كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE

جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES

Mémoire de fin de spécialité

Pour l'obtention du diplôme national de spécialité en

« Analyses Biologiques Médicales »

Intitulé

Profil épidémiologique et mycologique des levuroses en réanimation au CHU HASSAN II de Fès.

Présenté par :

Dr. Kfal Youssef

Né le 09 juillet 1989

Rapporteur : professeur Adadi Soukaina

Sous la direction de professeur Tlamçani Zineb

Année : 2024

Session Septembre 2024

Dr. Mustapha MAHMOUD

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

SOMMAIRE

INTRODUCTION 9

MATERIELS ET METHODES 12

RESULTATS 15

I. Caractéristiques des patients : 16

I.1 fréquence des prélèvements : 16

I.2 Répartition des patients : 17

II. Répartition des aspects cliniques : 18

III. Répartition des espèces de levuroses isolées : 20

III. 1. Fongémie : 22

III. 2. Levuroses broncho-pulmonaires : 25

III. 3. Levuroses urinaires : 25

III. 4. Autres prélèvements : 26

III. 5. Traitement reçu : 27

III. 6. L'évolution des patients : 28

DISCUSSION 29

I. Partie théorique : 30

1. Définition de levure : 30

2. Classification des levures pathogènes : 31

2.1. Le genre Candida : 31

2.1.1 Structure : 31

2.1.2. Agents pathogènes : 33

2.1.3 Facteurs favorisants : 35

2.1.4. Physiopathologie des candidoses : 35

2.1.5. Clinique : 38

2.2. Cryptococcose : 40

2.3. Géotrichose : 41

2.4. Trichosporonose : 42

2.5. Malasseziose : 43

2.6. Rhodotoluroses : 44

3. Diagnostic biologique : 44

3.1 Diagnostic mycologique : 45

a. Prélèvement : 45

b.Examen direct : 47

c. Culture : 48

d. Identification des levures : 49

3.2. Diagnostic indirect : 58

3.3. Biologie moléculaire : 60

3.4 la spectromètrie de masse : 60

4.Antifongiques : 60

4.1. Les azolés : 60

4.1.1 Structures chimiques : 60

4.1.2. Mécanisme d'action : 61

4.1.3 Mécanismes de résistance aux azolés : 63

4.2.Les échinocandines : 63

4.2.1. Structures moléculaires : 63

4.2.2. Mécanisme d'action : 64

4.3. Les polyènes : 64

4.3.1. Structure moléculaire : 64

4.3.2. Mécanisme d'action : 65

4.3.3. Mécanisme de résistance : 66

4.4. Les analogues nucléosidiques : 66

4.4.1. Structure moléculaire : 66

4.4.2. Mécanisme d'action : 66

4.4.3. Mécanisme de résistance : 67

4.5. Les allylamines : 67

4.6. Les morpholines : 68

II. partie pratique : 70

1. Age et sexe : 70

2.Motif d'hospitalisation : 70

3.Prévalence : 73

4.Levuroses systémiques : 74

5.Levuroses broncho-pulmonaires : 76

6.Levuroses urinaires : 77

CONCLUSION 78

RESUMES 80

BIBLIOGRAPHIE 85

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Répartition des prélèvements positifs au cours des années d'étude

Figure 2 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Figure3 : Répartition des patients selon le sexe

Figure4 : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

Figure 5 : Répartition des échantillons selon la nature des prélèvements

Figure 6 : Distribution des échantillons en fonction de l'espèce identifiée

Figure7 : Répartition des espèces incriminé dans la candidémie

Figure 8 : Répartition des patients selon l'antifongique reçu

Figure 9 : Différentes formes de *C. albicans* observées au microscope optique

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

Figure 11 : Représentation des différentes étapes de l'invasion tissulaire de *Candida*

Figure 12 : Test de filamentation

Figure13 : Test de chlamydosporulation

Figure 14 : Glabrata RTT*

Figure 15 : Aspect macroscopique et microscopique de *Geothricum candidum*

Figure 16 : Mise en évidence de la capsule de Cryptococcus neoformans à l'encre de chine

Figure 17 : Aspect macroscopique et microscopique du genre *Rhodotorula*

Figure 18 : Structure des antifongiques triazolée

Figure 19 : Voie de biosynthèse de l'ergostérol

Figure 20 : Structure des échinocandines

Figure 21 : Mécanisme d'action des polyenes

Figure 22 : Cibles des différents antifongiques

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Répartition clinique des levuroses enregistrées

Tableau 2 : Répartition des espèces de levuroses isolées

Tableau 3 : Répartition des espèces incriminées dans les fongémies

Tableau 4 : Répartition de la fréquence des facteurs prédisposant retrouvés chez les patients atteints de candidémie

Tableau 5 : Répartition des espèces incriminées dans les infections broncho-pulmonaires

Tableau 6 : Répartition des espèces incriminées dans les atteintes urinaires

Tableau 7 : Répartition des espèces selon le type de prélèvement

Tableau 8 : Répartition des patients selon leur évolution

Tableau 9 : Principales espèces de *Candida* en pathologie humaine : habitat, pathologies et particularités associées

Tableau 10 : Modalités des prélèvements selon la localisation superficielle ou profonde des levuroses

Tableau 11 : Les principaux motifs d'hospitalisation en réanimation.

INTRODUCTION

Les levures sont des micro-organismes qui habitent souvent le corps humain, provenant soit de l'environnement soit du corps lui-même. Leur capacité à devenir pathogènes dépend de divers facteurs favorables locaux ou généraux. Les infections à levures, principalement opportunistes, se développent lorsqu'il y a des conditions favorables, issues d'une variété de sources. Ces infections peuvent se manifester sous différentes formes et leur origine variée complique leur définition, leur diagnostic et leur traitement [1].

La présence de ces micro-organismes ne signifie pas automatiquement une maladie, car ils peuvent déjà être naturellement présents chez le patient. Les infections à *Candida* sont devenues plus fréquentes dans les unités de soins intensifs hospitaliers en raison des conditions qui favorisent la transformation de ces champignons habituellement inoffensifs en agents pathogènes redoutables [2]. Cela explique l'augmentation des infections à *Candida* dans les services de réanimation, entraînant des problèmes graves de santé et de décès.

Ces infections fongiques sont souvent sévères, se développent rapidement et posent des défis pour le diagnostic, parfois découvertes seulement lors d'autopsies [3]. Au cours des dernières décennies, on a observé une augmentation de la prévalence des infections à levures, avec une hausse de certaines espèces qui étaient moins courantes auparavant. *Candida albicans* se distingue comme un agent important d'infections fongiques en raison de leur sévérité et de leur fréquence élevée [4]. Le diagnostic repose sur l'analyse mycologique des échantillons, cependant une culture positive doit être

interprétée en tenant compte des symptômes cliniques et des facteurs de risque associés.

Notre objectif est d'évaluer la fréquence des levuroses et de détailler leur profil épidémiologique dans les services de réanimation, tout en examinant le taux de mortalité associé à ces infections fongiques.

MATERIELS ET METHODES

.

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, descriptive, menée au laboratoire de Parasitologie – Mycologie au CHU Hassan II de Fès, du janvier 2016 au Décembre 2023.

Ont été inclus tous les patients hospitalisés en réanimation et ayant bénéficié des prélèvements mycologiques durant leurs séjours. On a exclu tous les patients ayant une infection mycologique autre que les levures. Le diagnostic mycologique a été effectué en suivant quatre étapes :

→ Prélèvement : les différents sites de prélèvement ont été pris en considération (Cathéter, prélèvement distal protégé, pus, urines…). L'hémoculture a été réalisée sur des flacons fongiques et incubées dans des automates type Bactec.

→ examen direct : effectué immédiatement à partir des prélèvements.

→culture sur 3 milieux :

►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.

→Incubation : 30 à 37° C pendant 5 jours.

→ identification : Après la culture sur gélose Sabouraud, les colonies obtenues ont été transférées sur un milieu chromogène (candi select®) pour vérifier la pureté des colonies et réaliser une identification présomptive.

La confirmation de l'espèce a été réalisée à l'aide des galeries biochimiques d'identification (auxacolor* API 20C aux*).

Les données recueillies pour chaque patient étaient : l'âge, le sexe, le motif d'hospitalisation, le site de prélèvement, le traitement reçu et l'évolution.

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.

RESULTATS

I. Caractéristiques des patients :

I.1 fréquence des prélèvements :

Pendant la période d'étude, 655 échantillons des patients hospitalisés en réanimation ont été collectés, parmi lesquels 114, soit 17.4%, se sont révélés positifs. La répartition annuelle des cas présentait des variations d'une année à l'autre avec deux pics, en 2016 et en 2022 (**Fig1**), Cela suggère une dynamique ou une fluctuation dans les résultats des prélèvements, ce qui pourrait être attribué à divers facteurs tels que les conditions épidémiologiques, les protocoles de prise en charge et de prélèvements, ou d'autres variables influentes.

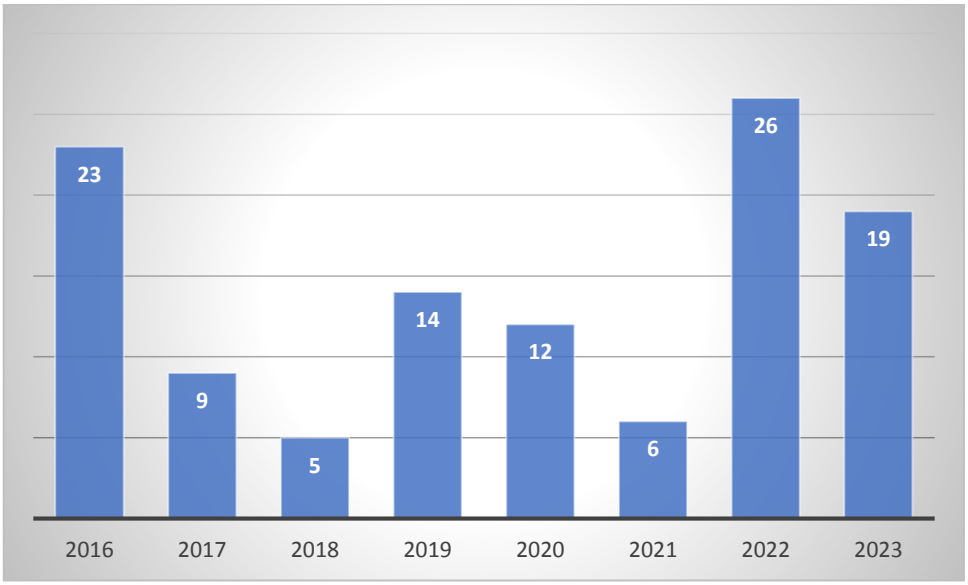

Figure 1 : Répartition des prélèvements positifs au cours des années d'étude.

I.2 Répartition des patients :

L'âge moyen était 42 ans avec des extrêmes allant de 1 an à 85 ans (**figure 2**).

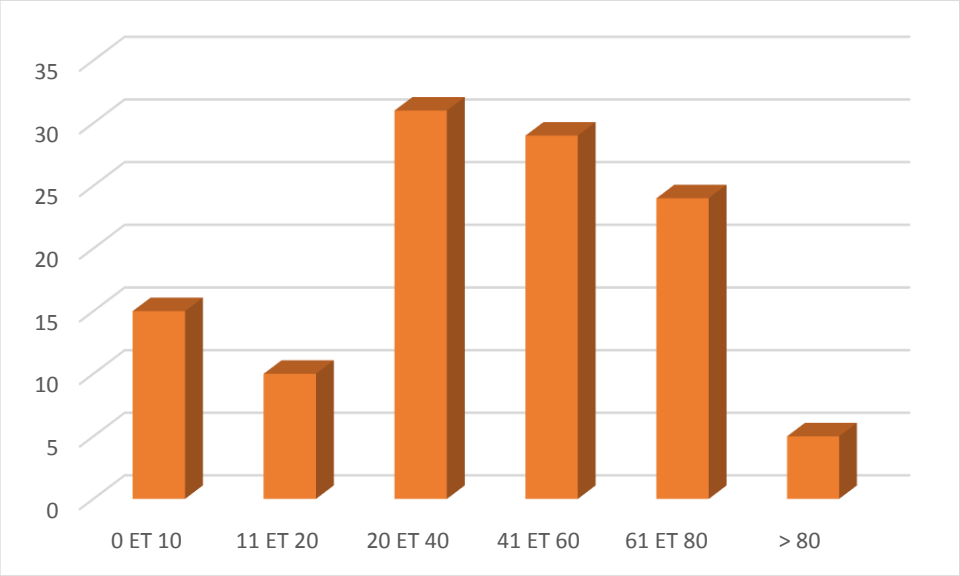

Figure 2 : Répartition des patients selon la tranche d'âge

Le sexe ratio H/F était de 0.95. La répartition des prélèvements positifs était presque équitable entre les deux sexes (**figure 3**).

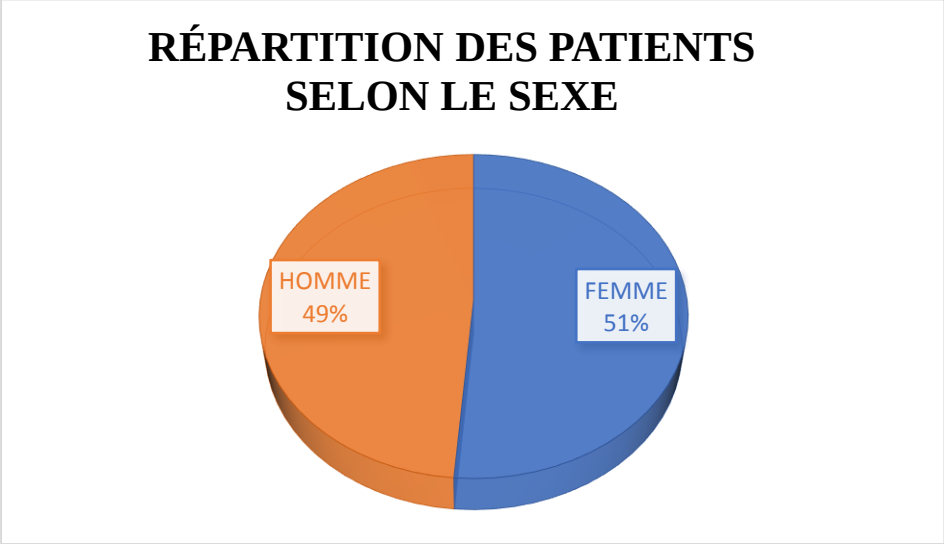

Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe

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 32% des cas. Ensuite, les états de choc non septique causé par des hémorragies aigue, défaillance cardiaque, choc anaphylactique qui représentaient 21% (**Fig.4**).

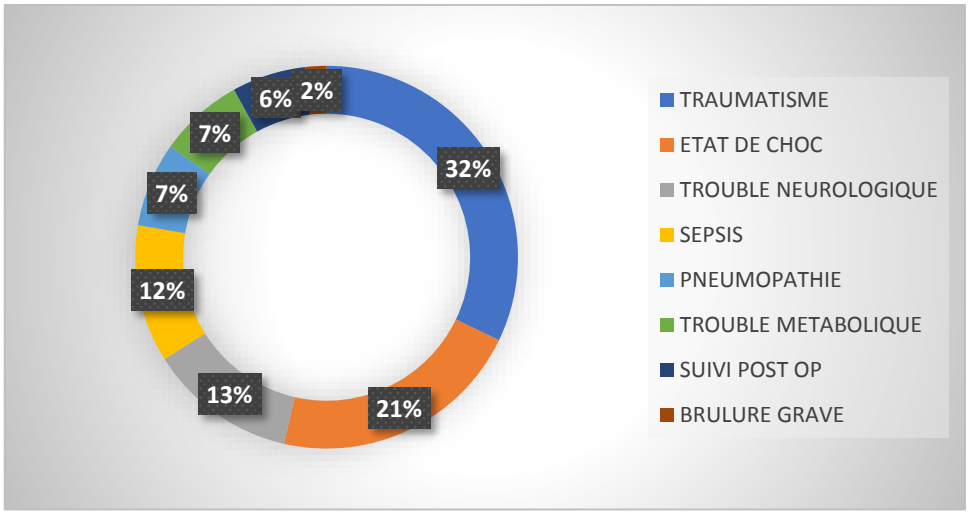

Figure 4 : Répartition des patients selon le motif d'hospitalisation

Dans le cadre de notre recherche, les hémocultures prédominent parmi les échantillons positifs reçus, constituant 46,5% du nombre total, tandis que les prélèvements respiratoires représentent 23,7% de l'ensemble des échantillons **(Fig.5, Tableau 1)**.

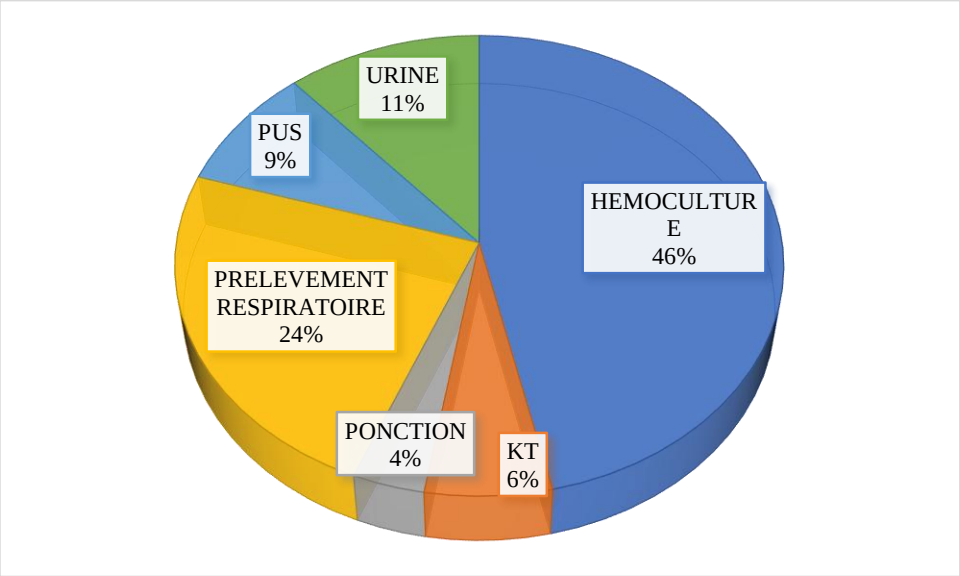

Fig.5 : Répartition des échantillons selon la nature des prélèvements

Tableau 1 : Répartition clinique des levuroses enregistrées

Type de prélèvement	Nombre	Nombre total	Pourcentage
Sang	53	114	46%
Ponction	4		4%
Urines	13		11%
Appareil respiratoire	27		24%
Pus	10		9%
KT	7		6%

En ce qui concerne l'évolution des patients, on observe qu'un taux de mortalité de 62.3 % a été enregistré au cours de leur hospitalisation. Parmi ces décès, 36 patients avaient été diagnostiqués avec une candidose systémique.

III. Répartition des espèces de levuroses isolées :

Au sein de diverses cultures positives, qu'elles soient monomorphes ou polymorphes, issues de divers sites de prélèvements, on a observé que l'espèce la plus fréquemment identifiée était C. *albicans*, représentant 46.5 % des cas, tandis que les trois espèces suivantes en termes de fréquence sont C. *glabrata* (14,0 %), C. *tropicalis* (12,3 %), et C. non *albicans* (11,4%) (**Fig.6, Tabelau2**). Par ailleurs on note l'absence totale d'autres levuroses dans notre étude.

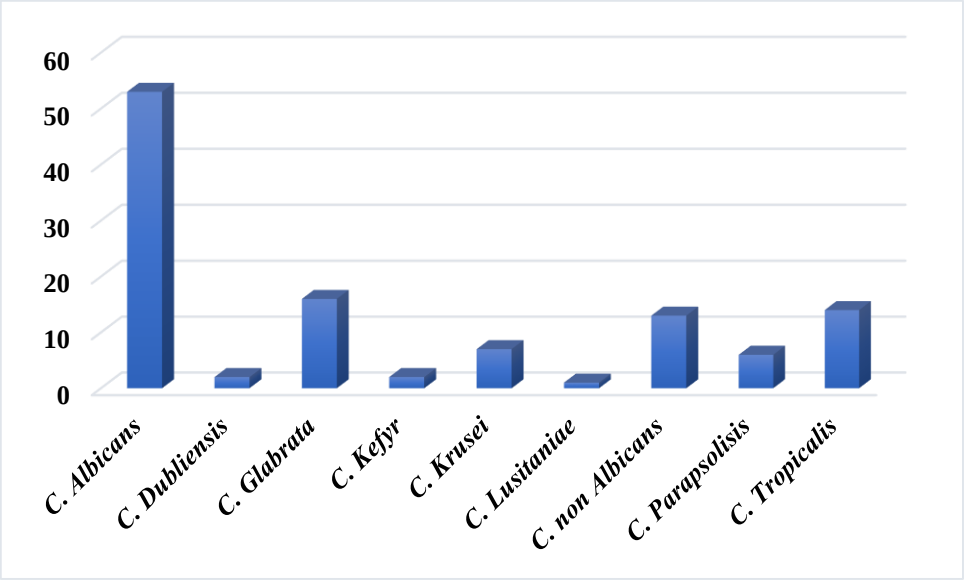

Fig. 6 : Distribution des échantillons en fonction de l'espèce identifiée.

Tableau 2: Répartition des espèces de levuroses isolées

levures	nombre	Pourcentage
Candida albicans	53	46,5%
Candida dubliensis	2	1,8%
Candida parapsilosis	6	5,3%
Candida glabrata	16	14%
Candida krusei	7	6,1%
Candida tropicalis	14	12,3%
Candida lusitaniae	1	0,9%
Candida kefyr	2	1,8%
Candida non albicans	13	11,4%
Total	114	100%

III. 1. Fongémie :

Dans notre étude 46.5% des malades présentaient une candidose invasive. Parmi les 53

échantillons d'hémocultures ayant révélé un résultat positif, *C. albicans* était l'espèce la plus identifiée représentant 39,6% des cas. En deuxième position, C. *tropicalis* a été isolé dans 17% des échantillons, suivi de près par C. *glabrata* en troisième position, avec une fréquence de 15%. **(Tableau 3, Fig 7).**

Tableau 3 : Répartition des espèces incriminées dans les fongémies

levures	nombre	Pourcentage
Candia albicans	21	39,6%
Candida tropicalis	10	18,9%
Candida parapsilosis	6	11,3%
Candida glabrata	7	13,2%
Candida krusei	3	5,7%
Candida lusitaniae	1	1,9%
Candida dubliniensis	1	1,9%
Autres *candidas* non *albicans* non identifiés	4	7,5%
Total	53	100%

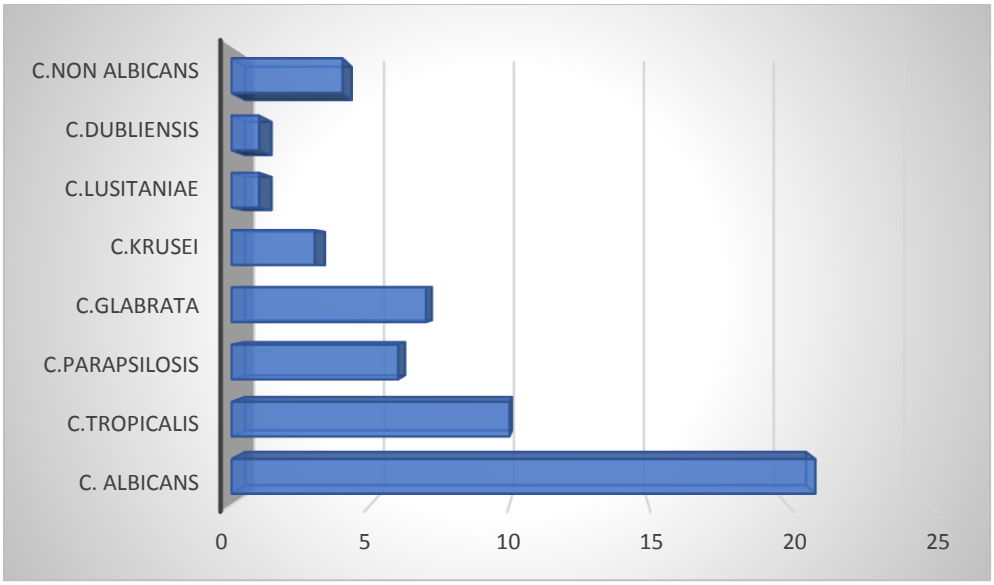

Figure 7 : Répartition des espèces incriminé dans la candidémie

Les patients ayant présentés une candidémie avaient au moins un ou plusieurs facteurs de risque avec une prédominance de cathéter veineux central (49%), sonde urinaire (45%), ventilation mécanique (43%) et ATB à large spectre (40%) (**tableau.5**).

Tableau 4 : Répartition de la fréquence des facteurs prédisposant retrouvés chez les patients atteints de candidémie

Facteurs de risque	Nombre de patients (%)
Cathéter veineux central	49
Sonde urinaire	45
Ventilation mécanique	43
ATB à large spectre	40
Cathéter artériel	30
Nutrition parentérale	22
Chirurgie récente	18
Trachéotomie	12
Diabète	8
Drain	8
Hémodialyse	8
Cancer ou hémopathie	5
Défaillance viscérale	4
Corticothérapie	3
Chimiothérapie	1
Infection par le VIH 1	1

III. 2. Levuroses broncho-pulmonaires :

Parmi les échantillons respiratoires prélevés, on a identifié que 52 % des espèces étaient *Candida albicans*, suivies par *C. glabrata* à 18 %, tandis que les espèces de *Candida non albicans* représentaient 11 % (**Tableau 5**)

Tableau 5 : Répartition des espèces incriminées dans les infections broncho-pulmonaires :

levures	nombre	Pourcentage
Candia albicans	14	51,9%
Candida tropicalis	1	3,7%
Candida glabrata	6	22,2%
Candida krusei	1	3,7%
Candida Kefyr	1	3,7%
Autres *candidas* non *albicans* non identifiés	4	14,8%
Total	27	100%

III. 3. Levuroses urinaires :

Une candidurie a été diagnostiquée Chez 13 patients. Parmi eux, C. *albicans* a été identifié chez 5 (38,5 %), tandis que 7 autres présentaient une infection à *Candida non albicans*, dont C. *glabrata* chez 2 patients, et un

patient présentait une infection à C. *kefyr*. Une candidémie concomitante à une candidurie a été observée chez un seul patient (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Répartition des espèces incriminées dans les atteintes urinaires

levures	nombre	Pourcentage
Candia albicans	5	38,5%
Candida glabrata	2	15,3%
Autres *candida* non *albicans* non identifiés	5	38,5%
Candida kefyr	1	7,7%
Total	13	100%

III. 4. Autres prélèvements :

21 autres prélèvements ont été identifiés comme positifs, parmi lesquels 10 étaient des prélèvements de pus, 7 provenant de cathéters (KT), et 4 étaient des ponctions. Il est à noter que la majorité des prélèvements positifs étaient dus à *C. albicans* (61,9%) (**Tableau 7**).

Un cas unique a été signalé, où un patient a développé une méningo-encéphalite avec isolement de *Candida albicans* dans le liquide céphalorachidien (LCR).

Tableau 7 : Répartition des espèces selon le type de prélèvement

Espèce	Type de prélèvement					
	Pus		KT		ponctions	
	Nombre	pourcentage	nombre	pourcentage	nombre	pourcentage
Candida albicans	6	60 %	6	75 %	1	25%
Candida tropicalis	1	10%	1	12,5%	1	25%
Candida dubliensis	1	10%				
Candida krusei	2	20 %			1	25%
Candida glabrata					1	25%
Autres *candida* non *albicans* non identifiés			1	12,5%		
Total	10	100%	8	100%	4	100%

III. 5. Traitement reçu :

Au cours de l'hospitalisation de nos patients, l'analyse du traitement antifongique a révélé que 56% d'entre eux ont été traités avec du fluconazole, 11% avec du voriconazole, 3% avec de l'amphotéricine B, et 30% n'ont reçu aucun traitement antifongique. Cependant plus de 90% des patients avaient préalablement suivi une antibiothérapie à large spectre, comprenant des antibiotiques tels que la vancomycine, l'imipénème, l'ertapénème, le méropénème, la lévofloxacine et l'amikacine **(figure 8).**

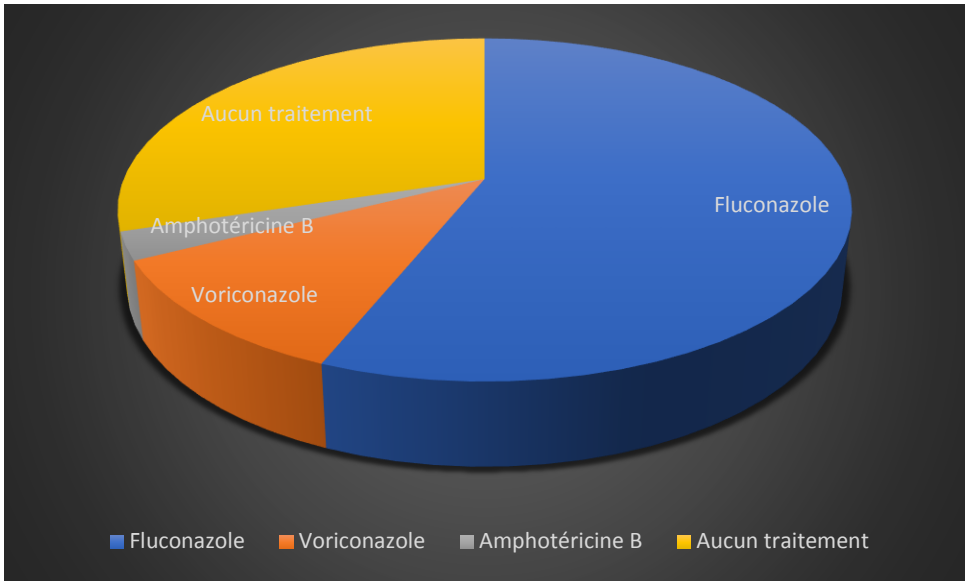

Figure 8 : Répartition des patients selon l'antifongique reçu

III. 6. L'évolution des patients :

En ce qui concerne l'évolution des patients, on observe qu'un taux de mortalité de 62.3 % a été enregistré au cours de leur hospitalisation. Parmi ces décès, 36 patients avaient été diagnostiqués avec une candidose systémique (**Tableau 8**).

Tableau 9 : Répartition des patients selon leur évolution

	nombre	Pourcentage
Décédés	71	62,3%
Guéris	43	37,7%
Total	114	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. Définition de levure :

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. Certains types de levures, comme *Malassezia*, sont dépendants des lipides et nécessitent la présence d'huile à la surface du milieu de culture pour leur croissance [5].

Les levures d'intérêt médical constituent une flore diverse et significative provenant principalement de l'environnement extérieur tel que le sol, l'eau, les fruits, et les céréales. Chez l'homme et de nombreux animaux, certaines de ces espèces vivent en symbiose, colonisant la peau ainsi que les voies digestives ou génitales ; tandis que d'autres sont des saprophytes venant de l'environnement extérieur et qui peuvent infecter l'homme par diverses voies telles que l'alimentation, l'inhalation ou même la pénétration cutanée (par exemple, suite à des traumatismes ou la présence de corps étrangers).

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*, bien que l'on rencontre également plus rarement des espèces telles que les *Malassezia*, les *Trichosporon*, les *Rhodotorula*, les *Saccharomyces* et les *Geotrichum* [5].

2. Classification des levures pathogènes :

2.1. Le genre Candida :

2.1.1 Structure :

Les levures du genre *Candida* sont des organismes eucaryotes qui possèdent un thalle composé de blastoconidies, leur forme végétative. La forme levure, également appelée blastospore, est une cellule unique de forme ronde ou ovoïde variant de 2 à 12 µm, se reproduisant par bourgeonnement simple. Cette forme est associée à un état commensal de *Candida.* Deux formes filamenteuses peuvent aussi être observées : le pseudo-mycélium et le mycélium vrai, ce dernier visible uniquement pour quelques espèces comme *C. albicans* et *C. dubliniensis.* Ces formes sont fréquemment associées aux infections. La capacité de *C. albicans* à former du mycélium contribue à sa virulence [6].

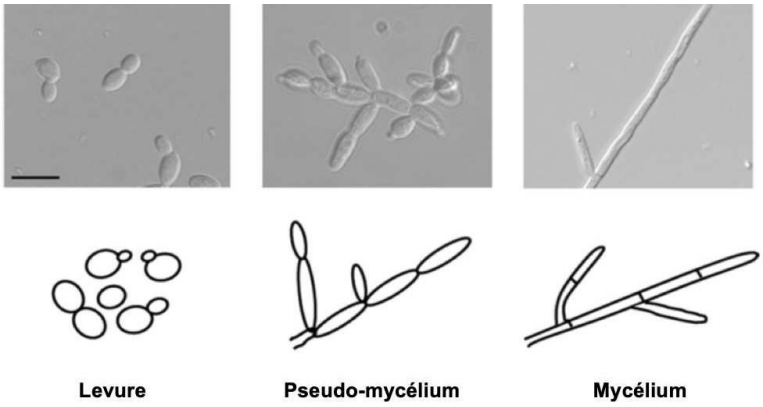

Figure 9. Différentes formes de *C. albicans* observées au microscope optique [6].

La paroi cellulaire des levures est un composant structurel doté de diverses propriétés biologiques qui contribuent à la virulence du pathogène [7]. C'est la partie la plus externe de la cellule et donc la première à entrer en contact avec l'environnement. Comprendre sa structure est crucial pour développer des thérapies et des méthodes de dépistage efficaces lors d'infections. 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 [8,9].

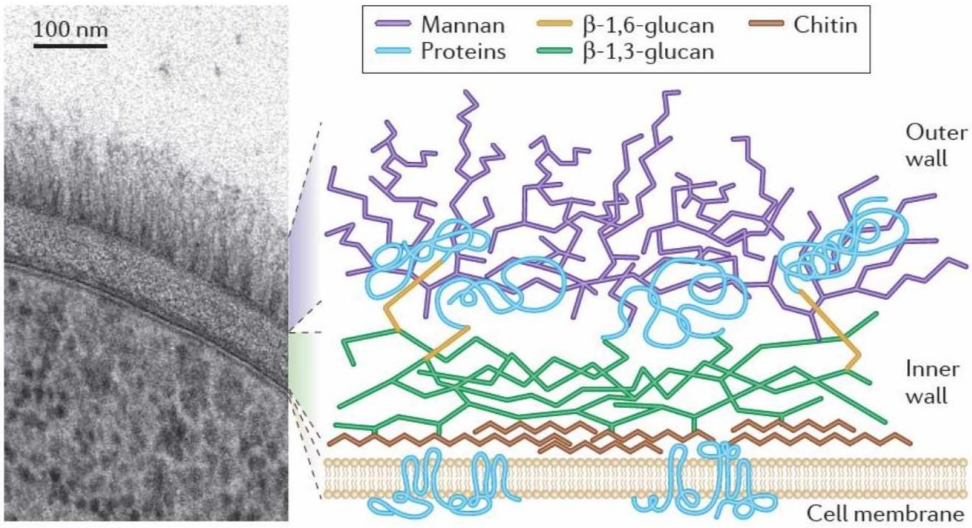

Figure 10 : Structure de la paroi fongique de *C. albicans* [10].

2.1.2. Agents pathogènes :

Candida est généralement présent de manière commensale sur les muqueuses digestives et génitales chez l'homme. Cependant, différentes espèces de *Candida* ont des localisations spécifiques et des caractéristiques distinctes (**Tableau 9**). Par exemple, *C. glabrata* est souvent isolé chez les personnes âgées ; *C. tropicalis* est fréquemment associé aux patients neutropéniques dans le contexte onco-hématologique ; et *C. parapsilosis* est lié aux infections sur cathéters intraveineux et aux infections chez les nouveau-nés [11].

D'autres espèces moins courantes sont également associées à des pathologies spécifiques, comme *C. dubliniensis* qui est impliqué dans les candidoses oropharyngées chez les patients séropositifs au VIH, et C. *lusitaniae*, une espèce émergente chez les patients immunodéprimés.

Tableau 9 : Principales espèces de *Candida* en pathologie humaine : habitat, pathologies et particularités associées [12-13].

Espèce	Habitat	Pathologies associées	Particularités
C. albicans	Muqueuses digestive et urogénitale	Candidoses superficielles et invasives	Espèce la plus fréquente en pathologie humaine
C. glabrata	Muqueuses digestive et urogénitale	Candidoses digestives et urinaires, vaginites Candidoses invasives	Sensibilité diminuée aux azolés, échinocandines Patient âgé Cancérologie, chirurgie digestive…
C.parapsilosis	Commensal de la peau /phanères	Lésions cutanées et onyxis Infections liées aux cathéters Endocardite du toxicomane Candidoses invasives	Infections moins sévères Sensibilité diminuée aux échinocandines Enfants/prématurés
C. tropicalis	Muqueuses digestive et urogénitale Saprophyte de l'environnement	Candidoses invasives	Onco-hématologie (neutropéniques et greffés de MO) Espèce virulente
C. krusei	Muqueuses digestive, urogénitale, respiratoire, peau Origine alimentaire	Endophtalmies Candidoses invasives	Résistance naturelle au fluconazole Patients cancéreux neutropéniques

2.1.3 Facteurs favorisants :

Les principales causes favorisant les candidoses comprennent :

► 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 [14].

2.1.4. Physiopathologie des candidoses :

Les infections à *Candida* sont généralement causées par des facteurs endogènes, car ces levures sont naturellement présentes en quantité limitée dans le microbiote humain. Les infections d'origine exogène sont moins

fréquentes et se produisent principalement dans un environnement hospitalier, souvent par le biais du manuportage (par exemple, les infections sur cathéters veineux centraux, notamment associées à C. *parapsilosis*) [15,16].

Dans certaines situations impliquant une neutropénie ou des changements dans l'environnement (comme des variations de pH, d'humidité, ou la prise d'antibiotiques réduisant la flore bactérienne), les levures telles que *Candida* peuvent coloniser diverses muqueuses (telles que vaginales, digestives, buccales, etc.). L'adhésion aux muqueuses et la multiplication tissulaire qui en résulte représentent une étape cruciale favorisant la translocation des levures, notamment de l'intestin vers la circulation sanguine, entraînant ainsi leur diffusion dans différents organes [17]. La rupture des barrières muqueuses ou cutanées, notamment lors d'interventions chirurgicales ou de traumatismes, contribue également à la pathogenèse des candidoses invasive [18].

Certaines espèces de *Candida* possèdent des facteurs de virulence qui favorisent le développement des infections à *Candida*. C'est particulièrement le cas de C*. albicans* et C. *parapsilosis*, qui ont la capacité de former des biofilms, ce qui contribue à l'apparition d'infections sur des dispositifs médicaux tels que les cathéters veineux centraux et les valves cardiaques. De plus, l'angio-invasion est favorisée par la formation de mycélium par C. *albicans*. Il est également important de noter que la production de biofilm associée à la colonisation de l'espace sous-unguéal et à la capacité de

proliférer dans des solutions glucosées chez C. *parapsilosis* contribue à sa virulence, surtout dans un environnement hospitalier [19].

Il y a deux types de candidoses. D'une part, les candidoses superficielles comprennent les infections cutanées et digestives (telles que l'oro-pharyngée, l'œsophagienne et l'intestinale) ainsi que les vulvo-vaginites à *Candida*. D'autre part, les candidoses invasives regroupent trois catégories distinctes : les candidémies isolées, les candidoses profondes associées à une candidémie (comme l'endophtalmie, l'endocardite, l'arthrite ou l'ostéomyélite) et les candidoses profondes sans candidémie (telles que la pyélonéphrite à *Candida* ou la candidose péritonéale). Les candidoses profondes affectent un ou plusieurs organes tels que le péritoine, le cœur, l'œil, soit directement soit par un processus hématogène [20].

Le terme de candidose intra-abdominale (CIA) englobe principalement les péritonites et les abcès intra-abdominaux causés par *Candida* [21]. Les infections du péritoine liées à *Candida* sont souvent des infections polymicrobiennes associées à une perforation viscérale au-dessus du mésocolon. Identifier le rôle précis de *Candida* dans ces pathologies est complexe, car les bactéries de la flore intestinale peuvent également être des pathogènes potentiels à considérer. La détection de levures dans des échantillons peropératoires est donc cruciale pour un diagnostic précis dans ce contexte [22].

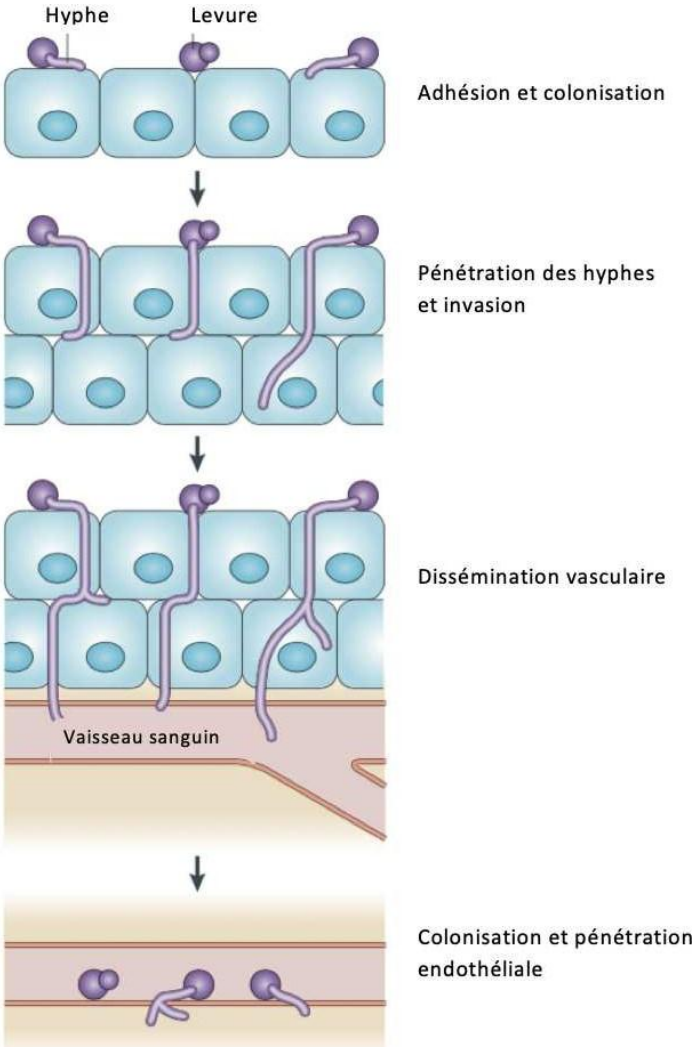

Figure 11. Représentation des différentes étapes de l'invasion tissulaire de *Candida* [10].

2.1.5. Clinique :

❖ **Candidoses superficielles :**

Les infections à *Candida* qui touchent la surface sont les plus courantes, souvent témoignant de la transition d'espèces déjà présentes dans le système digestif (telles que *C. albicans*, *C. dubliniensis et C. glabrata*) de l'état de commensal à parasitaire. Elles se présentent sous différentes formes cliniques selon leur localisation :

■ Candidoses buccales : présentant des symptômes tels que l'érythème, la formation de fausses membranes, ou la chéilite...

■ Candidoses digestives : pouvant affecter l'œsophage, l'estomac, les intestins et l'anus.

■ Candidoses génito-urinaires : englobant des infections comme la vulvo-vaginite, la balanite et la cystite.

■ Candidoses cutanées et unguéales : incluant des affections telles que l'intertrigo, le périonyxis et l'onyxis.

❖ **Candidoses profondes et systémiques** :

La candidose profonde est caractérisée par l'atteinte d'au moins un organe profond, tandis que la candidose systémique se produit lorsque plusieurs organes profonds sont touchés ou lorsqu'il y a une dissémination dans tout le corps de levures du genre *Candida* par le biais de la circulation sanguine.

Les septicémies à *Candida* sont des infections graves où les levures *Candida* se propagent dans le sang, pouvant entraîner des complications sévères.

Les localisations secondaires des *Candida* dues à une dissémination hématogène font référence aux sites où les levures se déplacent à partir de leur point d'entrée initial, se répandant dans d'autres parties du corps via le sang. Cela peut conduire à des infections dans des endroits éloignés de la zone d'origine, augmentant la complexité et la gravité de l'infection [23].

2.2. Cryptococcose :[5]

La cryptococcose est une infection fongique répandue chez les humains et les animaux, se développant généralement de manière subaiguë ou chronique. Cette infection est causée par une levure encapsulée du genre *Cryptococcus*, principalement *Cryptococcus neoformans*, qui est l'espèce la plus opportuniste parmi les *cryptococcus*.

La contamination se produit le plus souvent par l'inhalation de spores de cette levure présente dans l'environnement extérieur, notamment dans les excréments de pigeons ou le guano de chauve-souris où elle vit en tant que saprophyte. Moins fréquemment, l'infection peut se produire par inoculation cutanée. *Cryptococcus neoformans* a une affinité particulière pour le système nerveux central et peut se propager dans tout le corps par voie sanguine chez les individus fortement immunodéprimés.

Différents tableaux cliniques peuvent se présenter selon les caractéristiques de l'infection.

- **Cryptococcose pulmonaire** :

La pneumonie causée par *Cryptococcus* est rarement diagnostiquée, même si les voies respiratoires constituent le principal point d'entrée. Elle peut survenir soit au début soit plus tardivement de l'infection. Lorsqu'elle provoque des symptômes, ils ne sont pas spécifiques : toux, difficultés respiratoires et douleurs thoraciques, souvent accompagnées d'un état fébrile.

- **Cryptococcose neuroméningée :**

Le profil clinique se manifeste initialement par une méningo-encéphalite dont le début est discret (céphalées résistantes aux analgésiques, fièvre modérée). Par la suite, d'autres symptômes se développent pour compléter ce tableau initial : vertiges, changements de comportement, paralysie des nerfs crâniens. Progressivement, un syndrome méningé évident s'installe, caractérisé par une raideur de la nuque et des épisodes de vomissements.

- **Cryptococcose cutanée :**

Les manifestations cutanées surviennent généralement suite à une dissémination par voie sanguine chez des patients présentant une immunodépression. La lésion caractéristique débute sous forme de papule qui évolue ensuite en une pustule ombiliquée et/ou ulcéro-nécrotique.

- **Cryptococcose viscérale ou profonde :**

Outre les atteintes pulmonaires et neuroméningées, d'autres localisations profondes telles que les os, les yeux, la moelle épinière, les ganglions ou la rate peuvent également être observées, surtout chez les individus présentant une forte immunodépression.

2.3. Géotrichose : [5]

Les géotrichoses sont des infections opportunistes rares et cosmopolites. Elles sont causées par des champignons mucédinés hyalins à arthrospores appartenant au genre *Geotrichum*. Ces champignons sont souvent isolés à partir d'échantillons provenant du tractus digestif en raison

de leur nature commensale et de leur origine alimentaire, principalement associée aux fromages et produits laitiers.

Leur potentiel pathogène n'est généralement suspecté que dans des situations spécifiques, telles que des traitements immunosuppresseurs, et lorsque leur culture est abondante. Les géotrichoses peuvent se présenter sous différentes formes, telles que des infections superficielles, bucco-pharyngées, digestives (colites, entérites), respiratoires, oculaires (kératites), ou unguéales (onychomycoses). Dans des cas d'immunodépression sévère, des formes profondes ou disséminées peuvent se produire, principalement associées à *G. capitatum.* Ces infections plus graves peuvent affecter divers organes tels que le foie, la rate, le cœur, les reins, et leur pronostic est souvent défavorable.

2.4. Trichosporonose : [5]

Les trichosporonoses sont des maladies rares présentes dans le monde entier. Elles sont causées par des levures du genre *Trichosporon,* qui sont souvent présentes de manière commensale sur la peau, les ongles et les muqueuses digestives.

Ces infections peuvent entraîner différents types de lésions :

Lésions superficielles :

- La piedra blanche : affecte les cheveux, la barbe, la moustache et les poils pubiens, inguinaux ou axillaires. Les lésions se manifestent sous forme de petits nodules mous, blanchâtres ou grisâtres, qui entourent le poil sans l'endommager. Au niveau inguinal ou scrotal, la piedra blanche provoque un intertrigo prurigineux.

- Onyxis : principalement observée sur les mains.

□ Lésions profondes :

Septicémies chez les patients immunodéprimés, en particulier ceux présentant une neutropénie.

2.5. Malasseziose : [5]

Les malassezioses sont des affections répandues dans le monde entier causées par des levures lipophiles du genre *Malassezia*.

Ces levures peuvent entraîner différentes manifestations :

■ Atteintes superficielles :

- Pityriasis versicolor : c'est la forme la plus courante d'infection à *Malassezia*. Elle se manifeste généralement par une dermatose débutant sur le thorax et le cou avant de s'étendre à tout le corps, en épargnant les paumes des mains et les plantes des pieds.

- Dermite séborrhéique

- Pityriasis capitis

- Folliculites du tronc

■ Atteintes profondes :

Septicémies sur des terrains particuliers tels que les prématurés ou les patients immunodéprimés.

2.6. Rhodotoluroses : [5]

Les rhodotoruloses sont des maladies rares et cosmopolites causées par des levures rouges du genre *Rhodotorula*. Ces levures peuvent être isolées parfois de la peau, des ongles, des conjonctives, ainsi que des voies urinaires, digestives ou respiratoires, et sont généralement des commensales sans causer de lésions particulières.

Cependant, chez les patients immunodéprimés, ces levures peuvent entraîner des affections profondes telles que des septicémies, des endocardites, des méningites, des péritonites et des infections oculaires. Les principaux déclencheurs de ces infections sont souvent liés à des dispositifs implantables contaminés (comme les cathéters intraveineux), mais également à des facteurs tels que l'utilisation d'antibiotiques, la neutropénie, le diabète et l'insuffisance rénale.

3-Diagnostic biologique :

Le processus de diagnostic mycologique d'une levurose suit la méthodologie standard du diagnostic en microbiologie, comprenant trois étapes distinctes :

►Le prélèvement, qu'il s'agisse d'un échantillon de surface, d'un liquide biologique ou d'un tissu profond.

►L'examen direct et/ou anatomo-pathologique de l'échantillon biologique ou de la pièce chirurgicale.

►La mise en culture de l'échantillon pathologique afin d'isoler, éventuellement de quantifier, puis d'identifier (genre, espèce) les levures présentes.

3.1 Diagnostic mycologique : [5]

a. Prélèvement :

Le diagnostic d'une levurose nécessite un prélèvement de qualité, spécifiquement adapté à la demande diagnostique. Le prélèvement doit être réalisé dans un récipient stérile et acheminé rapidement au laboratoire. En cas de délai, il peut être conservé au réfrigérateur pendant 24 à 48 heures. Il est crucial de réaliser les prélèvements sans exposition préalable à un traitement antifongique, qu'il soit local ou général.

Les modalités de prélèvement, d'acheminement et de conservation varient en fonction des localisations anatomiques (**tableau 10**).

Tableau 10 : Modalités des prélèvements selon la localisation superficielle ou profonde des levuroses

Clinique et localisation	Prélèvement	Conditionnement (volume minimal)	Conservation en cas d'acheminement différé
Lésions superficielles			
Lésions cutanées sèches et ongles (périonyxis secs)	Curette de Brocq, vaccinostyle, ciseaux (Scotch®-test pour une recherche de pityriasis versicolor)	Recueil du produit de raclage en flacon stérile	1-3 jours à + 4°C
Lésions suintantes : plis, périonyxis avec pus, muqueuses et orifices naturels	Ecouvillonnage	Plusieurs écouvillons stériles	< 24 h à + 4°C
Pustules, abcès	Curette (gratter) et écouvillonnage	Recueil du pus d'abcès en flacon stérile, écouvillons stériles	< 24 h à + 4°C
Lésions sous-cutanées ou profondes			
Nodules sous-cutanés, lésions sous-cutanées ou cavités (sinus,...), liquides biologiques ou produits de sécrétions	Biopsie	Recueil en flacon stérile	< 24 h à + 4°C
Broncho-pulmonaires	Lavage bronchiolo-alvéolaire (LBA), aspiration bronchique	Recueil en flacon stérile (20 ml)	< 24 h à + 4°C
Pleurales	Liquide de ponction	Recueil en flacon stérile (1 ml)	Traitement immédiat (< 2 h)
Articulaires	Liquide de ponction	Recueil en flacon stérile (1 ml)	Traitement immédiat (< 2 h)
Péritonéales	Liquide de dialyse, redons, drains	Recueil en flacon stérile (1 ml)	Traitement immédiat (< 2 h)
Cérébrales	LCR	Recueil en flacon stérile (1 ml)	Traitement immédiat (< 2 h)
Tissus profonds (foie,...)	Biopsie	Partage en 2 flacons, un pour la mycologie, l'autre pour l'anatomo-pathologie	< 24 h à + 4°C
Septicémies	Sang, cathéters	Hémocultures Flacons stériles (5 à 10 ml)	< 24 h à température ambiante

b. Examen direct :

►Pour les prélèvements superficiels, l'examen direct peut être réalisé de différentes manières :

- Directement dans du sérum physiologique stérile pour un examen à l'état frais.
- En utilisant un colorant qui facilite la visualisation des éléments fongiques tels que les blastospores, les filaments et les pseudofilaments. Plusieurs colorants sont disponibles, comme le May-Grünwald-Giemsa (MGG), l'encre de Chine, la solution de lugol à 2%, le bleu de toluidine, le bleu au lactophénol, le noir de chlorazole ou le rouge Congo.
- L'examen direct des ongles peut nécessiter un éclaircissement préalable avec de la potasse (KOH à 30%) ou du chloral-lactophénol.
- L'examen direct permet de détecter les blastospores et autres éléments fongiques, ainsi que les filaments mycéliens et pseudofilaments. La présence de pseudofilaments suggère un rôle pathogène de la levure, tandis que la présence de blastospores seules peut indiquer une simple colonisation.

►Pour les prélèvements profonds, des étalements sur lame sont réalisés à partir du pus d'abcès, des liquides de ponction (comme le liquide pleural, articulaire, etc.), ou des produits de raclage des lésions. De même, le liquide de lavage broncho-alvéolaire (LBA) est cytocentrifugé. Enfin, des appositions sur lame sont réalisées à partir des fragments biopsiques.

c. Culture :

À l'exception des *Malassezia* lipodépendants, la plupart des levures trouvées chez l'homme peuvent se développer sur des milieux de culture, bien que le milieu de Sabouraud soit le plus approprié.

Le milieu gélosé de Sabouraud, enrichi de chloramphénicol et/ou de gentamicine, est largement utilisé. Parfois, on y ajoute du cycloheximide (Actidione®) pour inhiber la croissance de nombreuses moisissures pouvant contaminer les cultures.

La température d'incubation varie en fonction du site de prélèvement. Les échantillons de prélèvements superficiels sont incubés à une température entre 20 et 25°C dans des boîtes de Pétri ou des tubes. Pour les prélèvements profonds, les géloses sont incubées à 37°C. Une période d'incubation de 24 à 48 heures est généralement suffisante pour isoler la plupart des levures des genres *Candida* ou *Trichosporon*.

Cependant, pour les prélèvements profonds tels que les produits biologiques, notamment pour les cryptocoques, une période d'incubation prolongée de plus de 5 jours, voire de 1 à 4 semaines, peut parfois être nécessaire.

Pour les levures lipodépendantes comme les *Malassezia*, il est recommandé d'utiliser des milieux de culture spéciaux tels que ceux de Dixon ou de Caprilli avec de l'huile d'olive, ou bien de recouvrir le milieu de Sabouraud avec une fine couche d'huile d'olive avant l'ensemencement. Les colonies de *Malassezia* se développent en environ 8 jours.

En ce qui concerne les hémocultures, il est conseillé d'utiliser un milieu spécifique favorisant la croissance fongique, comme le Bactec® IC/F Mycosis de Becton-Dickinson, avec un système de lecture automatisée basé sur la mesure du CO2 produit lors de la croissance de la levure, utilisant les automates Bactec® de Becton-Dickson.

d. Identification des levures :

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 12).

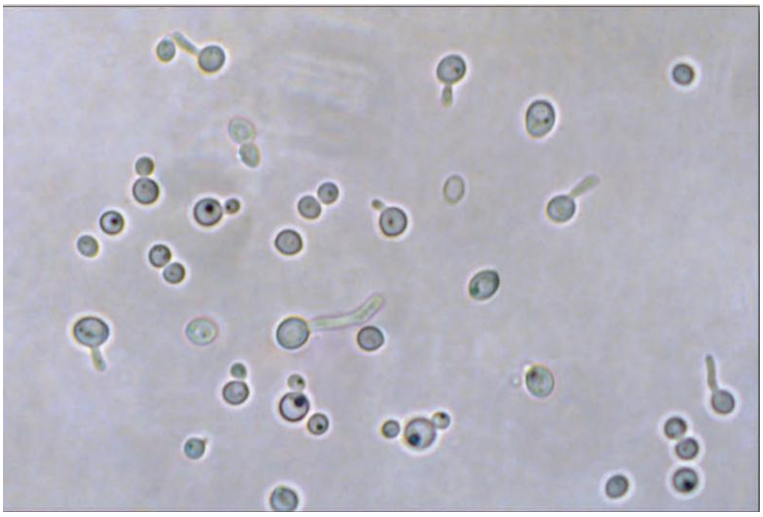

Figure 12 : test de filamentation

- **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 13**).

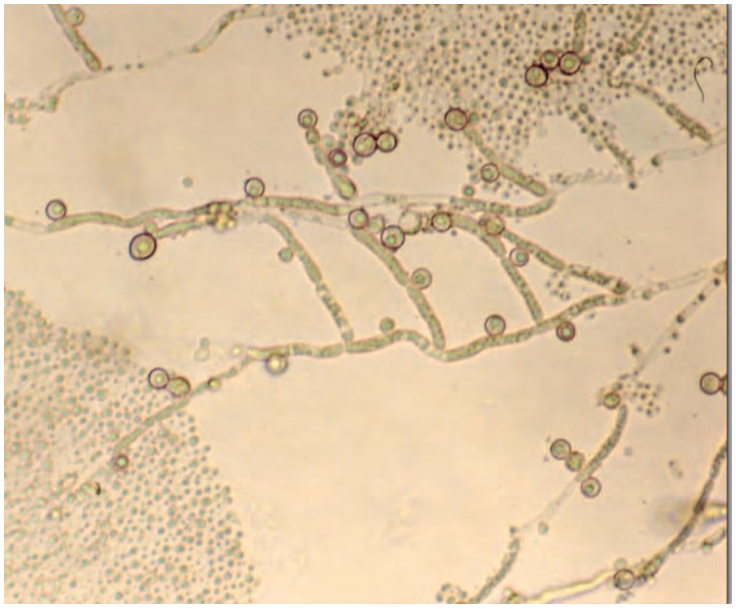

Figure 13 : test de chlamydosporulation

❖ **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).

Selon les modèles commerciaux, ces galeries peuvent identifier de 10 à 63 espèces différentes, principalement du genre *Candida*, mais également d'autres genres comme *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Rhodotorula* ou *Saccharomyces*.

• **Zymogramme : test de fermentation des sucres**

La fermentation du sucre se manifeste par la libération de dioxyde de carbone (CO_2) après incubation à 37 °C pendant 24 à 48 heures.

• **Auxanogramme : test d'assimilation des sucres**

L'assimilation se manifeste par la croissance des levures autour du disque correspondant ou par le changement de couleur du milieu après une incubation de 24 à 48 heures dans une étuve à 27°C. Cette méthode est réalisée à l'aide de galeries commercialisées, parmi lesquelles on trouve les plus utilisées telles que auxacolor et API 20 C.

❖ **Tests enzymatiques :**

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 14**). Il est à noter que d'autres espèces peuvent également hydrolyser ces deux hydrates de carbone.

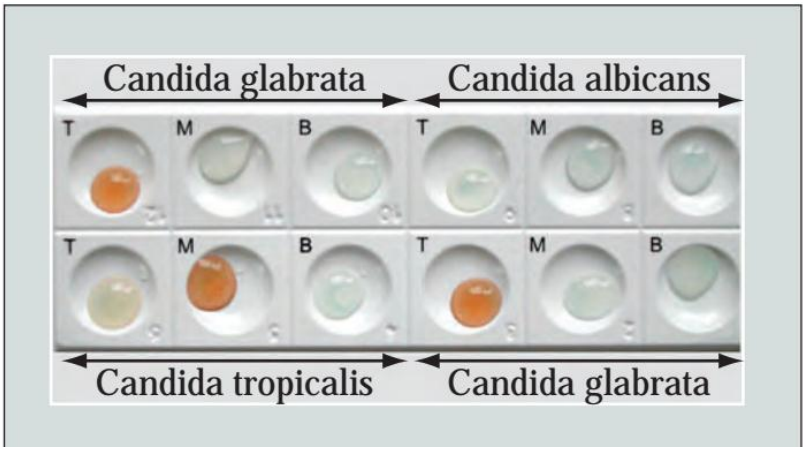

Figure 14 : Glabrata RTT*

❖ **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.

❖ **Autres tests : milieux chromogéniques**

Les milieux de primo-isolement sont des milieux chromogènes ou fluorogènes conçus pour isoler et identifier les espèces de Candida, tels que le candiselect*. Ces milieux peuvent également détecter des associations qui ne sont pas visibles avec les méthodes traditionnelles.

Identification du genre *Geothricum* :

L'identification du genre *Geotrichum* repose sur l'observation de la morphologie des filaments mycéliens et des arthrospores, tandis que les caractéristiques auxanographiques permettent le diagnostic précis de l'espèce.

Caractères culturels : Les colonies sont plates, parfois plâtreuses ou muqueuses, et ont une texture glabre à finement duveteuse. Elles présentent une croissance lente.

Morphologie microscopique : Le mycélium végétatif se compose de filaments longs mais larges (diamètre de 7 à 12 µm), septés, qui donnent naissance à des filaments latéraux se ramifiant à angle aigu ou à angle droit. Ces branches latérales sont plus étroites, cloisonnées, et se fragmentent en

segments cylindriques courts (arthrospores) mesurant de 5 à 17 µm de long sur 4 à 6 µm de large. Il n'y a pas de blastospores **(Figure 15)**.

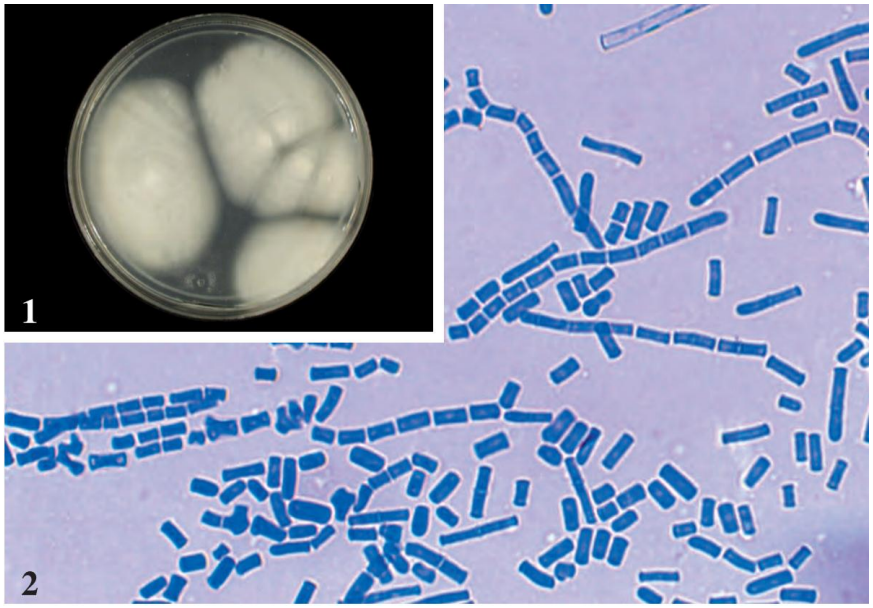

Figure15 : Aspect macroscopique et microscopique de *Geothricum candidum*

- **Identification du genre *Cryptococcus* :**

Les levures du genre *Cryptococcus* se distinguent par l'absence de filaments mycéliens ou de pseudomycélium. Elles possèdent une activité uréasique et n'effectuent pas de fermentation des sucres, mais elles utilisent l'inositol comme source de carbone et d'énergie. De plus, elles produisent une phénoloxydase qui pourrait avoir un rôle protecteur contre les défenses de l'hôte. La détection de l'uréase demeure un critère important pour l'identification de cette levure, avec une dégradation rapide de l'urée en moins de 4 heures.

Cryptococcus neoformans est capable de croître à 37°C et peut être responsable de mycoses superficielles ou disséminées. Cependant, le genre *Cryptococcus* inclut également d'autres espèces qui ont une croissance moins

favorable à 37°C et qui sont rarement impliquées dans les infections fongiques chez l'humain.

Le diagnostic repose souvent sur l'examen du liquide céphalorachidien (LCR), où l'on observe des levures encapsulées colorées à l'encre de Chine **(Figure 16).** La détection des antigènes polysaccharidiques dans le LCR, le sang ou les urines est également un élément clé du diagnostic, réalisée par des tests immunologiques utilisant des particules de latex sensibilisées par des anticorps.

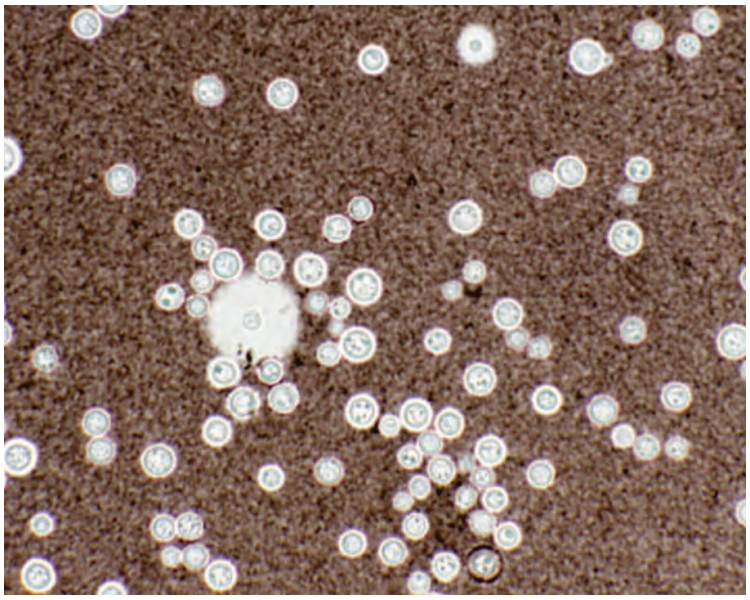

Figure 16 : Mise en évidence de la capsule de Cryptococcus neoformans à l'encre de chine

- **Identification du genre *Malassezia* :**

Sur le plan morphologique, les espèces du genre *Malassezia* se caractérisent par la présence de blastospores globuleuses, ellipsoïdales ou cylindriques. Le genre *Malassezia* comprend six espèces qui sont à la fois

lipophiles et anthropophiles. Parmi celles-ci, *M. furfur* est l'agent principal responsable du pityriasis versicolor.

L'identification en culture repose sur plusieurs critères, notamment la lipophilie, la morphologie microscopique des colonies, l'activité catalasique et le profil d'assimilation des Tween 20, 40 et 80.

Caractères culturaux :

Malassezia furfur ne se développe pas spontanément sur milieu de Sabouraud. Avant de l'ensemencer, il est nécessaire de recouvrir la surface de la gélose avec une fine couche d'huile d'olive stérile. Après incubation pendant 8 à 15 jours à 37°C, les colonies commencent à apparaître, présentant initialement un aspect cireux et une couleur blanche qui évolue ensuite vers le chamois.

Sur milieu de Dixon, les colonies se présentent comme bombées, sèches, lisses et de couleur chamois clair.

Malassezia furfur :

Au microscope, les blastospores sont de petite taille (1,5 à 6 µm de diamètre) et polymorphes, pouvant être rondes ou cylindriques. Elles montrent une base de bourgeonnement large, donnant l'aspect d'un "bouchon". En culture, il n'y a pas de formation de filaments.

Diagnostic du pityriasis versicolor :

La culture n'est généralement pas nécessaire pour le diagnostic courant du pityriasis versicolor. L'examen direct par la méthode du "Scotch®-test" est

souvent suffisant pour établir ce diagnostic. Cette méthode est spécifiquement adaptée au diagnostic de cette affection cutanée. Pour effectuer le test, on applique un morceau de ruban adhésif transparent (Scotch®) sur la zone suspecte de la peau, puis on le détache et on le place sur une lame porte-objet. L'examen se fait à l'objectif 20 ou 25, et le diagnostic est établi en observant la présence d'amas de blastospores rondes ou ovales, mesurant de 2 à 5 µm de diamètre, disposées en "grappe", parfois associées à des filaments fins et courts.

- **Identification du genre *Rhodotorula* :**

Le genre *Rhodotorula* rassemble des levures qui produisent en culture un pigment caroténoïde, ce qui se traduit par des colonies de couleur orangée à rouge. Ces levures se caractérisent par des blastospores ovoïdes et allongées **(Figure 17).**

Certaines souches peuvent également former un pseudomycélium rudimentaire. Elles ne sont pas capables de fermenter les sucres. Appartenant à la classe des Basidiomycètes, ce genre comprend huit espèces, dont trois peuvent être isolées chez l'humain : R. *mucilaginosa* (anciennement *R. rubra*), *R. glutinis* et *R. minuta*. Leur identification est facilitée par la couleur orangée à rouge de leurs colonies sur milieu de Sabouraud, que ce soit lors de la première culture ou lors des repiquages.

Ces levures sont généralement des commensales de la peau ou des muqueuses. Leur potentiel pathogène est très limité et doit être évalué au cas par cas.

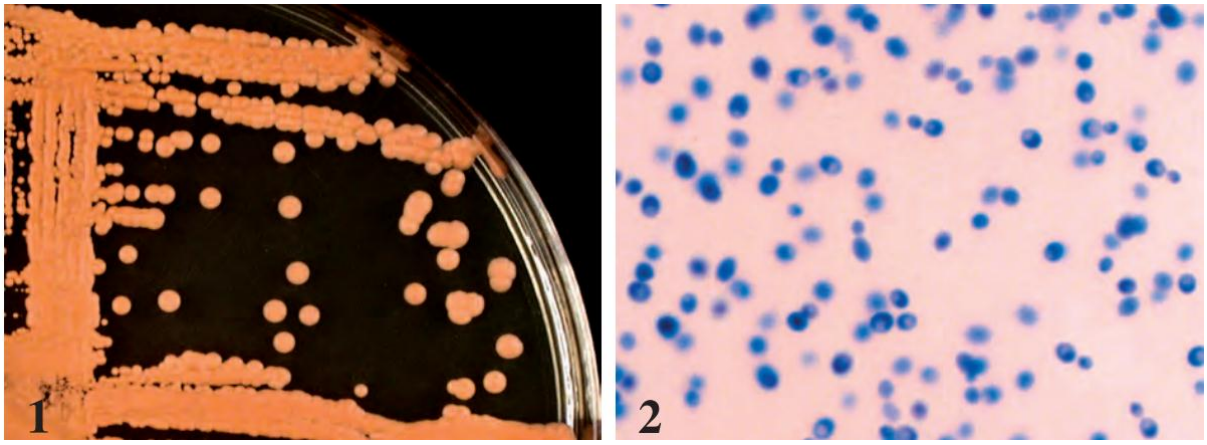

Figure 17 : Aspect macroscopique et microscopique du genre *Rhodotorula*

- **Identification du genre *Trichosporon* :**

Le genre *Trichosporon* regroupe des levures qui se distinguent par la présence abondante de filaments mycéliens se fragmentant en arthrospores, ainsi que par des blastospores polymorphes associées à des pseudofilaments. Contrairement à d'autres levures, celles-ci ne sont pas capables de fermenter les sucres, mais elles possèdent une activité uréasique.

L'identification des espèces de ce genre repose sur des critères morphologiques et physiologiques spécifiques. Sur le plan biochimique, elles ne réalisent pas de fermentation, mais elles assimilent divers hydrates de carbone, notamment le L-arabinose, tout en étant incapables d'assimiler le mélibiose.

3.2. Diagnostic indirect : [5]

Les méthodes sérologiques, qui consistent à rechercher des anticorps sériques ou des antigènes circulants, apportent également une contribution importante au diagnostic des infections fongiques profondes et/ou systémiques causées par des levures.

❖ **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 différents fluides corporels tels que le sang, les urines, le liquide céphalorachidien ou le lavage broncho-alvéolaire peut compenser ces limitations. Cette approche est particulièrement utile pour le diagnostic des candidoses profondes et des cryptococcoses.

Pour les candidoses, les antigènes recherchés comprennent les mannanes et les β-glucanes circulants. En ce qui concerne la cryptococcose, divers tests reposent sur l'agglutination de particules de latex sensibilisées par des anticorps polyclonaux (comme le CryptoLa-test® d'International Biologica Laboratories ou le Cryptococcal Antigen Latex Agglutination-System (CALAS®)), ou des anticorps monoclonaux (comme le Pastorex crypto plus® de Bio-Rad).

❖ **Rechreche des AC sériques :** Plusieurs techniques sont utilisées pour la recherche des AC sériques principalement devant la suspicion d'une candidose invasive :

- 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).

3.3. Biologie moléculaire : [5]

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.

3.4 la spectromètrie de masse :

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 [24].

4.Antifongiques :

4.1. Les azolés :

4.1.1 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) comme illustré dans la **Figure 18** [25].

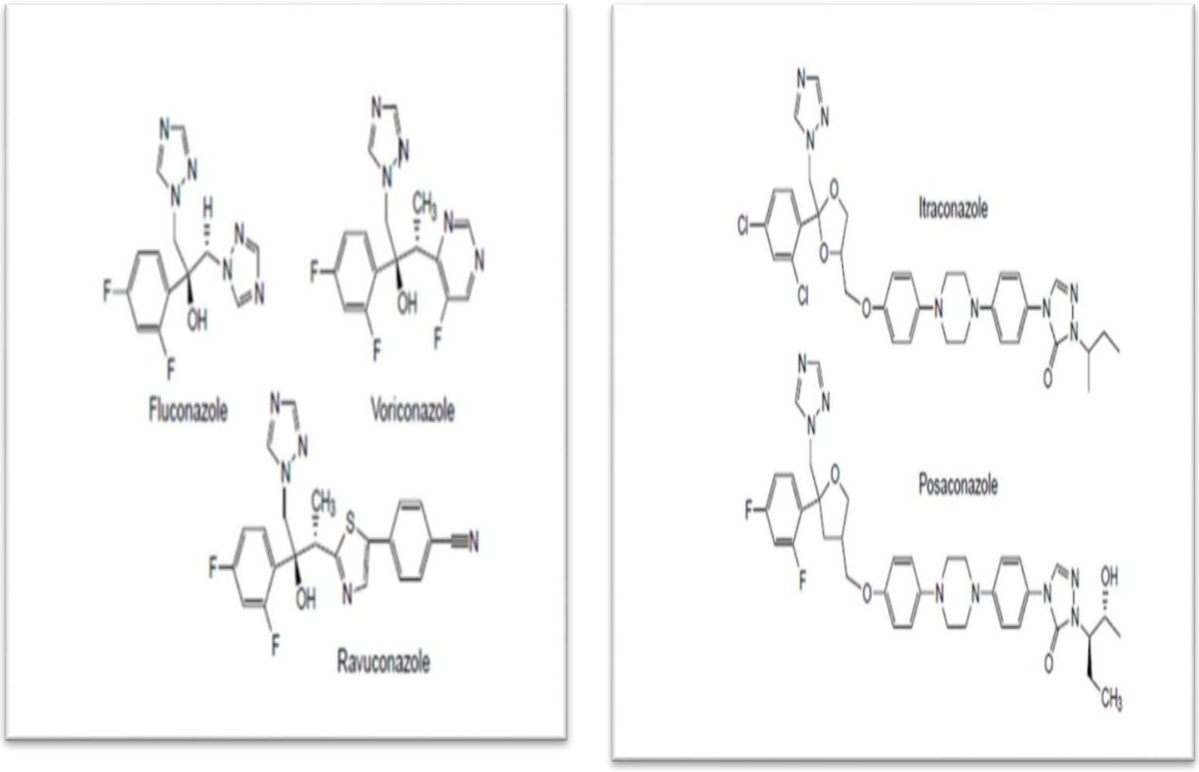

Figure 18 : Structure des antifongiques triazolée [26].

4.1.2. Mécanisme d'action :

Les antifongiques azolés agissent en se liant et en inhibant la lanostérol 14α 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 6. Ce processus entraîne une altération de la membrane cellulaire ainsi qu'une accumulation de stérols méthylés toxiques, notamment le 14α méthylergosta-8,24 dien-3β,6α-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 19 [27].

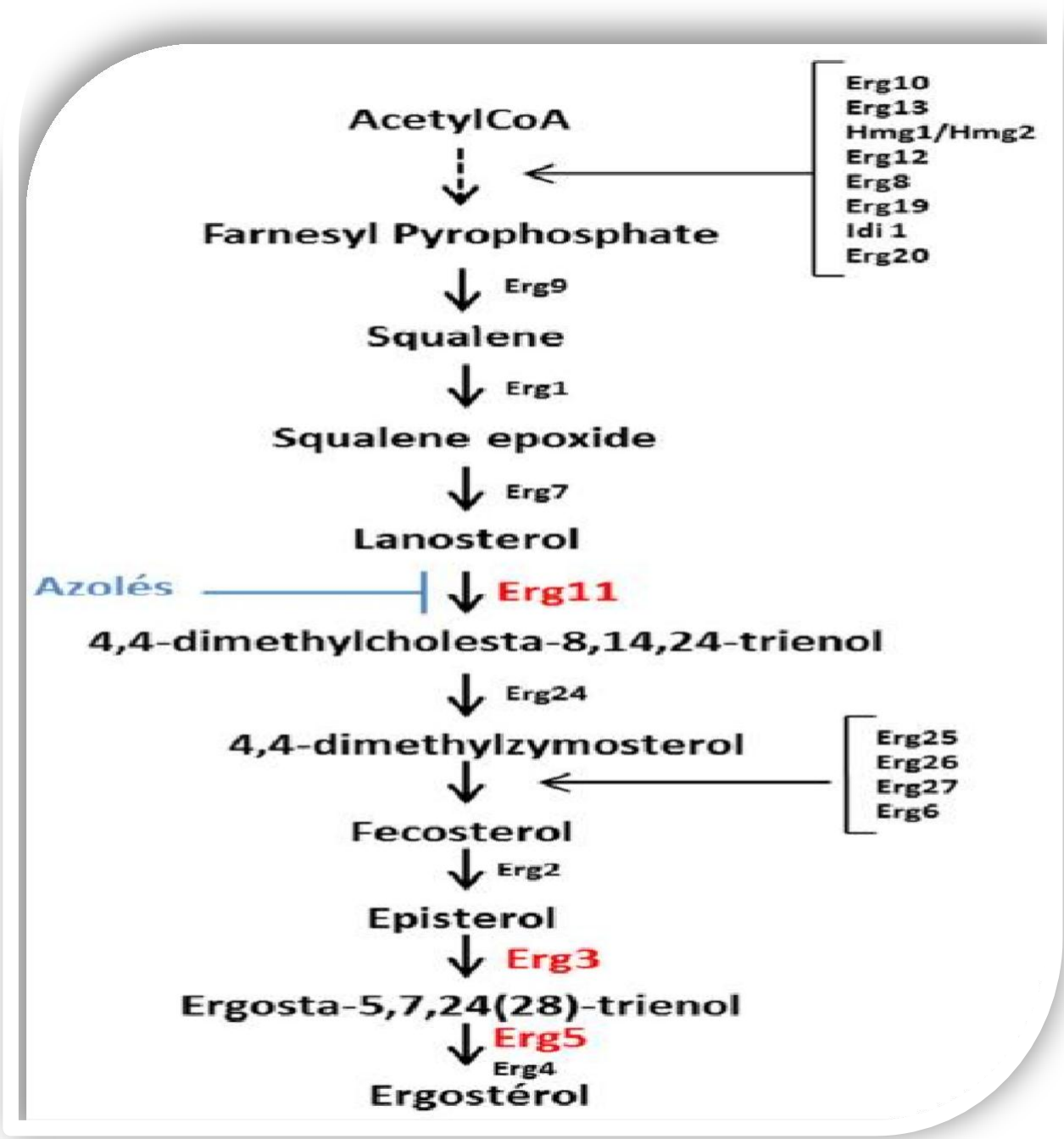

Figure 19 : Voie de biosynthèse de l'ergostérol [27].

4.1.3 Mécanismes de résistance aux azolés :

Divers mécanismes de résistance aux antifongiques azolés peuvent coexister dans un même isolat de *Candida spp* [28]. 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.

4.2.Les échinocandines :

4.2.1. Structures moléculaires :

Il existe trois molécules de cette famille commercialisées et utilisées pour le traitement des candidoses invasives : 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 (**figure 20**).

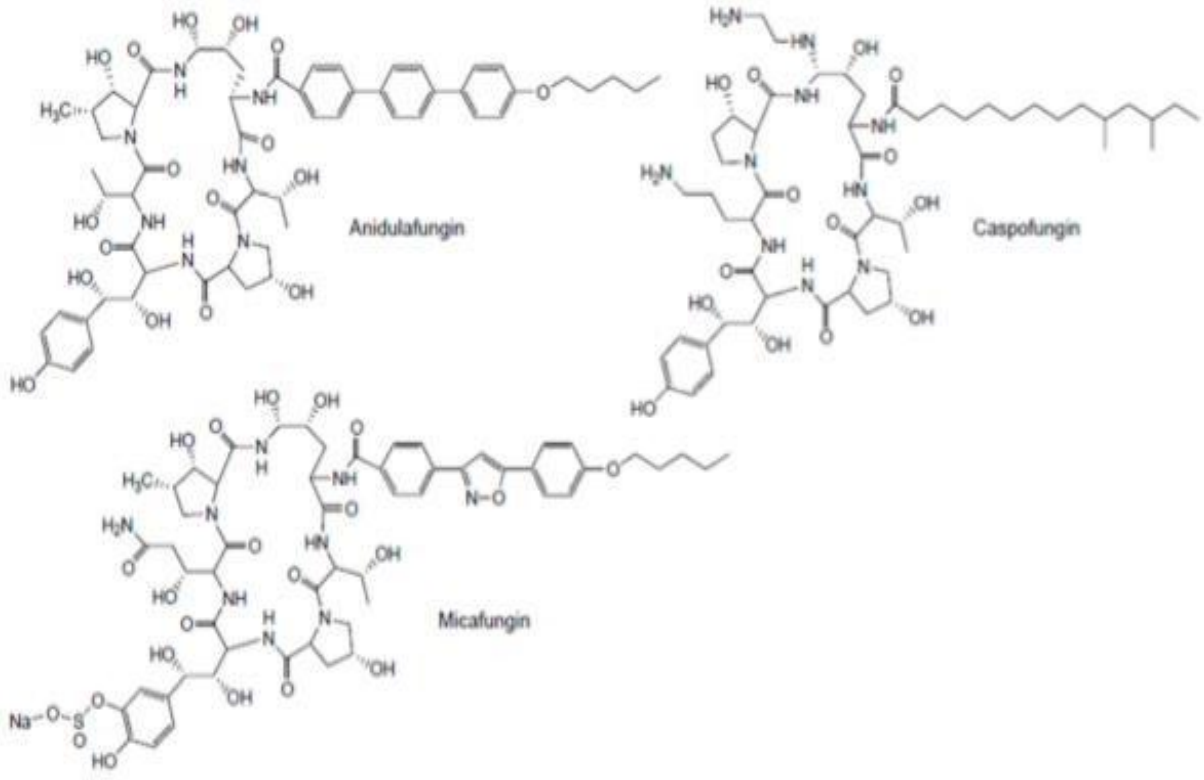

Figure 20 : Structure des échinocandines [26].

4.2.2. 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 [29].

4.3. Les polyènes :

4.3.1. Structure moléculaire :

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®.

4.3.2. 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 [30] (**Figure 21**).

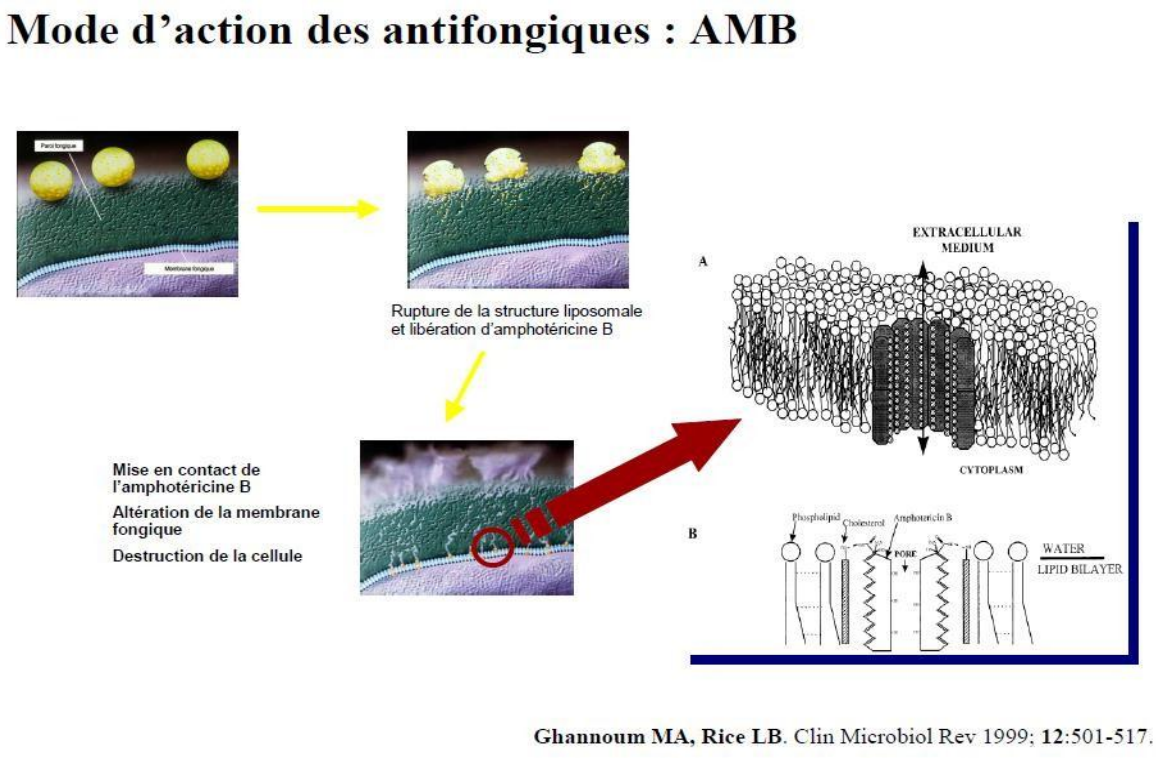

Figure 21 : Mécanisme d'action des polyenes [30].

4.3.3. 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

4.4. Les analogues nucléosidiques :

4.4.1. 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.

4.4.2. 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 [31].

4.4.3. 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)

4.5. 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 [32]. En

revanche, la naftifine est réservée au traitement des infections causées par les dermatophytes.

4.6. 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 [33].

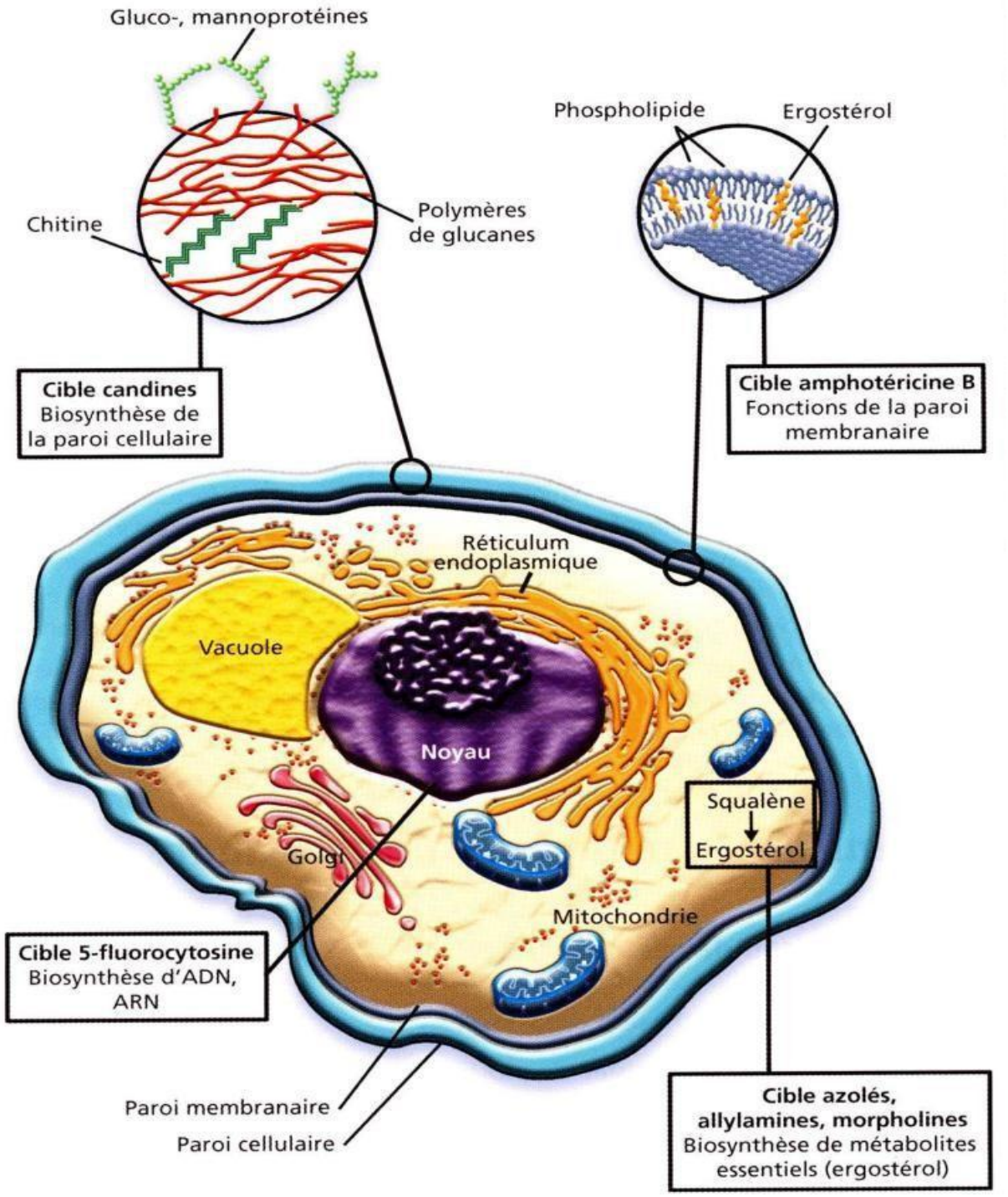

Figure 22 : Cibles des différents antifongiques [34].

II. partie pratique :

1. Age et sexe :

Dans notre étude, la moyenne d'âge des patients était de 42 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 [35,36]. Les tranches d'âge extrêmes (moins d'un an pour les prématurés et plus de 65 ans pour les personnes âgées) sont reconnues comme des facteurs de risque favorisant le développement de candidoses sévères [37,38]. L'âge moyen des patients reste variable en fonction des études.

La répartition de nos patients selon leur sexe ne révèle pas de différence significative (le ratio hommes/femmes étant de 0,95). D'autres études ont signalé une prédominance masculine [39, 40, 41, 42], tandis que d'autres ont observé une prédominance féminine [43, 44].

2.Motif d'hospitalisation :

Les motifs d'admission en réanimation restent variables entre les patients de réanimation médicale et ceux de la réanimation chirurgicale **(Tableau 11).** Dans notre étude, les causes d'hospitalisation les plus répandus étaient le traumatisme grave (32 % des cas), état de choc (21 % des cas) et les atteintes neurologiques (13 % des cas).

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) [39].

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) [45].

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) [46].

Tableau 11 : Les principaux motifs d'hospitalisation en réanimation.

Auteur	Lieu d'étude	Principaux motifs d'hospitalisation
S. ACHICH [38]	Maroc	- Détresse respiratoire (16%) - Choc septique (15%) - Troubles de conscience (12%)
M. RABI ANDALOUSSI [45]	Maroc	- Détresse respiratoire (21.4%) - Duodéno-pancréatectomie (11.4%) - Pontage aorto-bi-fémorale (8.6 %)
F. AITDAOUD [48]	Maroc	- Traumatisme (37%) - Pathologies chirurgicales (17%) et postopératoires - Péritonite (17%)
S. MASSOU [47]	Maroc	- Détresse neurologique (48%) - Détresse respiratoire (313%) - Détresse hémodynamique (7%)
J. SINDAYGAYA [49]	Maroc	- Traumatisme (37%) - Pathologies chirurgicales (17%) et postopératoire - Péritonite (17%)
O. HAMOUDA [46]	Algérie	- Choc septique (31%) - Détresse respiratoire et pathologie neurologique (15%) - Accident vasculaire cérébral (12%)
Notre étude	**Maroc**	- **Traumatisme grave (22%)** - **États de chocs (17 %)** - **Atteintes neurologiques(12 %)**

3.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.

Dans notre étude, la prévalence des levuroses en unités de soins intensifs était de 17,4%, ce qui diffère significativement du taux rapporté dans l'étude menée au Maroc par **B.E Lmimouni et al.** portant sur les candidoses invasives au sein du service de réanimation médicale de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat, où un taux de 25,6% a été observé [50]. De plus, notre taux est nettement inférieur au taux observé dans une autre étude tunisienne (70,8%), qui s'est principalement concentrée sur la recherche de la colonisation candidosique chez les patients hospitalisés en unité de soins intensifs (USI) [51].

Dans cette étude, *C. albicans* était l'espèce prédominante, représentant 46,5 % des cas, suivie de *C. glabrata* (14,0 %) et *C. tropicalis* (12,3 %). Nos résultats sont similaires à ceux de **Dhraief S** et ses collègues, qui ont examiné la sensibilité des levures aux antifongiques et ont constaté que *C. albicans* était présente dans 48,4 % des cas, suivi de *C. glabrata* à 18,9 % [52]. Ces conclusions correspondent également à celles de **Bouchekoua M** et son équipe, qui ont étudié la typologie et le profil de résistance des levures isolées en milieu de réanimation et ont noté que *C. albicans* était présente dans 53 % des cas [51]. De plus, les taux observés en Amérique du Nord sont similaires à nos

résultats, avec une répartition comme suit : *C. albicans* à 42,7 %, *C. glabrata* à 24,3 %, *C. parapsilosis* à 14,8 %, *C. tropicalis* à 8 % et *C. krusei* à 2,9 % [53, 54, 55].

4.Levuroses systémiques :

La candidémie, une infection de la circulation sanguine par *Candida* spp., est le type d'infection invasive à *Candida* le plus fréquemment détecté. C'est la quatrième cause d'infections nosocomiales du sang aux États-Unis d'Amérique (USA) et la septième en Europe [56].

Plusieurs facteurs prédisposant aux candidoses invasives ont été identifiés, incluant l'administration d'une antibiothérapie à large spectre, la chimiothérapie, les cathéters centraux, la nutrition parentérale, la chirurgie, la neutropénie, l'hémodialyse, l'infection par le VIH, la ventilation mécanique, la corticothérapie, le diabète, les tumeurs malignes et les hémopathies [52]. Dans notre étude 53 patients avaient une candidose invasive, le pose de cathéter veineux central, le sondage urinaire, la ventilation mécanique et l'antibiothérapie à large spectre étaient associés à un grand risque de développement d'une candidose invasive.

C. *albicans* était l'espèce prédominante, représentant 39,6% des cas, suivi par C. *tropicalis* et C. *glabrata*. Ces résultats sont cohérents avec une étude portant sur les candidoses invasives en réanimation à La Réunion, objectivant une prédominance de C. *albicans*, suivie de C. *glabrata*, C. *tropicalis* et C. *parapsilosis* [57]. Une autre étude épidémiologique portant sur 24 séries de candidémies en réanimation entre 2000 et 2013, a également signalé une forte proportion de *C. albicans* (50 à 75%) [58], en outre les

souches qui ont été principalement identifiées de C. *non albicans* étaient C. *glabrata*, C. *parapsilosis* et C. *tropicalis*.

En France, une étude rétrospective sur une période de 6 ans, du 1er janvier 2010 au 31 décembre 2015, menée au CHU d'Amiens, a révélé que *Candida albicans* était présente dans 58,2 % des cas, suivi de *Candida glabrata* dans 12,9 % des cas et de *Candida parapsilosis* dans 12,1 % des cas [59].

Au Japon, une analyse rétrospective effectuée entre avril 2010 et mars 2015 dans une unité de soins intensifs a montré que *Candida albicans* était l'espèce la plus fréquente, présente dans 52 % des cas, suivie de *Candida glabrata* dans 20 % des cas et de *Candida tropicalis* dans 12 % des cas [60].

En Corée du Sud, une étude rétrospective menée entre 2006 et 2017 dans les unités de soins intensifs a rapporté que *Candida albicans* était l'espèce la plus courante, représentant 39,9 % des cas, suivie de *Candida tropicalis* dans 20,2 % des cas et de *Candida parapsilosis* dans 18,2 % des cas [61].

Une étude prospective menée dans les services de réanimation chirurgicale et médicale de HMIMV à Rabat, entre mai 2015 et avril 2016, a montré que *Candida albicans* était l'espèce la plus fréquente (44,44 %), suivie de *Candida tropicalis* (22,22 %), *Candida lusitaniae* (22,22 %) et Candida glabrata (11,11 %). Dans une autre étude prospective menée dans le service de réanimation des urgences chirurgicales de l'hôpital Ibn Sina à Rabat, entre septembre 2010 et août 2012, la candidémie a été confirmée chez quatre patients. On a constaté que *Candida albicans* était présente dans 50 % des cas, *Candida glabrata* dans 25 % des cas et *Candida tropicalis* dans 25 % des cas.

D'autres études au Maroc ont également signalé une prédominance de *Candida albicans* dans les cas de candidémie [39,62].

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%.[63].

5.Levuroses broncho-pulmonaires :

Les échantillons respiratoires ont mis en évidence 27 cas positifs, principalement dus à *C. albicans*. Cependant, ces découvertes ne sont pas significatives sur le plan diagnostique, car la présence de levures dans les voies trachéo-bronchiques, même au-delà d'un seuil donné, et la coexistence d'une pneumopathie histologique aux levures ne sont pas des indicateurs concluants [64]. En revanche, il semble que la colonisation des voies trachéo-bronchiques favorise le développement de pneumopathies nosocomiales à *Pseudomonas aeruginosa* [64]. Pour les patients immunodéprimés et neutropéniques sans autre source d'infection évidente, bien que la pneumopathie à *Candida* soit rare, elle reste une possibilité [65]. En pratique, la présence de *Candida* dans un prélèvement pulmonaire en réanimation, quel que soit le niveau de détection, ne doit pas être interprétée comme un signe de pneumopathie.

6.Levuroses urinaires :

Les unités de soins intensifs sont des environnements à très haut risque de colonisation urinaire par des levures, avec une incidence variant de 6,5 % à 25 % [66, 67]. *Candida* est considéré comme le deuxième micro-organisme le plus courant dans les infections urinaires en unités de soins intensifs. *Les Candida spp*. sont des levures habituellement présentes dans le tractus urogénital. Leur transition vers des micro-organismes pathogènes est principalement liée à des procédures invasives et à une utilisation étendue d'antibiotiques à large spectre [68]. Dans notre série, 11,4 % des échantillons positifs provenaient d'échantillons urinaires, avec une prévalence notable de *C. albicans* chez 5 patients et de *C. non albicans* chez 7 autres. Contrairement à d'autres études, nous observons une forte prédominance de *C. albicans*, suivie de près par *C. glabrata* [54, 67, 69, 70]. La candidurie asymptomatique est courante chez les patients en réanimation ayant une sonde urinaire, avec une prévalence pouvant aller jusqu'à 30 % [71]. La mortalité est davantage liée aux comorbidités des patients qu'à la gravité intrinsèque de la candidurie [72]. Le retrait de la sonde urinaire est une approche thérapeutique appropriée, et l'administration systématique d'un traitement pour les candiduries asymptomatiques n'est pas systématiquement recommandée, sauf dans des cas spécifiques comme les nouveau-nés, les interventions chirurgicales urologiques programmées ou les patients immunodéprimés [73].

CONCLUSION

L'augmentation notable des cas de candidoses 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 candidoses 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 candidoses invasives 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.

.

RESUMES

RESUME

Introduction :

Au fil de ces dernières décennies, l'incidence des infections fongiques, impliquant des champignons levuriformes a augmenté de façon significative. L'objectif de ce travail est de dégager le profil épidémiologique et étiologique de l'ensemble des infections à levures survenues en milieu de réanimation, et diagnostiquées au laboratoire de Parasitologie- Mycologie médicale du CHU HASSAN II de Fès.

Matériel et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, menée au laboratoire de Parasitologie – Mycologie, du janvier 2016 au Décembre 2023. Portant sur 655 prélèvements reçus à partir des services de réanimation du CHU HASSAN II de Fès, et incluant différents types d'échantillons (Cathéter, hémoculture, Prélèvement distal protégé…). Parmi ces prélèvements, 114 patients étaient confirmés porteurs d'une levurose après une étude mycologique (examen direct+ culture) de chaque prélèvement.

Résultats :

Sur les 655 échantillons analysés, 114 étaient confirmés porteurs de levuroses, soit une prévalence de17,4%. L'âge moyen des patients était de 42 ans, et l'atteinte mycosique levuriforme était plus retrouvée chez les femmes que chez les hommes avec un sexe ratio H/F=0.95. Le genre *candida sp* était le seul identifié, avec *Candida albicans* (46,5%) comme espèce majoritaire, suivie de *Candida glabrata* (14,0%) et *Candida tropicalis* (12,3%). Les

hémocultures étaient le site de prélèvement le plus courant (46,5%). En termes de traitement, 58% des patients ont été mise sous fluconazole. L'évolution a été marqué par un taux de mortalité de 62,3%, parmi lesquels, 36 patients avaient été diagnostiqués avec une candidose systémique.

Discussion et conclusion :

Les infections à levures, de plus en plus répandues et contribuant à une augmentation significative de la morbi-mortalité, constituent un défi majeur dans la prise en charge des patients en réanimation. Bien que *Candida albicans* soit l'espèce la plus fréquemment identifiée dans la présente étude et la majorité des études, l'émergence de nouvelles espèces entraîne une augmentation continue de l'incidence de *Candida non albicans* et d'autres levures. Par conséquent, étant donné leurs sensibilités différentes aux agents antifongiques, leur identification demeure primordiale

ABSTRACT

I.Introduction:

Over the past decades, the incidence of fungal infections involving yeast-like fungi has significantly increased. The objective of this study is to delineate the epidemiological and etiological profile of all yeast infections occurring in the intensive care unit, diagnosed at the Parasitology-Medical Mycology laboratory of CHU HASSAN II in Fes.

II.Materials and Methods:

This is a retrospective, descriptive study conducted at the Parasitology-Mycology laboratory from January 2016 to December 2023. It involved 655 samples received from the intensive care units of CHU HASSAN II in Fes, including various types of specimens (catheter tips, blood cultures, peritoneal dialysis fluid, etc.). Among these samples, 114 patients were confirmed carriers of a yeast infection following a mycological study (direct examination + culture) of each sample.

III.Results:

Out of the 655 samples analyzed, 114 were confirmed carriers of yeast infections, resulting in a prevalence of 17.4%. The average age of patients was 42 years, and yeast mycotic involvement was more common in women than in men, with a male-to-female ratio of 0.95. Candida sp was the only genus identified, with Candida albicans (46.5%) as the predominant species, followed by Candida glabrata (14.0%) and Candida tropicalis (12.3%). Blood cultures were the most common sampling site (46.5%). In terms of treatment, 58% of

patients were put on fluconazole. The outcome was marked by a mortality rate of 62.3%, among which 36 patients were diagnosed with systemic candidiasis.

Discussion and Conclusion:

Yeast infections, increasingly prevalent and contributing significantly to morbidity and mortality, pose a major challenge in the management of patients in the intensive care unit. Although Candida albicans is the most frequently identified species in this study and the majority of studies, the emergence of new species continues to lead to a continuous increase in the incidence of non-albicans Candida and other yeasts. Therefore, given their different sensitivities to antifungal agents, their identification remains crucial.

BIBLIOGRAPHIE

[1]. M. Develoux, S. Bretagne, Candidoses et levuroses diverses, EMC - Maladies Infectieuses, Volume 2, Issue 3, 2005, Pages 119-139, 10.1016/j.emcmi.2005.04.001.

[2]. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent J-L, Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. Crit Care Med 2011; 4: 665-70.

[3]. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis 2003;3:685-702

[4]. Luo G, Samaranayake L. Candida glabrata, an emerging fungal pathogen, exhibits superior relative cell surface hydrophobicity and adhesion to denture acrylic surfaces compared with Candida albicans. Apmis. 2002;110(9):601-10.

[5]. Cahier de formation Bioforma. Les levures et levuroses – 2010.

[6]. Thompson DS, Carlisle PL, Kadosh D. Coevolution of Morphology and Virulence in Candida Species. Eukaryot Cell. sept 2011;10(9):1173-82.

[7]. Ruiz-Herrera J, Victoria Elorza M, ValentÃ-n E, Sentandreu R. Molecular organization of the cell wall of Candida albicans and its relation to pathogenicity. FEMS Yeast Res. janv 2006;6(1):14-29.

[8]. 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.

[9]. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. Campion EW, éditeur. N Engl J Med. 8 oct 2015;373(15):1445-56.

[10]. 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.

[11]. Koenig H. Guide de Mycologie Médicale. Paris: Ellipses; 1995. 284 p.

[12]. J-P Bouchara, Pihet M, De Gentille L, Cimon B, Chabasse D. Les levures et levuroses. Paris: Bioforma; 2010. 200 p.

[13].Anne-Lorraine Pierquin. Mycoses opportunistes et immunodépression. Sciences pharmaceutiques. 2010. ffhal-01733228f.

[14]. Anne-Lorraine Pierquin. Mycoses opportunistes et immunodépression. Sciences pharmaceutiques. 2010. ffhal-01733228f.

[15].Bougnoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY, CandiRea Study Group. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. Intensive Care Med. févr 2008;34(2):292-9.

[16]. Suleyman G, Alangaden GJ. Nosocomial Fungal Infections. Infect Dis Clin North Am. déc 2016;30(4):1023-52.

[17]. Gonzalez-Lara MF, Ostrosky-Zeichner L. Invasive Candidiasis. Semin Respir Crit Care Med. févr 2020;41(01):003-12

[18]. Pappas PG. Invasive Candidiasis. Infect Dis Clin North Am. sept 2006;20(3):485-506.

[19]. López-Ciudad V, Castro-Orjales MJ, León C, Sanz-Rodríguez C, de la TorreFernández MJ, de Juan-Romero MAP, et al. Successful treatment of Candida parapsilosis mural endocarditis with combined caspofungin and voriconazole. BMC 88 Infect Dis. déc 2006;6(1):73.

[20]. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "Missing 50%" of Invasive Candidiasis: How Nonculture Diagnostics Will Improve Understanding of Disease Spectrum and Transform Patient Care. Clin Infect Dis. 1 mai 2013;56(9):1284-92.

[21]. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. Intensive Care Med. déc 2013;39(12):2092-106.

[22]. Charles PE, Large A, Quenot JP, Dalle F. Épidémiologie des candidoses invasives en France. Réanimation. mai 2016;25(S2):37-43.

[23]. Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., & Kullberg, B. J. (2018). Invasive candidiasis. Nature Reviews Disease Primers, 4(1), 18026.

[24]. 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.

[25].Vandeputte P, Ferrari S, Coste AT. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. International journal of microbiology. 2011;2012.

[26].Odds FC, Brown AJ, Gow NA. Antifungal agents: mechanisms of action. Trends in microbiology. 2003;11(6):272-9.

[27].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.

[28].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.

[29].Datry A, Bart-Delabesse E. La caspofungine: du mécanisme d'action aux applications thérapeutiques. La revue de médecine interne. 2006;27(1):32-9.

[30].Delaunay P, Fissore C. Interactions médicamenteuses des antifongiques systémiques. Journal de mycologie médicale. 2006;16(3):152-8.

[31].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.

[32].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.

[33].Morio F. Bases moléculaires de la résistance aux antifongiques azolés chez Candida albicans et Aspergillus fumigatus: Nantes; 2012.

[34].Sanglard D. Mécanismes de résistance. Infections fongiques: Résistances et nouvelles modalités thérapeutiques, JIDIF: Optimed Ed. 2003:29-46.

[35] . Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello A M, Luzzati R, et al.Epidemiology, Species Distribution, Antifungal Susceptibility, and Outcome of Candidemia across Five Sites in Italy and Spain Journal of Clinical Microbiology p. 4167–4172 December 2013.

[36]. Tadec L, Talarmin J-P, Gastinne T, Bretonnière C, Miegeville 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.

[37]. Eggimann, P. and D.J.R. Pittet, Candidoses en réanimation. Réanimation, 2002. 11(3): p. 209-221.

[38]. Gauzit, R.J.R., Epidémiologie des candidoses invasives en réanimation: dernières données. Réanimation 2008. 17: p. 1-3.

[39]. 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.

[40]. 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.

[41]. 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.

[42]. Guo, F., et al., Invasive candidiasis in intensive care units in China: a multicentre prospective observational study. Journal of Antimicrobial

Chemotherapy 2013. 68(7): p. 1660-1668.

[43]. 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.

[44]. 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.

[45]. 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.

[46]. 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.

[47]. 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.

[48]. 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.

[49]. SINDAYIGAYA, J., Epidémiologie des candidémies en réanimation des urgences chirurgicales Ibn Sina.Thèse de doctorat. 2011.

[50].B.E. Lmimouni C, H. Balkhi.;Les Candidoses Systémiques En Réanimation Médicale : Analyse Des Facteurs De Risque Et Inte´ Reˆ T De L'index De Colonisation ; Pathologie Biologie 61 (2013) 108–112.

[51]. Bouchekoua M, Boudaouara Y, Trabelsi S, Aloui D, Cheikhrouhou S, Khaled S. Les levures isolées en milieu de réanimation: typologie et profil de résistance. Journal de Mycologie Médicale. 2017;27(3):e25-e6.

[52]. Dhraief S, Trabelsi S, Sellem M, Bouchekoua M, Bouhlel S, Aloui D, et al. Sensibilité de levures aux antifongiques: évaluation des souches isolées de prélèvements profonds. Journal de Mycologie Médicale. 2016;26(2):e25.

[53] Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, et al. Changes in Prevalence Of Health CareAssociated Infections in U.S. Hospitals. N Engl J Med 2018;379(18):1732-44.

[54] Strollo S, Lionakis MS, Adjemian J, et al. Epidemiology of hospitalizations associated with invasive Candidiasis, United States, 2002-2012(1). Emerging Infect Dis 2016;23(1):7-13

[55] Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, et al. Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for Candida Species From 1997-2016. Open Forum Infect Dis 2019;6(Suppl 1):S79-94.

[56]Barantsevich N, Barantsevich E. Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis. Antibiotics (Basel). 2022 May 26;11(6):718. doi: 10.3390/antibiotics11060718]

[57] Hoarau G, Picot S, Lemant J, Peytral J, Poubeau P, Zunic P, Mohr C, Coueffe X, Gerardin P, Antok E. Candidemia in the intensive care unit: A 12-year retrospective cohort study in Reunion Island. Med Mal Infect. 2018 Sep;48(6):414-418. doi: 10.1016/j.medmal.2018.04.392. Epub 2018 May 9. PMID: 29753529.

[58]. Montagna MT, Lovero G, Borghi E, Amato G, Andreoni S, Campion L, et al. Candidemia in intensive care unit: a nationwide prospective observational

survey (GISIA-3 study) and review of the European literature from 2000 through 2013. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014; 5: 661-74.

[59]. Macq, P.-Y., Épidémiologie des infections invasives à candida, la consommation d'antifongiques et son impact sur la résistance au centre hospitalier universitaire d'Amiens. . 2018. Thèse de doctorat.

[60]. Kawano, Y., et al., Prognostic factors for candidaemia in intensive care unit patients: a retrospective analysis. Singapore medical journal, 2017. 58(4): p. 196.

[61]. Kim, E.J., et al., 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 in Medicine, 2020. 7: p. 606976.

[62]. ZOUITEN, L., Les candidoses invasives en reanimation chirurgicale A L'hopital militaire d'instruction mohamed v. Thèse de doctorat. 2011.

[63] odd P. McCarty, Cameron M. White, Peter G. Pappas, Candidemia and Invasive Candidiasis, Infectious Disease Clinics of North America, Volume 35, Issue 2,2021,

Pages 389-413, doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.007.

[64]. Ader F, Faure K, Guery B, Nseir S. Interaction de Pseudomonas aeruginosa avec Candida albicans dans les voies respiratoires : de la physiopathologie à une perspective thérapeutique. Pathol Biol 2008;56:164-9

[65] Mellinghoff SC, Panse J, Alakel N, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update

of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO) Ann Hematol. 2018;97:197–207

[66]

K.B. Laupland, S.M. Bagshaw, D.B. Gregson, A.W. Kirkpatrick, T. Ross, D.L. Church Intensive care unit-acquired urinary tract infections in a regional critical care system Crit. Care, 9 (2005), pp. R60-R65

[67] F. Alvarez-Lerma, J. Nolla-

Salas, C. Leon, M. Palomar, R. Jorda, N. Carrasco, *et al.* Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical unitsIntensive Care

Med., 29 (2003), pp. 1069-1076.

[68] Santana, M. M. P. de, Hoffmann-Santos, H. D., Dias, L. B., Tadano, T., Karhawi, A. S. K., Dutra, V., … Hahn, R. C. (2019). Epidemiological profile of patients hospitalized with candiduria in the Central-Western region of Brazil. Revista Iberoamericana de Micología.

[69] S. Kabbage, S. El Abbassi, S. Dahraoui, A. Salomon, M. Iken, H. Berraho, A. Bait, K. Abouelalaa, H. Charki, B. Lmimouni. Les candiduries en milieu de réanimation,

Journal de Mycologie Médicale,Volume 26, Issue 2,2016 Pages e33-e34,ISSN1156-5233, 10.1016/j.mycmed.2016.04.074.

[70] T. Fraissea , L. Lachaud b, A. Sottoa,∗ , J.-P. Lavigne b, G. Cariouc , J.-P. Boiteux d , L. Escaravage d , P. Coloby e , F. Bruyèref , le CIAFU. Recommendations of the infectious disease committee of the French

Association of Urology. Diagnosis, treatment and monitoring candiduria doi:10.1016/j.purol.2011.02.004

[71]. Alvarez-Lerma F, Nolla-Salas J, León C, Palomar M, Jordá R, Carrasco N, et al. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. Intensive Care Med 2003; 7: 1069-76.

[72]. Revankar SG, Hasan MS, Revankar VS, Sobel JD. Long-term follow-up of patients with candiduria. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011; 2: 137-40.

[73].P.G. Pappas, C.A. Kauffman, D. Andes, D.K. Benjamin, T.F. Calandra, J.E. Edwards, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update of the Infectious Disease Society of America. Clin Infect Dis, 48 (2009), pp. 503-535.