



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



LES CANDIDEMIES : ETUDE MYCOLOGIQUE DES CAS DU CHU HASSAN II DE FES (2015-2016)

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur FIGUIGUI SARA
Née le 11 Septembre 1986 à KENITRA

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : BIOLOGIE MEDICALE

Sous la direction de :
Professeur MAHMOUD MUSTAPHA
Professeur TLAMÇANI ZINEB

Session Mai 2017

LISTE DES ABREVIATIONS

TABLEAUX ET FIGURES

5-FC	5 - fluoro - cytosine
AmarCand	Analyse Du Management En Anesthésie Et Réanimation Des Candidoses Invasives
APACH II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ARN	Acide ribonucléique
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>C. glabrata</i>	<i>Candida glabrata</i>
<i>C. tropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i>
<i>C.lusitaniae</i>	<i>Candida lusitaniae</i>
<i>C.parapsilosis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
<i>Candida</i> sp	Espèce <i>Candida</i>
<i>Candida</i> Spp	Espèce <i>Candida</i> pathogène
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
Cp	Comprimé
DD	dose - dépendant
DNA	Acide désoxyribonucléique
ECMM	European Confederation of Medical Mycology
Elisa	enzyme linked immunosorbent assay
G	Génériques
HSP	Heat shock protein
I.V	voie intraveineuse
IFI	immunofluorescence indirect
kDa	Kilodalton
N	Normale
Ng	Nanogramme
PCB	Pomme de terre-carotte-bile

Pdre pour sol	poudre pour solution injectable
inj	
Pdre pour susp	poudre pour suspension pour perfusion
pour perf	
R	Résistant
RAT	Riz–agar–tween
S	Sensible
Solu pour perf	solution pour perfusion
Susp à diluer	suspension à diluer pour perfusion
pour perf	
Susp. buv	suspension buvable
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

LISTE DES TABLEAUX

<u>PARTIE THEORIQUE</u>		
Tableau 1	Principales espèces de Candida impliquées en pathologie humaine	Page :
Tableau 2	Principaux antifongiques systémiques	Page :
<u>PARTIE PRATIQUE</u>		
Tableau 1	Répartition des malades ayant une Candidémies en fonction des services d'hospitalisation.	Page :
Tableau 2	la présentation des différents motifs d'hospitalisation de la population étudiée.	Page :
Tableau 3	Fréquence de positivité d'une hémoculture par rapport au nombre de prélèvements réalisés pour le même malade	Page :
Tableau 4	Répartition des différentes espèces de Candida en cause.	Page :
Tableau 5	Comparaison des différentes espèces de Candida responsables de candidémies selon les études	Page :

Liste des figures

<u>PARTIE THEORIQUE</u>		
Figure 1	Physiopathologie des candidémies	Page :
Figure 2	Test de blastèse montrant des tubes de germination	Page :
Figure 3	Test de chlamydosporulation	Page :
Figure 4	Identification de <i>Candida albicans</i> , <i>Candida krusei</i> et <i>Candida tropicalis</i> en milieu CHROMagar Candida®	Page :
Figure 5	Démarche d'identification des levures d'intérêt médical	Page :
Figure 6	Sites d'action des principaux antifongiques	Page :
Figure 7	Traitement des candidoses invasives : après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce (d'après la conférence de consensus).	Page :
Figure 8	Traitement des candidoses invasives : après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce (d'après la conférence de consensus).	Page :

<u>PARTIE PRATIQUE</u>		
Figure 1	Examen direct : Présence de levures bourgeonnantes (objectif 40).	Page :
Figure 2	Les colonies de <i>Candida</i> sur Sabouraud. (Au Laboratoire de parasitologie mycologie du CHU Hassan II de Fès.)	Page :
Figure 3	Auxanogramme. Identification : <i>Candida albicans</i> (Au Laboratoire de parasitologie mycologie du CHU Hassan II de Fès)	Page :
Figure 4	Répartition des candidémies en fonction du sexe.	Page :
Figure 5	Répartition des cas positifs en fonction des services d'hospitalisations.	Page :
Figure 6	La répartition des souches <i>Candida</i> isolées en hémoculture.	Page :

PLAN

Liste des abréviations	1
Liste des tableaux	4
Liste des figures	5
Introduction	10
PARTIE THEORIQUE.....	13
I.EPIDEMIOLOGIE DES CANDIDEMIES	14
A. Définition	14
B. Les espèces <i>Candida</i> en cause dans les candidémies	14
C. Incidence des candidémies	21
D. Mortalité	22
E. Facteurs de risque	22
II. PHYSIOPATHOLOGIE DES CANDIDOSES SYSTEMIQUES ET FACTEURS DE	
VIRULENCES DES <i>CANDIDA</i>	24
III. INFECTIONS A <i>CANDIDA</i>	26
IV. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	29
A. Examen mycologique	29
1. Prélèvements	29
2. Etape d'incubation.....	30
3. Culture	30
4. Examen direct	31
5. Identification	31
B. Le diagnostic immunologique	38
1. Détection d'anticorps	38
2. Détection d'antigènes circulants.....	39
C. Examen anatomo-pathologique.....	40
D. Biologie moléculaire	40

V. TRAITEMENT DES CANDIDOSES SYSTEMIQUES	41
VI. Prophylaxie	49
PARTIE PRATIQUE.....	51
I-Matériels et Méthodes	52
1 Période et type de l'étude	52
2 Population étudiée	52
2-1 Critères d'inclusion.....	52
2-2 Collecte de données	52
3 Méthodologie de l'étude	52
3-1 Prélèvements	53
3-2. Incubation	53
3-3. Examen direct de l'échantillon	53
3-4. Identification de différentes espèces	53
II. Résultats	57
A. Caractéristiques des patients	57
1. Age	57
2. Sexe 3. Services d'hospitalisation	57
B. EPIDEMIOLOGIE	59
1. La fréquence de candidémies	59
2. Les motifs d'hospitalisation	59
C. RESULTATS MYCOLOGIQUES	60
1. Prélèvements	60
2. Espèces de <i>Candida</i> isolées en hémoculture	61
3. Autres prélèvements positifs associés	62
4. Associations d'espèces de <i>Candida</i>	63
D. Corrélation entre l'espèce isolée avec le terrain	63

E. Evolution	64
IV. Discussion	65
A. Les caractéristiques des patients	65
1. Age	65
2. Sexe	65
3. Service d'hospitalisation	66
B. Epidémiologie	66
1. La fréquence des candidémies	66
2. Nombre de cas positifs	67
3. Les motifs d'hospitalisation	68
C. Résultats mycologique	70
1. Espèces en cause	70
2. Autres prélèvements positifs	76
3. Associations fongiques	77
D. Corrélation entre l'espèce <i>Candida</i> et le terrain	77
E. Pronostic des candidémies	80
CONCLUSION GENERALE	82
RESUME	84

INTRODUCTION

L'incidence des candidémies a nettement augmenté au cours des 30 dernières années. Les levures du genre *Candida* sont les champignons les plus fréquemment impliqués dans les mycoses invasives. Il existe de nombreux facteurs de risque qui sont associés à l'augmentation de cette incidence. Le terrain joue un rôle majeur dans la survenue de ces infections. Les patients à haut risque sont les patients de réanimation, de chirurgie digestive et de l'héмато-oncologie.

Le progrès médical est étroitement lié à l'augmentation de l'incidence des candidémies par l'instauration de nouvelles pratiques médicales, telles que les traitements immunosuppresseurs, la chimiothérapie, les techniques invasives et l'antibiothérapie à large spectre.

Depuis longtemps, *Candida albicans* était l'espèce la plus pathogène et la plus incriminée dans cette septicémie. Mais récemment la répartition des différentes espèces de *Candida* a connu une certaine modification par l'émergence d'espèces non *albicans*, notamment *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* et *Candida parapsilosis*.

Leur diagnostic est difficile et souvent tardif devant la non spécificité des signes cliniques et les difficultés du diagnostic biologique malgré les progrès récents des techniques de biologie moléculaire.

Au cours de dernières années, de nouveaux antifongiques sont apparus, et plusieurs recommandations sur la prise en charge des candidoses systémiques sont mises en place. Malgré cela, les candidémies ont toujours un impact majeur sur la mortalité et la morbidité, ainsi que sur la durée et le coût de l'hospitalisation.

Donc, il est important de connaître le profil de l'épidémiologie locale notamment de la région Fès Boulmane afin d'adapter au mieux le traitement antifongique de première intention.

L'objectif de ce travail rétrospectif, le premier dans son genre, réalisé au sein du service de Parasitologie _ Mycologie Médicale du CHU Hassan II de Fès est de :

- Connaître l'incidence des candidémies
- Préciser la proportion des espèces impliquées
- Analyser les facteurs de risque
- Connaître le taux de mortalité

PARTIE THEORIQUE

I. EPIDEMIOLOGIE DES CANDIDEMIES

A. Définition

Les candidoses invasives constituent un problème de plus en plus fréquent chez les patients hospitalisés. Aux Etats-Unis *Candida* sp, représente le quatrième agent pathogène isolé dans les hémocultures réalisées dans les infections nosocomiales [1–3].

Les candidémies sont définies par l'isolement d'une levure du genre *Candida* à partir d'au moins une hémoculture. [4]

Elles représentent également la partie visible de l'iceberg des candidoses systémiques qui impliquent l'atteinte de plusieurs sites non adjacents, avec parfois une dissémination hématogène, bien que les hémocultures soient restées négatives.

Les modifications récentes de l'épidémiologie sont multifactorielles : changement de profil des patients à risque, utilisation grandissante d'antibiotiques, recours à des techniques diagnostiques ou thérapeutiques de plus en plus invasives, à des chimiothérapies cytotoxiques, aux greffes d'organes et aux traitements immunosuppresseurs. [5]

B. LES ESPECES CANDIDA EN CAUSE DANS LES CANDIDEMIES [6, 7,8]

Le spectre des infections causées par les espèces du genre *Candida* est large et peut se diviser en 2 catégories : les pathologies superficielles (cutanéomuqueuses) ou les pathologies systémiques (candidémies et candidoses invasives).

Le genre *Candida* comporte plus de 200 espèces, seules 10% sont connues pour être responsables d'infections chez l'homme.

Candida albicans est de loin la plus fréquente, et les autres espèces les plus représentées sont regroupées sous les termes de *Candida non-albicans* : *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *Candida krusei* et *Candida lusitanae*. **Tableau1 [6–18]**

a. *Candida albicans*

C'est l'espèce la plus fréquemment incriminée dans les infections et les colonisations à *Candida sp.* [9, 10]

Elle est commensale, habituellement présente sur les muqueuses orales, gastro- intestinales, vaginales et parfois sur la peau de l'homme. Elle représente plus de 60% de toutes les levures isolées chez l'homme. Cette espèce est responsable d'atteintes cutané-muqueuses, d'infections profondes (pyélonéphrite, péritonite) et d'infections hématogènes (candidémie, candidose hépatosplénique et méningite)

La neutropénie et la pré-exposition au fluconazole apparaissent comme des facteurs de risques de candidémies à *C. non albicans* plutôt que *C. albicans*. Concernant les cancers, les patients présentant des tumeurs solides sont plus à risque que ceux souffrant de pathologies onco-hématologiques dans la survenue de candidémie à cette espèce prédominante. [11]

Au microscope, elle prend une forme ovale ou ronde. Sa culture donne des colonies qui sont grandes, rondes, de couleur blanche crémeuse et lisses. Son mode de multiplication est principalement de type asexué assuré par bourgeonnement de la blastospore à un pôle particulier de la cellule. Il mesure 3 à 6 µm de diamètre. C'est une levure diploïde, possède 8 paires de chromosomes.

b. *Candida tropicalis*

Cette levure est fréquemment isolée dans la nature (sol, végétaux, eau...), elle est retrouvée également dans le tube digestif et les voies urinaires de l'homme. Elle est restée longtemps la deuxième en importance après *Candida albicans*. Actuellement, elle est supplantée par d'autres espèces.

Cette levure est principalement retrouvée chez les populations de patients ayant des tumeurs solides, des pathologies onco-hématologiques ou chez les greffés de cellules souches hématopoïétiques, la neutropénie étant un facteur prédisposant de candidémie à *C. tropicalis*, 6 De plus, *C. tropicalis* présente une virulence importante. [11]

Cette espèce est très sensible au fluconazole et l'utilisation du fluconazole en prophylaxie entraîne une diminution des candidémies à *C. tropicalis*, de 23% en 1988-1992 à 9,6% en 1993-2003, depuis la démocratisation du fluconazole en prophylaxie. [12]

Elle a une forme variable, ronde à allongée de 6 à 10 µm de long sur 5 à 7 µm de large, souvent associée à du pseudomycélium, avec parfois la présence de vrai mycélium.

Sur l'agar de dextrose de Sabouraud, les colonies de *Candida tropicalis* sont blanches, crémeuses, lisses, ou plissées. Une fois développées en bouillon de Sabouraud, elles peuvent produire des bulles ainsi qu'un film extérieur mince

Elles produisent des blastospores ovales le long des pseudo-hyphes. Ces blastospores peuvent apparaître séparément ou dans des faisceaux. Les pseudo-hyphes s'embranchent abondamment.

c. *Candida glabrata* [13, 14,15]

En deuxième position en Europe et aux Etats-Unis en terme de fréquence après *C. albicans*.

Elle est rarement isolée dans la nature, elle est retrouvée fréquemment au niveau du tube digestif et des muqueuses humaines Il s'agit d'une levure saprophyte, commensale des voies génito-urinaires.

Sa résistance relative au fluconazole (sensibilité dose-dépendante) est responsable de l'augmentation de son incidence qui représente 10 à 20% des isolas.

D'un point de vue biologique, *Candida glabrata* possède les mêmes caractères macroscopiques que *Candida albicans*. Les colonies sont petites, pâteuses, blanches, crémeuses, plates et brillantes.

Au microscopie, les levures sont séparées, ovoïde, de très petite taille, on note une absence de filamentation pour cette espèce.

Elles produisent de petits faisceaux de blastospores, ovales, bourgeonnants. L'absence des pseudo-hyphes est très typique.

d. *Candida parapsilosis*

C. parapsilosis est préférentiellement retrouvé sur la peau. Il est responsable de mycoses cutanées et d'onyxis. Il représente 5% des isolats. Il est moins invasif et souvent associé aux infections de cathéter. Cette espèce est connue pour son habilité à former des biofilms sur les dispositifs implantables. De plus, elle peut se développer dans les poches de solutés contenant du

Glucose. Avec tous ces caractères, cette levure cause des infections principalement

D'origine iatrogène, en particulier chez les prématurés, les nouveau-nés et les enfants.

9 D'autres facteurs intrinsèques ou extrinsèques sont impliqués dans le développement

D'infections à cet agent pathogène, notamment la chirurgie récente. 5

De plus, cette espèce est souvent moins sensible aux échinocandines,

Candida parapsilosis est une levure polymorphe ronde et ovale, parfois cylindrique, mesurant (3 - 4) x (3 - 7) μm .

La culture Sur le milieu de Sabouraud donne des colonies blanches, crémeuses, brillantes et lisses. Cette levure produit des blastospores situés au long des pseudo-hyphes. [13]

e. Candida krusei: (Forme sexuée: Issatchenkia orientalis)

Cette levure d'origine alimentaire peut être isolée dans divers aliments (produits laitiers, bière, jus de raisin). Elle se retrouve chez les mammifères, les oiseaux mais également chez l'homme, sur la peau et dans le tube digestif.

Candida krusei est un pathogène du tube digestif de l'homme, responsable de septicémies et de beaucoup de cas d'infections mortelles, spécialement chez les immunodéprimés.

L'incidence croissante de cette levure est due à sa résistance naturelle aux antifongiques triazolés (fluconazole) , mais peut montrer des résistances à d'autres antifongiques tels que l'amphotéricine B.

Sur un milieu Sabouraud, Les colonies de *Candida krusei* sont blanches, planes, très sèches, parfois plissées. Au microscope, les levures sont allongées, ovoïdes ou même cylindriques, mesurant (3 - 6) x (5 - 12) μm . Ces levures sont souvent associées à du pseudomycélium épais avec de rares blastospores allongées. [16,17]

f. Candida lusitaniae

C'est une levure de la flore normale de la peau, de l'appareil génito-urinaire et de l'appareil respiratoire de l'homme. Cette levure a été isolée initialement du tractus digestif des animaux à sang chaud. Elle est essentiellement responsable d'infections viscérales profondes.

Elle a une forme ronde à allongée et d'aspect blanc, lisse et crémeux, cette levure est brillante sur la gélose. Parfois, elles sont associées à un fin pseudomycélium.

Cette levure est connue pour sa résistance à l'amphotéricine B [18]

g. Nouvelles espèces Candida non albicans

- En 1995, on a identifié une nouvelle espèce de *Candida* ayant des caractéristiques phénotypiques similaires à celles de *Candida albicans* et a été nommée *Candida dubliniensis*. La majorité des isolats de *Candida dubliniensis* a été découverte au niveau de la cavité buccale des sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Cependant, cette espèce a été isolée récemment au niveau d'autres sites : poumon, vagin, sang... aussi bien chez des sujets infectés par le virus VIH que des sujets non infectés par ce virus.

-Récemment, on a individualisé deux espèces proches de *Candida glabrata*, *Candida bracarensis* et *Candida nivariensis*. [19,20]

Tableau 1: Principales espèces de *Candida* impliquées en pathologie humaine [6 -18]

Espèce	Fréquence	Etat saprophyte	Manifestations cliniques	Remarques/FDR risques
<i>Candida albicans</i>	+++	Tube digestif	Candidoses cutanéomuqueuses Candidoses digestives et urinaires Candidémies, candidoses Systémiques	
<i>Candida glabrata</i>	++	Tube digestif Voies génito-urinaires	Vaginites Candidoses urinaires Candidémies, candidoses Systémiques	Age avancé Transplantation d'organes solides Prophylaxie par fluconazole Plus fréquent en oncologie Souches résistantes au Fluconazole
<i>Candida parapsilosis</i>	++	Peau	Candidémies, infections liées aux cathéters, solutions contaminées Endocardite du toxicomane	Nouveau-nés et prématurés Présence de dispositifs implantables Poche de solutés Chirurgie récente
<i>Candida tropicalis</i>	++	Sol, végétaux, eau	Vaginites Candidémies, candidoses Systémiques	Neutropénie Pathologies onco-hématologiques Greffe de cellules souches hématopoïétiques
<i>Candida krusei</i>	++	Produits laitiers, Bière	Vaginites, Candidémies	Préexposition au fluconazole Neutropénie Pathologies onco-hématologiques Greffe de cellules souches hématopoïétiques Résistance au fluconazole
<i>Candida lusitanae</i>	+	Tube digestif d'animaux	Candidémies Candidoses systémiques	Souches résistantes au Fluconazole
<i>Candida dubliniensis</i>	+		Candidoses orales chez des patients infectés par le VIH Candidémies	

C INCIDENCE DES CANDIDEMIES [5, 21, 22,23]

L'incidence des candidémies est en hausse depuis les années 1980. Martin et al. ont montré que les candidémies ont augmenté de 207 % de 1979 à 2007 aux Etats-Unis [21]

D'autres études américaines montrent aussi une hausse de plus de 50% de L'incidence des candidémies entre 2000 et 2005. [22]

En moyenne Les candidémies surviennent 2 à 3 semaines après le début de l'hospitalisation. Elles affectent particulièrement les patients hospitalisés en réanimation avec une incidence de 1 à 10 pour 1000 admissions.

L'incidence globale des candidémies est de huit épisodes pour 100 000 habitants, elle avait augmenté de 2,2 fois dans les hôpitaux de moins de 200 lits et de 5 fois dans les hôpitaux universitaires de plus de 500 lits.

En France, le rapport du CNR mycologie de 2009 a estimé l'incidence des candidémies sur Paris intra muros à 10.6/100 000, ce qui correspond à 6000 à 7000 cas par an. [23]

Les données épidémiologiques des infections à Candida sont très hétérogènes et dépendent de plusieurs facteurs :

- La zone géographique étudiée
- Le type de population étudiée : âge, pathologies sous-jacentes et facteurs de risques de ces patients

En effet, l'incidence des candidémies varie largement en fonction de l'âge. Elle est très élevée chez les nouveau-nés jusqu'à l'âge d'un an, devient très faible chez les jeunes adultes jusqu'à la quatrième décennie et à nouveau très élevée, jusqu'à 10 fois plus, après la sixième décennie.

D MORTALITE

Les candidoses invasives et les candidémies sont une cause très importante de morbidité et de mortalité, cette dernière est comprise entre 40 et 60 %.

Les patients candidémiques en service de réanimation présentent une mortalité brute entre 30 à 40 et elle est largement conditionnée par la précocité du traitement antifongique. [5]

E FACTEURS DE RISQUE [23]

Il existe de nombreux facteurs de risques pour le développement des candidoses invasives et des candidémies. Ils sont regroupés en 2 catégories : intrinsèques et extrinsèques.

Intrinsèques :

- Colonisation : c'est le facteur de risque principal. L'antibiothérapie large spectre est un facteur favorisant cette colonisation. Certains auteurs ont mis en place des scores clinique de colonisation, prédictifs d'atteinte candidosique invasive. Le principal et le plus historique est l'index de colonisation de Pittet. Ces différents scores décolonisation sont intéressants de par leur bonne valeur prédictive négative.

- Neutropénie/immunodépression
- Hémopathie maligne/cancer
- Insuffisance rénale
- Age extrême
- Faible poids à la naissance

Extrinsèques :

- Chirurgie (digestive principalement)

- Iatrogènes : antibiotiques, prophylaxie par antifongiques, corticostéroïdes, chimiothérapie
- Epuration extra-rénale
- Dispositifs implantables ou matériels
- Ventilation mécanique
- Nutrition parentérale
- Durée d'hospitalisation

La majorité des patients de réanimation présentent ces facteurs de risque et sont donc à risque d'infection fongique invasive.

II. PHYSIOPATHOLOGIE DES CANDIDOSES SYSTEMIQUES ET FACTEURS DE VIRULENCES DES CANDIDA [23]

Les levures du genre *Candida* appartiennent à la flore normale endogène des muqueuses du tractus gastro-intestinal et génital, en portage transitoire ou permanent chez 40 à 50% des Hommes.

Si certains facteurs de risques principaux tels que l'antibiothérapie et l'immunodépression sont présents, le portage devient colonisation. Cette dernière est le résultat de modifications écologiques qui accroissent la multiplication des *Candida* spp et qui s'accompagne aussi de la formation de biofilms sur les muqueuses, ou sur le matériel étranger ce qui rend la levure moins accessible aux antifongiques.

L'origine des candidémies ou des candidoses invasives peut être soit exogène (transmission à partir du milieu extérieur, principalement par une effraction cutanée) ou endogène (à partir d'un foyer profond principalement digestif, puis dissémination hématogène) (fig.1).

Dans l'immense majorité des cas, la souche colonisante devient la souche infectante.

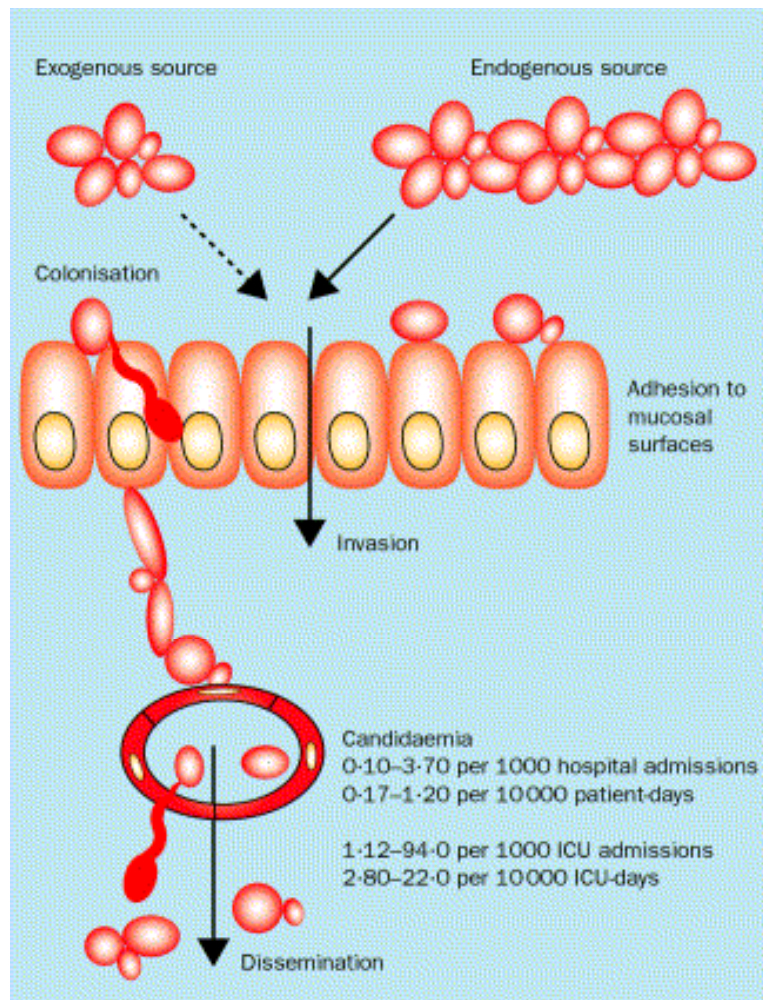


Figure 1 : Physiopathologie des candidémies

(Source: Eggimann. Lancet. 2003)

Facteurs de virulence des *Candida*

Plusieurs facteurs de virulence ont été identifiés chez *Candida albicans*, et qu'on retrouve aussi chez d'autres espèces de *Candida*.

Les *Candida* spp. Sécrètent des protéinases, des phospholipases utiles pour la colonisation et l'effraction des tissus. Cette capacité des *Candida* à modifier leur phénotype en fonction de l'environnement est un facteur de virulence en soi. Aussi, la sécrétion d'enzymes protéolytiques et la formation de filaments sont souvent liées lors du passage de l'état commensal à l'infection pour *C. albicans*. Cependant, la perte ou la non expression d'un facteur de virulence n'empêche pas l'invasion. Ainsi, si la formation de filaments donne un avantage sur la forme levure pour envahir les tissus, les deux formes, levure et filament, sont responsables d'infections invasives. [24,25]

III. INFECTIONS A *CANDIDA* [26,27]

Le spectre des infections causées par les espèces du genre *Candida* est large et peut se diviser en 2 catégories : les pathologies superficielles (cutanéomuqueuses) ou les pathologies systémiques (candidémies et candidoses invasives).

Sur le plan nosologique, on définit une candidose profonde lorsqu'il ya au moins un organe profond touché et une candidose systémique lorsqu'il y a plusieurs sites profonds touchés ou lors d'une dissémination hématogène par *Candida*.

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

A. Tableaux cliniques des candidémies

Chez les patients qui ont des antécédents médicaux et/ou chirurgicaux lourds, et présentant plusieurs facteurs de risques, l'origine fongique du sepsis doit être évoqué devant toute fièvre résistante à une antibiothérapie à large spectre de plus de 48h avec frissons et obnubilations, associée ou non à une splénomégalie et des pétéchies.

Après la dissémination dans le sang, les signes cliniques sont très polymorphes et peu spécifiques : lésions cutanées, lésions oculaires, foyers hépatospléniques principalement, mais pouvant toucher d'autres organes profonds.

Ces signes cliniques sont rarement tous présents pour la majorité des patients et notamment les immunodéprimés rendant le diagnostic clinique difficile.

En effet, le diagnostic de candidémie repose sur un ensemble d'arguments cliniques, biologiques et radiologiques. [23]

On note que Les levures du genre *Candida* sont responsables de 7% de tous les épisodes fébriles d'origine infectieuse. [5]

1. Manifestations cutanées

La localisation métastatique cutanée est présente dans environ 13 % des cas. Son aspect est en général monomorphe : maculopapules roses à rouges parfois centrées par une micropustule qui apparaît à la racine des membres et sur le tronc avant d'envahir l'ensemble du tégument.

Une triade évocatrice d'une septicémie à *C. tropicalis* ou à *C.albicans* a été rapportée par certains auteurs : fièvre, éruption maculopapuleuse du tronc et myalgies.

2. Manifestations oculaires

Cette localisation est assez fréquente, elle se manifeste chez 10-12 % des patients et chez 23 % des prématurés ce qui justifie une réalisation d'un fond d'œil à la recherche d'une chorioretinite ,Il révèle aussi des nodules rétinien blanchâtres, duveteux, saillants dans le vitré.

Concernant les signes fonctionnels, ils sont présentés sous forme de troubles visuels, tâches noires et baisse de l'acuité. Anatomiquement l'atteinte est souvent bilatérale.

B. Autres localisations tissulaires [28]

Les atteintes viscérales touchant le rein, le cœur, le système nerveux central, le poumon et d'autres systèmes sont de diagnostic plus difficile et requièrent des investigations plus complexes ou agressives : radiologiques, ponctions ou biopsies dirigées transcutanées ou chirurgicales.

IV. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE [5, 23, 29, 30, 31,32]

Le diagnostic de certitude de candidose systémique repose essentiellement sur l'hémoculture qui reste la technique de référence. Cependant, sa sensibilité reste faible (40 à 60 %) et son résultat est tardif (trois à cinq jours).

A. Examen mycologique

1. Prélèvements

Le prélèvement doit être fait avant tout traitement antifongique, d'une façon stérile et acheminé le plus rapidement possible au laboratoire .

Le sang estensemencé le plus souvent directement dans des flacons d'hémocultures, le volume du sang recommandé est de 10 ml. [29]

Il est préférable d'utiliser un milieu spécifique pour les hémocultures favorisant la croissance fongique (Bactec ® IC/F Mycosis, Becton-Dickinson).

Néanmoins les flacons d'hémocultures utilisés en bactériologie détectent eux aussi la croissance des levures, mais les flacons aérobies seront préférés aux flacons mis en anaérobiose, car mieux adaptés à la croissance des levures, notamment pour *C. glabrata*.

Le protocole de prélèvement d'hémocultures est mal défini, et doit se faire en fonction du terrain du patient mais surtout de la clinique[23]

D'autres prélèvements peuvent être nécessaires à la demande diagnostique:

- des prélèvements aux portes d'entrées possibles (cathéters, sondes, valves...);
- des prélèvements de divers liquides biologiques (liquide céphalorachidien, liquide bronchoalvéolaire, urines...);
- des fragments de biopsies (cutanée, hépatique, pulmonaire...) qui sont réalisés selon des arguments cliniques et radiologiques.

2. Etape d'incubation

Les flacons spécifiques sont maintenus dans l'automate par exemple le Bactec au minimum deux semaines.

Le système de lecture automatisée se base sur la mesure du CO₂ libéré au cours de la croissance fongique (automates Bactec®, Becton Dickinson ; BacT/ALERT®, bioMérieux). La détection de la croissance des levures repose sur des mesures colorimétriques (BacT/ALERT®) ou fluorimétriques (Bactec®) automatiques.

L'utilisation au préalable du système Isolator® (lyse-centrifugation) permet de diminuer le délai entre l'ensemencement et la détection de la croissance fongique.
[30]

Ces milieux pour hémocultures ne permettent pas de poursuivre directement l'identification du germe.

3. Culture

En cas de positivité, l'alarme en cas du Bactec il est nécessaire de réaliser un repiquage sur milieux standards et/ou chromogéniques.

Après incubation minimale de **24 heures**, l'obtention de colonies isolées permettra de réaliser l'identification du champignon et de faire un antifongigramme.

4 . Examen direct

L'examen direct (ED) permet d'orienter rapidement le diagnostic et éventuellement la thérapeutique, pratiqué soit directement à l'état frais, soit après coloration. Un examen direct positif permettra d'apporter une réponse rapide.

L'incubation se fait à 37 °C. La lecture se fait au bout de 24 à 48 heures.

L'examen macroscopique des cultures montrera des colonies blanches,

humides crémeuses et lisses, certaines souches sont brillantes, planes ou rugueuses.

L'examen microscopique mettra en évidence des levures rondes, ovalaires ou ovoïdes, avec présence ou non de bourgeons multilatéraux.

Malgré le développement des systèmes récents pour améliorer la sensibilité des hémocultures (système Isolator [lyse-centrifugation], automates). , l'hémoculture qui est un examen clé dans le diagnostic des candidoses systémiques reste de sensibilité faible (40 à 60%).

Ce qui implique qu'une hémoculture

Négative n'élimine pas le diagnostic d'une candidose systémique.

Cependant, une seule hémoculture positive confirme le diagnostic.

5. Identification

Les tests d'identification ne peuvent être envisagés qu'en présence de colonies bien individualisées. En pratique, l'identification des différentes espèces de *Candida* nécessite la détermination de caractères morphologiques, physiologiques et plus récemment immunologiques

Bien que, la spectrométrie de masse et la biologie moléculaire sont prometteuses, ne concernent à l'heure actuelle que les grands centres spécialisés et les équipes de recherche.

a. Test de blastèse ou filamentation en sérum

Appelé aussi test de germination, il consiste à émulsionner une pointe de pipette de levures dans 1 ml de sérum de veau ou autre, puis laisser incuber à 37°C pendant 3 à 4 heures. Si la levure est un *Candida albicans*, on observe dans presque 90 p. 100 des cas un mince tube germinatif de diamètre homogène sans constriction à sa base émergent de la cellule mère. D'autres espèces en particulier *Candida tropicalis* peut mais rarement présenter une pseudofilamentation.

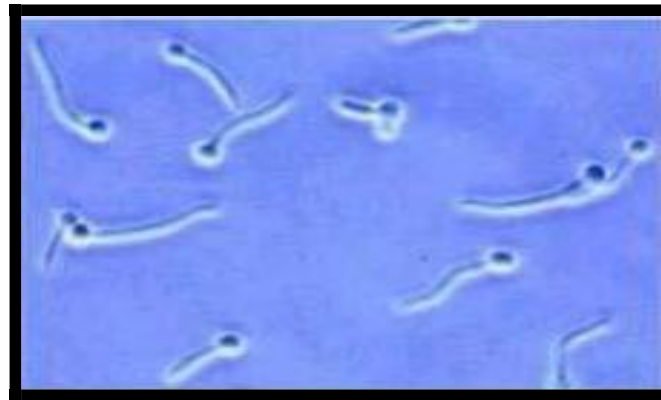


Figure 2: Test de blastèse montrant des tubes de germination.

b. Test de chlamydosporulation

Le test de chlamydosporulation repose t sur une sub-culture de 24 à 48h à 25-28°C de l'isolat en strie profonde dans des milieux pauvres:PCB (pomme de terre, carotte, bile) ou RAT (riz, agar, tween 80). *C. albicans* est alors identifié par la production de chlamydoespores de structures arrondies de 10 à 15 µm de diamètre et à paroi épaisse donnant un aspect de double contour, ces chlamydoespores sont produites isolément ou en grappe à l'extrémité du pseudomycélium.



Figure 3: Test de chlamydosporulation

http://ww3.pharma.univ-montp1.fr/parasito/Candida_albicans.html

c. Test d'agglutination (BICHROLATEX[®] *albicans*)

Le dispositif Bichrolatex[®] albicans (Fumouze Diagnostics) repose sur la co-agglutination sur lame. Cependant, le réactif est constitué de particules de latex colorées en rouge, en suspension dans un contre-colorant vert, sensibilisées par un anticorps monoclonal qui reconnaît l'antigène pariétal de *C. albicans* [31]

Devant l'apparition d'agglutinats rouges sur un fond vert, les colonies isolées sont alors identifiées en quelques minutes comme étant *C. albicans* ou *C.*

dublinsiensis. Pour différencier entre les deux espèces, on a recours à un second dispositif, le bichrodubli® (Fumouze Diagnostics). [32]

d. Tests biochimiques

Dans le cas où l'aspect et la coloration de la colonie ne permet pas l'identification précise de l'espèce, ou lorsque les tests rapides spécifiques sont négatifs, l'identification de la levure repose donc sur l'utilisation de galeries.

Une grande diversité de dispositifs miniaturisés et standardisés sont commercialisés et dont la grande majorité repose sur l'étude de l'assimilation des Carbohydrates (**auxanogramme**) et de leur fermentation (zymogramme).

L'auxanogramme est complété dans certains dispositifs par l'étude de l'assimilation de substrats chromogéniques, ou par la détection d'enzymes. Dans tous les cas, la densité de l'inoculum doit être standardisée afin de

Permettre une bonne réalisation du test et faciliter sa lecture.

Certaines galeries identifient au-delà du genre Candida, d'autres associent à l'identification une évaluation de la résistance à certains antifongiques.

Les caractères Biochimiques obtenus avec certaines galeries peuvent être similaires pour deux espèces différentes, c'est pour cela l'identification du germe nécessite également la recherche d'autres caractères morphologiques macroscopiques et microscopiques.

Auxanogramme : test d'assimilation des sucres

L'assimilation se traduit par la croissance de levures autour du disque correspondant ou par le virage de la coloration du milieu après 24 à 48 heures d'incubation dans l'étuve à 27° C. Elle se fait à l'aide des galeries commercialisées. Parmi les plus utilisées nous citerons:

Auxacolor[®], Fungichrom[®], API 20C[®] et ID32[®].

.Zymogramme : test de fermentation des sucres

La fermentation du sucre se traduit par le dégagement du gaz CO₂ après incubation à 37 °C pendant 24 – 48 heures.

e. Autres tests

Milieux chromogènes

Les milieux de primo-isolement sont des milieux chromogènes ou fluorogènes permettant à la fois l'isolement et l'identification des espèces de *Candida* (*Candida* ID[®], CHROMagar *Candida*[®]). Ces milieux peuvent aussi identifier les associations qui sont non mises en évidence par les méthodes classiques.



Figure 4: Identification de *Candida albicans*, *Candida krusei* et *Candida tropicalis* en milieu CHROMagar *Candida*

(<http://www.rtalabs.com.tr/urun.php?urun=24&lang=tr>)

Réduction des sels de tétrazolium

C'est une technique historique, pour laquelle aucun dispositif n'est commercialisé, elle repose sur la réduction du 2, 3,5 triphényltétrazolium chloride

incorporé dans le milieu de culture, en un produit insoluble coloré qui donne aux colonies de *Candida* une coloration allant du blanc au rouge, selon l'espèce.

Résistance à l'actidione (cycloheximide)

L'actidione est un antifongique qui empêche les moisissures de pousser sur les milieux de Sabouraud contenant ce produit. Certaines espèces *Candida* sont sensibles à l'actidione (*Candida krusei*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*). D'autres, telles *Candida albicans*, sont résistantes.

Assimilation du nitrate de potassium : c'est un test négatif pour tous les *Candida*.

Activité uréase: ce test est négatif pour le genre *Candida*.

Tests enzymatiques:

C. glabrata est spécifiquement identifiée grâce au test Glabrata RTT® (Fumouze Diagnostics). [33]

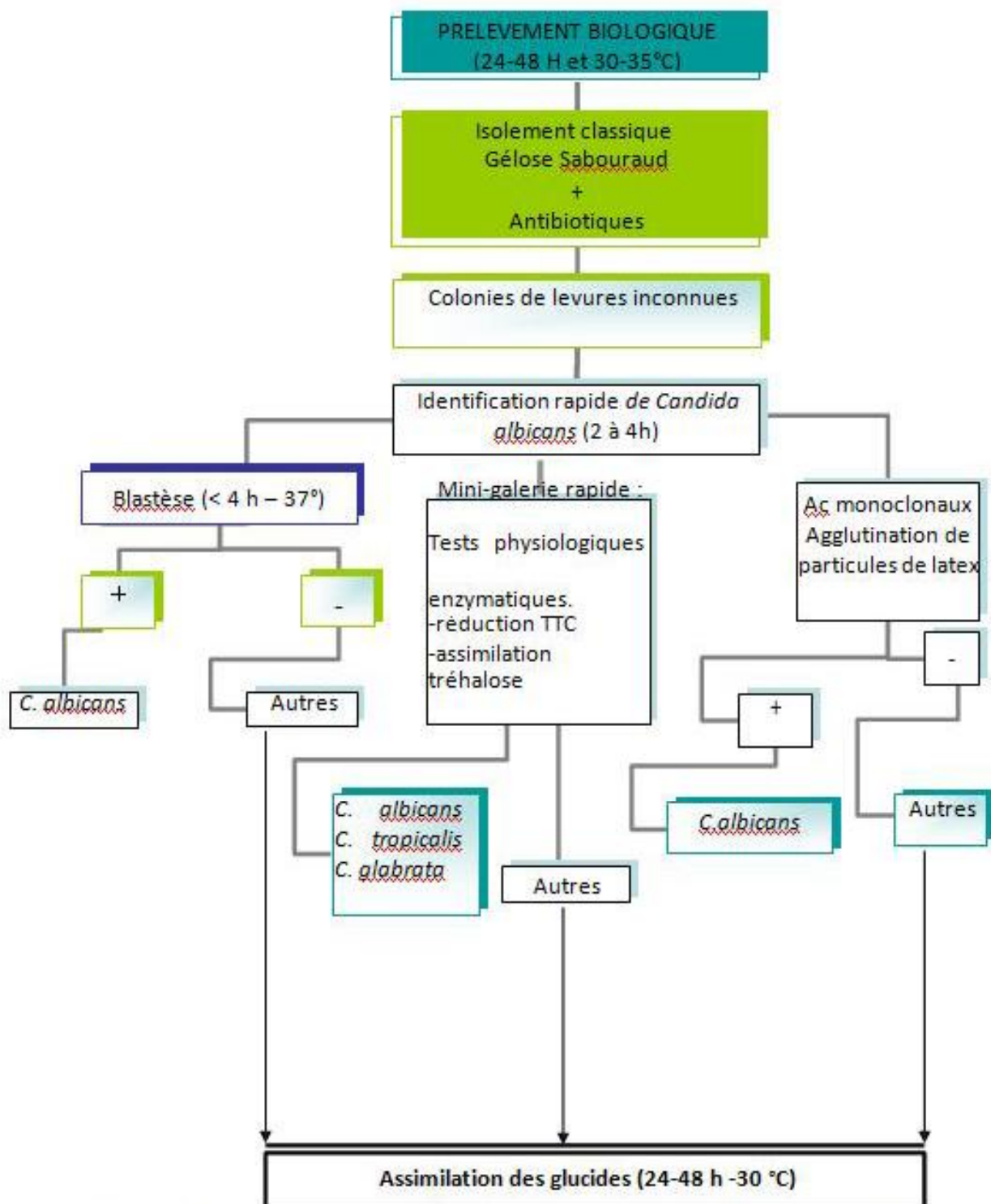
Ce dispositif de réalisation simple, est fondé sur la capacité de *C. glabrata* à hydrolyser le tréhalose et non pas le maltose.

Il utilise une glucose-oxydase pour la mise en évidence du glucose formé à partir de chacun de ces deux carbohydrates.

Un témoin permet d'éviter les faux positifs liés au transfert concomitant du glucose contenu dans le milieu de culture des colonies prélevées. Le résultat est obtenu en 15 minutes.

D'autres tests reposant sur le même principe mais de réalisation plus longue sont également commercialisés.

Le **fongiscreen 4H**® permet d'identifier en quatre heures seulement les quatre levures les plus pathogènes et les plus fréquentes : *Candida albicans*, *Candida tropicalis* et *Candida glabrata*. Il est basé sur la recherche de cinq enzymes spécifiques, la réduction du tétrazolium et l'assimilation du tréhalose. Ce test a une sensibilité de 93,6 % et une spécificité de 98,7 %.



Avec RAT/PCB si: galerie < 20 caractères

Sans RAT/PCB si: galerie > 20 caractères

Figure 5: Démarche d'identification des levures d'intérêt médical

(Renée Grillot. Les mycoses humaines: démarche diagnostique. Edition: Elsevier, 1996.

B. Le diagnostic immunologique [19]

1. Détection d'anticorps

Il est recommandé d'associer au moins deux techniques, l'interprétation des résultats étant souvent délicate en raison du caractère commensal de *Candida*, il peut être difficile de distinguer entre colonisation et infection. Cependant, si un patient porteur sain de *Candida* ou qui présente une candidose superficielle, il peut aussi présenter un taux faible d'anticorps, des taux élevés en technique ELISA ne sont en pratique jamais retrouvés chez des patients colonisés tout simplement. D'autre part, la sérologie *Candida* apparaît peu concluante chez les immunodéprimés.

Concernant les patients qui présentent une neutropénie, ils doivent être suivis sérologiquement dès leur admission et au sortir de la neutropénie, en complément de la recherche d'antigènes circulants. L'utilisation optimale des tests exige une détermination bihebdomadaire du titre d'anticorps et un suivi de ces titres au cours de l'infection.

Plusieurs méthodes sérologiques ont été décrites pour le diagnostic de candidoses systémiques. Chacune d'entre elles réalise un compromis plus ou moins réussi entre sensibilité, spécificité, rapidité et coût. Schématiquement, on peut distinguer deux types de méthodes:

Celles utilisant des antigènes totaux figurés ou solubles, riches en mannanes (immunofluorescence indirecte (IFI), enzyme linked immunosorbent assay (Elisa), hémagglutination passive, électrosynérèse), et d'autre méthodes utilisant des antigènes exprimés au cours du processus invasif : L'énolase vacuolaire de 48 kDa et la sous-unité 47 kDa de la HSP 90 (heat shock protein 90).

Les anticorps dirigés contre ces antigènes sont mis en évidence par la méthode western blot ou Elisa. Ils permettent un diagnostic de candidose plus spécifique.

2. Détection d'antigènes circulants

a. La recherche des mannanes

Les mannanes représentent les antigènes majeurs de la paroi des *Candida*.

Pastorex *Candida*® : repose sur l'agglutination de particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal dirigé contre une séquence particulière et qui est présente sur les mannanes libérés de la paroi des

C. albicans, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii*, *C. glabrata*, *C. kefyr*, *C. stellatoïda* et de façon inconstante de *C. krusei*, *C. kefyr* et *C. parapsilosis*. Ce test semi-quantitatif, bien que très spécifique et permettant d'apporter une réponse rapide, il est peu utilisé en raison de sa sensibilité qui est faible (seuil de détection est de l'ordre de 2,5 ng/mL).

Platelia *Candida*® : C'est une technique Elisa qui utilise un anticorps monoclonal qui reconnaît le mannane. Son seuil de détection est de 0,25 ng/ml. Sa sensibilité est de 40 % et sa spécificité est de 98 %.

La balance qui existe entre l'antigénémie et le taux d'anticorps sériques aboutit à une nouvelle stratégie consistant à la recherche combinée d'antigènes et d'anticorps. Cette combinaison est caractérisée par une sensibilité comprise entre 80 et 100 % et une spécificité de 93 % au cours des candidoses systémiques.

b. La recherche d'énolase

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

c. Détection des métabolites

β - (1–3)-D-glucane

Sa recherche se fait par une méthode colorimétrique commercialisée sous le nom du **Fungitec G test®**. Ce test a été évalué au cours de plusieurs études qui ont montré la présence d'une concentration élevée de β -(1–3)-D-glucane chez les patients atteints de candidoses systémiques.

D-arabinitol

C'est un métabolite de la plupart des espèces de *Candida*. Il peut être déterminé par chromatographie à gaz ou par Elisa. Cette dernière est la méthode la plus employée utilisant le D-arabinitol déshydrogénase de *Candida tropicalis* ou de *Candida albicans*. La recherche du D-arabinitol peut se faire soit dans les urines ou dans le sérum.

C. Examen anatomopathologique

Il repose sur la recherche des *Candida* dans les tissus. Il est réalisé en parallèle avec l'examen mycologique sur des biopsies, des pièces d'exérèse chirurgicale, des pièces nécrotiques. Les *Candida* s'y repèrent aisément par application des méthodes classiques de coloration des polysaccharides pariétaux fongiques : coloration en rouge violacé par le réactif de Schiff après oxydation périodique ou coloration noire par imprégnation argentique (technique de Gomori-Grocott). [28]

D. Biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire ouvrent de nombreuses perspectives dans l'épidémiologie des candidoses. Grâce à ces techniques, il est possible d'identifier avec une précision totale une souche donnée parmi les multiples variants existant au sein d'une même espèce.

Au cours des années quatre-vingt, les techniques basées sur l'étude de l'ADN ont remplacé les techniques phénotypiques moins discriminantes. [34]

V. TRAITEMENT DES CANDIDOSES SYSTEMIQUES [5]

Le consensus international sur les candidémies exige le traitement de toute candidémie, même isolée. Les raisons en sont multiples:

+les cultures ne sont positives que dans 50 % des candidoses disséminées donc il ne faut pas attendre des séries de cultures positives pour confirmer le diagnostic.

+Des épisodes de dissémination rapidement résolutifs, des localisations secondaires, rétinienes ou ostéoarticulaires, peuvent survenir après des épisodes de dissémination rapidement résolutifset ne se révéler que des semaines voire des mois plus tard, justifiant une surveillance prolongée et un examen ophtalmologique.

La deuxième recommandation est d'enlever ou de changer les cathéters vasculaires, leur maintien étant associé à un plus mauvais pronostic. L'ablation de tout matériel étranger constitue probablement le geste primordial quand la levure responsable est *Candida parapsilosis* connue pour son adhérence sur tout support synthétique.

A. Les classes d'agents antifongiques

Quatre grandes classes d'agents antifongiques sont actuellement disponibles pour le traitement des candidoses systémiques (**Tableau 2**). Chaque molécule possède un site d'action (**Figure 6**) et un spectre d'activité propre, une efficacité particulière et un profil de tolérance unique, permettant de choisir un traitement spécifique en fonction de l'épidémiologie locale et du profil du patient.

On cite les polyènes, les triazolés, les échinocandines et le 5 fluorocytosine

. **Tableau 2 : Principaux antifongiques systémiques [35]**

<i>Classes</i>	<i>DCI</i>	<i>Spécialités</i>	<i>Présentations</i>
<i>Polyènes</i>	<i>Amphotéricine B Déoxycholate</i>	<i>Fungizone® Ambisome®</i>	<i>Gélules 250 mg</i>
		<i>Abelcet®</i>	<i>Susp. buv. 10 %</i>
	<i>Formes lipidiques Ampho B liposomale (ABCD)</i>		<i>Pdre pour sol. inj. 50 mg</i>
	<i>Complexe lipidique (ABLC)</i>		<i>Pdre pour susp. pour perf. IV 50 mg/15 mL</i> <i>Susp. à diluer pour perf. 5 mg/mL</i>
<i>Analogues Nucléosidiques</i>	<i>5-fluoro-cytosine = flucytosine</i>	<i>Ancotil®</i>	<i>Cp 500 mg</i> <i>Sol. pour perf. 1 %</i>
<i>Azols</i>	<i>Kétoconazole</i>	<i>Nizoral®</i>	<i>Cp 200 mg</i>
	<i>Fluconazole</i>	<i>Triflucan® + G</i>	<i>Gélule 50, 100 ou 200 mg</i> <i>Pdre pour susp. buv. 50 mg/5 mL et 200 mg/5 mL</i> <i>Sol. pour perf. 2 mg/mL</i>
	<i>Itraconazole</i>	<i>Sporanox® + G</i>	<i>Gélule 100 mg. Sol. buv. 10 mg/mL</i>
		<i>Sporanox®</i>	<i>Sol. à diluer/solv. pour perf. 10 mg/mL</i>
	<i>Voriconazole</i>	<i>Vfend®</i>	<i>Cp pell. 50 ou 200 mg</i> <i>Pdre pour susp. buv. 40 mg/mL</i> <i>Pdre pour sol. pour perf. 200 mg</i>

	<i>Posaconazole</i>	<i>Noxafil®</i>	<i>Susp. buv. 40 mg/mL</i>
<i>Echinocandines</i>	<i>Caspofungine</i>	<i>Cancidas®</i>	<i>Pdre pour sol. à diluer pour perf. 50 ou 70 mg</i>
	<i>Anidulafungine</i>	<i>Ecalta®</i>	<i>Pdre solv. pour sol. à diluer pour perf. 100 mg</i>
	<i>Micafungine</i>	<i>Mycamine®</i>	<i>Pdre pour sol. perf. 50 ou 100 mg</i>

(G : génériques, Susp. buv : suspension buvable, Pdre pour sol inj : poudre pour solution injectable, Pdre pour susp pour perf : poudre pour suspension pour perfusion, Susp à diluer pour perf : suspension à diluer pour perfusion, Cp : comprimé, Solu pour perf : solution pour perfusion)

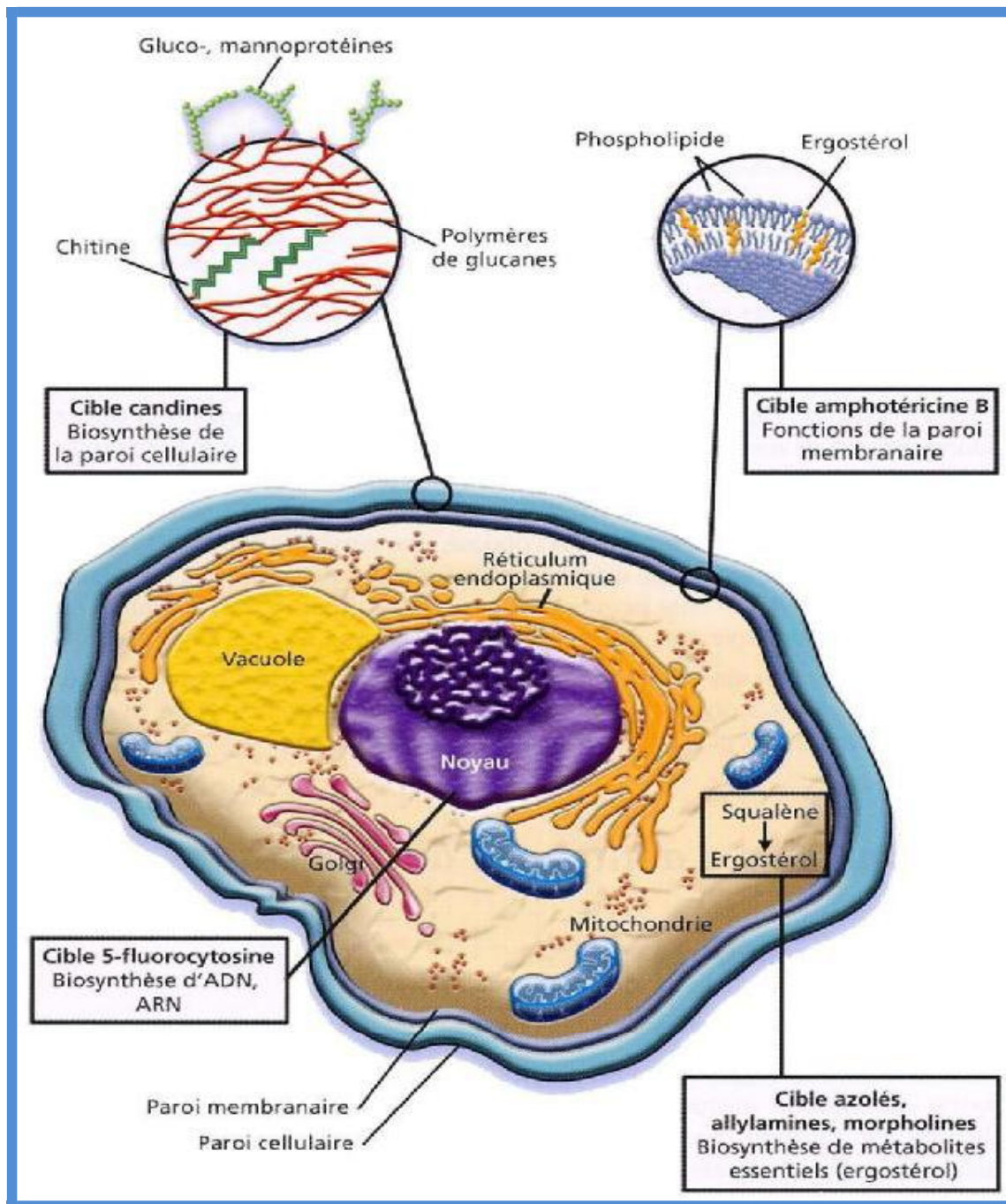


Figure 6: Sites d'action des principaux antifongiques .[36]

B. Associations antifongiques

Pour les candidémies non contrôlées ou persistant malgré la prise d'antifongiques et l'ablation de matériel, la possibilité d'associations d'antifongiques s'est récemment reposée.

Dans les candidoses invasives, une bithérapie par polyène et 5-FC est justifiée dans le traitement des infections de sites dans lesquels la pénétration des antifongiques est difficile, comme les endocardites, les méningites et les endophtalmies. L'association caspofungine plus 5-FC pourrait s'avérer intéressante comme alternative dans le traitement de certaines infections sévères à *Candida* spp. [1,37]

C. La stratégie thérapeutique des candidoses systémiques [38]

D'après les recommandations françaises publiées en 2004, le choix de la stratégie thérapeutique est basé globalement sur les mêmes principes (étude des résistances selon l'épidémiologie locale, neutropénie, médicaments Co-prescrits, insuffisance rénale) mais s'appuie sur 2 types d'arbres décisionnels, l'un à suivre avant identification de l'espèce, l'autre après (schémas 1 et 2) (figure 7 et 8)

Après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce de *Candida*.

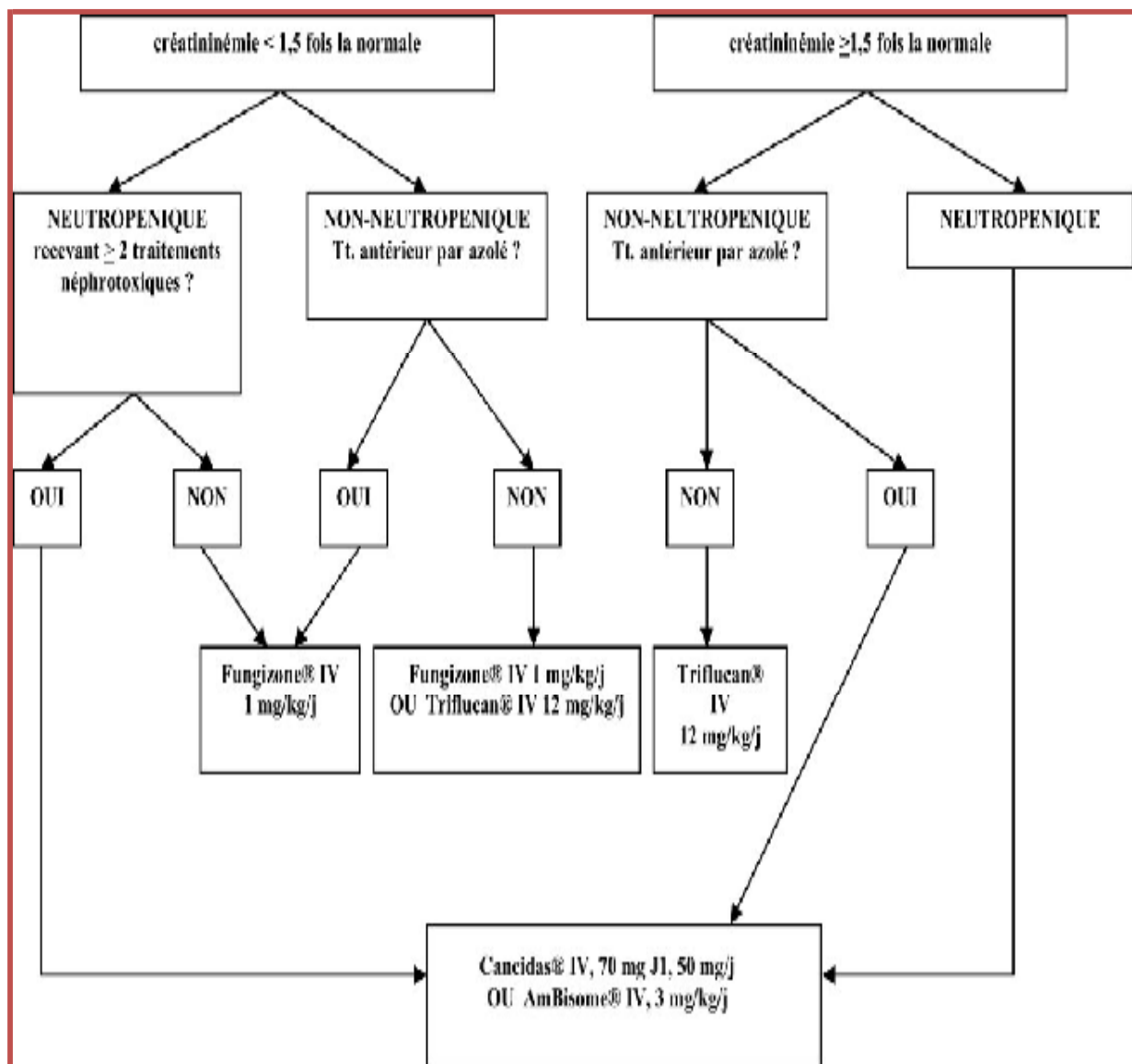


Figure 7: Traitement des candidoses invasives : après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce (d'après la conférence de consensus).

Après isolement d'une levure et après identification de l'espèce de *Candida*.

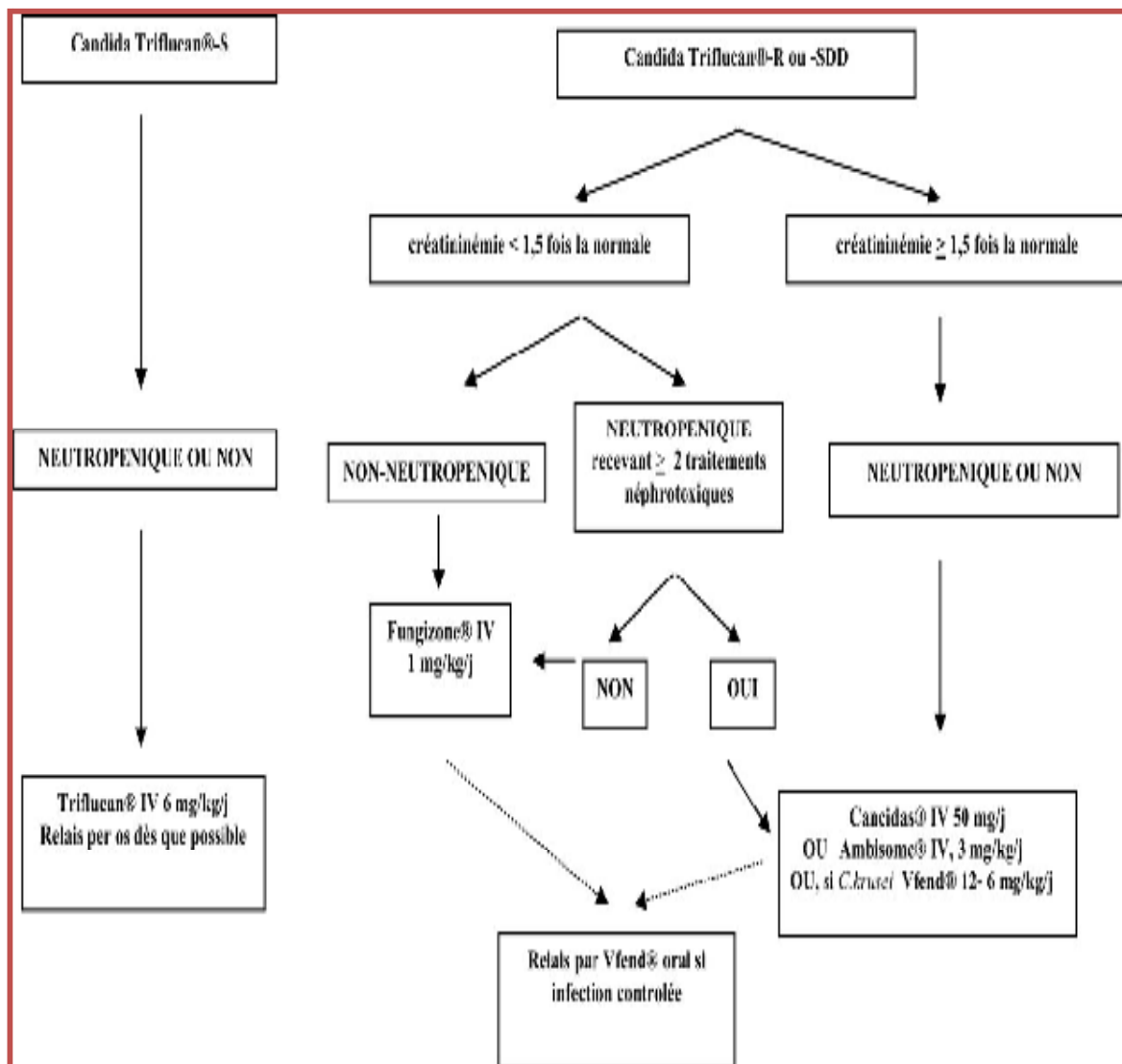


Figure 8 : Traitement des candidoses invasives : après identification de L'espèce de *Candida* species (d'après la conférence de consensus).

S : sensible ; DD : dose-dépendant ; R : résistant ; N : normale ; I.V : voie intraveineuse

D. Durée des traitements [6,39]

Candidémie:

La durée optimale de traitement est malheureusement mal connue, mais on propose arbitrairement de poursuivre le traitement deux semaines après la dernière hémoculture positive et la disparition des symptômes. Egalement, On propose de réaliser avant la fin du traitement, mais une fois l'infection maîtrisée, un examen ophtalmologique afin d'éliminer une endophtalmie qui pourrait modifier la nature et surtout la durée du traitement antifongique. Chez les patients de réanimation, il est couramment recommandé d'ôter dès le début du traitement antifongique le ou les cathéter(s) vasculaire(s) en place lors de la candidémie.

VI. PROPHYLAXIE [1, 39, 40, 41,42]

L'identification des facteurs de risque est la première ligne de prévention des infections sévères à *Candida*. En particulier, en cas de traitement antibiotique à large spectre, une réduction du spectre ou idéalement un arrêt du traitement devrait, en quelques jours, permettre la recolonisation du patient par une flore bactérienne empêchant la croissance exagérée de levures du genre *Candida*. De même, le contrôle des fonctions physiologiques et le retrait, dans la mesure du possible, des cathéters vasculaires, contribuent à réduire le risque d'infection sévère.

La prophylaxie par fluconazole fut instaurée dans les années 1980 lors des neutropénies chimio-induites ou lors du conditionnement pré-greffe de moelle osseuse. Cette prophylaxie antifongique permet une réduction de l'utilisation du traitement curatif, une baisse des infections fongiques superficielles et profondes ainsi qu'une baisse de la mortalité relative à l'infection fongique.

67Cependant certains auteurs notent une absence d'amélioration de la survie totale.

Toutefois, étant donné le caractère incertain de ces résultats et le risque de sélection de souches résistantes, le jury du consensus commun a statué en énonçant qu'aucune prophylaxie antifongique ne pouvait être systématiquement recommandée pour les patients de réanimation.

La recommandation de diminuer les facteurs de risque exogènes est établie :

La durée d'une antibiothérapie devra être aussi brève que possible et son spectre aussi étroit que possible.

La pose de cathéters devra répondre à des indications strictes, avec une asepsie rigoureuse et faire l'objet de changements répétés;

En raison des phénomènes d'adhérence aux supports synthétiques, à cause de la nature mannoprotéique des levures, les recherches s'orientent vers la sélection de matériaux réduisant cette adhérence à la fois fongique et bactérienne, surtout staphylococcique;

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

Enfin, une extrême rigueur sera apportée dans la préparation de perfusions, injections, pansements et un lavage soigneux des mains, devra être respecté

PARTIE PRATIQUE

I .Matériel et méthodes

1 –Période et type de l'étude

Le présent travail est une étude rétrospective réalisée au service de Parasitologie _ Mycologie du CHU Hassan II de Fès. Elle concerne une période de 15 mois, étalée entre octobre 2015 et décembre 2016.

2–Population étudiée

2-1 critères d'inclusion

Ayant été inclus tous les cas de candidémies au sein des différents services du même hôpital. Le service de microbiologie a reçu durant cette période d'étude 5880 hémocultures dont 30 se sont révélées positives à *Candida* chez 24 patients hospitalisés dans des différents services de l'hôpital.

2-2 Collecte de données

Les données exploitées au cours de ce travail sont ceux figurant sur les registres tenues à jour au Service de Parasitologie _ Mycologie du CHU Hassan II de Fès. Après réception du prélèvement, le laboratoire note dans les registres la nature et le nombre du prélèvement, l'identité précise du malade avec l'âge, le sexe, le numéro d'entrée et le service d'origine, ainsi que les résultats de l'examen direct, de la culture, de l'identification de l'agent infectieux. Après, il édite un compte rendu au service demandeur.

3 Méthodologie de l'étude

Les candidémies se définissent par l'isolement de *Candida* dans au moins une hémoculture.

3-1 Prélèvement

Le prélèvement sanguin est mis dans trois types de flacons : aérobies, anaérobies et mycosis, destinés au bactec. Le prélèvement se fait au lit du malade et doit parvenir au laboratoire de mycologie pour analyses dans les plus brefs délais.

3-2 Incubation

Les prélèvements sont incubés à 37°C dans le bactec / bactec Mycosis IC/F™ Bekton Dickinson pendant un minimum de 5 jours voir plus le temps du signal, une fois un signal de positivité est détecté on fait un examen direct puis on ensemence sur trois milieux de Sabouraud (Sabouraud simple, Sabouraud additionné de chloramphénicol et Sabouraud additionné d'actidione). La lecture se fait après 24 à 48 heures d'incubation.

3-3 Examen direct de l'échantillon

A l'examen direct du sang entre lame et lamelle au microscope optique. Cet examen est dit positif, quant il met en évidence la présence de levures ovales, bourgeonnantes, accompagnées ou non de pseudomycélium (**Figure1**).

3-4 Identification de différentes espèces

Ils sont basés sur l'observation des cultures (examen macroscopique et examen microscopique des colonies) (**Figure 1 et 2**). Les tests de filamentation, d'agglutination aux particules de latex Bichrolatex® *albicans* (Fumouze), l'utilisation des galeries d'assimilation des sucres Auxacolor® (Biorad) (**Figure 3**), ont permis de compléter l'identification des levures.

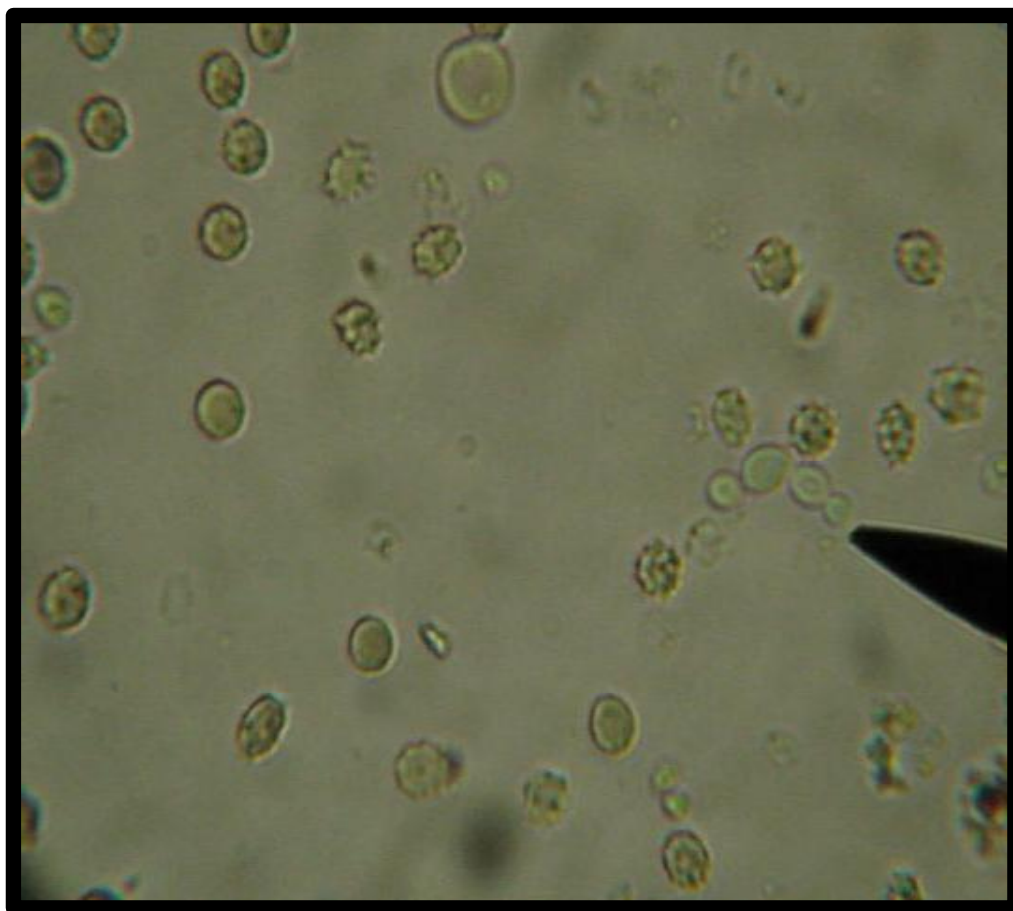


Figure 1 : Examen direct : Présence de levures bourgeonnantes (objectif 40).



Figure 2: Les colonies de *Candida* sur Sabouraud
(Au Laboratoire de parasitologie mycologie du CHU Hassan II de Fès.)

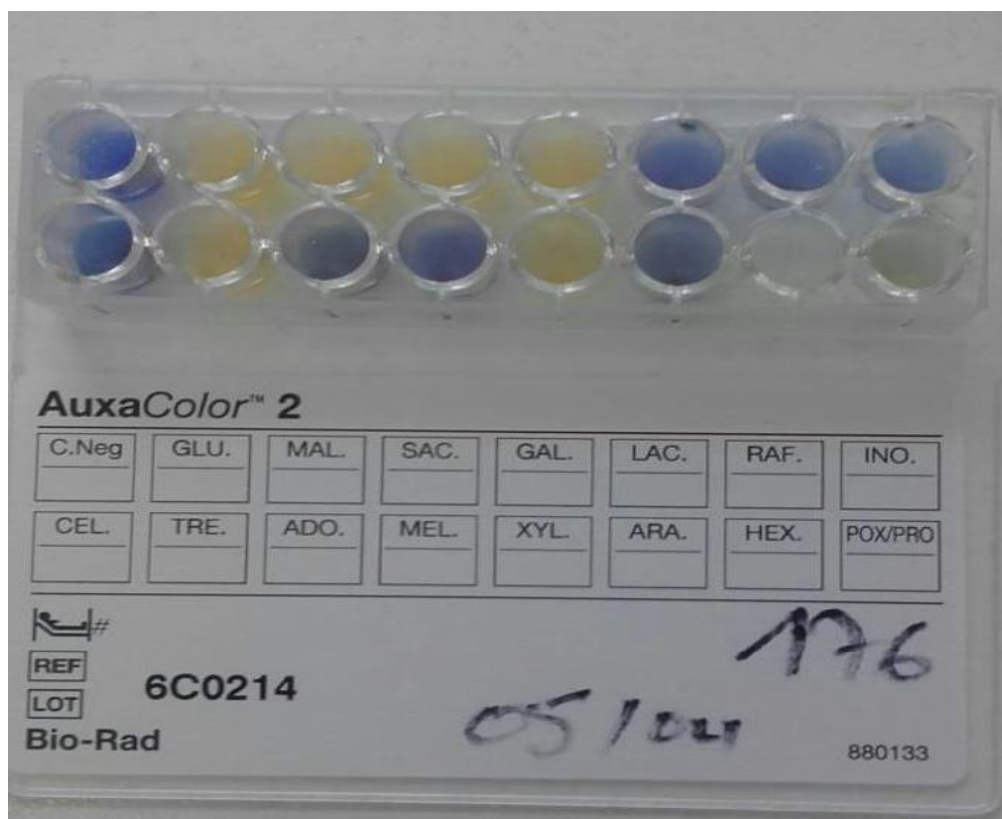


Figure 3: Auxanogramme : Identification : *Candida albicans* (Au Laboratoire de parasitologie mycologie du CHU Hassan II de Fès)

II. Résultats

A. Caractéristiques des patients

1. Age

L'âge moyen des malades ayant développé une candidémie était de 33.18 ans avec des extrêmes d'âge allant de 10 à 86ans.

2. Sexe

Le sexe féminin {14 cas / 24 ; (58.3 %)} est plus touché que le sexe masculin {10 cas / 24 ; (41.7 %)} avec un sexe ratio de 0.71 (figure 4).

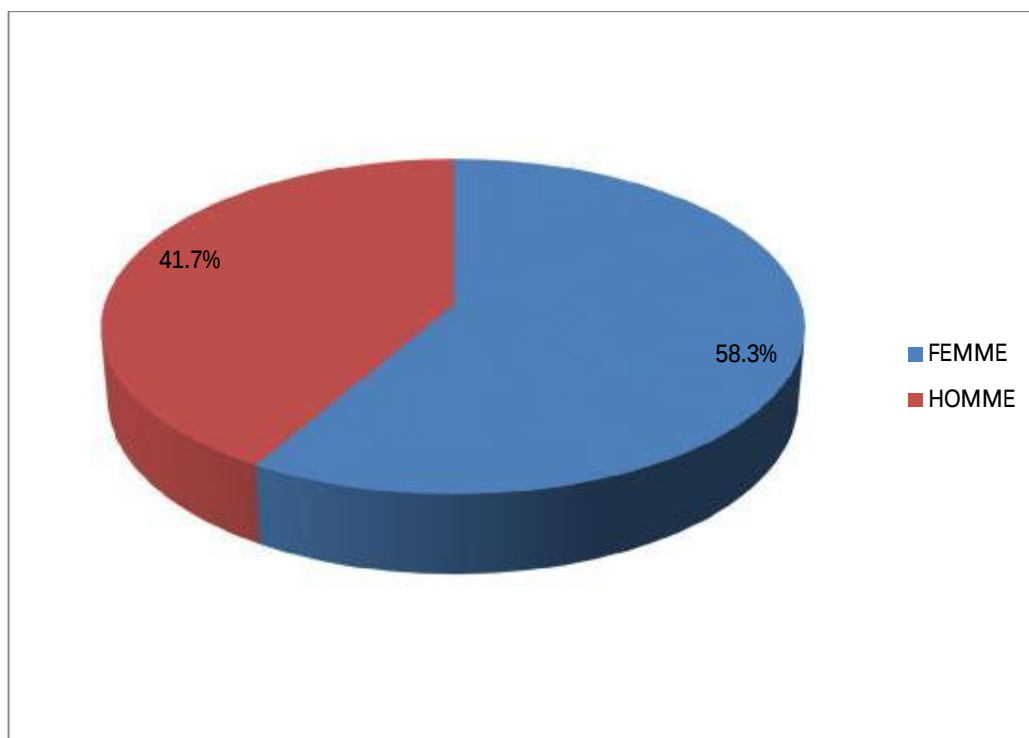


Figure 4: Répartition des candidémies en fonction du sexe

3. Services d'hospitalisation

Tableau 1 : Répartition des malades ayant une Candidémies en fonction des services d'hospitalisation

SERVICE	NOMBRE DE CAS POSITIFS	PORCENTAGE%
REANIMATION : ADULTE	10	42%
NEONATALE	4	17%
MERE_ENFANT	1	4%
PEDIATERIE	6	25%
GASTRO-ENTEROLOGIE	1	4 %
Chirurgie viscérale A	1	4 %
UROLOGIE	1	4%

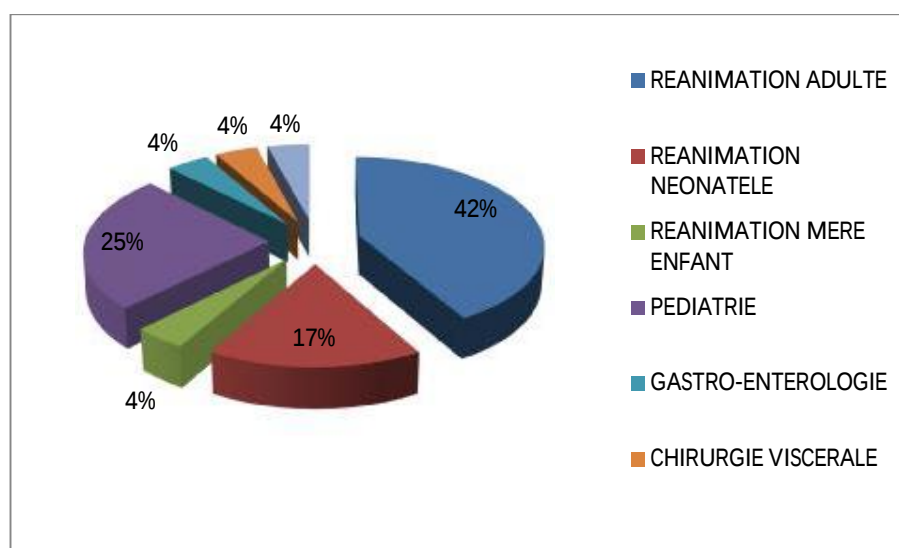


Figure 5 : Répartition des cas positifs en fonction des services d'hospitalisations.

D'après le **tableau 1** et la **Figure 5**, les services de réanimation sont les plus concernés avec un pourcentage de (63 %).

B. Epidémiologie

1. La fréquence de candidémies

Parmi les 5880 demandes analysées, 24 malades ont présenté une candidémie avec hémoculture positive. La fréquence de survenue de cette infection dans notre population étudiée est de 3.35 %.

2. Les motifs d'hospitalisation

Tableau 2 : la présentation des différents motifs d'hospitalisation de la population étudiée.

<i>Motif d'hospitalisation</i>	<i>Nombre de patients</i>	<i>Pourcentage</i>
Endocardite	1	4%
Choc septique	4	16%
Poly traumatisme	2	8%
Traumatisme crânien	1	4%
Brûlure	1	4%
AVCH/AVCI	3	15%
Chirurgie cardio-vasculaire	2	8%
Tuméfaction rénale + T° à 38.5	1	4%
Pic fébrile	6	25%
Détresse respiratoire	1	4%
DAC	1	4%
TOTAL	24	100%

Les syndromes fébriles, les chocs septiques et les accidents vasculaires cérébraux étaient les motifs d'hospitalisation les plus notés chez les patients ayant présenté une candidémie

C. RESULTATS MYCOLOGIQUES

1. Prélèvements

Les 24 patients atteints de Candidémies ont fait l'objet de 30 hémocultures positives (Tableau 3).

Patients	Nombre d'hémocultures positives
Premier patient	1
Deuxième patient	2
Troisième patient	1
Quatrième patient	1
Cinquième patient	1
Sixième patient	1
Septième patient	1
Huitième patient	1
Neuvième patient	1
Dixième patient	2
Onzième patient	1
Douzième patient	2
Treizième patient	3
Quatorzième patient	1
Quinzième patient	1
Seizième patient	1
Dix-septième patient	1
Dix-huitième patient	1
Dix-neuvième patient	1
Vingtième patient	1
Le patient vingt un	1
Vingt-deuxième patient	1
Vingt-troisième patient	2
vingt-quatrième patient	1
total : 24 patients	30

2. Espèces de *Candida* isolées en hémoculture

L'isolement et l'identification des espèces de *Candida* par les techniques utilisées par le service de Parasitologie _ Mycologie à partir des milieux de cultures montrent que *Candida tropicalis* (27%, n=8), *Candida glabrata* (23%, n=7) et *Candida albicans* (20%, n=6) étaient les espèces les plus isolées dans le sang.

Par contre *Candida parapsilosis* et *Candida dubliensis* ne représentent que 10% (n=3) des espèces identifiées, suivis par *Candida krusei* (7%, n=2) et *Candida lusitaniae* (3%, n=1). (Tableau 4– Figure 6)

On signale que *Candida albicans* a été isolé deux fois chez le même malade, *Candida tropicalis* a été isolé à deux reprises chez 2 malades et *Candida dubliensis* trois fois chez un seul malade.

Tableau 4: Répartition des différentes espèces de *Candida* en cause.

Espèces de <i>candida</i> isolées	Nombre absolu	Pourcentage%
<i>Candida tropicalis</i>	8	27 %
<i>Candida glabrata</i>	7	23%
<i>Candida albicans</i>	6	20%
<i>Candida parapsilosis</i>	3	10%
<i>Candida dubliensis</i>	3	10%
<i>Candida krusei</i>	2	7%
<i>Candida lusitaniae</i>	1	3%
Total	30	100%

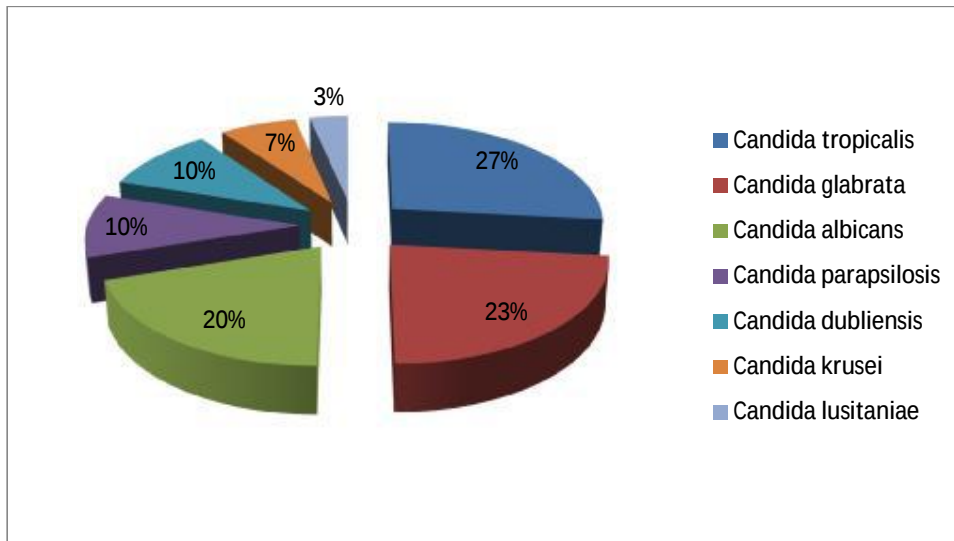


Figure 6 : La répartition des souches *Candida* isolées en hémoculture

3. Autres prélèvements positifs associés

☐ Nature de prélèvements positifs

Il s'agit essentiellement de prélèvements urinaires. En effet, au sein des 24 patients, 3 ont présenté une candidurie associée à la candidémie. *Candida albicans* (2 cas) et *Candida parapsilosis* (1 cas) ont été isolés aussi bien dans les urines qu'en hémoculture. Chez un autre malade cathétérisé, et après la mise en culture du cathéter, *Candida tropicalis* a été isolé au niveau du cathéter et en hémoculture. A partir de ces éléments on peut déduire que la souche de *Candida* isolée à partir du sang au moment de la candidémie, peut être retrouvée au niveau des autres prélèvements positifs associés chez le même patient (urine, la bouche, cathéter, sonde urinaire etc.....).

4. Associations d'espèces de Candida

Parmi les 24 patients ayant une candidémie, aucune association fongique n'a été rapportée.

D.Corrélation entre l'espèce isolée et le terrain

☐ ***Candida albicans*** a été isolé dans les épisodes de candidémies chez des patients:

- ü Opérés pour des maladies cardiovasculaires
- ü Cancéreux :(lymphome de burkitt, neuroblastome, tumeur cervicale)
- ü Hospitalisés pour un syndrome fébrile, choc septique

☐ ***Candida parapsilosis*** est survenu chez des malades:

- ü Atteints d'un AVCH +et bénéficiant d'un DVE voire une trachéotomie
- ü Prématurés
- ü D'autres pour: choc septique

☐ ***Candida tropicalis*** a été isolé dans les cas suivants:

- ü Diabétique
- ü Endocardite
- ü Cancéreux sous chimiothérapie (LAL)

☐ D'autres pour: choc septique, syndrome fébrile, cardiopathie congénitale, poly traumatisme.

☐ ***Candida glabrata*** a été mis en cause dans des épisodes de candidémie chez des malades hospitalisés pour :

- ü Prise en charge post opératoire d'une tumeur digestive
- ü Lymphome de Burkitt
- ü Diabète
- ü Brûlure

ü Polytraumatisme , traumatisme crânien

D'autres pour : syndrome fébrile, septicémie

☐ *Candida dubliensis* responsable d'une candidémie chez un malade opéré pour un double remplacement valvulaire avec la survenue d'un choc septique

☐ *Candida krusei* a été isolé chez un malade

Opéré pour une maladie digestive compliqué d'un choc septique.

☐ *Candida lusitanae* a été mis en cause dans la candidémie d'un malade hospitalisé pour neuroblastome accompagné d'un syndrome fébrile.

E. EVOLUTION

Parmi les 24 patients, un enfant de 11 ans suivi pour lymphome de Burkitt a décédé par candidémie.

IV. Discussion

La fréquence des infections nosocomiales à *Candida* a connu une nette augmentation au cours de la dernière décennie. Ces infections sont responsables d'une mortalité de 40 % et une morbidité importante. L'émergence de *Candida* sp. comme agent responsable d'infections invasives est un phénomène relativement récent, apparu dans les années 1950. Actuellement, *Candida* sp. représente selon les auteurs le quatrième ou cinquième agent retrouvé dans les septicémies nosocomiales. (40)

A .Les caractéristiques des patients

1. Age

L'âge moyen de la population étudiée était de 33.18 ans. Il est bas par rapport à d'autres études portant sur les candidémies où il était de 66.2 ans dans une étude menée entre l'Espagne et l'Italie (43).57.7 ans dans étude réalisée à Singapour 6, 41 ans dans une étude brésilienne. (44)

Selon la littérature, le sujet âgé et le prématuré sont les plus exposés aux candidémies. A travers cette étude, on constate que l'âge n'était pas un critère important puisque cette infection a touché toutes les tranches d'âge.

2. Sexe

Notre étude montre que le sexe féminin est prédominant avec un sexe ratio de 0.71 Contrairement à plusieurs études où le sexe masculin était le plus touché par les candidémie.

En effet, il représente 57% au cours de l'étude réalisée dans 5 hôpitaux en Italie et en Espagne [43] ,61% dans l'autre étude réalisée sur les candidémies à Singapour [45] et 56% dans une étude brésilienne [44].

3. Services d'hospitalisation

Dans notre série la majorité des malades (63%) étaient hospitalisés en réanimation : adulte (n=10), néonatale (n=4) et mère-enfant (n=1).

Ce phénomène est général, les candidoses systémiques étant devenues depuis quelques années moins fréquentes dans les services d'onco-hématologie, pour concerner actuellement en premier lieu les services de réanimation. [3]

Probablement l'utilisation large des prophylaxies antifongiques chez les patients d'hématologie est l'une des raisons à évoquer, notamment pour les inductions de leucémie aiguë et les greffes de moelle osseuse, qui a permis de diminuer l'incidence des candidoses systémiques. [3,46]

Toutefois, la prophylaxie antifongique peut également être responsable d'un sous diagnostic des candidoses systémiques, puisqu'il a été montré dans une série autopsique qu'elle diminuait la sensibilité des hémocultures, qui sont souvent le seul moyen de faire le diagnostic de ces pathologies [47]

B. Epidémiologie

1. La fréquence des candidémies

L'incidence de candidémies a nettement augmenté durant les trois dernières décennies. *Candida albicans* est globalement responsable de la moitié des candidémies [48]. L'infection sévère à *Candida* complique un état de colonisation endogène progressive, touchant le plus souvent plusieurs sites corporels différents chez le même patient avant le développement de l'infection. Elle est responsable d'une mortalité de 40 % et une morbidité importante .[49]

Le travail des auteurs s'est intéressé à l'épidémiologie des candidémies au sein du CHU Hassan II de Fès. Durant la période d'étude on a remarqué que la

fréquence des candidémies chez les patients étudiés est de l'ordre de 3.35%(24/716), voisine de celle trouvée dans l'étude faite au sein de l'hôpital Ibn Sina à Rabat par EL GHADI et al avec une fréquence de 2.2%(23/1056) et dans d'autres pays d'Europe comme la Suisse : 2,9 %, la Grèce : 3 %, l'Espagne 4 %, mais elle est plus basse par rapport à l'Allemagne où se situe à 9 %. [5]

A Casablanca, cette fréquence était de 9.02% lors d'une étude réalisée en 1996 au centre hospitalier Ibn Rochd. [50]

2 Nombre de cas positifs

Durant la période d'étude étalée sur un an et demi , on a recensé 24 cas de candidémie positive, un nombre non négligeable et comparable à une étude réalisée au sein de l'hôpital Ibn rochd de Casablanca[50]où 13 cas de candidémie ont été enregistrés pendant 4 mois mais il reste bas par rapport aux autres études épidémiologiques portant sur les candidémies comme celles effectuées durant une année dans l'Ouest de la France où le nombre de cas positifs atteint les 186 [40]. Pour cette même période 80 cas positifs ont été recensé au cours de l'enquête française AmarCand [51], en 2004, une étude portant sur l'épidémiologie des fongémies dans les hôpitaux français non universitaires a révélé en un seul mois 46 cas de candidémies. [52]

A l'échelle nationale, une autre étude effectuée au laboratoire de Parasitologie _ Mycologie de l'hôpital Ibn Sina à Rabat a rapporté seulement 23 cas positif sur une période de 12 ans [5], un chiffre beaucoup plus bas que celui retrouvé dans les études ci-dessus.

Les candidémie sont probablement sous diagnostiqués du fait que les médecins ont recours à démarrer un traitement antifongique devant la non

amélioration clinique du patient sous antibiotiques et sans preuve mycologique ce qui expliquerait la baisse du nombre de cas positifs dans notre série.

3. Les motifs d'hospitalisation

On a identifié de nombreux facteurs de risque de candidoses invasives, notamment l'exposition aux antibiotiques à large spectre, la chimiothérapie, les cathéters centraux, la colonisation à *Candida* sp. la nutrition parentérale, la chirurgie récente (notamment abdominale), la neutropénie, l'insuffisance rénale, l'hémodialyse. [3]

Dans une étude réalisée en Brésil sur l'épidémiologie des candidémies dans 11 centres hospitaliers, le cancer a été documenté pour 195 cas soit (27%), dont 75 (38%) avaient des tumeurs hématologiques. Au total, 281 patients (39%) avaient subi une chirurgie récente dans les 30 jours précédant la candidémie, dont 180 (64%) étaient abdominales. Au total, 274 patients (38%) étaient en ventilation mécanique au moment de la candidémie, 84(12%) recevaient une dialyse, 150 (21%) recevaient une nutrition parentérale, et 497 (70%) avaient un cathéter veineux central.

La neutropénie était présente chez seulement 44 patients (6%). La candidémie était généralement une complication tardive pendant l'hospitalisation,

Se produisant à une médiane de 19,5 jours après l'admission. Une bactériémie a été diagnostiquée le même jour que la candidémie chez 68 patients (10%) et dans les 14 jours suivant la candidémie chez 146 patients (20%).

En excluant les 91 nouveau-nés (40% des cas pédiatriques), la plupart des enfants atteints de candidémie avaient un cancer (31%), un cancer neurologique (22%) ou une maladie pulmonaire (22%).

Dans les cas pédiatrique (36%) avaient eu une intervention chirurgicale dans les 30 jours précédant la candidémie, 41% des patients étaient hospitalisés dans les

unités de soins intensifs , 25% étaient sous ventilation mécanique et 14% recevaient une nutrition parentérale [44]. Une étude menée entre l'Italie et l'Espagne avait conclu que la majorité des patients (93,1%) avaient une ou plusieurs comorbidités au moment du diagnostic de la candidémie. 46% des patients avaient subi une intervention chirurgicale, 30% avaient une tumeur solide, 28,8% avaient des maladies cardiovasculaires, 25,3% étaient diabétiques, 6,3% avaient des cancers hématologiques, 3,4% ont reçu une transplantation d'organe solide et 2% avaient une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) .[43]

Une autre étude réalisée à l'Ouest de la France, 75,8% des patients recevaient une antibiothérapie à large spectre, 47,3% avaient un cancer solide ou une hémopathie maligne, 45,2% étaient porteurs d'une sonde urinaire, 42,5% avaient récemment subi une chirurgie, 37,6% recevaient une nutrition par voie parentérale, 29% étaient traités par corticoïdes, 17,2% étaient hémodialysés,

« 16,7% recevaient des immunosuppresseurs, 15% étaient neutropéniques et 15% étaient diabétiques. [40]

Dans une étude faite en Tunisie, les facteurs de risques identifiés ont été dominés par l'antibiothérapie à large spectre (100 %), la nutrition parentérale (100 %), séjour prolongé en réanimation (42,4 %), le diabète (27 %), le cathéter veineux central (25 %), la chirurgie abdominale (24 %), les âges extrêmes (nouveau-nés et vieillards) (15 %). [53]

Une étude réalisée à Rabat avait rapportée que la plupart des patients présentaient des comorbidités ou des pathologies lourdes. En effet, l'endocardite était le plus fréquemment rencontré (17.4%), suivi par le choc septique, le diabète (13%) et le syndrome fébrile (8.6%). [5]

Dans notre étude, l'antibiothérapie à large spectre était le facteur de risque le plus dominant avec un pourcentage de 91.7% , le séjour prolongé en réanimation

et la nutrition parentérale (58,3%) , les âges extrêmes (nouveau-nés et vieillards) (45,8%) , 33,3% avaient un cancer solide ou une hémopathie maligne , 33,3% avaient récemment subi une chirurgie, 25% avaient un cathéter veineux central , 20,8% recevaient des immunosuppresseurs, 16,7% étaient traités par corticoïdes 25% étaient neutropéniques , 16,6% avaient une infection bactérienne concomitante, 12,5% étaient diabétiques et seulement 8,3% étaient hémodialysés.

C. Résultats mycologique

1 .Espèces en cause

Candida albicans est globalement responsable de la moitié des candidémies.

La plupart des études épidémiologiques soulignent l'émergence des espèces non *albicans* durant les deux dernières décennies [54- 56]. Il existe d'importantes variations d'un pays à l'autre et selon les populations étudiées.

Une récente étude internationale du programme SENTRY portant sur 2 085 isolats responsables de candidémies entre janvier 2008 et décembre 2009 et provenant de 79 centres (16 centres en Asie-Pacifique, 25 centres européens, 10 centres sud-américains et 28 centres nord-américains) montre que c'est en Asie-Pacifique que *C. albicans* est le plus répandu (56,9 %) et en Amérique du Nord qu'il est le moins fréquent (43,4 %). *C. glabrata* est le plus répandu en Amérique du Nord (23,5 %) et le moins fréquent en Amérique latine (5,2 %).

Candida parapsilosis représente 25,6 % des souches en Amérique latine, nettement plus qu'en Europe ou en Amérique du Nord (respectivement 13,7 et 17,1 %).

La proportion de *C. krusei* varie peu selon les continents (2,5 % en Europe, 1,6 % en Amérique du Nord et 1,4 en Amérique du Sud). [57]

La distribution des principales espèces responsables des candidémies varie non seulement selon la géographie mais aussi selon la population étudiée, en particulier la pathologie sous-jacente (hémopathie, neutropénie, greffe de cellules souches), la présence de cathéter et l'âge. [58 56 59]

Selon une étude menée entre l'Italie et l'Espagne, *C. albicans* était la principale cause d'infection (58,4%), suivie par *C. parapsilosis* (19,5%), *C. tropicalis* (9,3%) et *C. glabrata* (8,3%). [43]

Une autre étude sur les candidémies du réseau brésilien rapporte que *C. albicans* était en première position avec 40,9% des cas, suivie de *C. tropicalis* (20,9%) et de *C. parapsilosis* (20,5%), *C. glabrata* ne représentait que 4,9% des Cas. [44]

Une étude portant sur 2139 isolats cliniques de Colombie, Equateur et Venezuela, la proportion d'isolats de *C. albican* Était plus élevée (62%), mais *C. parapsilosis* (11%) et *C. tropicalis* (8,5%) étaient de nouveau les espèces non *albicans* les plus fréquentes, et *C. glabrata* ne représentait que 3,5% des isolats. [60]

Dans l'étude de Nolla-Salas [61], *Candida albicans* représente 60%, *Candida parapsilosis* 17 %, *Candida tropicalis* 8 % et *Candida glabrata* 2 %. L'étude de Rex et al. [62], trouve également 59 % de *Candida albicans*.

Dans une étude réalisée en 1995 par Richet et al. [63], *Candida albicans* est classé en premier lieu des espèces retrouvées dans les candidémies.

En revanche *Candida glabrata* est en troisième derrière *Candida parapsilosis* et *Candida tropicalis* est la quatrième espèce isolée. De vastes programmes internationaux de surveillance des candidoses invasives ainsi que d'autres études européennes retrouvent *Candida glabrata* en deuxième position, derrière *Candida albicans* [3, 64, 65, 66,67]

En France une étude publiée en 2002 montre que *Candida parapsilosis* vient en deuxième position après *Candida albicans* et *Candida glabrata* était la troisième. [63]

Toutefois, l'incidence croissante d'isolats de *Candida* non *albicans* est de plus en plus décrite. Cet accroissement a notamment été attribué à l'usage extensif du fluconazole en prophylaxie chez les patients neutropéniques et aux techniques de soins de plus en plus invasives [4] Il atteint 43 à 60 % des cas. [53]

Dans notre étude, on note une prédominance des espèces non *albicans* isolées, avec un pourcentage de 80%, *Candida albicans* occupe seulement 20% des espèces responsables de fongémie, un pourcentage faible par rapport aux séries décrites ci-dessus..

Candida tropicalis représente 27%, *C. glabrata* 23%, tandis que *Candida parapsilosis* représente 10% .

La répartition des différentes espèces de *Candida* dans notre série n'est pas similaire à celle retrouvée dans la plupart des études épidémiologiques avec toutefois une fréquence plus faible de *Candida albicans* (20% dans notre étude), que dans la littérature : 56 % dans l'étude menée par l'ECMM (European Confederation of Medical Mycology), 66 % dans l'étude FUNGINOS, 60 % en France dans l'étude internationale de Pfaller [52], 56,9 % en Asie-Pacifique et 43,4% en Amérique du Nord dans l'étude internationale du programme SENTRY (8), 58,4% entre l'Italie et l'Espagne (2), 36% dans l'étude réalisée à Rabat à l'hôpital IBN SINA(10) et 43% dans l'étude réalisée à l'hôpital Ibn rochd de casa en 1996. [50]

Au contraire, selon une étude faite en Tunisie portant sur les infections superficielles et profondes à levures diagnostiquées entre 1993 et 2006, *Candida albicans* représente 29,6 % des isolats au moment de candidémie .[53]

A propos de *Candida tropicalis*, des études asiatiques [68, 69,70-72] montrent la prédominance des espèces de *Candida* non *albicans* isolées dans le sang. Cependant, cette tendance contraste avec les études des pays européens et mexicains [73-75] qui signalent que *C. albicans* demeure la principale espèce responsable de candidémie. la répartition des espèces de *Candida* varie selon les régions géographiques [76,77]. Il convient également de noter que *C. tropicalis* était l'isolat le prédominant (596 isolats) dans le sang de cette étude. Ce résultat est différent de celui des études épidémiologiques, études menées en Chine et en Inde [72, 78], des études rétrospectives et prospectives récentes notent l'émergence de *C. dubliniensis* dans les infections de la circulation sanguine. [79,80]

Une enquête épidémiologique de 18 mois sur les candidémies à l'hôpital de Singapour a identifié 52 patients ayant une candidémie: 36% des candidémies étaient causés par *C. tropicalis*, 29% étaient dus à *C. albicans*, 10% à *C. parapsilosis* et 21% concernent *C. glabrata*.

La prédominance de *C. tropicalis* BSI dans cette étude a été une surprise et contraste avec les résultats des principales enquêtes de surveillance en Occident qui montrent une prédominance de *C. albicans*. [81 ,82]

Nous pensons qu'il peut y avoir 2 explications plausibles pour expliquer la prédominance inhabituelle de *C. tropicalis* dans BSI; I) une éventuelle variation géographique épidémiologie du *Candida*; et (II) présence d'un clone de *C. tropicalis* responsable d'une infection nosocomiale voir une épidémie dans notre établissement.

Dans une étude sur les isolats de *Candida* à l'hôpital général de Singapour, Oon et al. A Observé que *C. tropicalis* était la cause prédominante de *Candida* BSI dans leur établissement [83]. En outre, un suivi des résultats des laboratoires de

microbiologie de Singapour a confirmé une prédominance de *C. tropicalis* dans les hôpitaux locaux [Singapour Candidemia Groupe de travail; Inédit]. Une revue de la littérature montre des tendances similaires en Thaïlande et en Inde [84,85], un changement possible vers *C. tropicalis* en tant que Cause de BSI dans les tropiques.

Cependant, sa fréquence reste stable autour de 9 % des agents de candidémie, que ce soit dans l'étude FUNGINOS [52], ou dans celle de Pfaller et al.[35] ou en Colombie, Equateur et Venezuela à 8.5% .[86]

Par contre, on trouve une fréquence proche de notre étude à 20,9% au Brésil dans une étude réalisée en Amérique latine 20% [86]

Cette espèce a été isolée dans notre étude dans 27% des cas, 16% des cas dans l'étude de rabat, alors qu'elle était de 36.7 % en Tunisie [53] et de 57.2% dans l'étude de l'hôpital Ibn Rochd. [50]

Pour *Candida glabrata* qui occupe la deuxième place dans notre étude à 23%, une fréquence similaire à l'étude Pfaller et al. 16 à 24 % [35] et qui reste supérieure par rapport à certaines données de la littérature :

11% dans l'étude américaine en Colombie, Equateur et Venezuela [86],

15 % dans l'étude FUNGINOS [52], 17,6 % dans l'étude Tunisienne [53]

Par contre dans l'étude réalisée à Rabat, elle ne représente que 4%. [5]

Aux Etats-Unis, elle représente la seule espèce en augmentation continue durant les dix dernières années et elle est responsable de 20 à 24 % des candidémies. En revanche, elle est moins fréquente dans la plupart des autres pays et les récentes études en Europe, à Taïwan, en Amérique latine et au Canada indiquent que *Candida glabrata* n'a pas augmenté malgré une augmentation de l'utilisation de fluconazole dans ces pays. [53]

Concernant *Candida parapsilosis*, sa fréquence d'isolement est très variable d'un pays à l'autre, allant jusqu'à 33 % des isolats de candidémies en

Pologne (pays d'Europe présentant la fréquence d'isolement la plus élevée), 49% en Malaisie. [52]

Elle a augmenté significativement ces dernières années, ce qui a été noté aussi en Amérique latine où il occupe le deuxième rang (25 %).

Dans notre série la fréquence d'isolement est beaucoup moins importante, elle atteint les 10% et qui rejoint la fréquence retrouvée en Tunisie avec 11.5%. [53]

Cependant en France, elle représenterait 4 % des isolats de candidémies, soit un des taux les plus bas d'Europe [52]

Globalement, la discordance de répartition des espèces de *Candida* trouvée dans notre série avec les données figurant dans la littérature, seraient probablement due à la différence des facteurs de risque et des pathologies sous-jacentes, de populations de patients étudiés ainsi qu'aux variations géographiques. (Tableau 5)

Tableau 5 : Comparaison des différentes espèces de *Candida* responsables de Candidémies selon les études

Espèces <i>Candida</i> en cause	Etude de FUNGINOS [52] Suisse (1991–2000)	Etude de Tunisie [53] Sfax 1993–2006	Rabat 1997–2009 [5]	l'Italie et l'Espagne [43]	Brésil [86]	<u>Notre étude</u>
<i>C.albicans</i>	<u>66</u>	<u>17.6%</u>	<u>36</u>	<u>58.4</u>	<u>40.9</u>	<u>20</u>
<i>C.tropicalis</i>	<u>9</u>	<u>36.7</u>	<u>16</u>	<u>9.3</u>	<u>20.9</u>	<u>27</u>
<i>C.glabrata</i>	<u>15</u>		<u>4</u>	<u>8.3</u>	<u>4.9</u>	<u>23</u>
<i>C.parapsilosis</i>		<u>11.5</u>	<u>36</u>	<u>19.5</u>	<u>20.5</u>	<u>10</u>

2. Autres prélèvements positifs

Urine

La recherche des espèces de *Candida* dans d'autres sites, s'effectue fréquemment dans les urines qui constituent usuellement un site stérile.

Dans notre étude, l'isolement de *Candida* des urines, a été observé chez 3 patients.

Cathéter

Selon la littérature, en cas d'infection secondaire du cathéter vasculaire suite à une candidémie à *C. albicans*, *C. tropicalis* ou *C. glabrata*, le tube digestif, réservoir naturel du champignon, représente la principale source des candidémies [37, 52, 87,88]. Le passage des levures dans la circulation systémique se fait à travers la circulation portale et le foie. L'infection du cathéter vasculaire survient alors secondairement à une candidémie. Le cathéter vasculaire infecté constitue par la suite un réservoir qui entretient l'infection. Cela est observé dans notre cas d'étude, qui après la culture du cathéter, on a isolé *Candida tropicalis* chez un patient.

3. Associations fongiques

Dans la présente étude, aucune association fongique n'a été démontrée.

D. Corrélation entre espèces de *Candida* et le terrain

Si *C. albicans* reste l'espèce prédominante responsable de candidémie dans l'ensemble des études épidémiologiques, quelle que soit la géographie, nous nous intéressons aux spécificités des principales autres espèces.

La distribution des principales espèces responsables de candidémies varie selon la géographie, selon la population étudiée, en particulier la pathologie sous-jacente (hémopathie, neutropénie, greffe de cellules souches), la présence de cathéter et l'âge. [56, 58,59]

En réanimation, *C. albicans* est l'espèce prédominante [60]. Dans une étude internationale récente regroupant 79 centres (SENTRY), la distribution des espèces provenant de patients de réanimation est comparée à celle des patients

des autres services. L'ensemble des 5 principales espèces (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* et *Candida*

krusei) représentent environ 96 % des isolats dans les deux groupes et il n'y a pas de différence significative de la répartition de ces 5 espèces entre ces deux groupes. [89]

L'incidence des infections à *C. glabrata* est plus élevée chez les adultes, surtout chez ceux âgés de plus de 80 ans. [59]

A l'inverse, *C. parapsilosis* est plus fréquent chez les nouveau-nés et chez les enfants [59], il est également plus fréquent chez les transplantés, cette espèce saprophyte, fréquemment isolée de la peau saine, présente une capacité à développer un biofilm et à coloniser les cathéters.

Chez les patients d'hémo-oncologie, les espèces autres qu'*albicans* sont plus fréquemment isolées (65 %).

Dans l'étude européenne de l'ECMM, les deux espèces de *Candida*, pour lesquelles la proportion entre les patients d'hémo-oncologie et l'ensemble des patients des autres services était significativement différente, étaient *C. albicans* et *C. tropicalis* [90]

On note que la candidémie due à *C. tropicalis* a été associée à un cancer, en particulier chez les patients atteints de leucémie ou de neutropénie [91,92] Le diabète était la deuxième maladie sous-jacente la plus fréquente [86]

Candida krusei est une espèce qui présente une résistance naturelle au fluconazole. Cette espèce est généralement isolée dans moins ou près de 5 % des candidémies

[93]. Les hémopathies, la neutropénie et la notion de traitement antérieur par triazolés principaux sont les facteurs associés aux candidémies à *C.krusei*. [58 94,95]

De nombreuses espèces émergentes peuvent être responsables de candidémies.

Elles ont la particularité d'être fréquemment isolées en onco-hématologie et d'être moins sensibles aux azolés. Les principales sont *C.lusitaniae* , *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. inconspicua*, et d'autres espèces (*C. norvegensis*, *C. rugosa*, *C. palmioleophila*,...sont exceptionnellement isolées. Il est indispensable de déterminer les CMI de ces levures émergentes qui peuvent poser des problèmes thérapeutiques. [96]

L'émergence des espèces autres qu'*albicans* peut relever de plusieurs mécanismes.

Si l'amélioration des techniques d'identification (utilisation de milieux chromogènes, techniques moléculaires) peut être avancée, la cause principale est liée au changement des pratiques médicales (gestion des cathéters, prescription des antifongiques) mis en place dans l'objectif d'améliorer le pronostic des candidoses invasives. L'utilisation d'antifongiques en prophylaxie tel que le fluconazole est fréquemment présentée comme un facteur responsable de l'émergence d'espèces moins sensibles [52,75], Dans les services d'hématologie ou de réanimation, la mise en place de traitements précoces devant une infection possible ou probable, le développement de la prophylaxie, peuvent expliquer les modifications des proportions des espèces isolées. [52]

Dans notre série on peut faire quelques corrélations entre le terrain et l'espèce mais en général on se retrouve avec des espèces de *Candida* différentes chez des terrains non particuliers.

Les patients hospitalisés en Hémato-oncologie sont infectés essentiellement par du *C. tropicalis* mais aussi par *C. albicans* , et *C. glabrata* .

On retrouve du *C. albicans* ,*C. parapsilosis* , *C. glabrata* chez les nouveaux nés.

Les patients ayant porté un cathéter veineux central ont présenté des candidémies à *C. tropicalis* *C. albicans*, *C. parapsilosis* et *C. glabrata*.

E. Pronostic des candidémies

L'évolution des infections invasives à *Candida* est souvent péjorative. La mortalité attribuable est très variable et est

très difficile à évaluer en pratique. En général, c'est la mortalité globale à J30 qui est indiquée dans la plupart des études . Dans l'étude SCOPE qui porte sur un très grand nombre de septicémies bactériennes et fongiques, c'est au cours des candidémies que la mortalité globale est la plus élevée (39,2 %), allant jusqu'à 47,1 % en unité de soins intensifs. [53]

En Europe, la mortalité au cours des candidémies est entre 28 à 59 % (67).La mortalité varie selon plusieurs facteurs : la maladie sous-jacente, la localisation géographique, l'espèce responsable et la prise en charge thérapeutique. Elle est beaucoup plus élevée en service de réanimation (47 % en réanimation vs 24 % pour les autres services (p = 0,0001) [93]

Dans l'étude française AmarCand, la mortalité en réanimation était de 46 % [97], pouvant atteindre les 80 %. Dans ce cas on recherche, un traitement inadapté ou retardé. Selon l'étude menée dans l'Ouest de la France, la mortalité globale, de 49 %, était significativement plus élevée en cas de choc septique, d'âge avancé et d'absence de retrait du cathéter [4]. Comme cela a été dit plus haut, la mortalité globale n'est pas la même selon l'espèce isolée. Dans l'étude SCOPE, la mortalité globale est la plus faible pour les septicémies à *C. parapsilosis* (27,9 %) et la plus élevée pour l'espèce *krusei* (59 %).Elle est respectivement de 36,6 % pour *C. albicans*, 43,1 % pour *C. tropicalis* et 50,1 % pour *C. glabrata*. [98]

Dans une étude italienne le taux de mortalité est de 55,5 % dans les septicémies à *C. krusei* [99]. Une étude espagnole retrouve également une mortalité plus élevée pour *C. krusei* (39 %), tandis qu'elle est plus faible pour l' *C. parapsilosis* (23%) ; pour *C glabrata*, elle est de 37 % (20). *Candida parapsilosis* est en général

responsable d'un taux de mortalité inférieur à celui observé avec les autres espèces (23 à 36,2 %) [58, 93,99].Le taux de mortalité pour les espèces rares, autres qu'*albicans*, *parapsilosis*, *glabrata*, *tropicalis* et *krusei* est souvent très élevé (57,1 %) car ces infections surviennent le plus souvent chez des patients immunodéprimés, en particulier en hémato-oncologie [99]

D'autres études ont pu corréler la mortalité à des scores de gravité, notamment au score APACHE II, mais ces données n'ont pu être recueillies dans notre étude. [4]

Dans notre série, on a eu un seul cas de décès par choc septique chez un enfant de onze ans ayant un lymphome de Burkitt, neutropénique au moment de la candidémie par *C. albicans*.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION

En pathologie humaine, les levures du genre *Candida* sont les agents étiologiques les plus fréquents d'infections fongiques invasives.

Une épidémiologie mondiale exacte des infections du système sanguin à *Candida* serait très utile dans la compréhension de ce pathogène nosocomial.

En effet les modifications récentes de l'épidémiologie sont multifactorielles, par conséquent une émergence des espèces non *albicans* sont survenues chez des terrains non spécifiques avec des différences de répartitions importantes pouvant exister entre différentes régions et qui seraient responsables d'une lourde morbidité.

Dans notre étude comme à Singapour et d'autres pays d'Asie du Sud-est, *C. tropicalis* semble être la principale cause des candidémies. Notre étude épidémiologique suggère que ceci peut être dû en partie à une souche clonale circulante.

Le contrôle de ce pathogène exigera probablement le contrôle strict des infections pour prévenir les effets potentiellement indésirables chez les patients vulnérables.

Il est important que chaque centre connaisse son profil épidémiologique local par un suivi prospectif des cas de candidémie.

Les études épidémiologiques doivent être menées dans le cadre de programmes comportant une surveillance des profils de sensibilité afin de guider au mieux la prise en charge de patients

RESUME

RESUME

Titre : Les candidémies : Etude mycologique des cas du CHU Hasan II de Fès (2015-2016)

Mots clés : Candidémie- *Candida albicans*– *Candida non albicans*

Auteur: Mlle FIGUIGUI SARA

Introduction : Les infections fongiques systémiques sont une cause majeure de morbidité et de mortalité, notamment chez les patients immunodéprimés. Les candidoses systémiques représentent un problème de plus en plus fréquent chez les patients hospitalisés en réanimation en raison d'association de plusieurs facteurs de risques. *Candida sp* étant le quatrième agent infectieux responsable des infections nosocomiales.

Candida albicans est l'espèce la plus fréquemment rencontrée mais actuellement on note une modification de la répartition des différentes espèces de *Candida*, avec l'émergence des espèces *non albicans*, notamment *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* et *Candida tropicalis*.

Le but de ce travail est d'évaluer l'incidence des candidémies dans les différents services du CHU, de faire l'analyse descriptive de la distribution d'espèces et d'établir un compte rendu sur l'ensemble des facteurs de risques.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective qui concerne les patients hospitalisés dans les différents services du CHU Hasan II de Fès ayant présenté des signes en faveur d'une septicémie et adressés au Laboratoire central du même hôpital, au cours de la période allant de Octobre 2015 à décembre 2016.

Le diagnostic de candidémie est retenu pour tous les patients présentant au moins une hémoculture positive à *Candida sp.*

Pour chaque patient, un recueil des données épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques a été réalisé.

Résultats : Durant la période d'étude 5880 hémocultures ont été reçues au laboratoire central, 63,33 % des patients étaient hospitalisés en réanimation,

le sexe féminin (58.3 %) était plus touché que le sexe masculin (41.7 %).

La fréquence des candidémies est estimée à 3.35%. Elles étaient principalement causées par *Candida tropicalis* 26.66% et *Candida glabrata* avec un taux de 23.33 %,suivi du *Candida albicans* avec 20%, *Candida parapsilosis* avec 13.3%, *Candida dubliensis* 10%, *Candida krusei* 6.66% et *Candida lusitaniae* 3.33%.

Discusssion : Les infections systémiques à *Candida* en réanimation restent un problème majeur de santé publique.

L'incidence des candidémies dans notre étude concorde aux résultats retrouvés dans la littérature.

Conclusion : Ce travail souligne la nécessité de faire un plan d'action pour limiter les facteurs de risques afin de réduire le taux d'incidence des candidémie.

La coordination entre le clinicien et le biologiste permettra une meilleure prise en charge .

ABSTRACT

Title: The candidemias: mycological study of case at at the University Hospital of Fez (CHU Hassan II)(2015-2016)

Keywords: candidemia- *Candida albicans*- *Candida no albicans*-

The writer: Figuigui Sara

Introduction: Systemic fungal infections are a major cause of morbidity and mortality, especially in immunocompromised patients. Systemic candidiasis is an increasing problem for patients in the intensive care because of the association of several risk factors. *Candida* sp is the fourth infectious agent responsible for nosocomial infections.

Candida albicans is the species most commonly encountered but currently there is a change in the distribution of the different species of *Candida*, with the emergence of *non-albicans* species, notably *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*.

The purpose of this work is to evaluate the incidence of candidemia in the different departments of the CHU, to make a descriptive analysis of the distribution of species and to report on all the risk factors.

Material and methods: This is a retrospective study of patients hospitalized in the various departments of the University Hospital of Fez (CHU Hassan II) who had signs of septicemia and referred to the central laboratory of the same hospital during The period from October 2015 to December 2016. The diagnosis of candidemia is retained for all patients presenting at least one positive blood culture with *Candida* sp.

For each patient, a collection of epidemiological, clinical, biological and therapeutic data was produced.

Results: During the study period 5880 blood cultures were received in the central laboratory, 63.33% of patients were hospitalized in intensive care, females (58.3%) are more affected than males (41.7%).

The frequency of candidemia is estimated at 3.35%. They were mainly caused by *Candida tropicalis* 26.66% and *Candida glabrata* with a rate of 23.33%, followed by *Candida albicans* with 20%, *Candida parapsilosis* with 13.3%, *Candida dubliensis* 10%, *Candida krusei* 6.66% and *Candida lusitaniae* 3.33%.

Discussion: Systemic *Candida* infections in intensive care remain a major public health problem.

The incidence of candidemia in our study is consistent with the findings found in the literature.

Conclusion: This work highlights the need to develop an action plan to limit risk factors, to reduce the incidence of candidemia.

Coordination between the clinician and the biologist will allow for better management.

BIBLIOGRAPHIE

[1] Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, Pfaller MA, Jones RN, Wenzel RP. Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: A three-year analysis. Clin Infect Dis 1999;29:239–44.

[2] Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: Epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. Clin Infect Dis 2003;37:634–43.

[3] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: A persistent public health problem. Clin Microbiol Rev 2007;20:133–63.

[4] Talarmin J. P., Bouteille D., Tattevin P. et al.
Épidémiologie des candidémies : étude observationnelle prospective d'un an dans l'Ouest de la France. Médecine et Maladies Infectieuses ; Volume 39 ; Issue 12 ; December 2009 ; Pages :877-885.

[5] ElGhadi A et al. Les candidémies : Etude mycologique des cas de l'HOPITAL IBN SINA DE RABAT (1997-2009) ; THESE N° 62 ; 2010.

[6] Develoux M., Bretagne S. Candidoses et levures diverses. EMC - Maladies Infectieuses -, September 2005, Volume 2, Pages 119-139.

[7] Institut Européen de diététique et micronutrition.
Les candidoses. Disponible sur <http://www.idem.asso.fr/IMG/pdf-IS-2-pdf>.
Consulté le 9/10/2009

[8] Carle S. Les antifongiques dans le traitement des infections invasives.
Pharmactuel Vol. 36 No 1 Janvier-Février 2003

[9] Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL *et al.* Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol* 2010; 48: 1366-77.

[10] Warnock DW. Trends in the epidemiology of invasive fungal infections. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 2007; 48: 1-12.

[11] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol* 2010; 36: 1-53.

[12] Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D *et al.* The changing epidemiology of invasive candidiasis: *Candida glabrata* and *Candida krusei* as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 2008; 112: 2493-9.

[13] Koenig H. Guide de mycologie médicale ; Edition Ellipses/marketing S.A :1998.

[14] Valiton Krusi A. Mycose vulvo-vaginale. Département de gynécologie et d'obstétrique, Hôpitaux Universitaires de Genève.

[15] Kurtzman, C.P. and J.W. Fell. A Taxonomic Study. The Yeasts (ed) 2000; Elsevier; Amsterdam, The Netherlands.

[16] Pelletier R., Qlarie I., Lagace R. *et al.* Emergence of disseminated candidiasis caused by *Candida krusei* during treatment with caspofungine: Case report and review of literature. *MEDICAL Mycology*; Volume 43; Page: 559-564.

- [17] Kibbler C. Evolution de l'épidémiologie des candidoses et aspergilloses invasives Changes in invasive aspergillosis and candidiasis epidemiology. *Medecine et maladies infectieuses* 37 (2007) 2-4.
- [18] Gloor A. Antifongigramme Evaluation de la carte AST-YSO1 sur l'automate Vitek2®. Année 2008-2009.
- [19] Anane S, Khalfallah F. Diagnostic biologique des candidoses systémiques : difficultés et perspectives. *Pathologie Biologie* 55 (2007) 262-272
- [20] Chabasse D., Marc Piheta., Jean-Philippe Boucharaa. Emergence de nouveaux champignons pathogènes en médecine : revue générale. *Revue francophone des laboratoires* - novembre 2009 - n°416
- [21] Martin GS, Mannino DM, Eaton S *et al.* The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-54.
- [22] Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29:978-80.
- [23] Fournier P. Impact de la consommation d'antifongiques sur *Candida* sp. Etude dans un service de réanimation médicale de 2004 à 2009 au CHU de Grenoble. MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE BIOLOGIE MEDICALE. GRENOBLE. LA FACULTE DE PHARMACIE, 2011.
- [24] YUNG-Liang Yang. Virulence factors of candida species. *J. Microbiol Immunol Infect.* 2003; 36; 223 -228.
- [25] Millon A L, Piarroux R, Monod M *et al.* Physiopathologie de la candidose oropharyngée au cours de l'infection par le VIH. *Médecine et maladies infectieuses* 32 (2002) 696-703.

- [26] Pittet D. Candidémie et candidose généralisée. EMC. Anesthésie-Réanimation, 2000, 13 p.
- [27] Milpied N. Diagnostic des infections fongiques en oncohématologie: In réanimation en oncohématologie ; Edited by François Blot; Giorgio Conti .Paris; Elsevier 2004 p332.
- [28] Lortholary O, Dupont B. Apport des antifongiques azolés dans la prophylaxie des infections fongiques chez les patients neutropéniques et les greffes de moelle. Annales de médecine interne ; 1997 ; Volume 148 ; Numéro 3 ; Page : 258-267.
- [29] Pihet M, Marot A. Diagnostic biologique des candidoses. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - MARS 2013 - N°450.
- [30] Fuller DD, Davis TE, Jr., Denys GA, et al. Evaluation of BACTEC MYCO/F Lytic medium for recovery of mycobacteria, fungi, and bacteria from blood. J Clin Microbiol 2001;39(8):2933-6.
- [31] Quindos G, San Millan R, Robert R, et al. Evaluation of bichro-latex albicans, a new method for rapid identification of *Candida albicans*. J Clin Microbiol 1997; 35(5):1263-5.
- [32] Marot-Leblond A, Beucher B, David S, et al. Development and evaluation of a rapid latex agglutination test using a monoclonal antibody to identify *Candida dubliniensis* colonies. J Clin Microbiol 2006;44(1):138-42.
- [33] Freydière AM, Robert R, Ploton C, et al. Rapid identification of *Candida glabrata* with a new commercial test, GLABRATA RTT. J Clin Microbiol 2003;41(8):3861-3.
- [34] MALGOIRE Y, BERTOUT S, BASTID J M et al. Les techniques de typage moléculaire des champignons pathogènes. J Mycol Med 2004 ; 14 : 12-27
- [35] Faure. S. Antifongiques systémiques. Actualités pharmaceutiques n° 483 Mars 2009.

[36] Hulin A, Deguillaume AM, Bretagne S et al. Bon usage des antifongiques dans le traitement des candidoses et aspergilloses invasives- Journal de Pharmacie Clinique. Volume 24, Numéro 3, 125-38, juillet-août septembre 2005.

[37] Gellen-Dautremer J, F. Lanternier, E. Dannaoui et al.
Associations antifongiques dans les infections fongiques invasives. La Revue de médecine interne (2009) .

[38] Herbina G, Goubina P, Duhamelb C et al. Etude rétrospective de la prise en charge des candidémies en 2004 dans un centre hospitalier universitaire français. Pathologie Biologie 54 (2006) 531-536.

[39] Leroy O, Alfandari S. Les nouveaux traitements antifongiques en reanimation. Le praticien en anesthésieréanimation, 2005, 9, 3.

[40] LELARGE P, MARIOT J.
Candidoses systémiques. Ann Fr Anesth Reanim, 11 558-575, 1992.

[41] Winston DJ, Pakrasi A, Busuttill RW. Prophylactic fluconazole in liver transplant recipients. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131:729-37.

[42] Shorr AF, Chung K, Jackson WL et al. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33: 1928-35; quiz 36.

[43] Bassetti M, Merelli M, Righi E et al. Epidemiology, Species Distribution, Antifungal Susceptibility, and Outcome of Candidemia across Five Sites in Italy and Spain. *Journal of Clinical Microbiology* 2013; 51 (12): 4167– 4172.

[44] Colombo AL, Nucci M, Park BJ, et al. Epidemiology of candidemia in Brazil: a nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *J Clin Microbiol* 2006; 44:2816–2823.

[45]Chai et al. Predominance of *Candida tropicalis* bloodstream infections in a Singapore teaching hospital. *Medical Mycology*, 45, 435-439,2007.

[46]Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep*. 2000 Octobre; Volume 49; Page : 1–125.

[47] Kami M., Machida U., Okuzumi K et al. Effect of fluconazole prophylaxis on fungal blood cultures: an autopsybased study involving 720 patients with haematological malignancy. *Journal of Haematology*; 2002; Volume 117; Page :40–6.

[48] Dominique Toubas.Epidémiologie des candidoses invasives. *Revue francophone des laboratoires* ;N°450 ;2013.

[49] Pittet D., Ruef C.Infections nosocomiales et hygiène hospitalière : aspects actuels. Volume5 ; Numéro 2 ; Bulletin de juin 1998.

[50] Ed-Elimi A.Incidence des candidoses systémiques en milieu de réanimation.Thèse en médecine ; Université de médecine de Casablanca ; N° d'ordre 28; Année 1996.

[51] Leroy J.P., Mira O., Montravers. P et al.Candidoses invasives en réanimation : analyse des traitements antifongiques au cours de l'enquête française AmarCand.*Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* ; Volume 27 ; 2008 ; Page : 999–1007.

[52] Éloya O., Blancb V., Pinac P et al.Épidémiologie des fongémies dans les hôpitaux français non universitaires en 2004:enquête multicentrique ColBVH.*Pathologie Biologie* ; Volume 54 ; Issues 8-9 ; October-November 2006 ; Pages : 523-530.

[53] Makni F, Sellami A, Trabelsi H. Évolution de la flore des levures isolées au CHU de Sfax, Tunisie. *Journal de Mycologie Médicale* ; 2010 ; Volume 20 ,Page : 42-47.

[54] Horn R., Wong B., Kiehn TE et al. Fungemia in a cancer hospital: changing frequency, earlier onset, and results of therapy. *Revue Infections Diseases*; 1985; Volume 7; Page :646-55.

[55] Pittet D., Harbarth S. The intensive care unit. In: Bennett J.V., Brachman P.S. *Hospital Infections*. 4th ed; Boston; MA: Little; Brown and Company; 1998; Page: 381-402.

[56] Arendrup MC, Sulim S, Holm A, et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol* 2011;49:3300-8.

[57] Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, et al. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY. Antimicrobial surveillance program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011;49:396-9.

[58] Ortega M, Marco F, Soriano A, et al. *Candida* species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. *J Hosp Infect* 2011;77:157-61.

[59] Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, et al. Variation in *Candida* spp. distribution and antifungal resistance rates among bloodstream infection isolates by patient age: report from the SENTRY Antimicrobial surveillance program (2008-2009). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;68:278-83.

[60] De Bedout C, Ayabaca J, Vega R, et al. Evaluación de la susceptibilidad de especies de *Candida* al fluconazol por el método de difusión de disco. *Biomedica* 2003; 23:31-37.

[61] Nolla-Salas J., Sitges-Serra A., Leon-Gil C et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients: analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU.

Intensive Care Medical; 1997 ; Volume 23 Page : 23-30.

[62] Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia.

Journal Medical; 1994 ; Volume 331; Page : 1325-30.

[63] Richet H., Roux P., Des Champs C et al. Candidemia in French hospitals: Incidence rates and characteristics. Clinical Microbiology Infections; 2002; Volume 8; Page:405–12.

[64] Pfaller MA., Diekema DJ., Gibbs DL et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance study, 1997 to 2005: An 8. 5-year analysis of susceptibilities of *Candida* species and other yeast species to fluconazole and voriconazole determined by CLSI standardized disk diffusion testing. Journal Clinical of Microbiology ; 2007; Volume 45 ; Page:1735–45.

[65] Eloy O., Blanc V., Pina P et al. Epidemiology of candidemia: Results of a one month French hospitals-based surveillance study in 2004.

Pathology Biology; Paris; 2006; Volume 54; Page: 523–30.

[66] Swinne D., Watelle M., Suetens C. A one-year survey of candidemia in Belgium in 2002. Epidemiology Infection; 2004; Volume 132 Page:1175–80.

[67] Martin D., Persat F., Piens MA et al. *Candida* species distribution in bloodstream cultures in Lyon, France, 1998–2001. European Journal Clinical of Microbiology Infections Diseases; 2005; Volume 24; Page:329-33.

[68] Yang CW, Barkham TM, Chan FY, Wang Y. Prevalence of *Candida* species, including *Candida dubliniensis*, in Singapore. J Clin Microbiol 2003; 41: 472–474.

[69]. Ng KP, Saw TL, Na SL, Soo-Hoo TS. Systemic Candida infection in University hospital 1997-1999: the distribution of Candida biotypes and antifungal susceptibility patterns.

Mycopathologia 2001; 149: 141–146.

[70] Takakura S, Fujihara N, Saito T, Kudo T, Iinuma Y, Ichiyama S. National surveillance of species distribution in blood isolates of Candida species in Japan and their susceptibility to six antifungal agents including voriconazole and micafungin. J Antimicrob Chemother 2004; 53: 283–289.

[71] Mokaddas EM, Al-Sweih NA, Khan ZU. Species distribution and antifungal susceptibility of Candida bloodstream isolates in Kuwait: a 10-year study. J Med Microbiol 2007; 56(Pt 2): 255–259.

[72]Chander J, Singla N, Sidhu SK, Gombar S. Epidemiology of Candida blood stream infections: experience of a tertiary care centre in North India. J Infect Dev Ctries 2013; 7: 670–675.

[73] Metwally L, Walker MJ, Coyle PV et al. Trends in candidemia and antifungal susceptibility in a university hospital in Northern Ireland 2001–2006. J Infect 2007; 55: 174–178.

[74] Arendrup MC, Fuursted K, Gahrn-Hansen B et al. Seminal surveillance of fungemia in Denmark: notably high rates of fungemia and numbers of isolates with reduced azole susceptibility. J Clin Microbiol 2005; 43: 4434–4440.

[75] Sendid B, Cotteau A, Francois N et al. Candidaemia and antifungal therapy in a French University Hospital: rough trends over a decade and possible links. BMC Infect Dis 2006; 6: 80.

[76]Chen S, Slavin M, Nguyen Q et al. Active surveillance for candidemia, Australia. *Emerg Infect Dis* 2006; 12: 1508–1516.

[77]Bedini A, Venturelli C, Mussini C et al. Epidemiology of candidaemia and antifungal susceptibility patterns in an Italian tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12: 75–80.

[78]Yang ZT, Wu L, Liu XY et al. Epidemiology, species distribution and outcome of nosocomial *Candida* spp. Bloodstream infection in Shanghai. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 241.

[79]Khan Z, Ahmad S, Joseph L, Chandy R. *Candida dubliniensis*;an appraisal of its clinical significance as a bloodstream pathogen. *PLoS ONE* 2012; 7: e32952.

[80]Bosco-Borgeat ME, Taverna CG, Cordoba S et al. Prevalence of *Candida dubliniensis* fungemia in Argentina: identification by a novel multiplex PCR and comparison of different phenotypic methods. *Mycopathologia* 2011; 172: 407–414.

[81]Pfaller MA, Jones RN, Doern GV, et al . Bloodstream infections due to *Candida* species: SENTRY antimicrobial surveillance programme in North America and Latin America, 1997_1998. *Antimicrob Agents Chemother* 2000 ; 44: 747_751.

[82]Marchetti, Bille J, Fluckier U, et al . Fungal infection network of Switzerland. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends 1991_2000. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 311_320.

[83] Oon LL, Yeo MG. Fluconazole susceptibility of *Candida* species in Singapore by disc diffusion test. *Ann Acad Med Singapore* 2003; 31: 497_501.

[84]Foongladda S, Sakulmaiwatana P, Petlum P, Vamprapar N. *Candida* species, genotype and antifungal susceptibility of *Candida* isolates from blood samples of patients at the largest tertiary care hospital in Thailand during 1999_2002. *J Med Assoc Thai* 2004 ; 87: 92_99.

[85] Matthews MS, Samuel P, Suresh M. Emergence of *Candida tropicalis* as the major cause of fungaemia in India. *Mycoses* 2001; 44: 278_280.

[86] Nucci M , Queiroz - Telles F, et al. Epidemiology of Opportunistic Fungal Infections in Latin America. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(5):561–570

[87] Chabasse D , Guiguen C, Coutet - Andonneau N. *Mycologie médicale*. Edition Masson, Paris ; 1999. Page : 324.

[88] BEAUCAIRE G, LEROY O, ALFANDARI S. *Stratégies thérapeutiques* 2003.

[89] Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, et al. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial surveillance program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:65-9.

[90] Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al. Epidemiology of candidaemia in Europe: results of 28-month European Confederation of Medical Mycology (ECMM) hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:317-22.

[91] Abi-Said D, Anaissie E, Uzun O, Raad I, Pinzcowski H, Vartivarian S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species. *Clin Infect Dis* 1997; 24:1122–1128.

[92] Viscoli C, Girmenia C, Marinus A, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999; 28:1071–1079.

7.16.28.47

[93] Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, et al. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). *J Clin Microbiol* 2011;49:325-34.

[94] Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2012;16:445-52.

[95] Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009;37:1612-8.

[96] Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, et al. *Candida krusei*, a multidrug-resistant opportunistic fungal pathogen: geographic and temporal trends from the ARTEMIS DISK Antifungal surveillance program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol* 2008;46:515-21.

[96] Pfaller MA, Diekema DJ, International fungal surveillance participant group. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 2004;10(Suppl1):11-23.

[97] Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009;37:1612-8.

[98] Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004;39:309-17.

[99] Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility and outcome of nosocomial candidemia in a tertiary care hospital in Italy. *PLoS One* 2011;6:e24198.