère donc à plusieurs types cellulaires différents, ectodermiques ou endodermiques, épithéliums stratifiés ou unicellulaires, s'adapte à des pH très variés et entre en compétition avec de nombreuses espèces bactériennes [29] . L'adhérence aux cellules épithéliales constitue la première phase dans la pathogenèse des candidoses muqueuses.

4. Invasion tissulaire:

L'invasion tissulaire peut être intra ou extra cellulaire et a lieu au niveau de l'intestin. Elle nécessite de la part de *C. albicans* l'aptitude à digérer les tissus, la présence d'adhésines pour les cellules des sous muqueuses et les matrices intercellulaires et l'aptitude à résister aux effecteurs de l'immunité humorale et cellulaire[28].

4.1. Dissémination hématogène

C. albicans se dissémine sous forme de levures au niveau des vaisseaux. Au stade de dissémination hématogène, il est très difficile de mettre en évidence *Candida* dans les hémocultures d'où la difficulté du diagnostic. L'observation d'une hémoculture positive est aujourd'hui considérée par les cliniciens comme la preuve irréfutable d'une candidose systémique. La levure s'échappe de la circulation sanguine, s'extravase en traversant l'endothélium de certains capillaires puis se multiplie dans des organes différents selon la pathologie primaire du patient [30] .

4.2. Variabilité phénotypique ou switching :

Le switching est une seconde forme de transformation cellulaire de *C. albicans*, qui aboutit à une grande variabilité du phénotype exprimé. Il implique la régulation coordonnée de nombreux gènes et concerne des caractères très différents comme l'aspect morphologique des colonies, la taille de la cellule fongique, la structure antigénique de la paroi, la sécrétion de protéases aspartiques, l'adhérence, la virulence et la sensibilité aux antifongiques. Ce mécanisme permet une sélection rapide du phénotype le mieux adapté au site de l'infection et à la réponse de l'hôte [31] .

4.3. Dimorphisme ou filamentation

Le *Candida albicans* a la particularité de pouvoir passer sous l'influence de conditions environnementales particulières de la forme levure (cellules arrondies ou ovoïdes, groupées en petits amas) à la forme de filaments (les cellules s'allongent alors et se développent pour prendre l'aspect de filaments, de pseudo-hyphes, de pseudo-mycéliums). La transition levuremycélium est stimulée à 37°C par le sérum à pH neutre. Grâce à ce dimorphisme, il se soustrait aux mécanismes de défense liés à l'immunité cellulaire. Cette propriété, qui est utilisée pour l'identification de l'espèce *C. albicans* par le test de blastèse, est un facteur essentiel de la virulence [32] .

La forme levure est la forme saprophyte, et vit en symbiose avec l'organisme hôte, alors que la forme mycélienne est la forme parasite et pathogène. En effet, certaines adhésines sont exprimées principalement à la surface de la forme filamenteuse [33, 34] et cette forme présente une plus grande résistance à la lyse par les polynucléaires neutrophiles [35] . Lors du passage d'une forme à l'autre, *Candida albicans* subit des modifications de forme et de synthèses enzymatiques qui correspondent en fait à une adaptation de survie à un milieu devenu défavorable.

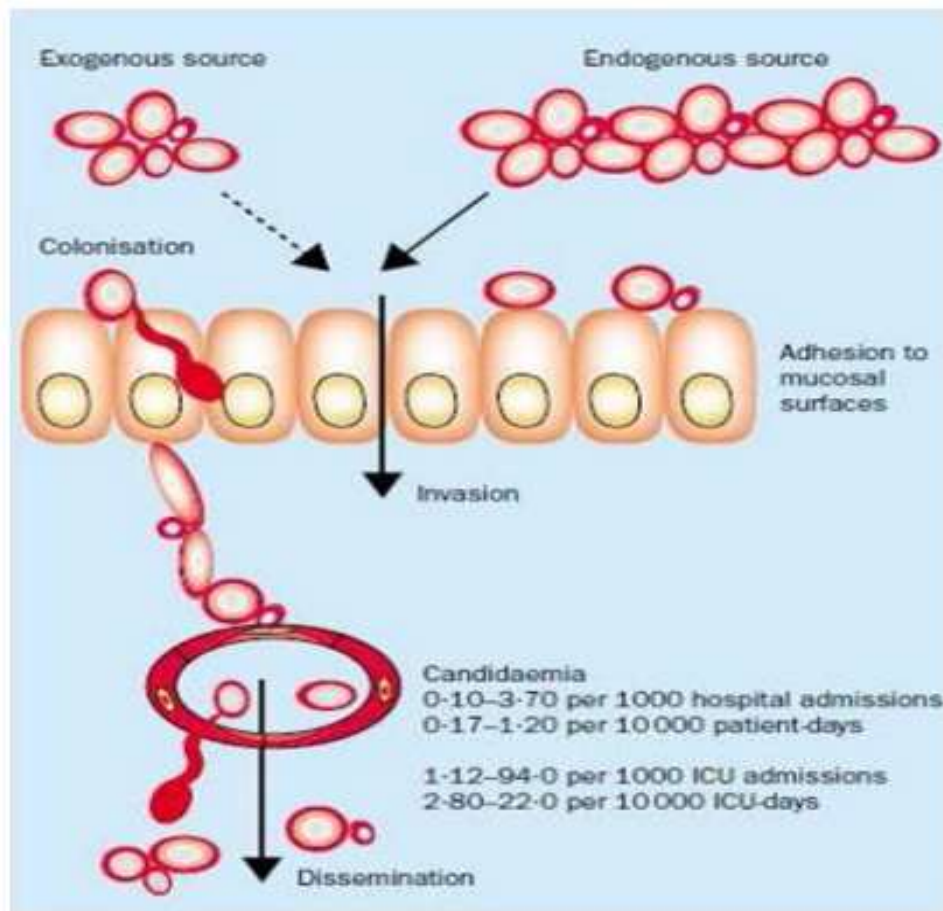


Figure 11 : Physiopathologie des candidoses systémiques [36] .

4.4. Clinique :

Le diagnostic des candidémies est difficile à établir à cause de la non spécificité des signes cliniques et des difficultés du diagnostic biologique. Les symptômes sont non pathognomoniques : altération de l'état général, fièvre résistant à l'antibiothérapie, infection respiratoire et syndrome méningé chez l'immunodéprimé, avec aussi une localisation viscérale (hépatique). Les atteintes oculaires, cutanées et digestives, voire musculaires, d'accès aisé, sont aussi à rechercher systématiquement. Elles facilitent le diagnostic de certitude, s'il y a démonstration de la présence de *Candida* dans les tissus [37] . Il est donc essentiel d'avoir un indice de suspicion élevé face à de tels patients développant un état septique, un foyer radiologique ou des lésions cutanées,

car la présentation clinique de ces infections fongiques profondes est peu spécifique, ceci particulièrement au début, quand un traitement efficace est encore envisageable [38].

4.5. Diagnostic biologique :

Les résultats du diagnostic biologique font partie du faisceau d'arguments recueillis par le clinicien pour confirmer une candidémie, identifier le ou les agents fongiques incriminés et adapter au mieux la thérapeutique, et enfin pour comprendre la pathogénie de la candidémie et amoindrir voir supprimer les facteurs favorisant son développement. La démarche mise en œuvre par le laboratoire est influencée par les facteurs épidémiologiques inhérents au patient, le « terrain » immunitaire sous-jacent ; la symptomatologie clinique ; les données fournies par la biologie médicale. Dans les candidémies, le diagnostic biologique est conventionnel et repose sur la triade classique: examen direct, culture et identification, ce dernier étant trop rarement à disposition [39].

4.6. Diagnostic mycologique : [40,41]

a. prélèvement :

Une hémoculture est un examen sanguin essentiel en pathologie infectieuse. Il consiste en un prélèvement de sang veineux, le prélèvement sanguin est effectué si possible avant la mise en route d'une antibiothérapie. On réalise en général 3 prélèvements différents, à quelques heures d'intervalle, effectués de préférence au moment d'un pic d'hyperthermie ou d'hypothermie ou lors de frissons qui signe une décharge bactériémique.

b. Examen direct (état frais):

En cas de positivité de l'hémoculture, un examen à l'état frais entre

lame et lamelle est effectué.

On observe la présence de cellules ovoïdes, blastospores, un bourgeonnement une vrai au pseudo_filamentaion (Figure 12).[42]

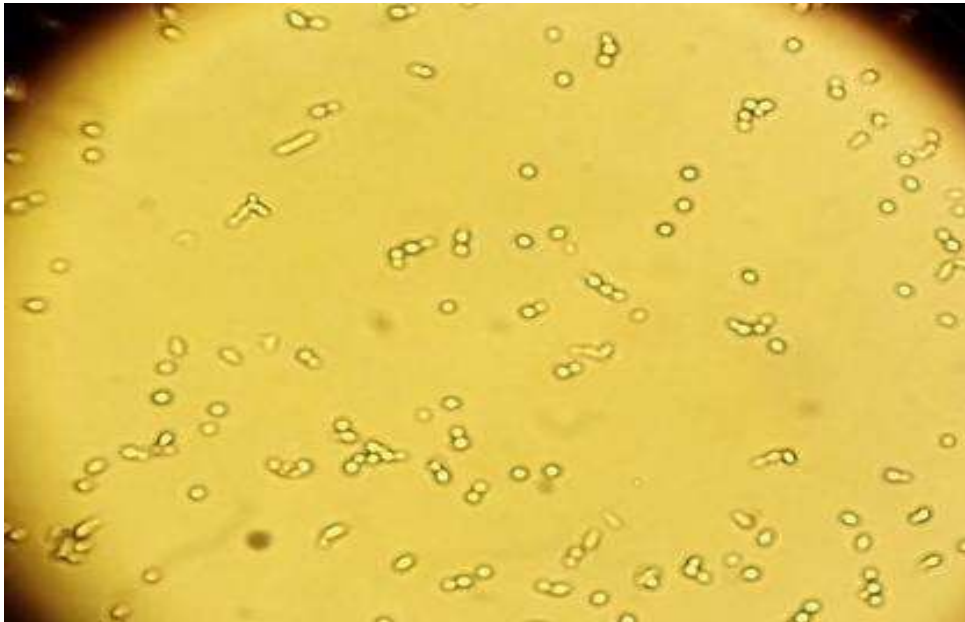


Figure 12 : observation microscopique des levures (grossissement x40)[42]

c. Culture:

La culture est indispensable parce qu'elle permet l'augmentation de la sensibilité de l'examen direct, l'identification de la levure en cause, la numération des levures nécessaire à l'interprétation des résultats, et la réalisation de l'antifongigramme.

L'ensemencement en cas d'hémoculture positive se fait habituellement sur milieu Sabouraud-chloramphénicol avec et sans actidione. L'incubation se fait à 37 °C. La lecture se fait au bout de 24 à 48 heures [40, 41]. L'examen macroscopique des cultures montrera des colonies blanches, humides, lisses, brillantes et bombées. Leur examen microscopique mettra en évidence des levures bourgeonnantes avec de vrai et/ou pseudofilamment.



Figure 13 : Colonies de levures du genre *Candida* sur milieu de Sabouraud chloramphénicol [43].

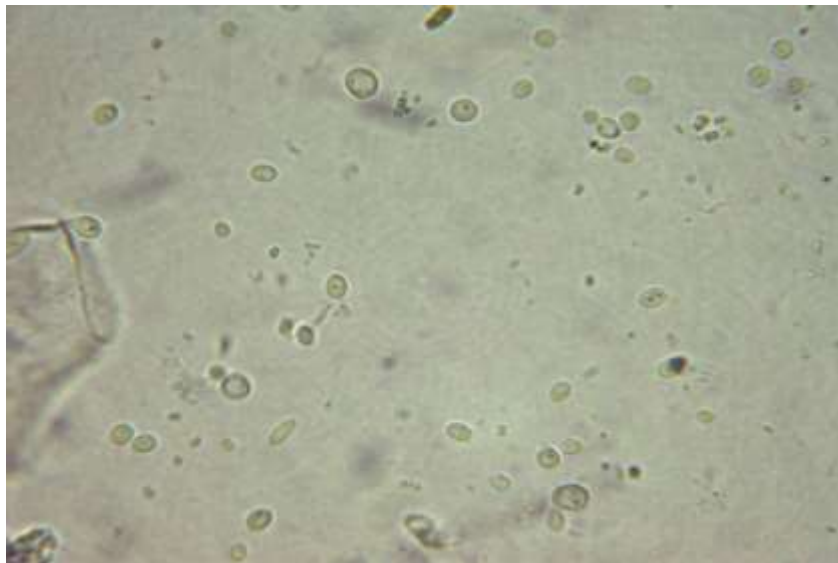


Figure 14 : examen microscopique – levures bourgeonnantes
grossissement x 40 [43]

d. identification:[18]

L'identification précise de l'espèce isolée requiert la présence de colonies distinctes et parfois nécessite un réensemencement. Même si un diagnostic préliminaire a été établi grâce à un isolement sur un milieu chromogène, il est essentiel de confirmer l'identité de la levure.

En pratique, l'identification repose sur des caractéristiques morphologiques, mais surtout sur des tests physiologiques, biochimiques, voire immunologiques, notamment en utilisant des anticorps monoclonaux pour l'agglutination de particules de latex sensibilisées.

Identification du genre *Candida* :

❖ Tests phénotypiques :

- Test de filamentation en sérum (test de blastèse) :

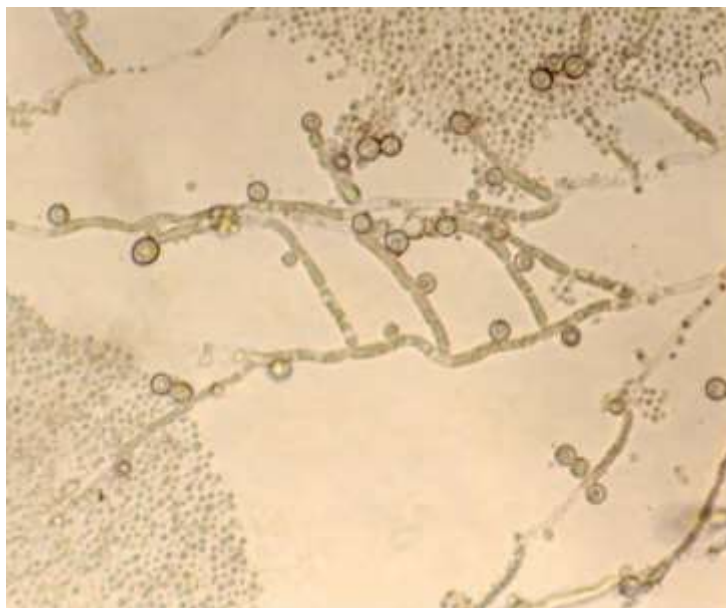
Ce test repose sur l'observation que *C. albicans* (ainsi que *C. dubliniensis*) est capable de former un tube germinatif à partir des blastospores en seulement 3 heures à 37°C dans du sérum humain ou animal (figure 15).



**Figure 15 : Examen microscopique de ; *C. albicans* après le test de blastèse
(Grossissement x40)[18]**

- **Test de chlamydosporulation :**

Ce test est basé sur le constat que *Candida albicans* développe des chlamydospores à l'extrémité de ses pseudofilaments après une sous-culture de 24 à 48 heures à 25–28°C dans un milieu de culture PCB (pomme de terre, carotte, bile) ou RAT (riz, agar, tween 80). Il est essentiel de mentionner que *Candida dubliniensis* présente également cette capacité à former des chlamydospores dans ces conditions (figure 16).



**Figure 16 : Examen microscopique de *C. albicans* après culture sur PCB
(Grossissement x40)[35].**

Tableau 5 : Résultat du test de chlamydosporulation[42]

Espèce	Caractéristiques microscopiques
<i>C. albicans</i> <i>C. dubliniensis</i>	Présence de blastospores en bouquet. Filamentations bien développées et longs. Chlamydospores.

❖ **Tests biochimiques :**

Lorsque l'aspect et la coloration de la colonie ne suffisent pas à identifier précisément l'espèce de levure, ou si les tests rapides spécifiques donnent des résultats négatifs, l'identification repose alors sur l'utilisation de galeries. Ces galeries sont une variété de dispositifs miniaturisés et standardisés disponibles sur le marché, dont la plupart se concentrent sur l'étude de l'assimilation des carbohydrates (auxanogramme) et de leur fermentation (zymogramme).



Figure 17 : microplaque (auxacolor) [42]

Le test Glabrata RTT® de Fumouze Diagnostics, facile à réaliser, permet une identification rapide de *C. glabrata* en observant sa capacité à hydrolyser le tréhalose tout en ne hydrolysant pas le maltose (Figure 18). Il est à noter que d'autres espèces peuvent également hydrolyser ces deux hydrates de carbone.

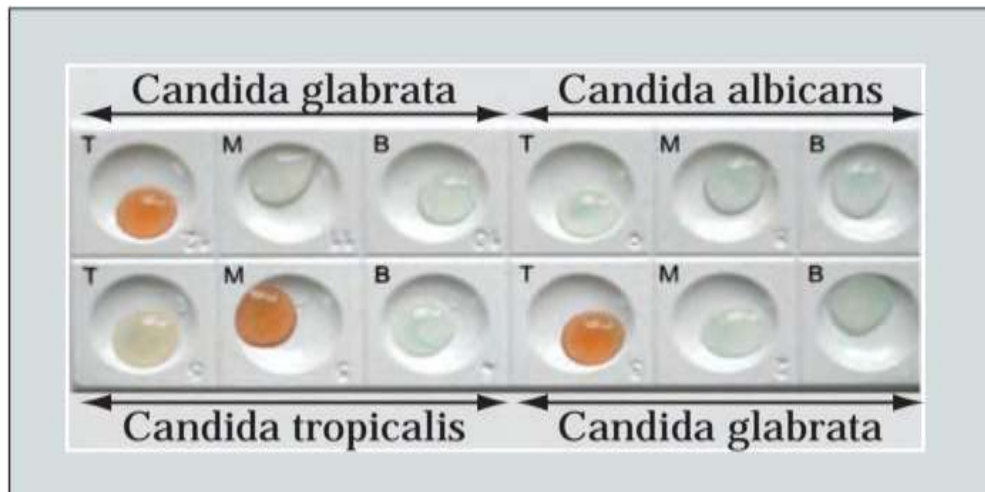


Figure 18 : Glabrata RTT*[35]

❖ **Test immunologiques :**

Ces tests reposent sur l'agglutination des blastospores de *Candida albicans* (Bichrolatex®, Fumouze Diagnostics) ou de *C. krusei* (Krusei Color®, Fumouze Diagnostics) avec des particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal spécifique de ces espèces.



**Figure 19 : Résultat du test d'agglutination au latex de Bichro-Dubli Fumouze
®[85].**

❖ **Tests enzymatiques: [44]**

Il convient d'identifier l'espèce de *Candida* impliquée dans la candidémie de nos patients. Cette identification se fait par l'intermédiaire des milieux chromogéniques. Ces milieux, auxquels sont ajoutés des substances chromogènes, confèrent aux colonies qui s'y développent une coloration particulière, variable en fonction de l'espèce. Cette coloration est dans la plupart des cas fondée sur la mise en évidence d'une activité de type hexosaminidase (N-acétyl- β -D-galactosaminidase). La multiplication des bactéries est également inhibée sur ces milieux. De nombreux milieux chromogéniques sont disponibles dans le commerce, la plupart permettent d'identifier correctement *C. albicans*, les colonies se colorant en bleu (Candida ID® , bioMérieux) ou en vert (CHROMagar® Candida, Becton-Dickinson) ou encore en rose (Candiselect 4). *C. tropicalis*, *C. lusitaniae* et *C. kefyr* forment des colonies roses sur Candida ID© tandis que *C. dubliniensis* présente les même caractéristiques culturelles que *C. albicans*.

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

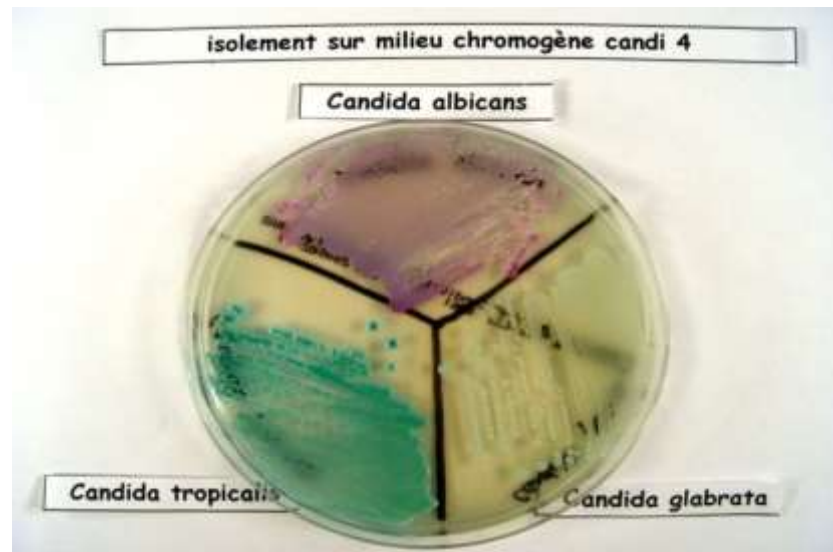


Figure 20 : Différentes espèces de levures sur milieu CandiSelect 4 [59]

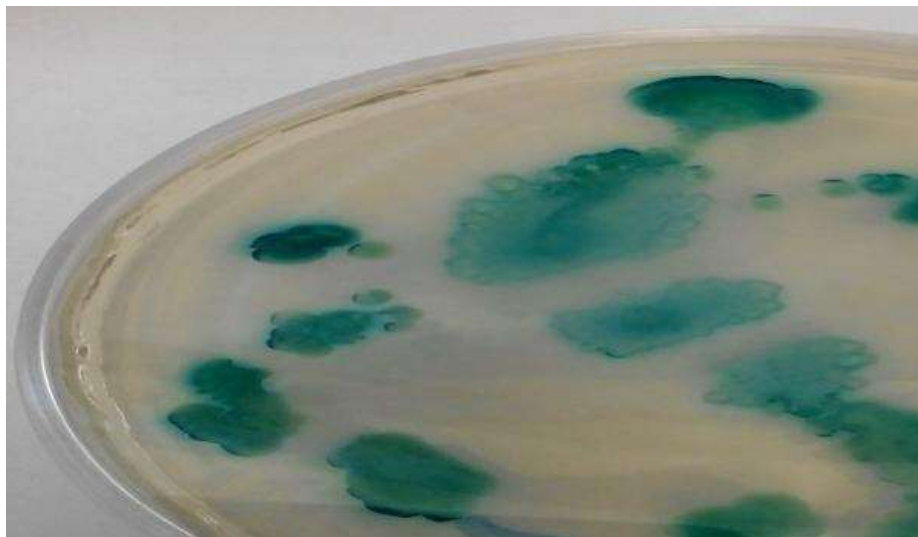


Figure 21 : *Candida albicans* sur milieu chromagar[85]

e.Antifongigramme :[40,41]

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



Figure 22 : Détermination de SENSIBILITÉ aux antifongiques [42]

4.7. Diagnostic indirect: [18]

Les méthodes sérologiques, qui consistent à rechercher des anticorps sériques ou des antigènes circulants, apportent également une contribution importante au diagnostic des candidémies.

❖ Recherche des antigènes :

Malgré les progrès techniques, la sérologie peut parfois être insuffisante chez les individus immunodéprimés en raison de l'évolution rapide de l'infection, de la faible production d'anticorps et de la formation de complexes immuns avec les antigènes fongiques circulants.

Dans ces cas, la détection des antigènes circulants ou des métabolites fongiques dans les hémocultures peut compenser ces limitations. Cette approche est particulièrement utile pour le diagnostic des candidémies.

Pour les candidémies, les antigènes recherchés comprennent les mannanes et les β -glucanes circulants.

Recherche des AC sériques : Plusieurs techniques sont utilisées pour la recherche des AC sériques principalement devant la suspicion d'une candidémie :

- ⤴ L'immunofluorescence indirecte
- ⤴ L'hémagglutination indirecte qui détecte préférentiellement des anticorps de type IgG ou IgM
- ⤴ L'immunoélectrophorèse ou électrosynérèse qui détecte des anticorps précipitants
- ⤴ ELISA (Enzyme Linked-ImmunoSorbent Assay).

4.8. Biologie moléculaire : [18]

En plus de l'identification classique en mycologie, la biologie moléculaire se révèle être un outil complémentaire très utile, notamment pour la surveillance épidémiologique grâce au génotypage.

4.9. la spectrométrie de masse : [44]

La spectrométrie de masse MALDI-TOF est devenue un élément indispensable dans la configuration moderne d'un laboratoire de microbiologie. L'identification des levures par cette méthode repose sur la détection d'un profil spectral distinctif pour chaque espèce. Cette méthode protéomique permet une identification rapide à partir des cultures elles mêmes [44].

5. Antifongiques :

5.1. Les azolés :

5.1.1. Structures chimiques :

Les antifongiques azolés sont des composés organiques cycliques qui se regroupent en deux catégories selon le nombre d'atomes d'azote présents dans leur structure azolée : les imidazolés (avec deux atomes d'azote dans le noyau imidazole) et les triazolés (avec trois atomes d'azote dans le noyau triazol) [45].

5.1.2. Mécanisme d'action :

Les antifongiques azolés agissent en se liant et en inhibant la lanostérol 14 α déméthylase, également connue sous le nom d'Erg11 ou CYP51. Cette enzyme est responsable de la transformation du lanostérol en ergostérol, un composé essentiel de la membrane des cellules fongiques, comme illustré

dans la Figure 10. Ce processus entraîne une altération de la membrane cellulaire ainsi qu'une accumulation de stérols méthylés toxiques, notamment le 14α méthylergosta-8,24 dien- $3\beta,6\alpha$ -diol, qui sont nocifs pour la cellule fongique.

Ces antifongiques inhibent également un autre cytochrome P450 impliqué dans la biosynthèse de l'ergostérol, appelé Erg5. Cependant, cette cible est considérée comme mineure car elle se situe en aval de Erg11 dans la voie biosynthétique, comme le montre la Figure 17 [46].

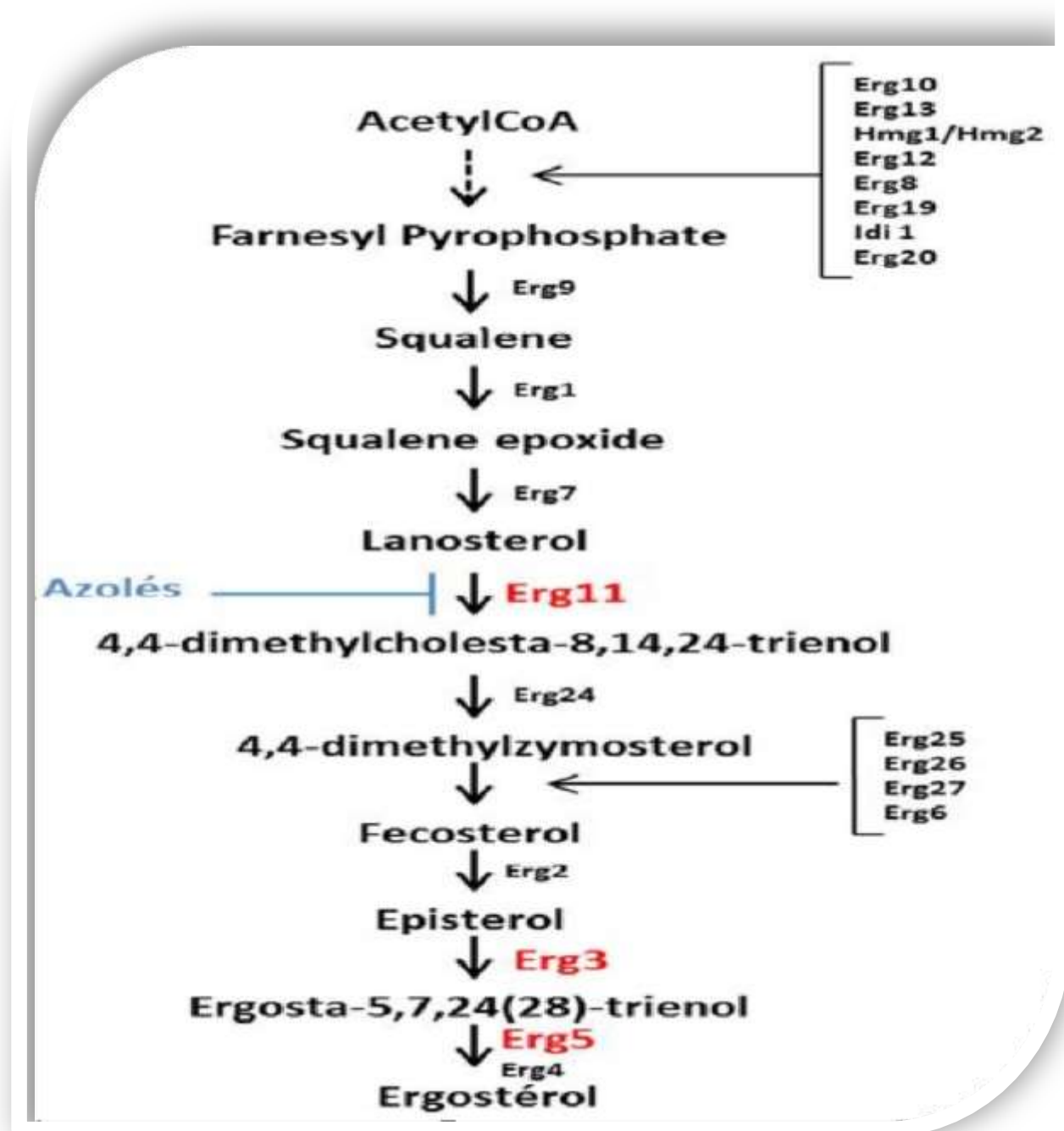


Figure 23 : Voie de biosynthèse de l'ergostérol [46].

5.1.3. Mécanismes de résistance aux azolés :

Divers mécanismes de résistance aux antifongiques azolés peuvent coexister dans un même isolat de *Candida spp* . Ces mécanismes incluent principalement la diminution de la concentration d'antifongique à l'intérieur de la cellule, la modification ou la surproduction de la cible, le contournement métabolique (by-pass) et l'altération chromosomique[47].

5.2. Les échinocandines :

5.2.1. Structures moléculaires :

Il existe trois molécules de cette famille commercialisées et utilisées pour le traitement des candidémies : la caspofungine , l'anidulafungine et la micafungine. Elles se composent d'une partie centrale cyclique, d'une courte chaîne hydroxylée, et d'une chaîne latérale plus longue qui influence le spectre d'activité de la molécule [48].

5.2.2. Mécanisme d'action :

Les échinocandines bloquent l'action de la Béta-(1,3)-D-glucane synthase, une enzyme présente chez les champignons qui est responsable de la production de Béta-(1,3)-D-glucane. Ce sucre constitue une part importante et spécifique de la paroi des champignons et n'est pas présent dans les cellules des mammifères. Les échinocandines ont un effet fongicide indirect en inhibant la synthèse de la paroi des champignons [49].

5.3. Les polyènes :

5.3.1 Structure moléculaire :[50]

L'amphotéricine B (AMB) est la seule substance de cette catégorie à être administrée par voie systémique. Trois formulations galéniques de l'amphotéricine B sont disponibles :

L'amphotéricine B sous forme de desoxycholate, commercialisée sous le nom de FUNGIZONE®.

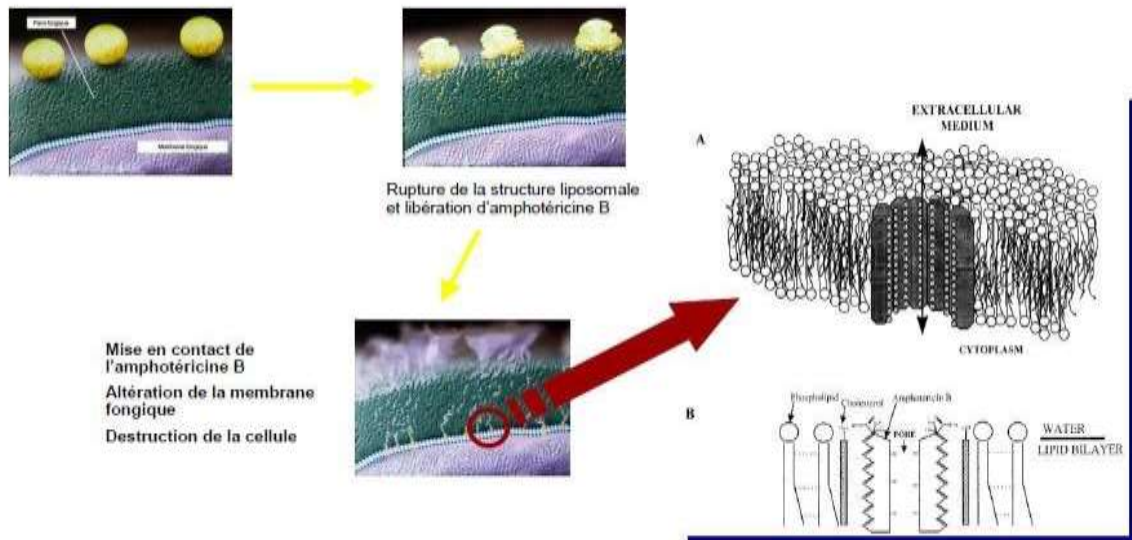
Des suspensions lipidiques d'amphotéricine B, telles que ABELCET®.

Les inclusions liposomales d'amphotéricine B, vendues sous le nom d'AMBISOME®.

5.3.2. Mécanisme d'action :

L'amphotéricine B agit comme un agent fongicide en se liant directement à l'ergostérol, qui est le composant stéroïdien principal de la paroi des champignons, et en le modifiant. Cette liaison entraîne une perméabilité anormale de la paroi fongique en créant des pores, ce qui conduit à une fuite des composants intracytoplasmiques du champignon et finalement à sa mort[50] (Figure 24).

Mode d'action des antifongiques : AMB



Ghannoum MA, Rice LB. Clin Microbiol Rev 1999; 12:501-517.

Figure 24 : Mécanisme d'action des polyènes [50].

5.3.3. Mécanisme de résistance :

La résistance à l'AMB est plutôt rare. La résistance se manifeste surtout chez les patients immunodéprimés ayant reçu de l'AMB sur de longues périodes. Les mécanismes de résistance des polyènes concernent surtout la diminution ou l'absence d'ergostérol, principale cible de l'AMB.

- Diminution / disparition de l'ergosterol membranaire
- Remplacement ergosterol par autres stérols
- Limitation de l'accès à l'ergostérol : modifications de la paroi

5.4. Les analogues nucléosidiques :

5.4.1. Structure moléculaire :

Le seul médicament antifongique de cette classe est la 5-flucytosine. Ce médicament est proposé sous forme de comprimés à prendre par voie orale ou sous forme de poudre pour administration parentérale[51].

5.4.2. Mécanisme d'action :

La 5-flucytosine est une base nucléosidique synthétique qui agit comme un analogue de la cytosine. Elle exerce une action fongistatique sur certaines espèces en pénétrant dans la cellule fongique. À l'intérieur de la cellule fongique, deux voies de métabolisation coexistent : l'une entraîne une inhibition de la synthèse de l'acide nucléique fongique, tandis que l'autre provoque une inhibition de la synthèse protéique fongique.

Il est crucial d'utiliser la 5-flucytosine en association systématique avec un autre antifongique et de ne jamais l'utiliser seule pour réduire le risque de sélection de mutants résistants. L'association de la flucytosine avec l'amphotéricine B a un effet synergique [51].

5.4.3. Mécanisme de résistance :

- Spectre d'activité restreint
- Résistance acquise :
 - Liée à la monothérapie
 - D'apparition rapide

Mécanisme :

- Déficit de pénétration (activité perméase)
- Déficit du métabolisme (activité cytosine désaminase ou UMP pyrophosphorylase)

5.5. Les allylamines :

Cette classe d'antifongiques inclut la naftifine et la terbinafine. Les allylamines agissent en inhibant la synthèse de l'ergostérol par un mécanisme distinct de celui des azolés, impliquant l'inhibition de la squalène époxydase. Leur effet antifongique est fongistatique. La terbinafine est principalement utilisée pour traiter les infections fongiques superficielles, bien qu'elle puisse également être utilisée dans les cas d'infections invasives résistantes aux traitements usuels, en association avec d'autres antifongiques [52]. Erevanche, la naftifine est réservée au traitement des infections causées par les dermatophytes.

5.6. Les morpholines :

Le seul membre de cette famille utilisé en pratique clinique est l'amorolfine (commercialisé sous le nom de LOCERYL®). Elle exerce une activité fongistatique en inhibant la C14 stérol réductase (Erg24) et la C8 stérol isomérase (Erg2), deux enzymes essentielles dans la biosynthèse de l'ergostérol (Polak, 1992). L'utilisation de l'amorolfine est limitée au traitement des infections superficielles telles que l'onyxis [53].

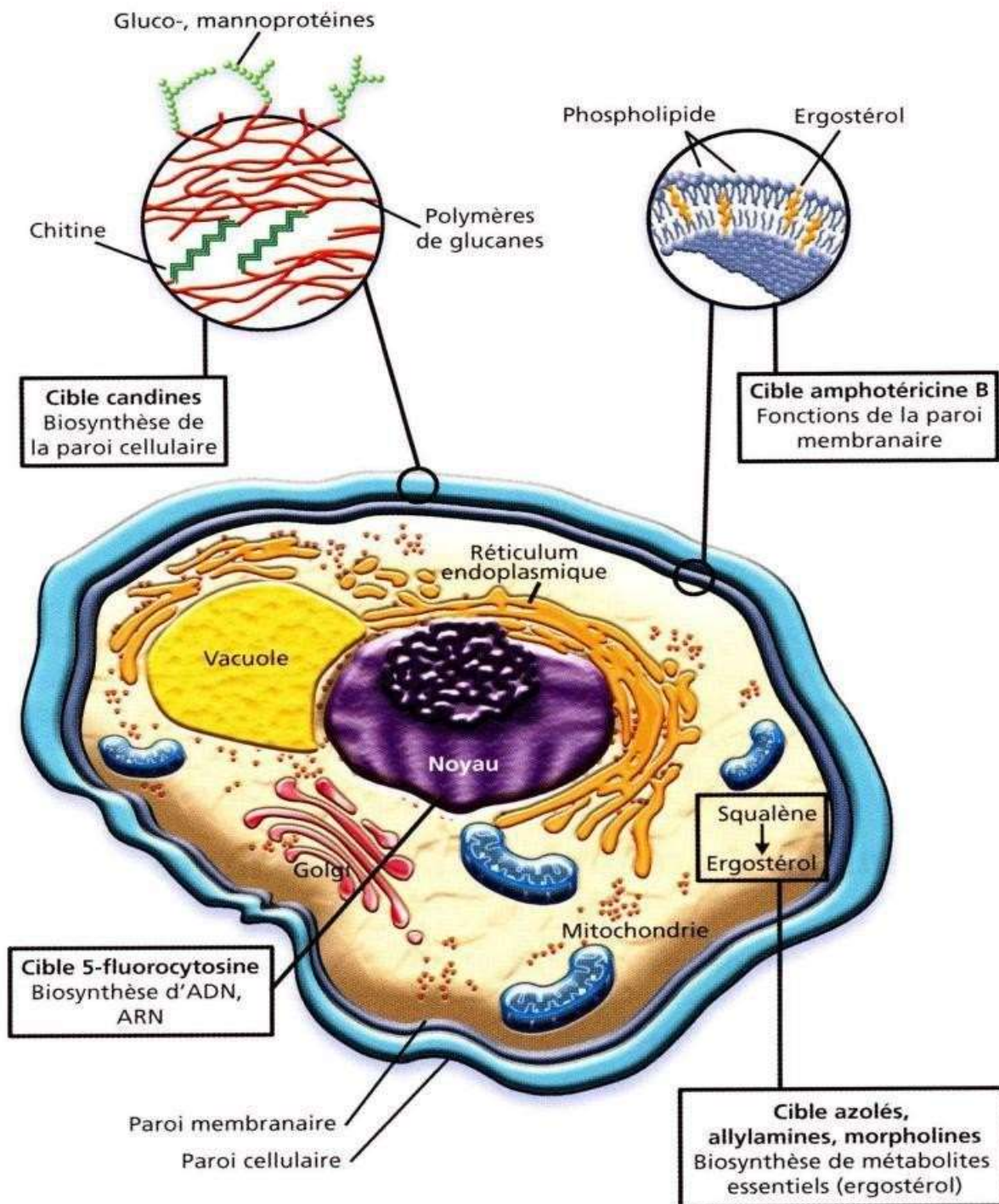


Figure 25 : Cibles des différents antifongiques [54].

II. Partie pratique :

1. Prévalence :

Le nombre de prélèvements positifs a montré des variations d'une année à l'autre, ce qui suggère une fluctuation dans les résultats des prélèvements. Cette dynamique peut être attribuée à divers facteurs tels que les conditions épidémiologiques, les protocoles de prise en charge et de prélèvements, ou d'autres variables influentes.

Les candidémies sont des formes invasives de candidoses. La plupart des cas surviennent dans les services de réanimation, où l'incidence est généralement plus élevée que dans les autres services [1]. Ils se situent au quatrième rang des infections liées aux soins (IAS) (10 à 15 %), ils sont en croissance ces dernières années avec émergence des *Candida non Albicans* [55].

Il est important de surveiller prospectivement l'épidémiologie des candidémies, des différences importantes pouvant exister entre différentes régions [56,57]. La prévalence est augmentée dans le monde : En Europe 57% des cas [58], en Amérique 37,6 % [59].

Au cours de la période d'étude menée par Bassetti M et al. en europe , 570 épisodes de Candidose invasive acquise en USI ont été observés, avec une incidence cumulée de 7,07 épisodes pour 1000 admissions en USI, avec une importante variabilité entre les centres. Les incidences cumulées séparées et non mutuellement exclusives de candidémie et de Candidoses invasives étaient respectivement de 5,52 et de 1,84 épisodes pour 1 000 admissions en USI. La mortalité brute à 30 jours était de 42 % [58].

Au cours de la période d'étude menée par Nucci M et al. En Amérique 672 épisodes de candidémie, 297 (44,2 %) sont survenus chez des enfants, 36,2 % chez des adultes âgés de 19 à 60 ans et 19,6 % chez des patients âgés. L'incidence globale était de 1,18 cas pour 1 000 admissions et variait d'un pays à l'autre, l'incidence la plus élevée étant observée en Colombie et la plus faible au Chili. *Candida Albicans* (37,6 %), *C. parapsilosis* (26,5 %) et *C. tropicalis* (17,6 %) étaient les principaux agents, avec une grande variabilité dans la distribution des espèces dans les différents pays. La survie globale à 30 jours était de 59,3 % [59].

Dans notre étude 31.18% des patients hospitalisés en réanimation présentaient une candidémie prouvée à *C. Albicans*. Au Maroc, une étude rétrospective menée au CHU Ibn Rochd de Casablanca sur une période de deux ans a montré que *Candida Albicans* était le deuxième pathogène responsable de candidémies, avec un taux de 32 % [68], ce qui concorde avec nos résultats. De plus, une étude antérieure, réalisée dans notre laboratoire de parasitologie au CHU Hassan II de Fès entre 2015 et 2020, a révélé un taux de candidémies à *Candida Albicans* de 29 % [60].

Les candidémies demeurent des infections hospitalières par excellence. Leur fréquence dans cette étude est similaire à celle retrouvée dans certains pays européens et n'a pas connu de changement dans le temps. La répartition des espèces responsables de candidémies dépend de l'écologie de chaque pays et de chaque hôpital [55].

Les études épidémiologiques ont montré que le *Candida Albicans* s'est révélé être l'espèce fongique la plus courante parmi les *Candida* dans plusieurs études [1,61,62,63] ce qui est concordant avec la nôtre. Cependant, ces

dernières années nous assistons de plus en plus à une augmentation de la prévalence des espèces de *Candida non albicans* passant de 59,4 à 68,8 % dans la série de Makni et all [64] et de 16,5% à 46,4% dans la série de Fès (2015–2020) [60], ceci peut être dû à l'amélioration des techniques d'identification, notamment des milieux de culture ainsi que les milieux chromogènes et les galeries biochimiques.

2. Age et sexe :

Dans notre étude, la moyenne d'âge des patients était de 28 ans. Dans d'autres études portant sur la candidémie, les tranches d'âge les plus susceptibles d'être infectées se situent généralement entre 50 et 65 [65]. Les tranches d'âge extrêmes (allant de 4 mois à plus de 73 ans pour les personnes âgées) sont reconnues comme des facteurs de risque favorisant le développement des candidémies[19,66]. L'âge moyen des patients reste variable en fonction des études.

La répartition de nos patients selon leur sexe a révélé une légère prédominance masculine (le ratio hommes/femmes étant de 1.07), ce qui concorde avec d'autres études qui ont signalé une prédominance masculine [67, 68, 69, 70], tandis que d'autres ont observé une prédominance féminine [71, 72].

3. Motif d'hospitalisation :

Les motifs d'admission en réanimation restent variables entre les patients de réanimation médicale et ceux de la réanimation chirurgicale (Tableau 6). Dans notre étude les traumatismes constituent la cause la plus fréquente, représentant 24,13 % des cas, suivis de la détresse respiratoire, des

états de choc, ainsi que des troubles neurologiques et métaboliques, chacun avec une fréquence de 17,24 %. Une recherche menée par S. ACHICH au sein des services de réanimation chirurgicale et médicale de l'HMIMV de Rabat a identifié les principales raisons d'hospitalisation, incluant la détresse respiratoire (16 % des cas), le choc septique (15 % des cas), les troubles de conscience (12 % des cas) et le polytraumatisme (12 % des cas) [67].

Dans le service de réanimation chirurgicale du CHU Ibn Sina de Rabat, l'étude de M. RABI ANDALOUSSI a révélé que les motifs d'admission les plus fréquents étaient la détresse respiratoire (21,4 % des cas), la duodéno-pancréatectomie (11,4 % des cas) et le pontage aorto-bifémoral (8,6 % des cas) [73].

Selon une enquête menée à l'unité de réanimation médicale du CHU de BATNA par O. HAMOUDA en Algérie, le choc septique représentait la principale raison d'admission (31 % des cas), suivie de la détresse respiratoire, des pathologies neurologiques (15 % des cas) et des accidents vasculaires cérébraux (12 % des cas) [74].

Tableau 6 : Les principaux motifs d'hospitalisation en réanimation.

Auteur	Lieu d'étude	Principaux motifs d'hospitalisation
S. ACHICH [67]	Maroc	- Détresse respiratoire (16%) - Choc septique (15%) - Troubles de conscience (12%)
M. RABI ANDALOUSSI [73]	Maroc	- Détresse respiratoire (21.4%) - Duodéno-pancréatectomie (11.4%) - Pontage aorto-bi-fémorale (8.6 %)
O. HAMOUDA [74]	Algérie	- Choc septique (31%) - Détresse respiratoire et pathologie neurologique (15%) - Accident vasculaire cérébral (12%)
F. AITDAOUD [75]	Maroc	-Traumatisme (37%) - Pathologies chirurgicales (17%) - Péritonite (17%)
S. MASSOU [76]	Maroc	- Détresse neurologique (48%) - Détresse respiratoire (313%) - Détresse hémodynamique (7%)
J. SINDAYGAYA [77]	Maroc	- Traumatisme (37%) - Pathologies chirurgicales (17%) - Péritonite (17%)
Notre étude	Maroc	- Traumatisme grave (24.13%) - États de chocs (17.24 %) - Détresse respiratoire et pathologie neurologique (17.24 %)

4. Facteurs de risque et caractéristiques cliniques :

Les facteurs de risque courants de la candidémie incluent l'utilisation de cathéters intraveineux, la ventilation mécanique, les cathéters urinaires, le séjour hospitalier prolongé et la nutrition parentérale [1][78][79].

Dans notre étude, plusieurs facteurs de risque prédictifs du développement d'une candidémie ont été identifiés. Les principaux facteurs étaient les cathéters veineux centraux et la ventilation mécanique, tous deux présents chez 89,65 % des patients, suivis par les sondes urinaires et l'utilisation d'antibiotiques à large spectre (72,41%). Ces résultats sont en accord avec une étude marocaine sur l'analyse des facteurs de risque des candidoses systémiques en réanimation à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, qui a également identifié les sondes urinaires, les cathéters veineux, la ventilation mécanique et l'utilisation d'antibiotiques à large spectre comme principaux facteurs [79].

Une autre étude menée par Fabio et al. a montré sur un échantillon de 18 442 patients, 22 cas de candidémie, avec comme facteurs de risques un traitement de remplacement rénal (40,9 % contre 3,3 %), la ventilation mécanique (63,6 % contre 29,6 %) et la nutrition parentérale (40,9 % contre 4,8 %). De plus, la durée du séjour à l'hôpital était beaucoup plus longue pour les patients atteints de candidémie, avec une moyenne de 42 jours contre 8 jours pour les autres [78].

Les facteurs de risque prédisposant fréquemment impliquées dans les candidémies dans une étude menée par Selda et al [76] comprenaient l'utilisation d'antibiothérapie à large spectre (71,3%), le cathétérisme urinaire (56,3%), le cathéter veineux central (50,3%), la nutrition parentérale (47,9%),

les hémopathies sous jacentes (46%), une chirurgie récente (48,6%), la chimiothérapie (37%), le traitement aux stéroïdes (25,5%). Le taux brut de mortalité était de 52,7 % [76].

5. Evolution:

Un taux de mortalité d'environ 68% a été constaté parmi les patients développant une candidémie. Cette prévalence élevée de décès est principalement attribuée à un diagnostic tardif en raison de la faible sensibilité des hémocultures, ce qui entraîne un retard dans le début du traitement. Ainsi, un résultat positif à la culture sanguine pour *Candida* devrait être examiné de manière approfondie en raison du risque élevé de morbidité et de mortalité. Les taux de mortalité, toutes causes confondues, varient en fonction de la tranche d'âge et sont particulièrement élevés dans le cas de la septicémie à *Candida*, avec des chiffres oscillants entre 5% et 71%.[80].

Dans une étude menée par Selda et al . Le taux brut de mortalité était de 52,7 % [13].tandis que dans une autre étude menée par Bassetti M et al. en europe , La mortalité brute à 30 jours était de 42 % [71].En revanche au cours de la période d'étude menée par Nucci M et al. En Amérique La survie globale à 30 jours était de 59,3 % [72].

Dans notre étude , nous avons observé un taux de mortalité élevée de 72.41 % chez les patients présentant une candidémie au cours de leur hospitalisation , ce qui concorde avec les données de la littérature.

6. Prise en charge :

La prise en charge des candidémies causées par *Candida Albicans* implique une approche multidimensionnelle qui comprend un diagnostic rapide, un traitement antifongique approprié et la prise en considération de facteurs de risque spécifique liées au patient. La résistance croissante aux antifongiques et la complexité de la candidémie chez les patients gravement malades nécessitent une sélection rigoureuse des stratégies de traitement [15]. Les principaux aspects de la gestion sont les suivants :

A-Diagnostic:

La candidémie est devenue un véritable problème chez les patients hospitalisés en réanimation, avec un taux de mortalité attribuable pouvant atteindre jusqu'à 51%. De nombreuses études de surveillance mondiale ont montré une incidence croissante de la candidémie [15]. Malgré leur sensibilité limitée (21–71%), les cultures restent le gold standard pour le diagnostic de la candidémie. Il existe de nombreux tests de laboratoire complémentaires qui aide à infirmer ou confirmer le diagnostic, chacun avec ses indications et ses limites, y compris la procalcitonine, le 1,3-β-D-glucane, les anticorps anti-mannane et l'anticorps du tube germinatif de . De plus, les méthodes de biologie moléculaire pourraient accélérer l'identification des espèces dans les hémocultures positives, aidant ainsi à guider le traitement antifongique empirique précoce [15,81].

Dans notre étude la culture est un outil indispensable pour confirmer le diagnostic des candidémies dont elle était positive à 100%.

B-Prise en charge:

La prise en charge des candidémies chez les patients gravement malades peut être classée en deux catégories: traitement prophylactique, empirique et traitement ciblé de l'infection fongique. Il n'y a pas de consensus concernant les avantages du traitement prophylactique chez les patients gravement malades. Alors que l'instauration précoce d'un traitement approprié dans le cas d'une candidémie confirmée est un déterminant important de la survie [81]. La résistance croissante aux antifongiques et la complexité de la candidémie chez les patients gravement malades nécessitent une sélection rigoureuse des stratégies de traitement [15].

Les antifongiques azolés sont la classe thérapeutique la plus fréquemment utilisée pour traiter les infections à *Candida Albicans* [82,83].

Le fluconazole représente souvent le traitement préféré pour cette espèce, car ils est peu coûteux, présente une toxicité limitée et peut être administrés par voie orale. Il existe cependant une documentation abondante sur la résistance intrinsèque et développée aux antifongiques azolés chez plusieurs espèces de *Candida*. Comme la fréquence des isolats de *Candida* résistants aux azolés dans le contexte clinique augmente, il est essentiel d'élucider les mécanismes de cette résistance afin de préserver et d'améliorer la classe des antifongiques azolés pour le traitement des infections à *Candida Albicans* [83].

Dans notre étude on note une résistance remarquable des souches de *Candida Albicans* aux dérivés azolés. Plusieurs études ont exploré ce mécanisme de résistance, et ils ont trouvés comme principale mécanisme les mutations dans le gène ERG11, qui codifie pour la 14 α -déméthylase, une cible

des azolés, qui entraîne une réduction de l'efficacité par diminution de l'affinité pour leur cible [82,83].

Le gène ERG11 de *Candida Albicans* code pour la lanostérol déméthylase, qui est ciblée par les antifongiques azolés. Des mutations de l'ERG11 peuvent entraîner une résistance en modifiant la liaison de l'azolé. Dans une étude menée par Flowers SA et al. portant sur 63 isolats cliniques résistants au fluconazole, 55 présentaient des mutations ERG11 et 26 positions de substitution d'acides aminés distinctes ont été identifiées. Au total, 31 allèles ERG11 distincts ont été récupérés, dont 10 avec des substitutions uniques.

Les tests ont révélé que certaines substitutions uniques augmentaient significativement la résistance au fluconazole, tandis que les souches à substitutions multiples présentaient une résistance encore plus grande. Ces résultats mettent en évidence la prévalence des mutations ERG11 dans les isolats résistants à l'azole et leur impact important sur la sensibilité aux antifongiques [82].

Les lignes directrices internationales recommandent l'utilisation des échinocandines, y compris la caspofungine, comme option thérapeutique de choix dans les cas de candidémies chez les patients en soins intensifs en raison de leur efficacité contre *C. Albicans* et de leurs profils de sécurité favorables [15,84].

Dans notre étude la caspofungine semble offrir le meilleur profil de sensibilité ce qui concorde avec les données de la littérature [83].

Le rézafungin, une nouvelle échinocandine à action prolongée approuvée par la Food and Drug Administration des États-Unis pour traiter la candidémie et la candidose invasive, s'est avéré efficace avec un profil d'innocuité similaire à celui de la caspofungine dans les essais cliniques [84].

CONCLUSION

L'augmentation notable des cas de candidémies en Unités de Soins Intensifs est en partie due aux progrès des traitements médicaux et chirurgicaux, augmentant ainsi le nombre de personnes à risque de développer une infection fongique invasive. Ces candidémies représentent environ 80% des infections fongiques en réanimation, constituant également 15% des infections nosocomiales. L'augmentation de la mortalité chez les patients souffrant de candidémie est attribuable à des retards dans le diagnostic et le traitement. La gravité pronostique des candidémies en réanimation souligne l'importance de développer des outils diagnostiques rapides, notamment des tests non culturels tels que la PCR, la détection de β -D-glucane, et la recherche d'antigènes de mannane et d'anticorps anti-mannane. Ainsi, il est essentiel que chaque établissement mène une surveillance prospective des cas pour mieux appréhender l'épidémiologie locale de cette infection.

Bien que *Candida Albicans* demeure une cause prédominante des candidémies dans les unités de soins intensifs, la prévalence croissante des espèces *non Albicans* et les profils de résistance associés posent des défis importants. La surveillance continue des tendances épidémiologiques et des facteurs spécifiques aux patients est essentielle pour optimiser le traitement et améliorer les résultats chez les patients gravement malades.

RESUMES

RESUME

Introduction :

La candidémie est une infection fongique invasive grave causée par des levures du genre *Candida*, détectée dans au moins une hémoculture et la maladie fongique la plus courante dans les hôpitaux des pays à revenu élevé. Malgré des améliorations globales des systèmes de santé et des soins intensifs au cours des dernières décennies, ainsi que la mise au point de différents antifongiques et techniques microbiologiques, les taux de mortalité de candidémies ne se sont pas considérablement améliorés.

La candidémie invasive causée par *Candida Albicans* est une préoccupation majeure chez les patients des unités de soins intensifs (USI), caractérisée par des taux de morbidité et de mortalité élevés. Cette affection est due à divers facteurs de risque, notamment une hospitalisation prolongée, une immunosuppression et l'utilisation d'antibiotiques à large spectre. Un diagnostic précoce et un traitement antifongique en temps opportun sont essentiels pour améliorer les résultats de ces patients.

L'objectif de cet article vise à analyser les caractéristiques épidémiologiques des candidémies à *Candida Albicans* en milieu de réanimation, identifier les facteurs de risque associés et établir le profil de sensibilité aux antifongiques couramment utilisés.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude transversale rétrospective descriptive réalisée sur une période de 5 ans allant du janvier 2020 au janvier 2024, portant sur 480 échantillons d'hémocultures provenant des services de réanimation du CHU Hassan II de Fès, et dont l'analyse mycologique (examen direct, culture et

identification) a révélé la présence de *Candida Albicans*. Tous les malades admis en réanimation pour une pathologie médicale ou chirurgicale, hospitalisés pendant une durée de plus de 48 heures et présentant un syndrome infectieux clinique ou biologique ou des signes cliniques évoquant une infection à *Candida sp* et ayant un facteur de risque de développement d'une infection fongique ont été inclus dans l'étude.

Ensuite une étude de la sensibilité antifongique a été testée par mesure de CMI en utilisant 4 antifongiques par la technique ETEST (fluconazole, flucytosine, voriconazole, caspofungine).

Résultats :

Pendant la période d'étude, 480 demandes d'hémocultures ont été envoyées dont 93 hémocultures positives, 29 patients ont été diagnostiqués avec une candidémie à *Candida Albicans* dont un pourcentage de 31.18%. L'âge moyen des patients était de 28 ans, avec des extrêmes allant de 4mois à 73ans. Une légère prédominance masculine a été notée avec un sexe ratio H/F de 1.07.

L'étude de la sensibilité aux antifongiques a objectivé une résistance aux fluconazole et flucytosine, et particulièrement au voriconazole avec un taux de résistance de 72%, contre seulement 18% de sensibilité. La caspofungine, quant à elle, montre un meilleur équilibre entre la sensibilité et la résistance, avec près de la moitié des souches sensibles, soit un taux de 45,45%

Discussion et conclusion :

Les candidémies sont des formes invasives de candidoses. La plupart des cas surviennent dans les services de réanimation, où l'incidence est

généralement plus élevée que dans les autres services. Ils se situent au quatrième rang des infections liées aux soins (IAS) (10 à 15 %), ils sont en croissance ces dernières années avec émergence des *Candida non Albicans*.

Bien que *Candida Albicans* demeure une cause prédominante des candidémies dans les unités de soins intensifs, la prévalence croissante des espèces non *Albicans* et les profils de résistance associés posent des défis importants. La surveillance continue des tendances épidémiologiques et des facteurs spécifiques aux patients est essentielle pour optimiser le traitement et améliorer les résultats chez les patients gravement malades.

ABSTRACT

I.Introduction:

Candidemia is a serious invasive fungal infection caused by yeasts of the *Candida* genus, detected in at least one blood culture and the most common fungal disease in hospitals in high-income countries. Despite overall improvements in healthcare systems and intensive care over the last few decades, as well as the development of various antifungal agents and microbiological techniques, mortality rates for candidemia have not improved significantly.

Invasive candidemia caused by *Candida albicans* is a major concern in intensive care unit (ICU) patients, characterized by high morbidity and mortality rates. This condition is due to a variety of risk factors, including prolonged hospitalization, immunosuppression and the use of broad-spectrum antibiotics. Early diagnosis and timely antifungal treatment are essential to improve outcomes for these patients.

The aim of this article is to analyze the epidemiological characteristics of *Candida albicans* candidemia in the intensive care setting, identify associated risk factors and establish the susceptibility profile to commonly used antifungal agents.

II.Materials and Methods:

This is a retrospective descriptive cross-sectional study conducted over a 5-year period from January 2020 to January 2024, involving 480 blood culture samples from the intensive care units of the Hassan II University Hospital in Fez, whose mycological analysis (direct examination, culture and identification) revealed the presence of *Candida Albicans*. All patients admitted

to the intensive care unit for a medical or surgical pathology, hospitalized for more than 48 hours and presenting a clinical or biological infectious syndrome or clinical signs suggestive of a *Candida sp* infection and having a risk factor for the development of a fungal infection were included in the study.

Antifungal susceptibility was then tested by MIC measurement using 4 antifungal agents with the ETEST technique (fluconazole, flucytosine, voriconazole, caspofungin).

III.Results:

During the study period, 480 blood culture requests were sent out, 93 of which were positive; 29 patients were diagnosed with *Candida Albicans* candidemia, a percentage of 31.18%. The average age of the patients was 28 years, with extremes ranging from 4 months to 73 years. A slight male predominance was noted, with a M/F sex ratio of 1.07.

Sensitivity to antifungal agents revealed resistance to fluconazole and flucytosine, and particularly to voriconazole, with a 72% resistance rate, compared with only 18% sensitivity. Caspofungin, on the other hand, showed a better balance between sensitivity and resistance, with almost half the strains being sensitive, i.e. a rate of 45.45%.

Discussion and Conclusion:

Candidemia is an invasive form of candidiasis. Most cases occur in intensive care units, where the incidence is generally higher than in other departments. They rank fourth among healthcare-associated infections (HCAI) (10–15%), and have been on the rise in recent years with the emergence of non-albicans *Candida*.

Although *Candida Albicans* remains a predominant cause of candidemia

in intensive care units, the increasing prevalence of *non-Albicans* species and associated resistance patterns pose significant challenges. Continuous monitoring of epidemiological trends and patient-specific factors is essential to optimize treatment and improve outcomes in critically ill patients.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] (2022). Candidémie pédiatrique dans le sous-continent indien et dans certaines parties du Moyen-Orient, de l'Afrique et de l'Amérique du Sud. *Revue européenne des sciences médicales et de la santé*, 138–144. DOI : 10.34104/ejmhs.022.01380144
- [2] Komshian SV, Uwaydah AK, Sobel JD, Crane LR. Fungemia caused by *Candida* species and *Torulopsis glabrata* in the hospitalized patient: Frequency, characteristics, and evaluation of factors influencing outcome. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 379–90.
- [3] 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.
- [4] Pfaller M, Wenzel R. Impact of the changing epidemiology of fungal infections in the 1990s. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 287–91.
- [5] Christian Ripert, D.Chabasse Et M.Pihet, Candidose , *Mycologie Médicale* , P :215 ;252
- [6] Christian Ripert, D.Chabasse Et M.Pihet, Candidose , *Mycologie Médicale* , P :215 ;252
- [7] Burchard KW, Minor LB, Slotman GL, Gann DS. Fungal sepsis in surgical patients. *Arch Surg* 1983; 118: 217–21.
- [8] Beck-Sague CM, Jarvis W. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980–1990. National Nosocomial Infections Surveillance System. *J Infect Dis* 1993; 167: 1247–51.
- [9] Wey SB, Motomi M, Pfaller MA, Woolson RF, Enzel RP. Risk factors for

- hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. Arch Intern Med 1989; 149: 2349-53.
- [10] Pittet D, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections: Secular trends in rates, morality, and contribution to total hospital deaths. Arch Intern Med 1995; 155: 1177-84.
- [11] Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis. Clin Infect Dis 1999; 29: 239-44.
- [12] Pfaller MA. Epidemiology and control of fungal infections. Clin Infect Dis 1994;19 (Supl 1): S813.
- [13] Sara, Mazzanti., Lucia, Brescini., Gianluca, Morroni., Elena, Orsetti., Antonella, Pocognoli., Abele, Donati., Elisabetta, Cerutti., Christopher, Munch., Roberto, Montalti., Francesco, Barchiesi. (2021). 4. Candidemia in intensive care units over nine years at a large Italian university hospital: Comparison with other wards.. PLOS ONE, doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0252165
- [14] Eun, Jin, Kim., Eunyoung, Lee., Yee, Gyung, Kwak., Hyeon, Mi, Yoo., Ji, Youn, Choi., Sung, Ran, Kim., Myoung, Jin, Shin., So-Yeon, Yoo., Nan-Hyoung, Cho., Young, Hwa, Choi. (2020). 3. Trends in the Epidemiology of Candidemia in Intensive Care Units From 2006 to 2017: Results From the Korean National Healthcare-Associated Infections Surveillance System.. Frontiers of Medicine in China, doi: 10.3389/FMED.2020.606976
- [15] Aline, El, Zakhem., Rachid, Istambouli., Jean, Jabbour., Joya-Rita, Hindy.,

- Amal, A, Gharamti., Souha, S., Kanj. (2022). 5. Diagnosis and Management of Invasive Candida Infections in Critically Ill Patients.. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, doi: 10.1055/s-0041-1741009
- [16] Christian Ripert, D.Chabasse Et M.Pihet,Candidose ,Mycologie Médicale , P :215 ;252
- [17] Candidose, Anofel Association Française Des Enseignants De Parasitologie Et Mycologie;14, ,2014
- [18] Cahier de formation Bioforma. Les levures et levuroses – 2010.
- [19] Ganzit R. ; Épidémiologie Des Candidoses Invasives En Réanimation , Dernières Données ;Réanimation 2008 ;Hors Série 4 ;1–3
- [20] Puig–Asensio M, Padilla B, Garnacho–Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in Candida bloodstream infections: a population–based surveillance in Spain. Clin Microbiol Infect. avr 2014;20(4):O245–54.
- [21] Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. Campion EW, éditeur. N Engl J Med. 8 oct 2015;373(15):1445–56.
- [22] Gow NAR, van de Veerdonk FL, Brown AJP, Netea MG. Candida albicans morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. Nat Rev Microbiol. févr 2012;10(2):112–22.
- [23] Trick W.E., Fridkin S.K., Edwards J.R., et Al. Secular trend of hospital–acquired .candidemia among intensive
- [24] Richards KE, Pierson CL, Bucciarelli L, Feller I. Monilial sepsis in the surgical patient. Surg Clin North Am 1972; 52: 1399–406
- [25] Grillot R., Lortholory O. « Nosologie : du laboratoire au malade » dans les

- Candidoses Systémiques. Jidif. Paris : Optimed Ed 2003, : 41–68.
- [26] Anne–Lorraine Pierquin. Mycoses opportunistes et immunodépression. Sciences pharmaceutiques. 2010. fahal–01733228f
- [27] Eggiman P, Pittet D. Candidoses du sujet non neutropénique: De la colonisation à l'infection. Ann Fr Anesth Réanim 2001; 20 : 382–388.
- [28] Poulain D. Physiopathologie des candidoses systémiques, annales de l'institut Pasteur/ actualités, Paris : Elsevier 2003 : 105–124.
- [29] Lo H.J., Kholer J.R., Didomenico B. et Al. Non filamentous Candida albicans mutants are avirulent. Cell 90 1997; 939–945.
- Staab J.F., Bradway S.D., Fidel P.L. et Al. Adhesive and mammalian transglutaminase substrate properties of Candida albicans Hwp1. Science 1999, 283:1535–1538
- Bouchara J.P., Tronchin G., Annaix V. et Al. Laminin receptors on Candida albicans germ tubes. Infect Immun 1990; 58: 48–54.
- Odds F.C. Pathogenesis of Candida infections. J Am Acad Dermatol 1994, 31 Suppl. 2.
- [33] Hazen Kc, Howell Sa. Candida, Cryptococcus and other yeasts of medical importance. Manual Of Clinical Microbiology 2007: 1762–1788.
- [34] Chabasse D. Intérêt de la numération des levures dans les urines. Revue de la littérature et résultats préliminaires d'une enquête multicentrique réalisée dans 15 centres hospitaliers universitaires. Ann Fr Anesth Reanim 2001; 20: 400–406.
- [35] Almirante B., Rodriguez D., Park B.J., et Al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of candida bloodstream infection: results from population–based surveillance, Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J

- Clin Microbiol 2005; 43: 1829–1835.
- [36] Dennis DL, Peterson CG, Fletcher WS. Candida septicemia in the severely traumatized patient. J Trauma 1968; 8: 177–85.
- [37] Chabasse D., Guiguen CP, And Contet–Audonneau N. Mycologie Médicale Masson Paris 1999.
- [38] Poulain D., Feuilhade De Chauvin M. Candidoses et levures diverses. Encycl Med Chir (Paris– France) Maladies Infectieuses 1995.
- [39] Collier L., Balows A., Sussman M. Medical Mycology 1998, 9ème Édition.
- [40] Arendorf T. M., And Walker D. M. The prevalence and intra–oral distribution of Candida albicans in man, Arch. Oral Biol 1980; 25.
- [41] Kleinegger C.L., Lockhart S.R., Vargas K. et Al. Frequency, intensity, species and strains de oral Candida vary as a function de host age. J Clin Microbiol 1996; 34(9): 2246–54.
- [42] Hamoud, S, Les candidoses invasives en réanimation. Mémoire en vue de l'obtention du Diplôme de Master, Université des Frères Mentouri Constantine , Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, 2018.
- [43] Aïcha BARGACH. incidence et épidémiologie des candidémies dans les services de réanimation de CHU rabat (septembre 2010– octobre 2011). thèse pour l'obtention de doctorat en médecine, 2011
- [44] Bougnoux, M.–E., et al., Identification des levures par spectrométrie de masse de type MALDI–TOF. Revue francophone des laboratoires, 2013. 2013(450): p. 63–69.
- [45] Vandeputte P, Ferrari S, Coste AT. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. International journal of microbiology. 2011;2012.

- [46] Sanglard D, Coste A, Ferrari S. Antifungal drug resistance mechanisms in fungal pathogens from the perspective of transcriptional gene regulation. *FEMS yeast research*. 2009;9(7):1029–50.
- [47] Coste A, Selmecki A, Forche A, Diogo D, Bougnoux M-E, d'Enfert C, et al. Genotypic evolution of azole resistance mechanisms in sequential *Candida albicans* isolates. *Eukaryotic cell*. 2007;6(10):1889–904.
- [48] Odds FC, Brown AJ, Gow NA. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends in microbiology*. 2003;11(6):272–9.
- [49] Datry A, Bart-Delabesse E. La caspofungine: du mécanisme d'action aux applications thérapeutiques. *La revue de médecine interne*. 2006;27(1):32–9.
- [50] Delaunay P, Fissore C. Interactions médicamenteuses des antifongiques systémiques. *Journal de mycologie médicale*. 2006;16(3):152–8.
- [51] Vermes A, Guchelaar H-J, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2000;46(2):171–9.
- [52] Blain E. Evaluation de l'apport du Loramyc® (Miconazole Lauriad®), comprimé gingival mucoadhésif, dans le traitement de la candidose oropharyngée chez les patients immunodéprimés: Université de Lorraine; 2012.
- [53] Morio F. Bases moléculaires de la résistance aux antifongiques azolés chez *Candida albicans* et *Aspergillus fumigatus*: Nantes; 2012.
- [54] Sanglard D. Mécanismes de résistance. *Infections fongiques: Résistances*

- et nouvelles modalités thérapeutiques, JIDIF: Optimed Ed. 2003:29–46.
- [55] Abid, R., El Mabrouki, J., & Soussi Abdallaoui, M. (2017). Les candidémies au CHU Ibn Rochd de Casablanca (Maroc). *Journal de Mycologie Médicale*, 27(3), e26. doi:10.1016/j.mycmed.2017.04.061
- [56] Talarmin J–P, Boutoille D, Tattevin P, Dargère S, Weinbreck P, Ansart S, et al. Epidémiologie des candidémies : étude observationnelle prospective d’un an dans l’Ouest de la France. *Med Mal Infect* 2009;39:877–85.
- [57] Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care* 2011;1:37.3601956.
- [58] Bassetti, M., Giacobbe, D.R., Vena, A. et al. Incidence et évolution de la candidose invasive dans les unités de soins intensifs (USI) en Europe : résultats du projet EUCANDICU. *Crit Care* 23, 219 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2497-3>
- [59] Nucci M, Queiroz–Telles F, Alvarado–Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, Guzman–Blanco M, Santolaya ME, Thompson L, Sifuentes–Osornio J, Echevarria JI, Colombo AL; Latin American Invasive Mycosis Network. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory–based survey. *PLoS One*. 2013;8(3):e59373. doi: 10.1371/journal.pone.0059373. Epub 2013 Mar 19. PMID: 23527176; PMCID: PMC
- [60] GHAMMAD Wiame1 , BERRADA Selma1 , BEN–SAGHROUNE Hayat1 , TLAMCANI Zineb1 .Le profil épidémiologique des candidoses au sein du service de parasitologie–mycologie du CHU Hassan II de Fès. *IOSR Journal Of Pharmacy And Biological Sciences (IOSR–JPBS)* e–ISSN:2278–3008, p–ISSN:2319–7676. Volume 18, Issue 2 Ser. II (Mar. – Apr. 2023),

PP 36–41 www.losrjournals.Org

- [61] Ayşe, Serra, ÖZEL., Lütfiye, Nilsun, Altunal., Buket, Ertürk, Şengel., Melek, Süzer, Aslan., Mehtap, Aydın. (2023).. Predictors of outcomes in patients with candidemia in an Intensive Care Unit. Marmara medical journal, doi: 10.5472/marumj.1367454
- [62] Yan, Qiao., Zha, Tao., Feiran, Hao., Yong–Hong, Huang., Hong, Sun., Pu, Guo. (2023). 1. Epidemiological Characteristics, Antifungal Susceptibility, Risk Factors, and Outcomes of Candida Bloodstream Infection: A Ten–Year Surveillance in a Teaching Hospital in China. Infection and Drug Resistance, doi: 10.2147/idr.s411283
- [63] Selda, Aydin., Okan, Derin., Meyha, Şahin., Rümeyza, Dinleyici., Mesut, Yilmaz., Bahadır, Ceylan., Ayşe, İstanbullu, Tosun., Recep, Oztürk., Ali, Mert. (2022). Epidemiology of nosocomial candidemia, mortality and antifungal resistance, 7–year experience, in Turkey.. Japanese Journal of Infectious Diseases, 75(6):597–603. doi: 10.7883/yoken.jjid.2022.181
- [64] F. Makni, A. Sellami, H. Trabelsi, H. Sellami, et C. Fatma, « Évolution de la flore des levures isolées au CHU de Sfax, Tunisie », J. Mycol. Médicale – J Mycol. MEDICALE, vol. 20, p. 42– 47, mars 2010, doi: 10.1016/j.mycmed.2009.12.005
- [65] Tadeo L, Talarmin J–P, Gastinne T, Bretonnière C, Miegerville M, Le Pape P, et al. Epidemiology, risk factor, species distribution, antifungal resistance and outcome of Candidemia at a single French hospital : a 7–year study. Mycoses. 2016 May; 59(5) : 296–303.
- [66] Eggimann, P. and D.J.R. Pittet, Candidoses en réanimation. Réanimation,

2002. 11(3): p. 209–221.

- [67] ACHICH, S., Epidémiologie et Incidence des candidémies dans les services de réanimations médicale et chirurgicale de l'HMIMV de Rabat de Mai 2015 à Avril 2016. Thèse de doctorat. 2016.
- [68] Al-Dorzi, H.M., et al., Invasive candidiasis in critically ill patients: a prospective cohort study in two tertiary care centers. *ournal of Intensive Care Medicine*,, 2020. 35(6): p. 542–553.
- [69] Aguilar, G., et al., Epidemiology of invasive candidiasis in a surgical intensive care unit: an observational study. *BMC research notes*, 2015. 8(1): p. 1–6.
- [70] Guo, F., et al., Invasive candidiasis in intensive care units in China: a multicentre prospective observational study. *Journal of Antimicrobia Chemotherapy* 2013. 68(7): p. 1660–1668.
- [71] Webb, B.J., et al. Epidemiology and clinical features of invasive fungal infection in a US health care network. in *Open forum infectious diseases*. 2018. Oxford University Press US.
- [72] Ng, K., et al., Incidence and mortality of sepsis, severe sepsis, and septic shock in intensive care unit patients with candidemia. *Infectious Diseases*, 2015. 47(8): p. 584–587.
- [73] RABI ANDALOUSSI, M., La colonisation candidosique en réanimation: intérêt diagnostique et facteurs de risque–Etude prospective (Janvier–Mars 2012: réanimation chirurgicale CHU Ibn Sina). Thèse de doctorat. 2012.
- [74] Hamouda, O.J.B.J.O.M.S., Épidémiologie des candidémies en réanimation médicale au CHU de Batna–Algérie. *J Med Sci*, 2020. 7(2)p. 114–116.

- [75] AITDAOUD, F., Incidence et profil épidémiologique des candidémies en réanimation médicale de l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat. Thèse de doctorat. 2012.
- [76] Massou, S., et al., Les candidoses systémiques en réanimation médicale: analyse des facteurs de risque et intérêt de l'index de colonisation. Pathologie Biologie, 2013. 61(3): p. 108–112.
- [77] SINDAYIGAYA, J., Epidémiologie des candidémies en réanimation des urgences chirurgicales Ibn Sina. Thèse de doctorat. 2011.
- [78] Fabio, Barlem, Hohmann., Renato, Carneiro, de, Freitas, Chaves., Guilherme, B, Olivato., Guilherme, Martins, de, Souza., Vinicius, Barbosa, Galindo., Moacyr, Silva, Jr., Marines, Dalla, Valle, Martino., Fernando, Menezes., Thiago, Domingos, Corrêa. (2023). 3. Characteristics, risk factors, and outcomes of bloodstream Candida infections in the intensive care unit: a retrospective cohort study. Journal of International Medical Research, doi: 10.1177/03000605221131122
- [79] S. Massou a, S. Ahid b, H. Azendour a b, M. Bensghir a, K. Mounir a, M. Iken c, B.E. Lmimouni c, H. Balkhi a, N. Drissi Kamili a, C. Haimeur a. Les candidoses systémiques en réanimation médicale : analyse des facteurs de risque et intérêt de l'index de colonisation. Pathologie Biologie volume 61, Issue 3, June 2013, Pages 10112. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2012.03.010>
- [80] odd P. McCarty, Cameron M. White, Peter G. Pappas, Candidemia and Invasive Candidiasis, Infectious Disease Clinics of North America,

Volume 35, Issue 2,2021,

- [81] Issei, Tokimatsu. (2020). 5. Management of Candidemia. Japanese Journal of Infection Prevention and Control, doi: 10.4058/JSEI.35.1
- [82] Flowers SA, Colón B, Whaley SG, Schuler MA, Rogers PD. Contribution of clinically derived mutations in ERG11 to azole resistance in *Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Jan;59(1):450–60. doi: 10.1128/AAC.03470–14. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25385095; PMCID: PMC4291385.
- [83] Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS, Rogers PD. Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans* *Candida* Species. Front Microbiol. 2017 Jan 12;7:2173. doi: 10.3389/fmicb.2016.02173. PMID: 28127295; PMCID: PMC5226953.
- [84] George R Thompson III, Alex Soriano, Patrick M Honore, Matteo Bassetti, Oliver A Cornely, Marin Kollef. Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials. The Lancet Infectious Diseases, Volume 24, Issue 3, 319 – 328, Mars 20