

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur
Et de la Recherche Scientifique
FACULTE DE MEDECINE
Université Mouloud Mammeri
TIZI OUZOU

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

جامعة مولود معمري

كلية الطب

تيزي وزو



ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵓⵎⵓⵔ ⵏ ⵎⴰⵎⵎⵉⵔⵉ ⵏ ⵜⴰⵣⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵖⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵣⴷⴰⵢⵜ ⵏ ⵜⴰⵖⴻⵔⴰⵏⵜ

Département de Pharmacie
N° D'ORDRE :

Mémoire de fin d'études

Présenté et soutenu publiquement
Le 26 JUIN 2018

En vue de l'obtention du diplôme de

DOCTEUR EN PHARMACIE

Thème :

**EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS FONGIQUES INVASIVES
AU CHU DE TIZI-OUZOU**

Réalisé par :

Mlle. SAIDI CYRIA

Mlle. SADOUDI MELISSA

Encadrées par :

Promotrice: Dr SAIDI FAZILET

Co-promotrice: Dr MAKHLOUFI AMEL

Membres du jury :

Pr. AZZAM	Pr en microbiologie, Faculté de Médecine UMMTO	Présidente
Dr. KITOUS	MAHU, Faculté de Médecine UMMTO	Examinatrice
Dr. MESSAD	AHU, Faculté de Médecine UMMTO	Examinatrice
Pr. CHIKHI	Pr en Pédiatrie, Faculté de Médecine UMMTO	Invitée d'honneur
Dr. ISSIAKHEM	AHU, Faculté de Médecine UMMTO	Invitée d'honneur

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2017/2018

Dédicaces

C'est avec un grand plaisir et une immense fierté et joie que je dédie ce modeste travail :

A ma très chère mère

Quoi que je fasse, je ne pourrais te rendre ce que tu as fait pour moi. Si je suis arrivée là c'est bien grâce à toi, qu'Allah te donne une longue vie et te protège pour moi. Merci pour ton soutien et ton amour. Merci pour tes plats parfois très diététiques (euh....caloriques). Maman je t'aime.

A mon très cher père

Signe de fierté et d'honneur. Que ce travail témoigne de mon respect, ma Profonde gratitude pour toutes ces années de sacrifice pour moi et de mon grand amour pour toi. Merci pour ta confiance. Papa je t'aime.

A ma sœur Maya

Je te souhaite toute la réussite et le bonheur que tu mérites. Bon courage pour ces années à venir et sache que je serai toujours là pour toi.

A toute ma famille

Qui m'entoure de toute son affection et sur laquelle je peux toujours compter.

A la mémoire de mes grands-parents qu'ils reposent en paix

A Sosso

Pour ta gentillesse, pour tous ces fabuleux moments partagés à rigoler, pour cette passion commune de vouloir profiter de la vie, pour les futures aventures que nous allons partager ensemble.

A Michou

Merci pour ces six années d'études pleines de joie et de bons souvenirs. Tu fais partie de ma famille.

A mes amis

Merci pour ces beaux moments passés ensemble.

A tous ceux que je n'ai pas cités et qui comptent pour moi, merci de m'avoir accompagné jusqu'ici et d'être là pour la suite.

CYRIA

Je dédie ce mémoire,

A mes parents

Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, son soutien, son amour, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils.

Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations.

Vous m'avez toujours soutenue et eu confiance en moi. Merci pour votre éducation, les valeurs nobles, vos encouragements, votre présence et votre amour depuis toujours, votre patience sans fin, puisse dieu tout puissant vous préserver du mal, vous comble de santé, de bonheur, vous procure longue vie, je vous aime mes chers parents.

A mes frères GHILES et MASSYL

Je vous souhaite toute la réussite et le bonheur que vous méritez. Bon courage à vous, que dieu vous bénisse et vous protège et sachez que je serai toujours là pour vous !

A Mamine

Merci pour ton soutien au quotidien, tes attentions. Tu me combles de bonheur.

A toute ma famille, en particulier à ma douce grand-mère Ouisa

Qui m'entoure de toute son affection et sur laquelle je peux toujours compter.

A mon binôme CYRIA

Avec qui j'ai passé 6 superbes années, nous avons été très soudées, j'espère que cette entente perdure.

A mes amis ...

Merci pour ces beaux moments passés ensemble.

A toutes les personnes présentes en ce jour si particulier,

Merci d'être venu.

MELISSA

Remercîments

*Nous tenons tout d'abord à remercier **DIEU** le tout puissant qui nous à donné le courage, et la patience pour accomplir ce modeste travail*

Dr SAIDI

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier et encadrer ce travail. Un grand merci, à vous qui n'a pas cessé de nous encourager pour réaliser ce travail du début jusqu'à sa fin. Nous avons pris un immense plaisir à réaliser ce travail à vos côtés.

Nos remerciement les plus sincères pour la qualité de votre encadrement exceptionnel, pour votre aide, votre patience, disponibilité durant la préparation de ce mémoire. Nos sincères reconnaissances, considération, et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines, nous garderons un excellent souvenir de votre extrême gentillesse.

Dr MAKHLOUFI

Nous vous remercions pour votre disponibilité, votre aide, votre écoute pendant la réalisation de ce mémoire .Nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes. Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre respectueuse considération et notre profonde gratitude.

Pr AZZAM

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider le jury de ce mémoire, et d'avoir accepté d'évaluer ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements et notre profond respect.

Pr CHIKH

Votre présence au sein de notre jury constitue pour nous un grand honneur. Veuillez trouver dans ce modeste travail, l'expression de notre vive reconnaissance et notre profonde estime.

Dr KITOUS

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous vous remercions également pour votre aide dans la réalisation de ce travail .Nous tenons à vous exprimer notre profonde gratitude.

Dr MESSAD

Nous vous remercions d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de juger ce mémoire. Votre regard sur ce travail nous honore, notre gratitude et tout notre respect.

Dr ISSIAKHEM

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre travail. Trouvez ici l'expression de nos sentiments les plus respectueux et de toute notre considération.

Nous tenons à exprimer notre gratitude pour tout le personnel du service de Réanimation Médicale, d'Hématologie et d'Hémo-Pédiatrie du CHU de Tizi-Ouzou.

Sommaire

Liste des abréviations	
La liste des figures	
La liste des tableaux	
La liste des graphes	
La liste des organigrammes	
Introduction et problématique.....	1
Objectifs.....	3
PARTIE THEORIQUE	
CHAPITRE I : GÉNÉRALITES SUR LES MYCOSES	
1. Définition	4
2. Classification.....	4
2.1. Mycoses superficielles	4
2.2. Mycoses sous cutanées	5
2.3. Mycoses profondes	5
CHAPITRE II : PRINCIPALES MYCOSE PROFONDES	
CANDIDOSE	
1. Généralités.....	7
2. Taxonomie, morphologie.....	7
3. Principales espèces retrouvées en pathologies humaines.....	9
4. Facteurs de risque	10
5. Physiopathologie	12
6. Aspect clinique	12
7. Moyens diagnostiques.....	13
7.1. Examens mycologiques.....	13
7.2. Examens sérologiques.....	16
7.3. Autres examens	17
7.3.1. Imagerie.....	17
7.3.2. Histologie.....	17
7.3.3. Biologie moléculaire	18
ASPERGILLOSE	
1. Généralités.....	19

2. Taxonomie.....	19
3. Morphologie.....	20
4. Principales espèces retrouvées en pathologies humaines.....	21
5. Physiopathologie.....	21
6. pouvoir pathogène et facteurs favorisants	23
7. Aspect clinique	24
8. Moyens diagnostiques.....	24
8.1. Imagerie.....	24
8.2. Examens mycologiques.....	25
8.3. Histologie.....	27
8.4. Examens sérologiques.....	27
8.5. Spectrométrie de masse	29
8.6. Biologie moléculaire	29
PNEUMOCYSTOSE	
1. Généralités.....	30
2. Cycle.....	30
3. Physiopathologie.....	31
4. Facteurs favorisants.....	31
5. Aspect clinique.....	31
6. Moyens diagnostiques	32
6.1. Tests non spécifiques	32
6.2. Examens mycologiques	32
6.3. BDG.....	33
6.4. PCR.....	33
CRYPTOCOCCOSE	
1. Généralités	34
2. Agents pathogènes.....	34
3. Aspect clinique.....	34
4. Moyens diagnostiques	35
4.1. Prélèvements.....	35
4.2. Examen direct.....	35
4.3. Examen particulier du LCR.....	35
4.4 Culture.....	36
4.5. Identification.....	36

4.6. Diagnostic indirect	36
--------------------------------	----

CHAPITRE III : TRAITEMENT ET PROPHYLAXIE DES PRINCIPALES MYCOSE PROFONDES

1. Cibles des antifongiques.....	37
2. Classes des antifongiques	38
3. Traitement des candidoses et aspergilloses.....	41
4. Résistances aux traitements des candidoses et aspergilloses	42
5. Prophylaxie des candidoses et aspergilloses	43
6. Traitement de la pneumocystose.....	43
7. Prophylaxie de la pneumocystose.....	44
8. Traitement de la cryptococcose.....	45

PARTIE PRATIQUE

1. MATERIELS ET METHODES

1.1. Type d'étude	46
1.2. La période de l'étude	46
1.3. Le lieu de l'étude	46
1.4. La population de l'étude.....	46
1.5. La collecte des données	46
1.5.1. Volet identification	46
1.5.2. Volet clinique et biologique.....	47
1.5.3. Volet traitement et le coût des ATF.....	47
1.5.4. Volet évolution.....	48
1.6 Déroulement de l'étude	48
1.7. Contrôle des données.....	48
1.8. Moyens humains et matériels.....	49
1.9. Considérations éthiques.....	49
1.10. Saisie et analyse statistique des données.....	49

2. RESULTATS

2.1. Description de la population de l'étude	51
2.1.1. Selon le service d'hospitalisation	51
2.1.2. Selon le sexe.....	51
2.1.3. Selon l'âge.....	52

2.1.4. L'incidence des IFI aux services de réanimation Médicale, Hématologie et Hémato- Pédiatrie.....	53
2.2. Description des patients admis au service de réanimation médicale	
2.2.1. Selon le sexe.....	54
2.2.2. Selon l'âge	54
2.2.3. Selon le mode d'admission au service.....	55
2.2.4. Selon le motif d'hospitalisation	56
2.2.5. Selon la durée d'hospitalisation.....	57
2.2.6. Selon l'évolution du patient.....	57
2.2.7. Description de l'infection fongique en réanimation médicale.....	58
2.2.7.1. Taux d'incidence des infections fongiques.....	58
2.2.7.2. Selon le délai de la survenue d'IF.....	58
2.2.7.3. Site d'infection fongique et le germe en cause.....	59
2.2.8. Approche étiologique de la survenue d'IF.....	60
2.2.8.1. Selon le sexe.....	60
2.2.8.2. Selon la provenance du patient	61
2.2.8.3. Selon les facteurs associés à l'IF	61
2.2.8.3.1. Facteurs de risques intrinsèques	61
2.2.8.3.2 Facteurs de risques extrinsèques	62
2.2.9. Candida score.....	63
2.2.10. Selon la durée d'hospitalisation	65
2.2.11. Selon l'évolution du patient	65
2.3. Description des patients admis au service d'hématologie et hémato-pédiatrie	
2.3.1. Selon le sexe	66
2.3.2. Selon l'âge	66
2.3.3. Selon le mode d'admission	67
2.3.4 Selon le motif d'hospitalisation	68
2.3.5. Selon la comorbidité	68
2.3.6. Selon la durée d'hospitalisation	69
2.3.7. Selon l'évolution des patients	69
2.3.8. Description de l'infection fongique invasive aux services d'hématologie et Hémato-pédiatrie.....	70
2.3.8.1. Taux d'incidence des infections fongiques invasives	70

2.3.8.2. Selon le délai de la survenue d'IFI.....	71
2.3.8.3. Selon le site IFI.....	72
2.3.8.4. Selon les moyens diagnostics et le germe retrouvé	72
2.3.8.5. Selon les germes en causes	73
2.3.9. Approche étiologique de la survenue d'IFI	73
2.3.9.1. Selon le sexe.....	73
2.3.9.2 Selon les services	73
2.3.9.3. Selon la provenance du patient	74
2.3.9.4. Selon les facteurs associés à l'IFI	74
2.3.9.4.1. Facteurs de risques intrinsèques	74
2.3.9.4.2. Facteurs de risques extrinsèques	75
2.3.10. Selon le Candida score.....	76
2.3.11. Selon la durée d'hospitalisation	77
2.3.12. Selon l'évolution du patient	78
2.4. Modalités de prescriptions au service de réanimation médicale, hématologie, et Hémato-pédiatrie	79
2.4.1. Répartition des patients mis sous ATF selon le motif de prescription et le type d'infection	79
2.4.2. Répartition des patients mis sous ATF selon les services, le motif, prescription et le type d'infection	79
2.4.3. Répartition des patients selon le motif de prescription et la classe des ATF...80	
2.4.4. Répartition des patients selon la voie d'administration	81
2.4.5. Durée de la consommation des ATF.....	82
2.5. Le Coût moyen des ATF	82
3. Discussion.....	83
4. Recommandation.....	93
CONCLUSION.....	95
BIBLIOGRAPHIE	
ANNEXES	

Abréviations

ABPA : Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
ADN : Acide désoxyribonucléique
AMB: Amphotericine B
AmB-L: Amphotéricine B liposomale
API : Aspergillose pulmonaire invasive et l'aspergillose invasive
ARN: Acide Ribo-Nucleique
ATF : Antifongique
B : Bactérienne
BDG: béta-1, 3-D-glucanes
BGN : Bacille gram négative
BPCO: Broncho-pneumopathie chronique obstructive
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire
CIM : 10^{ème} classification international des maladies
CLRs: C-type Lectin Receptors
HCA: Hôpital Central de l'Armé
DA: Dinars Algérien
DMS : Durée moyenne du séjour
DNS : Différence non significatif
DS : Différence significatif
ECBB : Examen Cytobactériologique Bronchique
ECBU : Examen Cytobactériologique des Urine
EPIC : Enquête de Prévalence sur l'Infection Nosocomiale
F : Fongique
GM: galactommanane
GPI: glycosylphosphatidylinositol
HES : Hémalun Eosine Safran
IC à 95% : Intervalle de confiance à 95%
IC: index de colonisation
IDSa: Infectious Diseases Society of America
IFI : Infection fongique invasive

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
ISO : Infection du site opératoire
LAM : Leucémie Aigue Myéloïde
LBA: lavage broncho-alvéolaire
LCR : liquide céphalorachidien
LDH : Lactates déshydrogénase
m : Moyenne
MFI : Maladie fongique invasive
MGG: May Grunwald Giemsa
ml :millilitre
OR: Odds Ratio
PCR : milieu pomme de terre, carotte, bile
PET-scan : Tomographie à Emission de Positons
PL: Ponction lombaire
PNN: Poly nucléaire neutrophile
Q1 : Premier quartile (25%)
Q3 :Troisième quartile (75%)
RAT: milieu riz, agar, tween
s : Ecart type
SE : Sensibilité
SEMEP : Service d'épidémiologie et de médecine préventif
SMZ: sulfamétoxazole
SP : Spécificité
TMP : triméthoprime
TNF: Facteur de necrose tumorale
USI : Unité de Soin Intensif
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VPN: Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive

La liste des figures

Figure 1 : Levures, blastospores et pseudomycelium du genre <i>candida</i> [14].....	7
Figure 2 : morphologie du <i>candida</i> [15].....	8
Figure 3 : Structure de la paroi de <i>Candida</i> [16].....	9
Figure 4 : Les étapes de l'infection d'une candidose systémique [30]	12
Figure 5 : Candidose hépatique : aspects radiologiques Le scanner montrant les lacunes correspondant aux abcès fongiques à levures [46]	17
Figure 6 : Observation microscopique de têtes aspergillaires d' <i>Aspergillus fumigatus</i> [50]...	19
Figure 7 : appareil reproducteur des <i>Aspergillus</i> [52]	20
Figure 8 : Image de tomodynamétrie thoracique observée lors d'une API [63].....	25
Figure 9 : filaments aspergillaire dans un crachat [65]	26
Figure 10 : Cycle hypothétique de <i>Pneumocystis jirovecii</i> dans l'alvéole [70].....	30
Figure 11 : Trophozoïtes et kystes de <i>P. jirovecii</i> colorés au Giemsa dans un LBA [74].....	32
Figure 12 : Examen direct microscopique (encre de Chine) : levure encapsulée [80].....	35
Figure 13 : Cryptocoques en culture [80].	36
Figure 14 : Sites d'action des antifongiques [81].	38

La liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des principales mycoses profondes [7,11].....	6
Tableau 2 : Identification des principaux crytozoques pathogènes [80]	36
Tableau 3 : Répartition des patients infectés à IF selon le sexe.	60
Tableau 4 : Répartition des patients infectés à IF selon la provenance.	61
Tableau 5 : L'âge moyen des patients selon l'existence d'IF	61
Tableau 6 : Répartition des patients infectés à IF selon la comorbidité.	61
Tableau 7 : Répartition des patients infectés à IF selon la neutropénie.	62
Tableau 8 : Répartition des patients infectés à IF selon la présence de dispositifs invasifs...62	
Tableau 9 : Répartition des patients infectés à IF selon chaque dispositif invasif.	62
Tableau 10 : Répartition des patients infectés à IF selon l'antibiothérapie antérieure.....	63
Tableau 11 : Répartition des patients infectés à IF selon la corticothérapie.	63
Tableau 12 : Répartition des patients infectés à IF selon le candida score.	63
Tableau 13 : Répartition des patients en fonction de la positivité d'IF et la positivité du candida score.	63
Tableau 14 : Répartition des patients infectés à IF selon l'évolution du patient.....	65
Tableau 15 : Répartition des patients infectés à IFI selon le sexe.	73
Tableau 16 : Répartition des patients infectés à IFI selon les services.....	73
Tableau 17 : Répartition des patients infectés à IFI selon la provenance.	74
Tableau 18 : L'âge moyen des patients selon l'existence d'IFI.	74
Tableau 19 : Répartition des patients infectés à IFI selon la comorbidité.	74
Tableau 20 : Répartition des patients infectés à IFI selon la neutropénie.	75
Tableau 21 : Répartition des patients infectés à IFI selon l'antibiothérapie antérieure.	75
Tableau 22 : Répartition des patients infectés à IFI selon la corticothérapie.	75
Tableau 23 : Répartition des patients infectés à IFI selon la chimiothérapie.	75
Tableau 24 : Répartition des patients infectés à IFI selon la radiothérapie.	76
Tableau 25 : Répartition des patients infectés à IFI selon le candida score.	77
Tableau 26 : Répartition des patients en fonction de la positivité d'IFI et la positivité du candida score.	77
Tableau 27 : Répartition des patients infectés à IFI selon l'évolution du patient.	78
Tableau 28: La durée moyenne des ATF selon le motif de prescription.....	82
Tableau 29 : Coût moyen des antifongiques selon le motif de prescription et type d'infection.....	83

La liste des graphes

Graphe 1: Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le service d'hospitalisation	51
Graphe 2: Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le sexe.....	51
Graphe 3: Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon les paramètres de position de l'âge.....	52
Graphe 4: Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la tranche d'âge.....	52
Graphe 5: Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le sexe.....	54
Graphe 6: Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon les paramètres de position de l'âge.....	55
Graphe 7: Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la tranche d'âge.....	55
Graphe 8: Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le motif d'hospitalisation	56
Graphe 9: Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la durée de séjour.....	57
Graphe 10: Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le mode de sortie.....	57
Graphe 11: Délai d'apparition IF au service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018....	59
Graphe 12: Répartition des patients infectés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le délai moyen de survenu IF.....	59
Graphe 13: Répartition des patients infectés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le site d'infection.....	60
Graphe 14: Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la durée d'hospitalisation.....	65
Graphe 15 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d'Hématologie et Hématopédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le sexe.....	66

Graphe 16 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017au 01/03/2018, selon les paramètres de position de l'âge.....	66
Graphe 17 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017au 01/03/2018, selon la tranche d'âge.....	67
Graphe 18 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017au 01/03/2018, selon le motif d'hospitalisation.....	68
Graphe 19 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017au 01/03/2018, selon la comorbidité.....	68
Graphe 20 : Répartition des patients hospitalisés dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017au 01/03/2018, selon la durée de séjour.....	69
Graphe 21: Répartition des patients hospitalisés dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017au 01/03/2018, selon l'évolution des patients.....	69
Graphe 22: Délai d'apparition IFI aux services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018.....	71
Graphe 23 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017au 01/03/2018, selon le délai moyen de survenu IFI.....	71
Graphe 24 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017au 01/03/2018, selon le site IFI.....	71
Graphe 25 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017au 01/03/2018, selon le type de prélèvement et le germe retrouvé...	72
Graphe 26 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d'hématologie et hémato-pédiatrie du 01/12/2017au 01/03/2018, selon les germes en cause IFI.....	73
Graphe 27 : Répartition des patients hospitalisés dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017au 01/03/2018, selon la durée d'hospitalisation.....	78
Graphe 28 : Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017au 01/03/2018, selon la durée de consommation des antifongiques.....	82

La liste des organigrammes

Organigramme 1: Répartition des patients hospitalisée dans les services enquêtés du 01/12/2017au 01/03/2018, selon la présence IFI.....	53
Organigramme 2 : Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017au 01/03/2018, selon le mode d’admission au service.....	56
Organigramme 3: Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017au 01/03/2018, selon la présence et le type d’infection.....	58
Organigramme 4 : Répartition des patients hospitalisés dans les services d’Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017au 01/03/2018, selon le mode d’admission au service.....	67
Organigramme 5 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d’Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017au 01/03/2018, selon la présence et le type IFI.....	70
Organigramme 6 : Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017 au 01/03/2018 mis sous ATF, selon le motif de prescription et le type d’infection.....	79
Organigramme7: Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017au 01/03/2018, met sous ATF, selon les services, motif de prescription et le type d’infection.....	80
Organigramme 8 : Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017au 01/03/2018, selon la classe des ATF.....	81
Organigramme 9 : Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017au 01/03/2018, selon la voie d’administration.....	81

Introduction

Les mycoses ou infections fongiques sont des maladies causées par des champignons microscopiques, elles peuvent être de localisations superficielles (peau et phanères) ou toucher certains organes après dissémination hématogène et envahissement de tissus plus profonds ; on parle alors d'Infections Fongiques Invasives (IFI) [1].

Les IFI sont en sous-estimation par leurs ampleurs en raison d'un diagnostic, souvent difficile et tardif, qui repose sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et myco-sérologiques ; toutefois, elles semblent en nette augmentation; elles sont caractérisées par une morbi-mortalité élevée, allant de 19.3% à plus de 49% selon les germes impliqués [2].

Les espèces du genre *Candida et Aspergillus* sont les micro-organismes les plus fréquemment impliqués dans ces infections, soit une incidence de candidémie de 2.5/100 000 habitants et une incidence d'aspergillose invasive de 1.4/100 000 habitants, avec une augmentation des IFI de 1.5% par an [2].

Les Infections Fongiques Invasives touchent plus particulièrement les patients dont la prise en charge est déjà lourde et exposés à certains facteurs de risque, comme la neutropénie (patients d'Onco-Hématologie), les thérapeutiques immunosuppressives mises en œuvre lors des greffes ou transplantations ou à une antibiothérapie à large spectre chez le patient de soins intensifs.

Une étude réalisée par Kontoyiannis et al en 2001, place les IFI comme la première cause de mortalité par infections des patients atteints d'hémopathies malignes, avec un taux de mortalité globale de 40-60% en cas de greffe de la moelle osseuse et un taux de mortalité ajusté de 80-95% en absence de traitement [3].

Selon les pays, le taux de mortalité par candidémies oscille autour de 54% (Brésil-2003-2004) et 26.4%(Royaume Uni-1997-1999) ; de même qu'en France, ce taux varie autour de 40% pour les candidémies et de 28.5%pour l'aspergillose (2001-2010) [4].

De ce fait, ces infections fongiques constituent une cause d'aggravation importante, pouvant mettre en jeu le pronostic vital du patient, d'une part et entraîner un surcoût du séjour hospitalier non négligeable, d'autre part.

Une étude menée en 1997 par le Duke University Medical Center en Caroline du Nord (USA), a estimé le coût de la candidémie chez des adultes entre 34 000 \$ et 45 000 \$[5].

Le traitement précoce des IFI peut être préventif, probabiliste ou bien curatif; leur gravité justifie les mesures préventives et l'utilisation de différentes classes d'antifongiques mises en œuvre dans certaines unités d'Onco-Hématologie, de Chirurgie, de Réanimation ou de Néonatalogie.

Une étude réalisée en 2001 par Hebrecht et al a estimé le taux de mortalité de ces infections en absence de traitement qui est de 80-95%, après 12 semaines de traitement sous Voriconazol à 29.2% et de 4.1% sous Amphotrécine B [6].

En Algérie, la surveillance des IFI en milieu hospitalier reste très difficile ; En effet, à l'exception de quelques études ponctuelles qui ont objectivé une incidence globale de candidémies de 27.57%, allant de 12% à 42% (HCA-2002-2012), ainsi qu'une incidence globale d'aspergillose de 12.00 % (HCA-2001-2013), le problème de ces IFI reste sous-estimé [4].

Au CHU de Tizi ouzou, une étude réalisée sur la base des cas IN notifiés durant l'année 2006, a objectivé un taux d'incidence de candidémie de 0.42/1000 admissions.

Ce taux est en deçà des taux rapportés dans la littérature, et ce en raison de la sous-notification des cas d'IAS globalement et des IFI en particulier.

D'où l'intérêt d'entreprendre une étude épidémiologie sur les Infections Fongiques Invasives dans les services de Réanimation Médicale, Hématologie et Hémato-Pédiatrie du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Tizi-Ouzou, qui constituent des services à haut risque.

Objectifs

Objectif principal

➤ Estimer l'incidence des IFI aux services de Réanimation Médicale, Hématologie et Hémato-Pédiatrie au CHU de Tizi-Ouzou.

Objectifs secondaires

- Etudier les caractéristiques des IFI.
- Identifier les facteurs de risque favorisant la survenue des IFI.
- Estimer le coût moyen des traitements antifongiques.

PARTIE THÉORIQUE

CHAPITRE I
GÉNÉRALITÉS SUR LES
MYCOSES

1. Définition

Une **mycose** est une infection provoquée par des champignons parasites ou saprophytes. Ces champignons, constituent un règne à part entière : le règne des Fungi. Ce sont des eucaryotes ; leur paroi contient des macromolécules comme la chitine et des β -glucanes ; la membrane plasmique contient des stérols, de l'ergostérol en particulier ; leur mode de nutrition est hétérotrophe, par ailleurs, ils se nourrissent par absorption de nutriments présents dans leur environnement ; Leur reproduction, sexuée ou asexuée, est assurée par des spores [7].

Il existe plus de 3700 genres et 100 000 espèces de champignons microscopiques, dont environ 400 espèces pathogènes ou potentiellement pathogènes pour l'homme [8].

Certaines ne provoquent que des mycoses superficielles (touchant peau, phanères, et muqueuses), tandis que d'autres pénètrent plus profondément et peuvent être responsables de mycoses sous-cutanées ou de mycoses profondes viscérales [9].

On distingue en effet : les levures, les filamenteux (dont les dermatophytes et les moisissures), les dimorphiques, associant les deux aspects (filaments en culture, levures dans les tissus) et enfin le nouveau groupe affilié au mycètes qui est celui des *Pneumocystidaceae* [10].

2. Classification

Les Mycoses sont des pathologies fongiques dues à des champignons très répandus dans la nature. Selon le siège atteint, on distingue :

2.1. Mycoses superficielles

Font partie des infections dermatologiques les plus fréquentes qui comprennent les atteintes de la peau, des ongles et des cheveux ; elles sont d'évolution bénigne chez la majorité des sujets.

Les champignons responsables sont classés en trois groupes : dermatophytes, levures et moisissures :

- a. Dermatophytes sont des champignons filamenteux kératinophiles, c'est-à-dire ayant un tropisme préférentiel pour les phanères (poils et ongles) et la couche cornée de la peau et responsable des infections intercurrentes graves.
- b. Les levures sont représentées essentiellement par :
 - Le genre *Candida* affecte la peau, les phanères et les muqueuses.

- *Malassezia furfur* (anciennement appelé *Pityrosporum*), saprophyte fréquent de la peau surtout séborrhéique, est l'agent du pityriasis versicolore.

c. Moisissures, elles sont rarement impliquées dans les affections de la couche cornée. Elles sont surtout responsables de certains : onychomycoses et des mycoses invasives [11].

2.2. Mycoses sous-cutanées

Sont dues à des champignons présents dans le milieu extérieur, sol ou végétaux, leur transmission se fait suite à l'inoculation transcutanée des pathogènes telluriques chez des sujets le plus souvent immunocompétents [12]. Majoritairement tropicales, elles frappent des populations rurales. Elles comprennent les mycétomes fongiques ou *eumycétomes*, les Chromo-blastomycoses, et aussi de nombreux *phaeohyphomycètes*, ainsi que la sporotrichose appartenant aux champignons dimorphiques. Il existe d'autres mycoses sous-cutanées spécifiquement tropicales beaucoup plus exceptionnelles à épidémiologie mal connue, comme la lobomycose due à *Lacazia loboi* et les entomophthoromycoses [13].

2.3. Mycoses profondes (Infection fongique invasive IFI)

Les mycoses profondes ou systémiques présentent une symptomatologie clinique variée et non spécifique, leur diagnostic repose sur un faisceau d'arguments épidémiologiques, cliniques, radiologiques, histologiques et biologiques qui placent le laboratoire de mycologie en première ligne dans la prise en charge du patient [11].

Tableau1 :Classificationdesprincipalesmycosesprofondes[7,11]		
Mycosescosmopolites		
	Appellationclinique	Espècesincriminées
Levures	- Candidosesprofondes - Cryptococcoses -Trichosporonoses	- <i>Candida albicans</i> , <i>Candidasp</i> - <i>Cryptococcus neoformans</i> - <i>Trichosporonsp</i>
Champignonsfilamenteux	-Mucorales ou mucormycoses - Mucédinés: Aspergilloses ,fusarioses,Scedosporioses	- <i>Rhizopus</i> sp , <i>absidia</i> sp, <i>rhizomucor</i> sp - <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Aspergillus sp</i> , <i>Fusarium</i> sp, <i>Scedosporium</i> sp
ChampignonsNoirs	Alternarioses	<i>Alternaria</i> sp , <i>Exophialasp</i> , <i>Alternariasp</i> , <i>Aureobasidium</i> sp.
Pneumocystes	Pneumocystose	<i>Pneumocystisjirovecii</i>
Mycosesexotiques		
Dimorphiques	Histoplasmose	<i>Histoplasma</i> cap <i>sulatum</i> , <i>histoplasma</i> dub <i>oisii</i>
	Blastomycose	<i>Blastomyces</i> dermatitidis
	Coccidioidomycose	<i>Coccidioides</i> immitis
	Paracoccidioidomycose	<i>Paracoccidioides</i> brasilien <i>nsis</i>
	Pénicilliose	<i>Penicillium</i> marneffe <i>fei</i>

CHAPITRE II
PRINCIPALES MYCOSE
PROFONDES

Candidose

1. Généralités

Les *Candida* sont des champignons levuriformes dont l'appareil végétatif peut se présenter sous des formes variées (blastospores ovales de 2 à 5 μm , filaments ou pseudo filaments) et se multipliant par bourgeonnement.

Les *Candida* sont habituellement commensaux des muqueuses et de la peau ou peuvent être des espèces environnementales. Certaines espèces peuvent se manifester en tant que pathogène animal.

Les infections causées par les espèces *Candida* sont connues sous le nom de candidoses. Mais il existe des noms communs décrivant des pathologies spécifiques telles que le Muguet (candidose buccale), par exemple.

L'infection existe sous deux formes :

- Superficielle (cutanée et unguéale, digestive, génito-urinaire),
- Disséminée ou septicémique (candidose profonde ou candidémie).

La capacité de ce champignon à adhérer au tissu de l'hôte, à sécréter des protéases et des phospholipases, à changer de morphologie et à moduler la défense de l'hôte constitue les déterminants majeurs de sa pathogénicité [14].



Figure 1 : Levures, blastospores et pseudomycelium du genre *candida* [14].

2. Taxonomie, morphologie

La classification des champignons a beaucoup évolué, selon la reproduction [15]

Selon la reproduction sexuée	Selon la reproduction asexuée
Règne : Champignons Division: Fungi perfecti Phylum: Ascomycètes Classe : Saccharomycètes Ordre : Saccharomycétales Genre : <i>Candida</i> Espèces: <i>C.albicans</i> , <i>C.parapsilosis</i>	Règne : Champignons Division : Fungi imperfecti Phylum : Deuteromycotina Classe : Blastomycètes Ordre : Cryptococcales Famille : Cryptococcaceae Genre : <i>Candida</i> Espèces : <i>C.albicans</i> , <i>C.glabrata</i> , <i>C.parapsilosis</i> ..

Le genre *Candida* regroupe des levures non pigmentées, non capsulées, à bourgeonnement multilatéral, productrices ou non de pseudomycélium, voire de mycélium.

Candida albicans et *Candida dubliniensis* ont en plus la capacité de différencier un véritable mycélium [15].

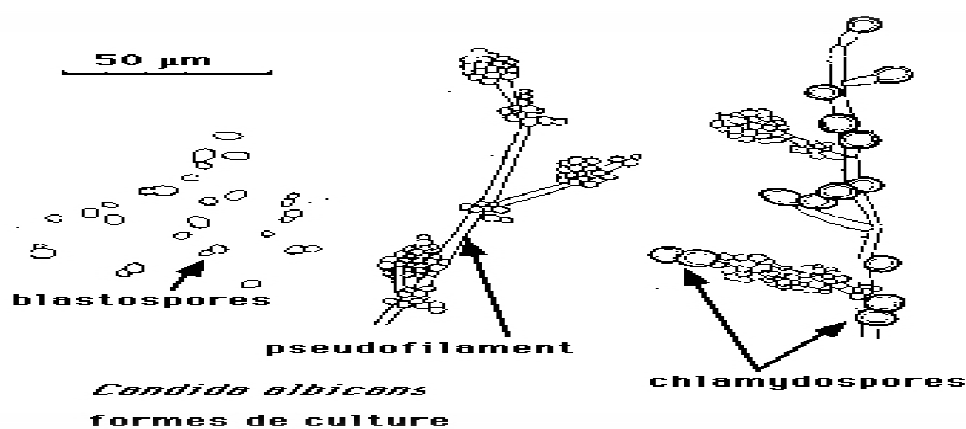


Figure 2 : morphologie du *candida* [15].

Le composant majeur de la paroi est le β -1,3 glucane lié covalamment à des β -1,6 glucanes et à la chitine (polymère de N-acétylglucosamine lié en β -1,4 glucane). La matrice est constituée de protéines glycosylées. L'ensemble de ces composants pariétaux est commun au règne fongique, mais chaque espèce peut avoir des composés spécifiques.

Les mannanes et les protéines pariétales forment les couches superficielles de la paroi [16].

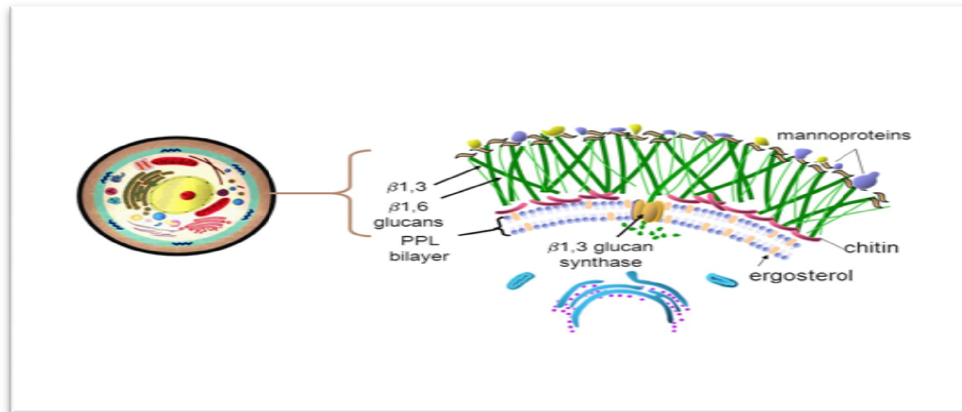


Figure 3 : Structure de la paroi de *Candida* [16]

3. Principales espèces retrouvées en pathologie humaine

Le genre *Candida* compte plus de 200 espèces. Cinq sont le plus souvent isolées en pratique clinique [17].

a-*Candida albicans*

C. albicans est un saprophyte, principalement du tube digestif mais aussi des voies génito-urinaires, pouvant être transmis par la mère dès la naissance. Il peut être pathogène opportuniste par passage à travers une barrière (tube digestif, vagin, muqueuse buccale).

Les principales pathologies rencontrées avec ce micro-organisme touchent les muqueuses : buccales (muguet, langue noire villositaire), oesophagiennes (surtout chez les immunodéprimés et les sujets atteints par le VIH), intestinales, vaginales. La peau est aussi une cible privilégiée, avec des atteintes au niveau des grands plis et des atteintes au niveau des ongles avec onychis et périonyxis.

Chez les patients les plus fragiles, cette infection peut se manifester par des formes invasives et être alors responsable d'une candidose profonde [18].

b-*Candida glabrata*

Les principaux réservoirs de *C. glabrata* sont également le tube digestif et les voies génito-urinaires. Cette espèce représente 20 % des isolats de candidoses invasives. Sa résistance au fluconazole est dite dose dépendante, l'isolement de souches résistantes à cet antifongique a baissé depuis les recommandations d'augmentation de posologie [18].

c- *Candida tropicalis*

C'est un saprophyte de l'environnement. Son réservoir principal est représenté par la peau, le tube digestif et parfois les muqueuses génito-urinaires. Il représente environ 10 % des espèces isolées lors de candidoses invasives [18].

d- *Candida parapsilosis*

C'est une levure commensale de la peau et des phanères. Il a la particularité d'adhérer aux matériaux plastiques, et sont donc fréquemment retrouvées dans des infections de cathéters, chambres implantables et prothèses. En dehors de ces circonstances particulières, elles sont assez peu pathogènes [18].

e- *Candida krusei*

C'est un saprophyte du milieu extérieur. Elle a émergé du fait de l'utilisation massive du fluconazole, principe actif auquel elle est naturellement résistante [18].

f- Autres espèces isolées

D'autres espèces sont de temps en temps retrouvées comme responsables d'infections. On peut citer par exemple *C. famata*, *C. guilliermondii* (chez l'immunodéprimé sévère), *C. kefyr* (de sensibilité au fluconazole très variable), *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis* (très proche de *C. albicans*), *C. norvegensis*[19].

4. Facteurs de risque

Les levures du genre *Candida* sont des champignons opportunistes, c'est-à-dire qu'ils ne seront pathogènes que chez le patient déjà fragilisé par sa pathologie initiale et par les moyens mis en œuvre pour la traiter [20].

Le principal facteur de risque de développer une candidose invasive est la neutropénie, qui entraîne une baisse des capacités phagocytaires et qui favorise la colonisation par *Candida* [21]. Le risque s'accroît d'autant plus que l'aplasie est profonde et prolongée dans le temps (lorsque le taux de PNN est inférieur à $500/\text{mm}^3$, le risque d'infection fongique est multiplié par 2,5 et lorsque le taux est inférieur à $100/\text{mm}^3$, ce risque est multiplié par 10). Cette situation est particulièrement marquée lorsque les malades sont atteints de tumeur cancéreuse [22].

D'autres causes ont été mises en évidence :

- les âges extrêmes : les nouveau-nés sont exposés aux candidoses du fait de la combinaison de l'immaturation de leur système immunitaire associé au développement encore incomplet de leur flore microbienne. La contamination candidosique est le plus souvent d'origine maternelle, lors de l'accouchement.

Chez les personnes âgées en revanche, le facteur de l'âge ne semble pas être le seul impliqué dans la fréquence des candidoses. D'autres facteurs sont décrits comme responsables tels que le dysfonctionnement de la motricité œsophagienne, l'appauvrissement des fonctions immunitaires, les anomalies du métabolisme hydrocarboné, les nombreuses associations médicamenteuses, ainsi qu'une mauvaise hygiène buccale liée au port de prothèses dentaires [23],

- Terrain particulier présenté par la grossesse correspond à une période physiologique durant laquelle le développement des levures est favorisé en raison notamment d'une modification du pH vaginal (particulier au 3^{ème} trimestre de la grossesse, la fréquence des candidoses est 3 à 4 fois plus élevée), ou une endocrinopathie comme le diabète ; ceci peut être expliqué par hyperglycémie, une diminution de l'activité des polynucléaires et par une diminution de la salive [24],

- la prise récente d'antibiotiques, qui détruit tout ou partie de la flore bactérienne, laissant ainsi la place aux levures pour leur développement au sein de ce tissu,

- la prise récente de triazolés qui favorise les candidémies à espèces ayant une résistance naturelle ou acquise à cette molécule [25],

- la présence d'un cathéter veineux central, porte d'entrée majeure du germe,

- le séjour en réanimation, du fait de l'affaiblissement du malade, et ce d'autant plus qu'il est prolongé,

- une chirurgie récente,

- l'insuffisance rénale,

- l'hémodialyse,

- la nutrition parentérale,

- la ventilation mécanique,

- les infections à Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [26].

5. Physiopathologie

L'infection est souvent d'origine endogène, tout d'abord les levures vont coloniser les cellules épithéliales, c'est-à-dire qu'elles seront présentes au niveau de la flore de différentes muqueuses. Elles sont alors en équilibre avec la flore bactérienne locale et ainsi maintenues à une faible densité. Elles peuvent produire un biofilm afin d'être en partie protégées de l'environnement et des agressions extérieures mais également pour favoriser l'adhérence de nouvelles cellules à la matrice du biofilm [27].

Les micro-organismes s'attachent à divers tissus via leurs adhésines et sécrètent différentes enzymes : protéases, phosphatases, lipases, la cellule fongique adhère aux cellules épithéliales et dégrade les protéines formant la jonction inter-épithéliale. La pénétration active au sein du tissu est possible par la transition blastoconidie/hyphe. L'atteinte de vaisseaux sanguins peut conduire ensuite à une phase de candidémie [28].

L'atteinte de l'endothélium vasculaire peut donner lieu à une phase d'extravasation, chronique, au niveau de différents organes tels que la rate, le foie, la peau, l'œil, le cerveau, le tissu cardiaque ou les articulations. Ces phénomènes ont principalement lieu lors d'un déficit plus ou moins important de l'immunité du patient [29].

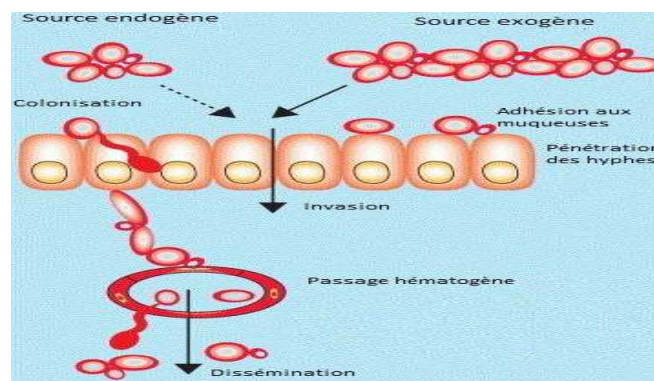


Figure 4 : Les étapes de l'infection d'une candidose systémique [30].

6. Aspect clinique

Les signes cliniques des candidoses invasives sont peu spécifiques, peuvent apparaître brutalement : sepsis sévère, avec hyper ou hypothermie et hypotension artérielle, associées ou non à des frissons, ou peuvent s'installer progressivement, avec alors un tableau d'altération

de l'état général, souvent accompagné de fièvre, le tout sur un terrain généralement fragilisé. Une leucocytose est retrouvée dans 50 % des cas [31].

Du fait d'une localisation endophtalmique possible, il peut être utile de faire pratiquer un fond d'œil en cas de suspicion de foyer candidémique. L'examen pourra alors révéler une endophtalmie avec la présence d'exsudats blancs caractéristiques, symptomatiques ou non. Un autre site privilégié lors de la dissémination de la levure est représenté par le couple foie-rate [32,33].

7. Moyens diagnostiques

Contrairement aux candidoses superficielles dont le diagnostic est en général aisé et principalement clinique, le diagnostic de candidose invasive demeure un véritable challenge pour les cliniciens.

En effet, la symptomatologie clinique n'est pas spécifique et peut orienter initialement vers une septicémie bactérienne. Il est donc important de mettre en œuvre différentes stratégies biologiques pour garantir la précocité et la fiabilité du diagnostic [34].

7.1. Examens mycologiques

La mise en évidence de *Candida* sp. dans un site colonisable par la flore fongique résidente (sphère ORL) ou transitoire (levures de l'alimentation) ne signifie pas forcément que celui-ci est pathogène. Il est donc important, dans la mesure du possible, de le rechercher dans des sites stériles tels que le sang, le liquide céphalorachidien (LCR), la bile, le liquide articulaire, le liquide péricardique et certaines biopsies guidées par imagerie.

Les prélèvements doivent être réalisés avant tout traitement antifongique, de façon stérile et transportés le plus rapidement possible au laboratoire pour limiter toute multiplication des levures [35].

Devant le manque de sensibilité des cultures, certains services de réanimation ont développé une nouvelle stratégie fondée sur la détermination de la densité fongique colonisant les sites superficiels (bouche, crachat, trachée, aspiration bronchique, écouvillon nasal, selle ou écouvillon anal, urine...) si on en dispose, de prélèvements plus invasifs tels que le lavage broncho-alvéolaire (LBA) en vue d'apprécier le risque d'infection invasive à *Candida*, qui est **l'index de colonisation (IC)** [36].

Cet index, réalisé de manière bihebdomadaire, est calculé par le rapport entre le nombre de sites corporels colonisés et le nombre de sites corporels prélevés.

Index de colonisation = nombre de sites colonisés / nombre de sites prélevés

Une valeur d'au moins 0,5 permet la mise en route d'un traitement antifongique préemptif. Cette démarche n'est actuellement validée que pour les patients de réanimation. En hématologie, la détermination de la colonisation fongique est utilisée de manière aléatoire afin d'identifier précocement les patients à risque justifiant d'une investigation clinique, radiologique et mycologique plus approfondie [37].

Des études ont prouvé que plus un patient présentait un nombre important de sites colonisés par une espèce *Candida*, plus le risque de candidose systémique est élevé. L'index de colonisation représente une alternative aux hémocultures mais n'est pas validé dans toutes les unités de soin.

Bien que certains auteurs aient proposé de traiter (de manière préemptive) les patients ayant un index $\geq 0,5$, la spécificité de ce marqueur reste encore assez discutable. Une proportion non négligeable de patients serait très probablement traitée par excès. Il est donc important de trouver des marqueurs plus discriminants [38].

Dans ce contexte, Léon *et al.* ont proposé un autre marqueur dénommé «*Candida Score*» qui prend en compte non seulement les données de la colonisation mais également d'autres signes de gravité du patient. Ce score intègre l'existence d'une nutrition parentérale, une chirurgie récente et un sepsis sévère. Selon les auteurs, un traitement préemptif « précoce » devrait être envisagé pour des scores supérieurs à 2,5[39].

La prise en charge des prélèvements consiste à effectuer un **examen direct** :

Un état frais directement entre lame et lamelle et une coloration permettant une meilleure visualisation des éléments fongiques. Les colorations usuelles sont le bleu de lactophénol, le bleu d'orthotoluidine, le May Grunwald Giemsa(MGG) et le Gomori-Grocott.

D'autres méthodes utilisant des réactifs fluorescents permettent d'améliorer le rendement de l'examen direct (calcofluor, fungiquel A).

Les levures sont ovoïdes ou rondes, plus ou moins bourgeonnantes. Certaines espèces sont susceptibles de produire des hyphes à bords parallèles et septés similaires à ceux observés en présence de champignons filamenteux. L'apport de l'examen direct est capital pour la mise en route d'un traitement antifongique précoce mais sa sensibilité demeure faible [40].

En parallèle, chaque prélèvement va être **ensemencé sur un milieu de Sabouraud**, additionné d'antibiotiques (classiquement chloramphénicol ou amikacine). Les milieux de culture sont incubés à 37°C, ou plus rarement à 30°C, afin de favoriser la croissance des levures. Les colonies de levures apparaissent en 24h à 48h, le nombre de colonies sera évalué de manière semi-quantitative.

Après 24 à 48 heures de culture, l'examen macroscopique montre des colonies 1 à 2 mm de diamètre (**Annexe I**) :

- *C. Albicans* : blanc crémeux, lisses. Certaines espèces sont plus rugueuses.
- *C. Glabrata* : blanc crémeux, brillantes, planes ou lisses.
- *C. Krusei* : blanc mat, planes, très sèches, parfois plissées.
- *C. Tropicalis* : blanc crémeux, souvent plissée.

L'examen microscopique montre des formes ovoïdes de 2 à 4 microns correspondant aux blastopores.

Après l'isolement de l'espèce, l'étape suivante consiste en son **identification** plusieurs méthodes sont disponibles :

a-Les tests morphologiques visent à identifier de manière rapide *C. albicans*. Le test de chlamydosporulation sur milieu RAT (riz, agar, tween) ou milieu PCB (pomme de terre, carotte, bile) permet de différencier les espèces *Candida* des autres levures (présence ou non de pseudofilaments) et d'identifier *C. albicans* / *C. dubliniensis* lorsque des chlamydospores peuvent être identifiées après 24h de culture.

b-Le test de blastèse (formation de tubes germinatifs) consiste à incuber les colonies isolées dans 1 ml de sérum pendant 3 heures à 37°C. Il permet d'identifier le complexe *C. albicans* / *C. dubliniensis*. Bien que peu coûteuse et facile à réaliser cette technique est de moins en moins utilisée en raison de son manque de spécificité et de l'apparition de tests immunologiques ou enzymatiques plus spécifiques.

c-Des tests biochimiques étudiant le profil d'assimilation et de fermentation de certains sucres permet d'identifier plus de 80 % des souches isolées en mycologie médicale. Ce pourcentage est encore amélioré en présence de galeries plus discriminantes telle que API 32. Ces tests exigent cependant un délai supplémentaire de 24 à 48h pour identifier les autres espèces [40].

d-L'avènement des techniques de spectrométrie de masse a radicalement modifié la prise en charge diagnostique des infections bactériennes et fongiques en réduisant

considérablement le délai de réponse au clinicien. Sa précision, sa fiabilité, sa sensibilité, sa rapidité et son coût limité en font un système émergent pour l'identification des levures. Cette technique permet de plus une identification précise des espèces habituellement difficiles à discerner. Elle est utilisée à la place ou en complément des méthodes traditionnelles. Ses performances sont supérieures aux galeries d'identification biochimiques [41].

Quelle que soit la méthode d'identification choisie, un **antifongigramme** peut être réalisé, selon le contexte clinique, la nature du prélèvement, les antécédents du patient ou devant un échec thérapeutique [42].

7.2. Examens sérologie

Cette démarche concerne la détection de molécules fongiques circulantes et celle des anticorps dirigés contre des constituants antigéniques.

a- Recherche d'antigènes solubles circulants

Différents éléments de la paroi des *Candida* peuvent être détectés :

- des protéines cytoplasmiques :

Deux antigènes ont été identifiés (l'énolase, la sous-unité HSP 90) mais leur utilisation a été restreinte aux activités de recherche.

- des métabolites spécifiques : le ratio urinaire de D-arabinitol/L-arabinitol

- des polysides antigéniques pariétaux :

- mannane : test d'immunocapture ELISA utilisant un anticorps monoclonal
- BDG : test enzymatique [43].

b-Recherche d'anticorps spécifiques

La détection isolée d'anticorps a été utilisée dans l'étude de la colonisation pour évaluer le risque fongique. Son interprétation est délicate car il est difficile de distinguer la colonisation et l'infection, d'une part le patient immunodéprimé, même infecté, conservera une réponse humorale faible, et d'autre part les individus fortement colonisés peuvent présenter des taux d'anticorps évocateurs de candidose invasive. Il s'agit donc de déterminer le seuil ayant le meilleur compromis sensibilité / spécificité pour identifier le maximum de patients infectés. Les meilleurs résultats ont été obtenus par couplage de la recherche de mannanes, et

d'anticorps circulants anti-Candida (immunoélectrophorèse, électrosynérèse, immunofluorescence et ELISA).

Ces recherches doivent être faites 2 fois par semaine pour pouvoir évaluer le risque et traiter le patient sans attendre les signes cliniques [43,44].

7.3. Autres examens

7.3.1. Imagerie

Les deux examens utiles au diagnostic de candidose invasive sont le scanner et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). L'IRM est décrite comme plus sensible dans la recherche de candidose hépatosplénique. L'échographie est beaucoup moins performante mais peut toutefois servir à repérer des métastases septiques en sortie d'aplasie [45].

Depuis quelques années, un examen d'imagerie a considérablement amélioré la recherche c'est le PET-scan : Tomographie à Emission de Positons. La sensibilité est meilleure qu'avec les techniques d'imagerie classiquement utilisées. Il faut toutefois prendre en compte les interférences possibles (tumeur, zone inflammatoire) [46].

Leurs sensibilité et spécificité demeurent faibles d'où le recours à d'autres stratégies diagnostiques.



Figure 5 : Candidose hépatique : aspects radiologiques Le scanner montrant les lacunes correspondant aux abcès fongiques à levures [46].

7.3.2. Histologie

L'examen histologique, s'il se révèle positif, affirme l'infection du tissu examiné, et contourne les faux positifs par contamination possiblement observés lors d'une culture.

Une fixation des sections de tissus est d'abord réalisée, puis une coloration HES (Hémalun Eosine Safran) permet de révéler les éléments fongiques, suivie soit par une coloration au

MGG (May Grünwald Giemsa), soit par une coloration à l'acide périodique de Schiff, soit par une coloration par imprégnation argentique (Gomori-Grocott).

Afin d'améliorer la spécificité, l'examen peut être complété par l'ajout d'anticorps marqués par un fluorochrome [47].

7.3.3. Biologie moléculaire

Plusieurs méthodes ont été décrites pour la détection d'ADN fongique dans le sang avec une assez bonne sensibilité et spécificité.

Ces méthodes, fondées sur le principe de la PCR, visent à détecter des séquences spécifiques de champignons (test panfongique), des séquences spécifiques de genre ou des séquences spécifiques d'espèce [48].

Ces tests visent à amplifier des séquences hautement conservées comme celles de l'ARN 18S. La détection des amplicons quant à elle a fait l'objet de plusieurs développements en particulier des procédures de PCR utilisées :

- La PCR conventionnelle avec une séparation des amplicons par électrophorèse sur gel d'agarose et une détection par fluorescence (BET...).
- La PCR en temps réel qui offre de meilleures performances que la PCR conventionnelle puisqu'elle est plus rapide, plus sensible, plus spécifique et qu'elle limite la survenue des faux positifs.
- La PCR nichée, aux performances comparables à la PCR conventionnelle.

Quel que soit le protocole de PCR utilisé, la sensibilité de détection est généralement faible. Son rendement est comparable à celui de l'hémoculture [49].

Aspergillose

1. Généralités

Les infections à *Aspergillus* figurent au second rang en termes de fréquence des infections fongiques (après les infections par *Candida* sp) et au premier rang en terme de gravité. Ces maladies sont regroupées sous le terme d'aspergilloses.

Les aspergilloses sont des atteintes le plus souvent pulmonaires, dues à un champignon filamenteux opportuniste à croissance rapide et extrêmement répandus dans l'environnement (1-7% des champignons environnementaux). Ce sont des champignons ubiquistes, on les rencontre en milieu rural (silos à grains, foin, paille tassée et humide, fruits moisiss, matière organique en décomposition...) ainsi qu'en milieu urbain, et aussi bien à l'extérieur qu'à l'intérieur des habitations (poussières accumulées, faux plafonds, conduits d'aération, plantes en pots...).

L'agent pathogène le plus souvent à l'origine de l'aspergillose invasive est *Aspergillus fumigatus*. Les autres espèces susceptibles de devenir invasives sont *A.flavus*, *A.niger* et *A.nidulans* du fait de la petite dimension de leurs spores (2 à 3 µm), de leur thermotolérance et de leur virulence [50].



Figure 6 : Observation microscopique de têtes aspergillaires d'*Aspergillus fumigatus* [50].

2. Taxonomie

La classification, selon la reproduction [15].

Reproduction sexuée	Reproduction Asexuée
Règne : Fungi Division : Ascomycotina Classe : Ascomycètes Ordre : Eurotiales Genre : Eurotium → Espèce : <i>Eurotium herbariorum</i> . Emericella → Espèce : <i>Emericella nidulans</i> . Neosortorya → Espèce : <i>Neosortorya fischeri</i> .	Règne : Fungi Division : Deutéromycotina Classe : Hyphomycètes Ordre : Moniliales Genre : <i>Aspergillus</i> Espèces : Il existe environ 300 espèces, les principales sont : <i>Aspergillus fumigatus</i> +++ <i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus nidulans</i> <i>Aspergillus terreus</i> <i>Aspergillus niger</i>

3. Morphologie

Dans l'environnement, l'appareil végétatif d'*Aspergillus* sp. constitue le thalle mycélien. La multiplication asexuée, ou fructification, fait jouer les conidiophores, qui prennent naissance à partir des filaments mycéliens. À son extrémité, le conidiophore se renfle en vésicule sur laquelle sont disposées les cellules conidiogènes ou phialides. Ces dernières peuvent être insérées directement sur la vésicule, ou portées par des petits articles stériles insérés sur la vésicule, les métules. Les conidies, sont produites par bourgeonnement en grandes quantités et restent volontiers accrochées les unes aux autres, la plus récemment néoformée étant à la base de la chaîne [51].

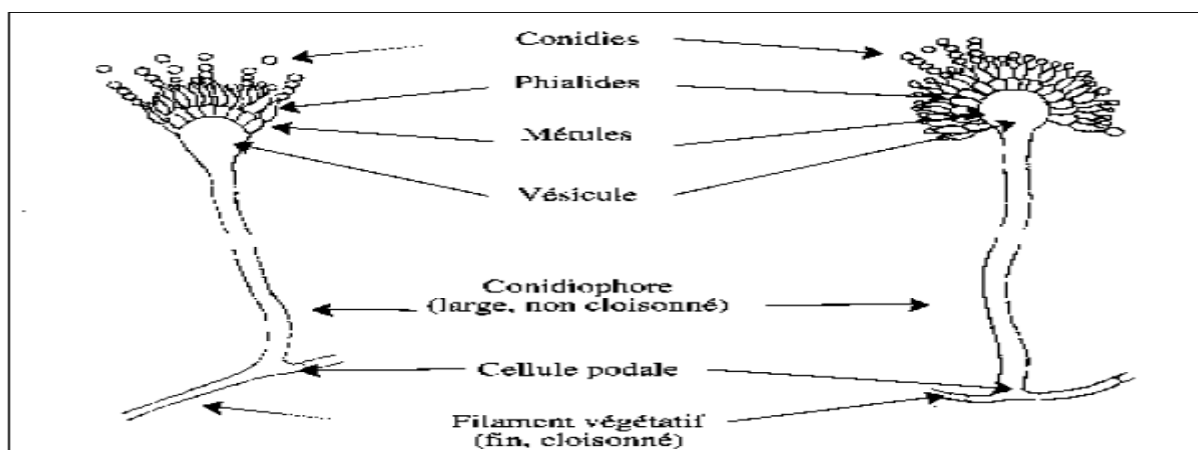


Figure 7 : appareil reproducteur des *Aspergillus* [52].

4. Principales espèces retrouvées en pathologie humaine

Plus de 300 espèces appartiennent au genre *Aspergillus*, mais cinq seulement sont impliquées couramment en pathologie humaine et vétérinaire.

a-A. fumigatus

Espèce la plus souvent isolée chez les patients et responsable de 90 % des observations d'aspergillose invasive, elle est retrouvée aussi bien dans les régions chaudes que froides du globe. Sa bonne tolérance aux températures élevées explique son abondance dans les composts et autres matières organiques dans lesquelles interviennent des phénomènes de décomposition avec élévation thermique (silos à grains, foin en balles, bagasse) [53].

b-A. flavus

Cette espèce est plus fréquente dans les zones tropicales où elle se développe sur le fruit de l'arachide sur lequel il peut produire des aflatoxines. *A. flavus* se trouve dans les sols cultivés, sur les graines de céréales telles que le maïs ou l'avoine [53].

c-A. niger

Espèce très commune dans le monde entier, elle se développe sur substrats variés. Elle présente un pic de distribution estival en rapport avec son affinité pour les plantes herbacées.

d-A. nidulans

Espèce très répandue, elle est isolée du sol, de l'air et de substrats végétaux [53].

e-A. terreus

Cette espèce tellurique des régions chaudes, colonise les débris végétaux, la paille, le coton, les grains stockés [53].

5. Physiopathologie

La voie aérienne est la voie d'entrée des spores produites par ces champignons provoquant des infections fongiques. Lorsque les spores sont respirées par une personne, des barrières physiques vont dès le départ intervenir pour limiter leur dispersion dans l'organisme. Des phénomènes de turbulence au niveau des voies aériennes ou de l'arbre respiratoire, conduisent au plaquage de ces particules sur les parois. Interviennent alors « l'ascenseur muco-ciliaire » et les phénomènes de déglutition qui vont permettre de détruire ces particules plaquées au

niveau de l'estomac. Ces phénomènes détruisent en général 99% des particules respirées par l'homme. Mais les spores de champignons sont de très petites particules (2 à 3 μm de diamètre) qui échappent en partie à ces phénomènes. Les spores arrivent alors jusqu'aux alvéoles pulmonaires dans lesquelles auront lieu des phénomènes de sédimentation. Ce sont les macrophages présents dans ces alvéoles qui détruisent ces spores par phagocytose, mais leur action peut être inhibée par des médicaments utilisés dans de nombreuses chimiothérapies. Les polynucléaires neutrophiles assurent également la destruction des formes mycéliennes mais l'action inhibitrice des corticoïdes sur ces polynucléaires peut favoriser le développement de la maladie [50].

Lorsque les mécanismes de défense de l'hôte sont dépassés, la colonisation va conduire au développement de la maladie aspergillaire qui peut revêtir de multiples formes :

- L'aspergillose pulmonaire localisée : (couramment appelée aspergillome ou aspergillose intracavitaire) se caractérise par la localisation d'une masse mycélienne appelée « truffe aspergillaire », dans une cavité préformée (naturelle) des poumons en communication avec l'arbre aérien. Elle se développe le plus fréquemment dans une cavité préexistante résultant d'une maladie antérieure (antécédents de tuberculose, terrain de BPCO, fibrose pulmonaire...). La maladie peut passer inaperçue, notamment dans les phases précoces. Perte de poids, toux chronique et fatigue, sont les symptômes classiques des stades avancés de la mycose. L'hémoptysie est commune chez 50 à 80% des patients affectés [54].
- L'aspergillose pulmonaire invasive et l'aspergillose invasive (API): représentent les formes cliniques les plus graves de la maladie. Les *Aspergillus* envahissent le parenchyme pulmonaire et les vaisseaux sanguins et créent des zones de nécrose souvent hémorragiques. La dissémination dans le reste de l'organisme conduit à une aspergillose invasive. Les localisations se situent essentiellement au niveau des sinus (surtout maxillaires), du cerveau, des valves cardiaques, de l'os, du rein, de la rate et du foie. Une toux chronique et productive est fréquente, souvent accompagnée d'hémoptysie, parfois d'une fièvre peu élevée, et fréquemment de malaises avec perte de poids.
- D'autres pathologies localisées sont possibles : l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (surtout rencontrée chez les agriculteurs), les aspergilloses superficielles (sinusite, kératite, otites externes, surinfections de plaies...) [54].

6. Pouvoir pathogène et facteurs favorisants

Le principal mode de contamination est respiratoire ; dans de rares cas le foyer initial peut être une plaie chirurgicale ou le site d'implantation d'une prothèse ou d'un greffon [55]. La faible taille des spores (2 à 3 μm) permet à ce champignon d'atteindre la muqueuse alvéolaire pour s'y multiplier [56].

a-Facteurs de risque chez l'homme

Le risque de développer une infection fongique diffère suivant l'état immunologique des personnes. Ce sont les patients sévèrement immunodéprimés qui sont les plus à risque de développer une aspergillose.

- Neutropénie inférieure à 500 PN/mm³ pendant une période supérieure ou égale à deux semaines, ou inférieure à 100 PN/mm³ quelle qu'en soit la durée [57],
- Hémopathie,
- Corticothérapie d'au moins 30 jours ou de courte durée mais à hautes doses,
- Traitement immunosuppresseur en cours,
- Immunodépression due à une pathologie (virale, brûlure),
- Traitements chimiothérapique ou radiothérapique anticancéreux,
- Antécédents d'aspergillose invasive,
- greffes d'organes : le risque est d'autant plus majoré dans les premiers jours suivant la greffe
- greffe allogénique de moelle osseuse : représente un facteur de risque majeur [58].

Chez les patients non neutropéniques, des facteurs de susceptibilité à l'infection sont représentés par les maladies pulmonaires obstructives chroniques (BPCO), une maladie hépatique (cirrhose) à un stade avancé, l'hémodialyse ou encore le diabète.

D'autres facteurs de risque sont signalés : un âge très jeune ou très avancé, le SIDA et la ventilation assistée [59].

b- Facteurs de risque environnementaux

Les champignons filamenteux environnementaux sont très bien adaptés à la survie et à la multiplication dans l'environnement. Les sources environnementales de contamination possibles sont essentiellement l'air et les surfaces. D'autres sources peuvent néanmoins exister, mais leur importance relative reste très difficile à déterminer.

- L'air, la contamination aérienne de l'extérieur influence en grande partie le niveau de contamination à l'intérieur de l'hôpital [60],
- Les surfaces à l'intérieur des locaux, les spores ont tendance à sédimenter rapidement sur différents supports. La présence de spores sur les surfaces est ainsi plus durable que dans l'air. Les surfaces contaminées représentent un réservoir secondaire à partir duquel les spores peuvent être remises en suspension.
- La problématique des travaux, de nombreuses études montrent que les travaux de terrassement, de construction, mais aussi la manipulation de faux plafonds, de systèmes de ventilation ou d'autres activités pouvant produire des poussières, libèrent des milliers de spores par m³ d'air [61].
- L'eau, ils ont montré que la concentration de ces champignons dans l'air était significativement plus élevée dans les douches des chambres (zones humides) que dans les chambres elles même et les couloirs.

D'autres sources de contamination ont été publiées :

- La nourriture : des spores d'*Aspergillus* ont pu être mis en évidence dans des sachets de poivre moulu, et dans le thé.
- Le terreau des plantes,
- Les climatiseurs poussiéreux [60].

7. Aspects cliniques

Les principaux signes cliniques d'API sont une pneumopathie aiguë fébrile associée à une fièvre résistante aux antibiotiques chez un patient à risque de MFI. On retrouvera alors une toux non productive, des râles, une douleur thoracique ou encore des hémoptysies. Les signes sont en rapport avec l'organe atteint. Ainsi, si le patient présente une localisation cérébrale, on retrouvera des signes d'encéphalite ou de méningite, si l'atteinte est digestive le patient pourra présenter des ulcérations et/ou hémorragies, ou encore des signes d'endocardite à hémoculture négative si l'atteinte est cardiaque. C'est donc un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques qui permet d'orienter le clinicien dans sa recherche étiologique [62].

8. Moyens diagnostiques

8.1. Imagerie

Le scanner représente la meilleure technique diagnostique d'API, la radiographie pulmonaire devant être abandonnée dans cette indication. Sa réalisation doit être envisagée dès que

possible pour permettre une prise en charge thérapeutique précoce. Selon le délai entre le début de l'infection et la réalisation du scanner, différentes images peuvent être observées :

- de J0 à J5 : signe du halo, hautement évocateur d'aspergillose, avec une opacité en verre dépoli autour de la lésion. Il représente un signe précoce mais d'apparition fugace.
- de J5 à J10 : condensation alvéolaire, correspondant à un infarctus pulmonaire du fait de l'invasion vasculaire par *Aspergillus*. Ce signe n'est pas spécifique. On le retrouve notamment lors d'une tuberculose.
- de J10 à J20 : croissant gazeux. C'est un signe tardif assez spécifique. Il est dû à l'action des polynucléaires neutrophiles. Si la lésion est située près d'un vaisseau, des hémoptysies seront possibles [63].

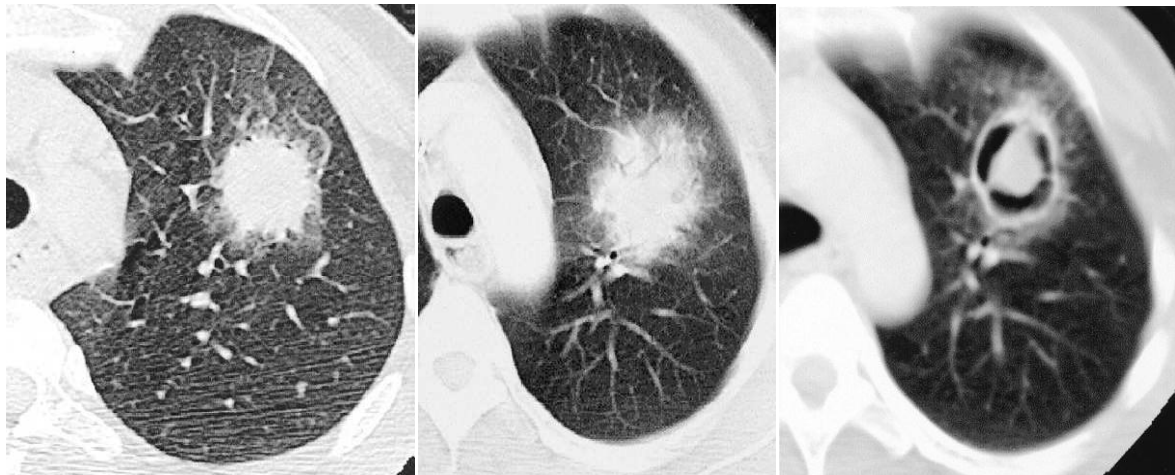


Figure 8 : Image de tomodensitométrie thoracique observée lors d'une API [63].
Signe du halo (J0-J5), image non spécifique (J5-J10) et signe du croissant gazeux (J10-J20).

Le scanner peut également être utile pour le diagnostic d'atteintes extra-pulmonaires (cérébrales, articulaires, rénales).

Les autres techniques d'imagerie (radiographie, échographie) sont beaucoup moins contributives et d'apport souvent tardif.

8.2. Examens mycologiques

8.2.1. Prélèvements

Ils doivent être en rapport avec le site de l'infection et en fonction des signes d'appel. Au niveau endobronchique, LBA représente le prélèvement de choix. Les prélèvements réalisés sous fibroscopie sont en effet de meilleure qualité, d'où l'intérêt également des prélèvements bronchiques distaux protégés.

Les crachats sont eux à éviter dans la mesure du possible du fait du problème d'interprétation d'une culture qui s'avèrerait positive. En cas d'examen direct et de culture négative, si la suspicion clinique est forte, il peut être utile de renouveler ces prélèvements [64].

L'apport des hémocultures est limité, cependant un examen rapide d'importance conséquence peut être une biopsie d'organe. Les biopsies d'organes ont une valeur diagnostique très élevée mais sont de réalisation souvent difficile J0-J5 J5-J10 J10-J20 en raison des possibles complications hémorragiques chez le sujet neutropénique. Le rapport bénéfice-risque doit être mesuré pour chaque patient [65].

Remarque : La présence d'*Aspergillus* dans les prélèvements LBA est hautement suggestive d'une infection même s'il persiste une incertitude entre infection et colonisation.

8.2.2. Examen direct

On peut réaliser un état frais directement entre lame et lamelle, ou après coloration (bleu de toluidine, Giemsa, acide périodique de Schiff ou Gomori-Grocott). On recherche ainsi la présence de filaments mycéliens. L'examen du LBA ou des tissus ne montre ni spores ni têtes aspergillaires. Un point important réside dans le fait que la présence de filaments à l'examen direct est très évocatrice d'infection mycologique mais qu'elle ne signe pas la présence d'*Aspergillus* sp. Le diagnostic du genre et de l'espèce ne peut être réalisé qu'au moyen de la culture [65].



Figure 9 : filaments aspergillaire dans un crachat [65].

8.2.3. Culture

L'ensemencement se réalise sur un milieu de Sabouraud-chloramphénicol ou Sabouraud-gentamicine sans actidione à 24, et/ou 37°C. L'identification est facilitée par les milieux Czapek ou malt qui facilitent la fructification. De même, une température allant jusqu'à 57°C peut parfois être utile pour différencier certaines espèces morphologiquement proches. La

culture apparaît généralement en 24 à 48 heures, parfois plusieurs jours, et les têtes aspergillaires, nécessaires pour l'identification de l'espèce, apparaissent vers le 3^{ème} ou 4^{ème} jour de culture.

L'identification des isolats nécessite 2 étapes (**Annexe II, III**):

- a- l'aspect macroscopique :** ras à poudreux, velouté parfois cotonneux, de couleur variée en fonction de l'espèce. au verso, il peut parfois exister un pigment qui diffuse dans la gélose.
- b- l'aspect microscopique** des colonies après coloration au bleu de lactophénol
 - Morphologie de la tête aspergillaire : ronde ou en fuseau, vésicule sphérique ou allongée.
 - Aspect du conidiophore : long ou court, lisse ou échinulé, droit ou sinueux [19].

8.3. Histologie

Elle permet de mettre en évidence le champignon dans les tissus. *Aspergillus* sera représenté par des filaments septés ramifiés, comme pour les autres champignons microscopiques. Les foyers pulmonaires contiennent de nombreux polynucléaires et les filaments aspergillaires envahissent les vaisseaux [19].

8.4. Examens sérologiques

a- Recherche d'antigènes circulants

Dans cette catégorie, deux antigènes sont recherchés en pratique courante :

Le galactommanane (GM) : c'est un hétéropolysaccharide thermostable présent dans la paroi de la plupart des espèces aspergillaires, sécrété par le champignon en phase de croissance et relargué précocement dans l'organisme lors des processus invasifs. Sa positivité est plus précoce que le scanner (7 jours avant), la culture (7 jours avant) voire que l'apparition des signes cliniques (6 à 10 jours avant). Ce marqueur permet d'exclure le diagnostic d'API car sa valeur prédictive négative (VPN) est très élevée. La généralisation de ce test a permis cependant d'identifier plusieurs sources de réactions faussement positives, notamment :

- au cours des infections à *Cryptococcus* sp., *Histoplasma* sp.
- ou d'origine exogène :
 - ✓ Alimentaire (présents en quantité importante dans le lait pour nourrissons et nouveaux nés).

- ✓ Prise d'antibiotiques (principalement avec l'association pipéracilline-tazobactam et d'une manière générale avec les pénicillines).
- ✓ Solutés de nutrition parentérale [66].

Détection des bêta-1,3-D-glucanes (BDG) : La détection des β -D-glucanes dans le sang ou tout autre échantillon biologique représente un marqueur panfongique d'infection mycotique invasive, quelle soit d'origine levure ou filamenteuse. En conséquence, sa recherche, si elle s'avère positive, ne peut apporter la preuve à elle seule que l'infection fongique considérée est obligatoirement d'origine aspergillaire. Ce dosage doit donc être confronté avec les autres outils diagnostiques.

De par sa haute valeur prédictive négative, la détection des β -D-glucanes peut être utilisée par exemple comme test diagnostique d'élimination d'une API. Elle peut aussi venir compléter sa documentation, en cas de positivité isolée des antigènes GM, ou dans le cadre de suivi d'un traitement [67].

b- Recherche d'anticorps spécifiques

Elle a peu d'intérêt en cas d'infection aiguë, du fait du délai d'apparition des anticorps. Elle est plus utile dans le cadre d'ABPA et d'aspergillome.

Les techniques classiques utilisées pour la recherche de manière semi-quantitative d'anticorps anti-aspergillaires sont de plusieurs types.

- Les techniques d'immunoprécipitation
- Les techniques immunoenzymatiques (Platelia Aspergillus anticorps)

Il s'agit d'une technique très sensible et de réalisation plus adaptée au dépistage d'un grand nombre de sujets à haut risque.

Cette recherche sera moins efficiente si le sujet est leucopénique, car d'une part il y aura moins d'anticorps détectables et d'autre part les champignons seront moins dégradés par les polynucléaires neutrophiles donc il y aura peu de galactomannane circulant [19].

8.5. Spectrométrie de masse

Tout comme pour les espèces de *Candida*, cette technique est également fiable pour l'identification des moisissures isolées au laboratoire, puisqu'elle présente environ 99 % de similitude de résultats avec la technique de référence, l'identification par les gènes des champignons. Elle est donc plus performante que l'identification morphologique macro et microscopique des espèces [68].

8.6. Biologie moléculaire

a- PCR

Cette technique présente de très bonne sensibilité et spécificité, comprises entre 90 et 95 %. Un résultat négatif peut ainsi permettre d'éviter la prise d'un traitement chez un patient.

b-Real-Time-PCR ou PCR en temps réel

Cette technique permet l'identification de 25 pathogènes (bactéries et champignons), couvrant 90 % des infections, et ceci en moins de 6 heures. Les principaux inconvénients sont le coût de la technique ainsi que les mauvais résultats obtenus pour les levures du genre *Candida*. Elle peut donc être utile en complément lors d'une forte suspicion de MFI lorsque les hémocultures demeurent négatives [69].

Pneumocystose

1. Généralités

La pneumocystose humaine est une mycose profonde due à un champignon cosmopolite, opportuniste, *Pneumocystis jirovecii*, se développant principalement dans le poumon des patients profondément immunodéprimés. L'impossibilité de le cultiver, l'absence d'ergostérol dans sa paroi, un cycle proche des protozoaires lui ont valu longtemps d'être classé parmi les protozoaires. *P. jirovecii* est classé actuellement dans le règne des champignons (paroi trilamellaire riche en chitine et en B-(1,3) glucane avec grande affinité pour les colorations argentiques [70]).

2. Cycle

La pneumocystose humaine est une anthroponose. On ne connaît pas à l'heure actuelle toutes les étapes du cycle parasitaire de *P. jirovecii*. L'acquisition du champignon se fait par voie aérienne. La forme infectante demeure encore inconnue. Les formes connues de *Pneumocystis* sp sont retrouvées dans l'alvéole pulmonaire des mammifères et plus rarement dans d'autres organes comme rate, foie, cœur, ganglions lymphatiques, moelle osseuse...

Il présente 3 stades morphologiques au cours de son cycle :

- Les kystes matures
- Les trophozoïtes ou formes végétatives
- Les prékystes [70].

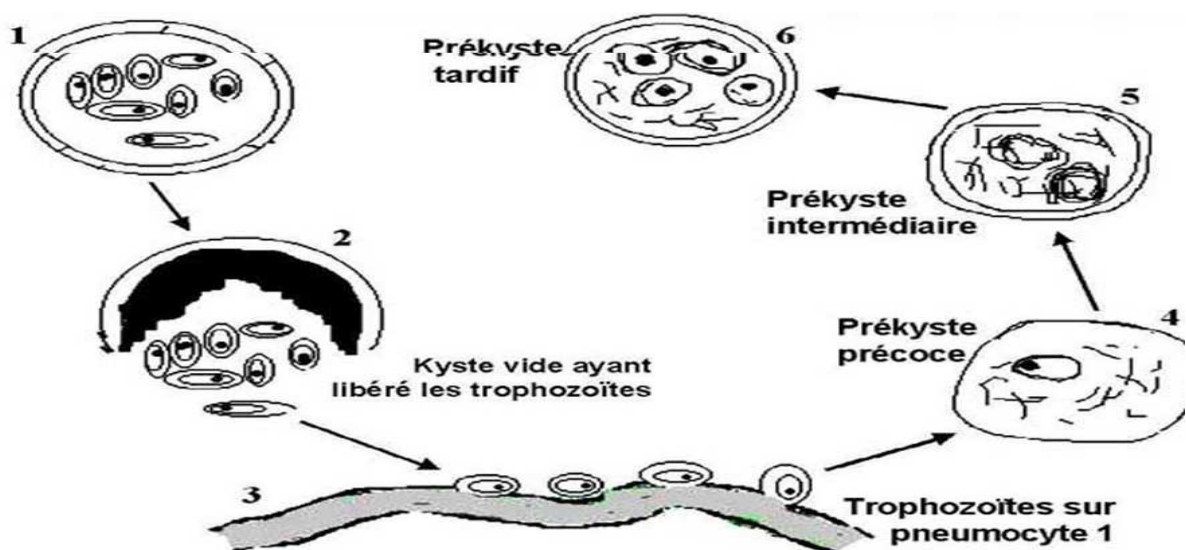


Figure 10 : Cycle hypothétique de *Pneumocystis jirovecii* dans l'alvéole [70].

3. Physiopathologie

Chez le sujet sain, les macrophages, les médiateurs de l'immunité humorale (Interférons, cytokines, TNF- α) ou cellulaires (PNN) jouent un rôle important dans la destruction du microorganisme et dans la défense de l'hôte.

Chez les patients à risque, le développement fongique entraîne des lésions de l'épithélium alvéolaire dont les cloisons s'épaississent, source d'hypoxémie et d'insuffisance respiratoire. Il réalise une pneumopathie interstitielle diffuse [70].

4. Facteurs favorisants

Les terrains à risque sont principalement représentés par l'immunodépression sévère, que celle-ci soit due à l'infection par le VIH, à un traitement par médicaments immunosuppresseurs tels que la chimiothérapie, les traitements anti rejet suivant une greffe d'organe solide ou de moelle osseuse, un traitement par glucocorticoïdes au long cours, ou tout sujet neutropéniques. Le risque de développer une pneumocystose est majorée chez un patient ayant moins de 200 CD4/mm³ [71].

5. Aspects cliniques

La contamination est interhumaine. Il est pathogène soit par activation de formes latentes déjà présentes chez l'hôte soit, le plus fréquemment, par acquisition de novo.

Les principaux individus touchés sont :

- les nouveau-nés présentant des symptômes de bronchiolite,
- les patients atteints de mucoviscidose (25 % des malades). *Pneumocystis jirovecii* a un rôle dans l'évolution de la maladie,
- les immunodéprimés : la maladie se présente initialement sous forme d'infection pulmonaire (pneumonie interstitielle) puis évolue le plus souvent en fibrose.

Les symptômes, peu spécifiques, sont une dyspnée, une toux sèche et une fébricule qui évolue en fièvre. L'infection se transforme ensuite en insuffisance respiratoire aiguë.

-Chez le sujet VIH, l'installation est progressive et l'évolution lente.

-Chez le sujet non VIH, en particulier chez les patients atteints hémopathies malignes, tumeurs solides et traitements immunosuppresseurs, le début est brutal et l'évolution rapide.

Chez l'enfant, l'infection est très souvent asymptomatique.

De très rares formes extra-pulmonaires peuvent être observées, principalement au niveau des ganglions lymphatiques, de la rate, du foie, de la moelle osseuse, de l'œil et de l'oreille [72].

6. Moyens diagnostiques

6.1. Tests non spécifiques

La numération formule sanguine et la vitesse de sédimentation n'ont pas d'intérêt puisqu'elles ne présentent pas d'anomalies notables.

On peut observer, du fait de l'hypoxie et donc d'une augmentation de la fréquence respiratoire, une légère alcalose sanguine.

Trois examens peuvent avoir un intérêt pour évaluer le pronostic : la PaO₂ qui est de mauvais pronostic si sa valeur est inférieure à 50 mm Hg, une valeur de LDH très augmentée ainsi qu'un nombre élevé de PNN dans le LBA qui diminuent les chances de survie du patient [73].

6.2. Examens mycologiques

a- Prélèvements et examen direct

Le champignon étant présent au niveau de l'alvéole pulmonaire, ces prélèvements sont d'une grande valeur diagnostique.

Tout prélèvement d'origine respiratoire peut être envisagé (LBA, aspiration bronchique, rinçage oro-pharyngé, crachat), mais celui qui donne de meilleurs résultats et qui reste la référence est le LBA.

Différentes colorations peuvent alors être pratiquées pour l'observation du LBA : on différencie le MGG, qui présente l'avantage d'une coloration panoptique, des autres techniques qui ne colorent que la paroi kystique : le Gomori Grocott, le bleu d'orthotoluidine, le violet de crésyl, ou encore le calcofluor.

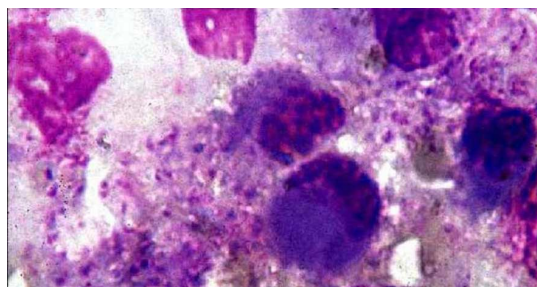


Figure 11 : Trophozoïtes et kystes de *P. jirovecii* colorés au Giemsa dans un LBA [74].

L'examen direct est souvent de faible rendement. Afin d'augmenter la sensibilité de cet examen, en particulier lorsque les prélèvements sont pauci-parasités, certains laboratoires recherchent la présence de kystes par immunofluorescence. Un examen direct positif affirme l'infection [74].

b-Culture

Pneumocystis jirovecii est un agent non cultivable.

3.2 BDG

Ils sont présents dans les formes kystiques. Cet examen est particulièrement intéressant dans cette pathologie puisque la sensibilité est réputée très élevée et que les taux obtenus sont très élevés, régulièrement supérieurs à 1000 pg/ml. Ils pourraient servir à différencier la colonisation de la pneumonie [75].

3.3. PCR

Du fait de sa grande sensibilité, la technique de PCR en temps réel présente de nombreux faux positifs. Un résultat positif doit donc s'interpréter également en fonction de l'examen direct et de la clinique.

En revanche, un résultat sera significatif s'il est négatif ou s'il est positif chez un grand immunodéprimé [76].

Cryptococcose

1. Généralités

Est une affection provoquée par la levure capsulée du genre *Cryptococcus neoformans*. Elle survient habituellement chez les patients à risque : immunodéprimés (sidéens, hémopathies sévères), maladie de Hodgkin, corticothérapie, greffes d'organes. C'est dans le cadre du sida qu'elle est le plus souvent rencontrée, principal facteur favorisant l'infection. La localisation clinique la plus fréquente et la plus grave est la méningo-encéphalite [77].

2. Agents pathogènes

a-Cryptococcus neoformans

La contamination se fait par inhalation de spores (primo-infection pulmonaire latente), beaucoup plus rarement par inoculation cutanée.

Cryptococcus neoformans existe sous 2 variétés:

- *C. neoformans* var. *neoformans* (sérotypes A – D): cosmopolite. Infecte les sujets immunodéprimés.
- *C. neoformans* var. *gattii* (sérotypes B – C) : régions subtropicales (majoritaire en Afrique noire).

b- Autres *Cryptococcus*

Cryptococcus laurentii, *Cryptococcus albidus* et *Cryptococcus uniguttulatus* sont des exosaprophytes dont on ne connaît pas l'habitat de façon précise. Ils peuvent être à l'origine de rares infections superficielles (onyxis) [78].

3. Aspects cliniques

La gravité de l'infection à *Cryptococcus* résulte des manifestations méningo-encéphaliques évoluant sur un mode subaigu ou chronique. Les sidéens ($CD4 < 100 \text{mm}^3$) sont particulièrement fréquemment infectés par cette levure.

a- Atteinte pulmonaire : Elle est habituellement asymptomatique dans la plupart des cas, et il s'agit alors d'une découverte radiologique fortuite. Sinon, elle correspond à un syndrome grippal guérissant spontanément. Exceptionnellement on peut rencontrer des formes pseudo-tuberculeuses ou pseudo-néoplasiques.

b- Atteinte neuroméningée : C'est la forme la mieux connue. Le début est insidieux et progressif (plusieurs semaines à plusieurs mois).

Les symptômes principaux sont : céphalées, modification du caractère, paralysie des nerfs crâniens puis ensuite un syndrome méningé plus franc avec des céphalées, des vomissements, une raideur de la nuque et de la fièvre.

Il existe également des méningites à *Cryptococcus* à début brutal qui nécessite prise en charge thérapeutique urgente.

c- Atteinte cutanée : La cryptococcose cutanée est caractérisée par des abcès ou ulcères. Elles résultent le plus souvent d'une dissémination hémotogène (métastases).

d- Atteinte osseuse : Elle prend l'aspect d'abcès froids, pseudo-tuberculeux qui siègent préférentiellement au niveau des os plats et des vertèbres.

e- Forme disséminée : Tous les viscères peuvent être atteints : ganglions, rate, foie, moelle osseuse, prostate. C'est une forme fréquente chez les sidéens [79].

4. Moyens diagnostiques

4.1. Prélèvements

La mise en évidence des champignons se fait à partir du LCR, expectoration, LBA, hémocultures, urines, peau, pus, biopsies.

4.2. Examen direct

- Examens microscopiques directs se fait après coloration à l'encre de Chine.

Le cryptocoque apparait sur fond noir, la capsule forme un halot clair autour de la levure.



Figure 12 : Examen direct microscopique (encre de Chine) : levure encapsulée [80].

- Coloration histologiques par le PAS ou GC.

4.3. Examens particuliers du LCR

Ponction Lombar (PL) donne : liquide clair, lymphocytaire avec hypoglycorachie et une hyperprotéinorachie (>2g/L).

4.4. Culture

Les cultures s'effectuent sur milieu de Sabouraud+ATB (gentamycine, Chloramphénicol) à une température entre 30-35°C pour un délai de 48h.

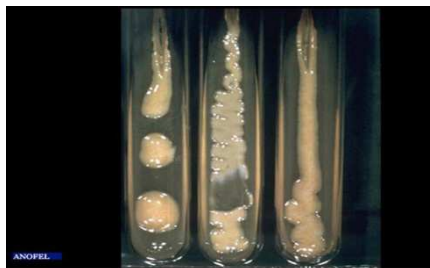


Figure 13 : Cryptocoques en culture [80].

4.5. Identification

Leur identification se fait à partir de plusieurs caractères

- Caractères cultureux (colonies d'aspect muqueux, coulant et de couleur beige) et morphologies microscopiques
- Caractères biochimiques Auxanogramme et Zymogramme
- Uréase positive

Tableau 2 : Identification des principaux cryptocoques pathogènes [80].

	Capsule	Uréase	Culture à 37°C	Inositol	Actidione	Glycina-midase	Phénol-oxydase	Prolinamidase
<i>C.neoformans</i> <i>Neoformans</i>	+	+	+	+	-	-	+	-
<i>C.neoformans</i> <i>Gattii</i>	+	+	+	+	-	+	-	-
<i>C.laurenti</i>	+	+	-	+	-	+	-	-
<i>C.albidus</i>	+	+	-	+	-	-	-	+

4.6. Diagnostic Indirect

L'antigène capsulaire peut être mis en évidence dans le LCR, le sérum, les urines ou le LBA par un test d'agglutination au latex ou immunoenzymatique. Le test d'agglutination utilise des particules de latex sensibilisées par des anticorps anticryptocoques (anticorps polyclonaux de lapin dirigés contre des polysaccharides capsulaires des 4 sérotypes de *C. neoformans*). Ce test est fait systématiquement chez les sidéens ($CD4 = 50 \text{ mm}^3$). Il permet la surveillance des rechutes.

La recherche des anticorps manque de fiabilité, en particulier chez les patients immunodéprimés. Elle n'est donc pas contributive au diagnostic [80].

**CHAPITRE III : TRAITEMENT
ET PROPHYLAXIE DES
MYCOSES PROFONDES**

Compte tenu de la gravité des MFI, la prise en charge thérapeutique des patients doit être la plus précoce possible.

Les antifongiques sont des molécules capables de détruire spécifiquement les différents champignons impliqués en mycologie médicale, ou au moins de réduire leur prolifération. Contrairement au grand nombre d'antibiotiques et malgré d'importants progrès, la quantité d'antifongiques disponibles reste limitée à un petit nombre de produits. En effet, il n'existe à ce jour que quatre classes d'antifongiques (les polyènes, les dérivés pyrimidiques, les dérivés azolés et les échinocandines), et celles-ci connaissent des facteurs limitant leur utilisation [81].

1. Cibles des antifongiques

- **L'ergostérol membranaire**

La membrane joue le rôle de barrière entre le microorganisme et l'extérieur, tout en permettant les échanges. L'ergostérol est un constituant essentiel nécessaire au maintien de la structure.

L'activité fongique des dérivés azolés repose sur l'inhibition de la synthèse de l'ergostérol, empêchant la constitution d'une membrane plasmique fonctionnelle.

Les polyènes, tel que l'amphotéricine B (AMB), quant à eux, interagissent directement avec ce constituant membranaire. Cette interaction forme des pores perméables dans la membrane de la levure.

- **La paroi cellulaire fongique**

C'est la cible privilégiée des échinocandines. Elles inhibent la biosynthèse des glucanes de la paroi par l'inhibition de la β -1,3- glucane synthétase. Cela entraîne l'arrêt de la synthèse de la paroi cellulaire (effet fongicide).

- **Le métabolisme pyrimidique**

Certain antifongiques tels que les dérivés pyrimidiques peuvent inhiber la biosynthèse d'ADN ou encore interférer avec la traduction des ARN en protéines fongiques [81].

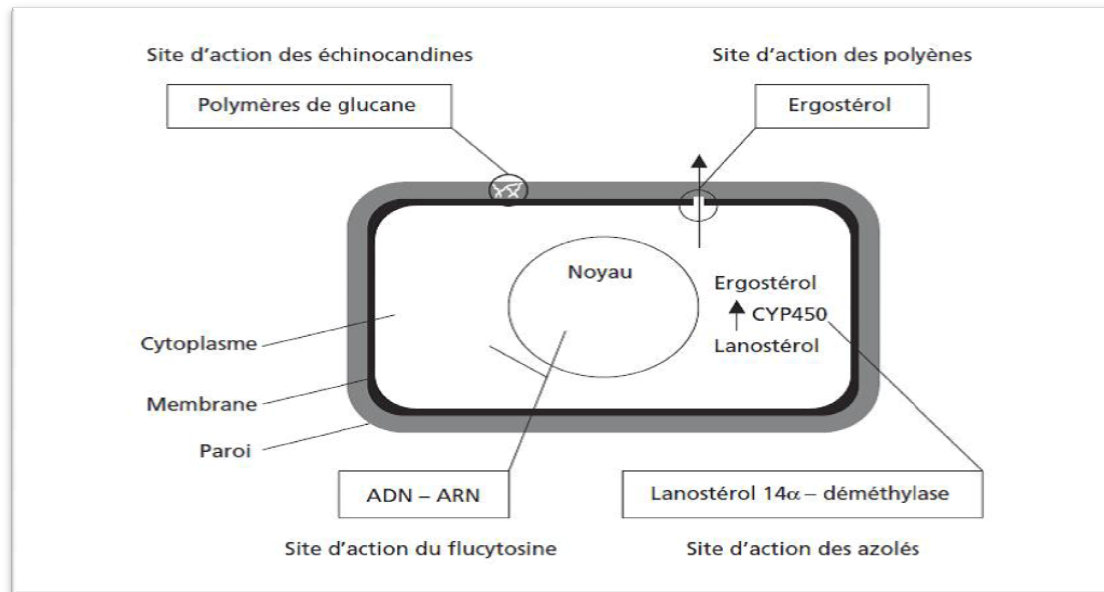


Figure 14 : Sites d'action des antifongiques [81].

2. Classe des antifongiques (ATF)

a- Les polyènes

Le plus connu des polyènes est l'Amphotéricine B (AmB-D, Fungizone®), utilisée depuis 1960 comme le chef de file des antifongiques.

Molécule amphiphile, elle possède une grande affinité pour l'ergostérol membranaire. Le mode d'action communément admis est la formation de complexes stérols-AmB insolubles. Ainsi, il en résulte une altération de la perméabilité cellulaire, avec fuite de métabolites essentiels à la vie du champignon, et pénétration de sodium avec œdème cellulaire.

L'AmB est insoluble dans l'eau et non absorbable par voie orale. Elle est donc administrée par voie veineuse. Son spectre d'activité reste large : il inclut les levures, les champignons filamenteux et les champignons dimorphiques.

Les effets indésirables habituels sont peu dangereux, mais rendent le traitement inconfortable (Céphalées, fièvres, troubles digestifs...). Parfois, des réactions allergiques rares peuvent mener au choc anaphylactique. Toutefois, l'AmB présente une toxicité élevée, notamment d'ordre rénal. Ainsi, au cours d'un traitement prolongé on voit apparaître des lésions chroniques localisées au niveau du tubule pouvant aboutir à une insuffisance rénale.

Elle nécessite une adaptation posologique et une surveillance régulière de la fonction rénale. Une toxicité veineuse quasi permanente est constatée, les toxicités hématologique, hépatique et neurologique sont rapportées de façon plus exceptionnelle.

De nouvelles formes galéniques d'AmB vectorisées par des lipides ont été développées Amphotéricine B liposomale : Ambisome® (AmB-L). Sous formulation lipidique, la néphrotoxicité est amoindrie en raison d'une interaction mineure avec les cellules de l'hôte, et il semblerait que l'efficacité de cette formulation soit supérieure à la précédente. D'autres formulations sont en cours d'étude, notamment une combinaison de l'AmB avec un tétrapeptide immunomodulateur (tuftsin), capable d'augmenter les fonctions immunitaires des macrophages, des neutrophiles et des monocytes, et qui a déjà fait ses preuves in vivo chez un modèle muri.

b- Les dérivés azolés

Les dérivés azolés sont des substances synthétiques ayant un noyau azolé contenant soit deux soit trois atomes d'azote (imidazole et triazole respectivement). La tolérance de ces traitements reste bonne, avec seulement quelques troubles digestifs et de rares réactions cutanées. Leur toxicité est surtout hépatique, avec une élévation du taux des transaminases. Les dérivés imidazolés sont de nos jours clairement remplacés par les triazolés tels que le fluconazole (Triflucan®), le voriconazol (V-fend®), l'itraconazole (Sporanox®) et Posaconazole (Noxafil®).

Ils inhibent l'enzyme 14 alpha déméthylase qui permet la transformation du lanostérol des membranes fongiques en ergostérol. Il en résulte un blocage de la croissance fongique. Leur action est fongistatique sur les levures; les triazolés ayant un spectre d'action sur *Aspergillus* sont fongicides.

Avec l'AmB, les mutations vers la résistance, spontanées ou sous traitement, restent exceptionnelles et négligeables en pratique. En revanche, chez les dérivés azolés, et chez les triazolés tels que le fluconazole ou le voriconazole, on voit apparaître après traitement des souches de *Candida* résistantes à ces produits, comme notamment *Candida glabrata*.

c- Les dérivés pyrimidiques

Le plus connu d'entre eux est la 5-fluorocytosine (5-FC), (Ancotil®). Il s'agit d'un dérivé fluoré de la pyrimidine, substance hautement soluble dans l'eau, qui peut être administrée par voie orale ou veineuse.

Elle pénètre à l'intérieur des cellules fongiques par l'intermédiaire d'une cytosine perméase. Une fois à l'intérieur de la cellule, elle est désaminée en 5 fluorouracile (5FU) grâce à l'action

d'une cytosine désaminase. Ce 5FU agit de deux façons pour inhiber le métabolisme de la cellule fongique :

- C'est un analogue structural sous sa forme triphosphate qui sera incorporé dans l'ARN à la place de l'uracyle, bloquant ainsi toute synthèse protéique par le champignon.
- L'autre mode d'action (sous la forme 5-fluorodésoxy-uridine) s'exerce en inhibant la thymidilate synthétase, bloquant ainsi la formation de l'ADN fongique.

En clinique, la 5-FC a jusqu'alors été communément utilisée en combinaison avec l'AmB afin d'obtenir une interaction synergique plus efficace pour lutter contre les infections fongiques. Or, il semblerait que cette combinaison ait entraîné la minimisation de la détection de l'émergence de phénomènes de résistance associés à l'utilisation de la 5-FC. Ce problème de résistance, associé à l'utilisation de la 5-FC en monothérapie, a récemment pu être mis en évidence dans plusieurs études.

Outre des troubles digestifs, la 5-FC est associée à une toxicité hépatique et hématologique.

d- Les échinocandines

Face à la recrudescence d'infections mycosiques sévères, aux phénomènes de résistance et/ou d'intolérance vis-à-vis des traitements conventionnels, les échinocandines représentent la dernière famille d'antifongiques récemment développés.

Le plus connu est la caspofungine (Cancidas®), ils inhibent de façon non compétitive la synthèse de la (1,3) bêta-D-glucane synthétase, enzyme qui participe à la formation de la paroi fongique. Cette inhibition provoque un déficit en 1,3-bêta-D-glucane donc une rupture de l'intégrité de la paroi cellulaire fongique.

Les échinocandines sont des lipopeptides amphiphiles semi synthétiques, comprenant un noyau hexapeptide cyclique et une chaîne latérale lipidique. La caspofungine est soluble dans l'eau et non absorbée par voie orale, mais injectée par voie veineuse.

Cette classe de molécules possède un très large spectre avec une activité fongicide sur *Candida sp*, essentiellement *C.albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* et *C. krusei*. L'autre activité est de nature fongistatique sur les espèces *Aspergillus* [81] (**Annexe IV**).

3. Traitement des candidoses et aspergilloses

Des recommandations récentes de l'IDSA (Infectious Diseases Society of America), publiées en 2008 et 2009, proposent les conduites thérapeutiques à adapter en fonction du stade diagnostique et du terrain de chaque patient.

De nombreuses études suggèrent le caractère majeur de la précocité de mise en route du traitement dans le cadre des infections fongiques invasives, un délai supérieur à 48 heures étant très délétère sur la survie des patients [19].

Candidémie

Patient non neutropénique :

- En 1^{ère} ligne :
 - fluconazole
 - ou echinocandine si exposition récente aux azolés ou si forme moyennement sévère à sévère.
- En 2^{ème} ligne : amphotéricine B, seulement si intolérance ou indisponibilité des autres antifongiques.

Patient neutropénique :

- echinocandine ou amphotéricine B liposomale
- si forme non grave sans exposition préalable à un azolé : fluconazole voire voriconazole (spectre plus large).

- Durée de traitement : 2 semaines après la négativation des hémocultures et si le patient n'est pas/plus neutropénique.
- Toujours désescalader si possible après identification de l'espèce : relais par fluconazole si la souche est sensible, la forme peu grave et l'évolution favorable.
- Retrait cathéter à discuter si neutropénique.

API
Pour tous les patients En 1 ^{ère} ligne : voriconazole IV puis relais par VO En 2 ^{ème} ligne : amphotéricine B liposomale ou échinocandine
<ul style="list-style-type: none"> • Durée de traitement : au moins 6 à 12 semaines, et couvrant toute la période d'immunodépression

Lorsque l'atteinte est très grave, le traitement chirurgical, s'il est possible, devient indispensable. Les lésions aspergillaires sont souvent de type nécrotique et un traitement chirurgical associé au traitement médical peut parfois seul permettre une élimination de ces lésions. Il peut être proposé pour des lésions pulmonaires localisées avec en particulier un risque d'atteinte vasculaire qui pourrait être responsable d'hémorragies grave.

4. Résistances aux traitements des candidoses et aspergilloses

Sous l'effet de la pression de sélection exercée par les antifongiques, les champignons ont développé différents mécanismes de résistance.

Chez *Candida* sp, les mécanismes de résistance aux azolés les plus étudiés sont l'induction de pompes à efflux codées par les gènes MDR ou CDR, qui sont alors surexprimés, ainsi que l'acquisition de mutations au niveau du gène codant pour l'enzyme cible, ERG11, qui a sa structure modifiée et présente donc une affinité moindre pour les azolés.

D'autres mécanismes de résistance, plus rares, sont décrits, tels que l'hyper-expression de la cible, ce qui a pour conséquence un nombre insuffisant de molécules de principe actif pour couvrir l'ensemble des enzymes à inhiber.

L'utilisation du fluconazole depuis 1990 est médiée par la proportion de *C. glabrata*, dont la résistance vis-à-vis de cette molécule est en augmentation.

La résistance du genre *Candida* à la famille des échinocandines est quant à elle principalement la cause d'une mutation au niveau d'un des deux « hot-spot » du gène FKS1 (HS1, HS2), qui code pour la sous-unité majeure catalytique de la glucane synthétase. Des mutations supplémentaires au niveau du gène FKS2 ont été mises en évidence au sein de l'espèce *C. glabrata*. D'autres espèces peuvent également avoir une sensibilité moindre aux échinocandines telles que *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* et *C. albicans* [82].

Chez *Aspergillus*, les résistances aux azolés et aux échinocandines restent rares. Il a été décrit la présence émergente de mutations au niveau du gène Cyp51A, entraînant une altération de la cible de la 14 α -stérol déméthylase. L'hypothèse d'une résistance aux polyènes par altération de l'ergostérol membranaire qui empêcherait le principe actif d'atteindre sa cible est avancé, il est aussi évoqué une possible diminution de la teneur membranaire en stérols [83].

5. Prophylaxie des candidoses et aspergilloses

Elle n'est pas systématique. Il faut cibler les populations à risque pour lesquelles le rapport bénéfice-risque est favorable. Il s'agit principalement des patients greffés de moelle osseuse, les patients en phase d'induction de traitement de leucémie aiguë mais également les transplantés pulmonaires ou les patients sous traitement prolongé par glucocorticoïdes à forte dose.

En prophylaxie, la classe pharmacologique privilégiée est la famille des triazolés, puisqu'elle couvre une grande partie des espèces et qu'elle est d'un moindre coût, en première intention le posaconazole. En cas d'intolérance ou d'indisponibilité, le fluconazole ou l'itraconazole pourront être utilisés.

De par la dispersion et la propagation des spores fongiques dans l'environnement, des mesures préventives spécifiques supplémentaires peuvent être appliquées pour prévenir les infections à *Aspergillus sp.* Ces mesures peuvent être générales ou spécifiques au patient :

- mesures générales :

- Hygiène hospitalière ;
- Absence de plantes et fleurs dans les chambres d'hôpital.

- décontamination de l'air ambiant :

- Mise en place de filtres ;
- Création de chambres stériles à flux laminaire ;
- Prélèvements systématiques d'air, de surface et d'eau.

- prophylaxie appliquée au malade :

- recherche d'une colonisation fongique, écouvillonnage nasal ou analyse répétée des crachats
- sérologie fongique hebdomadaire

-Chimio-prophylaxie :

- spray nasal d'amphotéricine B
- posaconazole ou itraconazole en systémique chez l'adulte
- micafongine en systémique chez l'enfant [84].

6. Traitement de pneumocystose

Le traitement de première intention repose sur 2 molécules

- le cotrimoxazole (triméthoprime, TMP ; sulfaméthoxazole, SMZ). Utilisé en première intention.

- l'iséthionate de pentamidine, en cas d'intolérance ou de contre-indication au cotrimoxazole.

Le cotrimoxazole (Bactrim®, Eusaprim®) est donné à la posologie de 20 mg / kg / j de TMP et de 100 mg / kg / j de SMZ en 3 à 4 prises, par voie orale ou intraveineuse (soit 12 ampoules par jour) pendant 3 semaines. Des effets secondaires surviennent dans plus de 50% des cas à type d'éruption cutanée, fièvre, leucopénie, anémie, thrombopénie, élévation des transaminases...

L'iséthionate de pentamidine (Pentacarinat®) est utilisée par voie IV lente à la posologie de 4 mg / kg / j pendant 3 semaines. Les injections IM sont déconseillées à cause du risque de douleur et de nécrose au point de piqûre. Les effets secondaires sont également nombreux : insuffisance rénale, hypotension orthostatique, leucopénie, thrombopénie, hypoglycémie, troubles du rythme cardiaque, diabète, pancréatite aiguë, élévation des transaminases ...

Quand il existe une hypoxie associée ($PO_2 < 60$ mm Hg), on peut adjoindre une corticothérapie.

En cas d'intolérance majeure ou si forme peu sévère, on a recours à :

- l'atovaquone (Wellvone®) à la dose de 1500mg / j en 2 prises
- l'association clindamycine (Dalacine®) 1800 mg / j en 3 prises et primaquine 15 mg / j en 1 prise - dapsonne (Disulone®) 100 mg / j+ triméthoprime (Wellcoprim®) 20 mg / kg / j [19]

7. Prophylaxie de la pneumocystose

a-Prophylaxie secondaire

Elle est obligatoire tant que le patient reste immunodéprimé et le traitement de première intention est le cotrimoxazole per os (1 comprimé simple / j ou 1 comprimé forte 3 fois / semaine). En cas d'intolérance, les alternatives sont : pentamidine à la posologie de 4 mg / kg / semaine, dapsonne per os à la dose de 100 mg / j seule ou associée pyriméthamine (Malocide®) 50 mg / semaine.

b-Prophylaxie primaire

Pour les patients infectés par le VIH elle doit être envisagée dès que les CD4 chutent en dessous de 200 / mm³ ou < 15% des lymphocytes.

Elle doit être réalisée plus tôt s'il existe une baisse rapide des CD4 ou une chimiothérapie associée (lymphome, kaposi), une autre infection opportuniste ou encore une altération sévère

de l'état général. L'attitude thérapeutique est la même que celle faite en prophylaxie secondaire.

Par ailleurs, compte tenu du risque nosocomial, les patients infectés par *P. jirovecii* doivent être isolés des patients possiblement réceptifs pour éviter le risque de transmission interhumaine [19].

8. Traitement de la cryptococcose

La cryptococcose avec atteinte méningée est traitée par une l'association d'amphotéricine B déoxycholate (Fungizone®) (0,7 à 1 mg/Kg/j) ou liposomale et de 5 fluorocytosine (Ancotil®) (100 mg/Kg/j) pendant au moins 14 jours.

Relais par fluconazole (Triflucan®) 400 à 800 mg/ j pendant au moins 2 mois puis 200 mg/j en traitement d'entretien (prophylaxie secondaire) jusqu'à restauration de l'immunité (chez les sidéens ayant plus de 200 CD4/mm³).

L'hypertension intracrânienne doit être recherchée, elle est de mauvais pronostic au dessus de 20 mmHg et doit entraîner des fonctions évacuatrices [85].

PARTIE PRATIQUE

1. Matériels et Méthodes

1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude ambidirectionnelle, elle combine des éléments de l'étude cohorte et de l'étude cas-témoins.

La cohorte à la recherche des nouveaux cas d'IFI, l'étude cas-témoins vient se greffer afin de mettre en évidence les facteurs de risque de l'infection étudiée.

1.2. La période de l'étude

La durée de l'étude est de 03 mois allant de 01 /12/2017 jusqu'à 01/03/2018.

1.3. Le lieu de l'étude

L'étude est menée dans trois services de CHU de Tizi-Ouzou :

- Le service de Réanimation Médicale
- Le service d'Hématologie
- Le service de pédiatrie, l'unité d'Hémato-Pédiatrie.

Le choix de ces services a permis de voir le profil des différents patients ainsi déterminer les facteurs de risques de chaque service.

1.4. La population de l'étude

Sont concernés par l'étude, tous les patients hospitalisés au niveau des différents services sus cités durant la période de l'étude 01/12/2017 au 01/03/2018.

Sont exclus de l'étude les patients ayant une hospitalisation du jour.

1.5. La collecte des données

Les données sont colligées sur un questionnaire (Annexe V) préétabli, à partir des dossiers des malades hospitalisés, par interview et en collaboration avec les médecins traitants.

Le questionnaire est subdivisé en plusieurs volets :

1.5.1. Volet identification

- Nom, prénom qui resteront anonyme dans le respect de confidentialité du patient.
- Age, sexe, paramètre anthropométriques : poids afin de calculer la dose des antifongiques consommés.

- Durée de séjour qui est égale à la date de sortie moins la date d'entrée, afin de calculer la durée moyenne de séjour (DMS).
- Notion de transfert.

1.5.2. Volet clinique et biologique

- Le diagnostic retenu par le médecin traitant du patient est classé selon la Classification Internationale Maladies la 10^{ème} version (CIM10) (Annexe VI).
- Comorbidité associée.
- Dispositifs invasifs.
- Notion d'infection à l'admission et ces caractéristiques.
- Notion de la survenue de l'infection fongique profonde au cours de l'hospitalisation du patient, afin de calculer l'incidence d'IFI

$$\text{Incidence (\%)} = \frac{\text{Nombre de nouveaux cas d'IFI durant la période de l'étude}}{\text{Nombre de patients hospitalisés durant la même période}} \times 100$$

- La date de la survenue de l'IFI, afin de calculer le délai de l'apparition IFI.
- Les caractéristiques de l'infection fongique invasive :
 - Site de l'infection
 - Le germe en cause
 - L'examen complémentaire qui a permis le diagnostic.
- Calcul du candida score qui a été calculé sur la base des éléments suivants les critères de score: colonisation à *Candida* sp (un score), chirurgie (un score), nutrition parentérale (un score) et sepsis sévère (deux scores).

1.5.3. Volet traitement et le coût des ATF

- Antifongiques reçus.
- La classe des antifongiques.
- Motifs de prescription des antifongiques.
- La voie d'administration des antifongiques.
- Durée du traitement afin de calculer la durée moyenne de consommation des ATF.
- Le coût est calculé
 - Prix d'ATF/patient

$$= \sum [\text{prix unitaire ATF} \times (\text{nombre} \frac{\text{d'unités}}{\text{jour}} \times \text{durée du traitement})]$$

1.5.4. Volet évolution

Le mode de sortie du patient en 3 modalités : sortie, décès, complication.

1.6. Déroulement de l'étude

Après, autorisations écrites (Annexe VIII) déposées auprès des différents chefs de services concernés, la collecte de données s'est effectuée durant des jours ouvrables pendant une durée de trois mois, allant du 01/12/2017 au 01/03/2018, elle s'est intéressée à :

- La consultation des dossiers des patients.
- La consultation des médecins traitant en cas des données non comprises et complément d'information.

1.7. Contrôle des données

Pendant toute la période de la collecte des données, un contact permanent est maintenu avec les enquêteurs et les encadreurs pour identifier les difficultés ou éventuelles rencontres susceptible d'entraver le bon déroulement du travail ou sources éventuelles de biais, les discuter et trouver des solutions appropriées.

Les principaux problèmes soulevés ont portés sur :

- Dossiers incomplets.
- Certains paramètres non retrouvés.
- Les antécédents médicaux des patients de la réanimation sont non collectés car patients comateux.

Des réunions d'évaluation sont tenues à la fin de chaque semaine au SEMEP pour vérifier l'état d'avancement, la réception et la qualité des questionnaires, les contrôles ont concerné la qualité, lisibilité, les données manquantes, les omissions de questions et les incohérences.

Le codage de la variable traitement ou chaque médicament est codé selon la classe comme les chimiothérapies, les antibiotiques et les antifongiques.

Un deuxième contrôle plus approfondi consiste à revoir toutes les fiches, items par items, pour détecter les discordances entre les réponses à certaines variables comme le sexe et le prénom, les médicaments consommés par rapport à la pathologie et les erreurs de transcription, comme la permutation des valeurs biologiques.

Le codage de variables comme le diagnostic retenu selon la CIM10, le recodage de la variable traitement où chaque médicament est codé selon sa classe thérapeutique (les antis cancéreux et les antifongiques).

1.8. Moyens humains et matériels

Cette étude est menée par deux étudiantes en 6^{ème} année pharmacie en fin de cycle, sur la base d'un questionnaire préétabli.

Utilisation du papier consommable, imprimante et micro-ordinateur.

1.9. Considérations éthiques

Nos données sont recueillies et traitées dans le strict respect du secret professionnel.

1.10. Saisie et analyse statistique des données

La saisie des données est réalisée sur le logiciel EPI info version 6, qui a durée 3 mois, le contrôle des données permet d'identifier et de corriger les erreurs éventuelles de saisie. L'analyse des données comporte plusieurs étapes; une phase de contrôle de données pour identifier les erreurs de saisie, la construction de classes, notamment pour les variables quantitatives, un tri à plat qui permet d'établir un descriptif pour chaque variable du questionnaire et puis dans chacune des strates. Les résultats des analyses descriptives sont exprimés sous forme de fréquences (proportions); pour les variables qualitatives de l'ensemble de l'échantillon, pour les variables quantitatives, ils sont exprimés en moyenne plus ou moins écart type ($m \pm s$), on procède à la création de nouvelles variables et la reconstruction d'autres variables en différente modalité à partir du questionnaire; ainsi la variable âge est en 8 modalités (0-10 ;11-20 ;21-30 ;31-40 ;41-50 ;51-60 ;61-70 ;71-80 ans), la variable diagnostic retenue selon la classification CIM10, la variable neutropénie ($PNN < 1500/mm^3$) et la variable de la classe des ATF.

Des tableaux croisés sont réalisés pour indiquer les associations entre l'infection fongique profond IFI et les facteurs de risque, ou deux groupes de patients sont identifiés :

Le groupe malade représenté par les patients ayant contractés l'infection fongiques; avec présence ou non des facteurs de risque et un groupe non malade c'est-à-dire ne présentant aucune infection ni fongique ni bactérienne, afin d'éviter les facteurs de confusion ou de sous ou sur estimer les facteurs de risques incriminés.

Ces deux groupes vont permettre la mesure de l'association entre ces facteurs de risque et la maladie sont calculée par l'Odds Ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95%, il(OR) est significatif lorsque son Intervalle de confiance (IC) à 95% ne contient pas la valeur 1. Les recherches d'associations entres différents variables sont réalisées en utilisant le **test de**

« khi-deux » ou « khi carré », de Pearson (test du χ^2) pour les variables qualitatives, la comparaison des moyennes, le test de **test de Student (test t)** pour les variable quantitative, le test d'le seuil de signification statistique retenue sont de 5%.

La méthode de Kaplan-Meier et le test du Log-Rank ont été utilisés pour estimer et comparer les courbes de survie des patients des différents groupes. Un risque alpha de 5% a été choisi dans les analyses.

La présentation des données est faite sur le logiciel «Office Word ».

Les graphes sont réalisés sur le logiciel «Office Excel 2010 ».

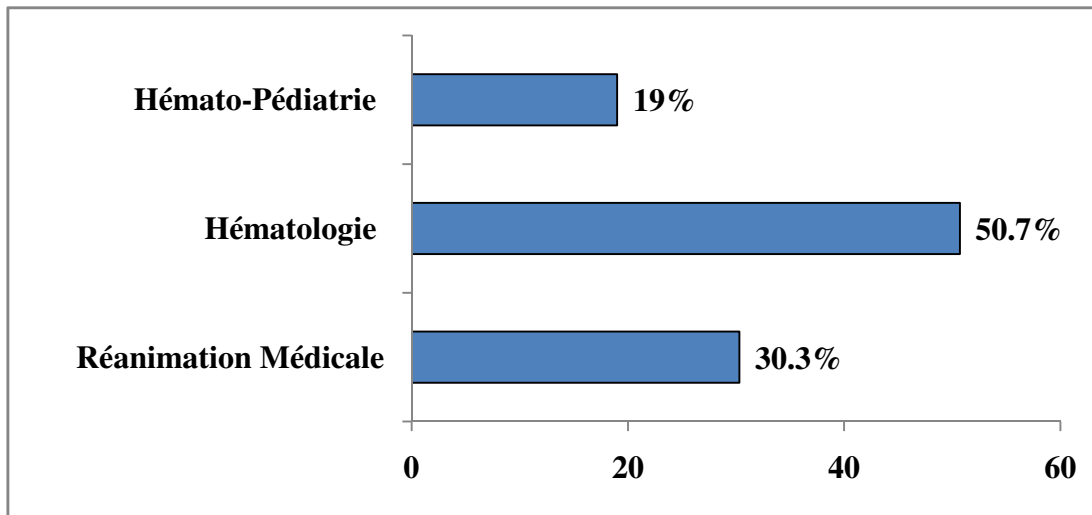
Les organigrammes sont réalisés sur le logiciel « *Lucidchart* ».

2. Résultats

2.1. Description de la population de l'étude

2.1.1. Selon le service d'hospitalisation

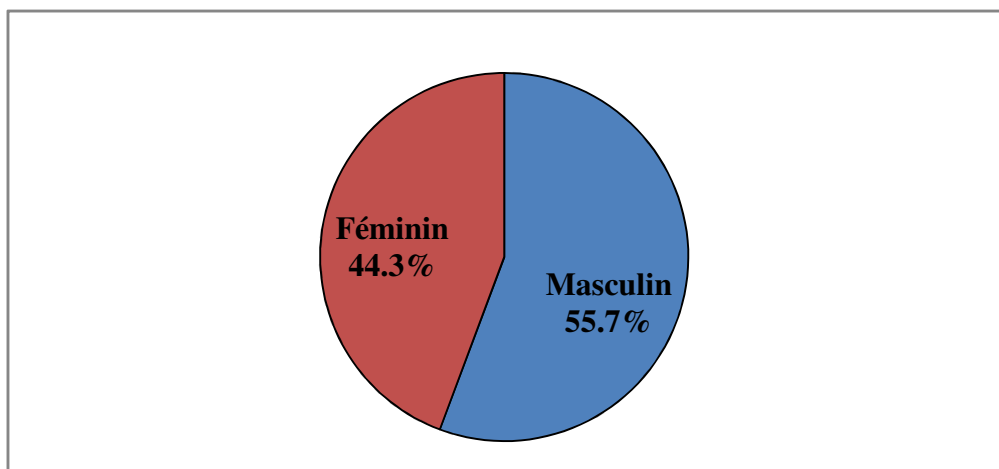
Au total, 221 patients sont inclus dans l'étude, dont 50.7% des patients sont admis au service d'Hématologie, suivi de 30.3% au service de Réanimation Médicale et de 19.0% au service d'Hémato-Pédiatrie(**Graphe1**).



Graphe 1: Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le service d'hospitalisation.

2.1.2. Selon le sexe

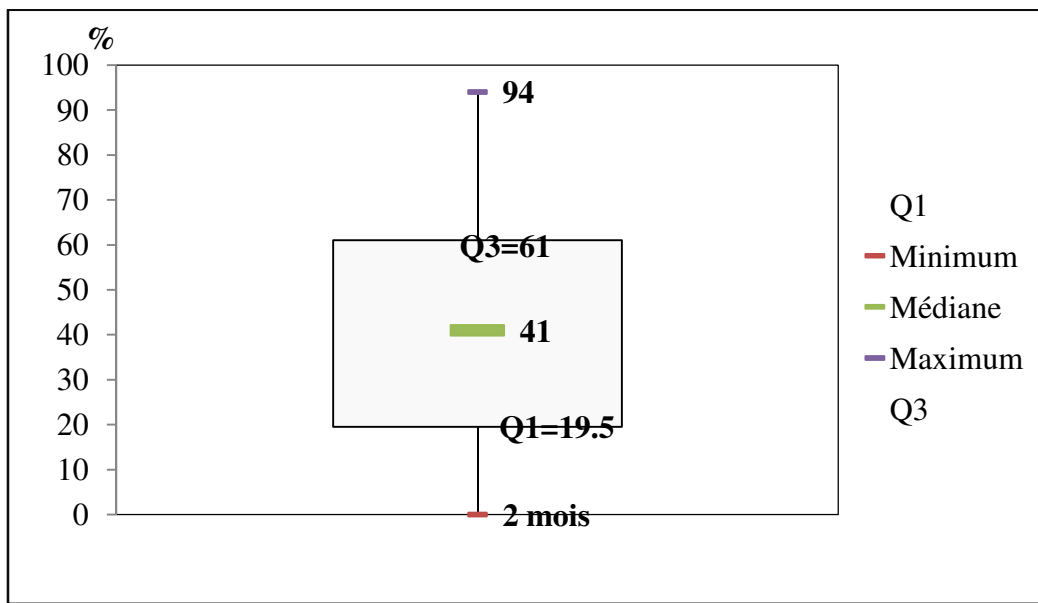
Un peu plus de la moitié (55.7%) des patients hospitalisés sont de sexe masculin, avec un sex-ratio de 1.3 (**Graphe 2**).



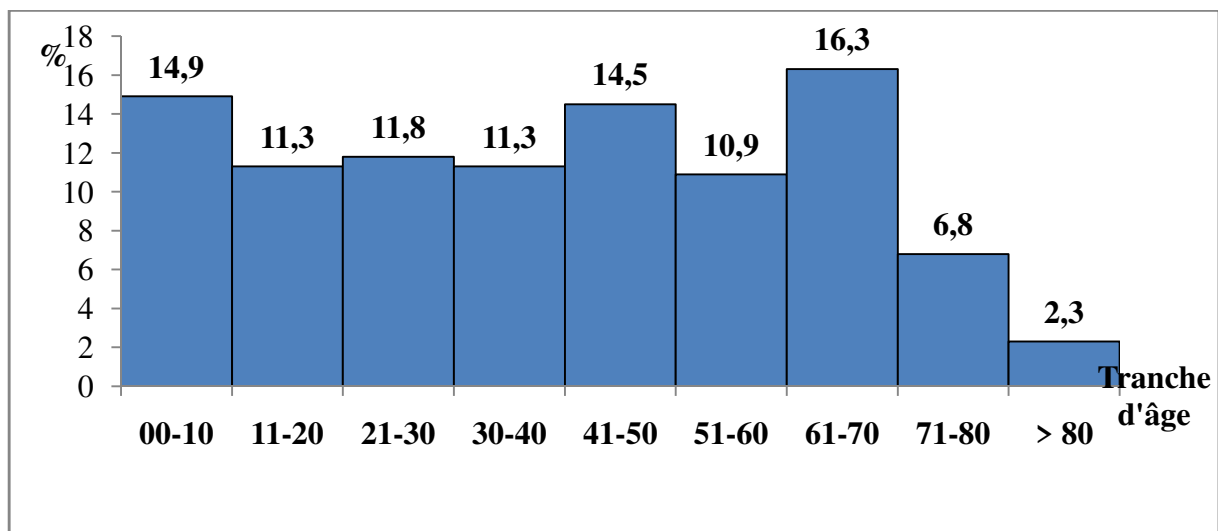
Graphe 2: Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le sexe.

2.1.3. Selon l'âge

L'âge moyen des patients hospitalisés dans les différents services est de 40.04 ± 23.72 ans compris entre 02 mois et 94 ans et 75% des patients sont âgé de moins de 61 ans; la tranche d'âge la plus représentée est celle [61-70] ans avec un pourcentage de 16.3%, suivie de celle de moins de 10 ans de 14.9% (**Graphes 3,4**).



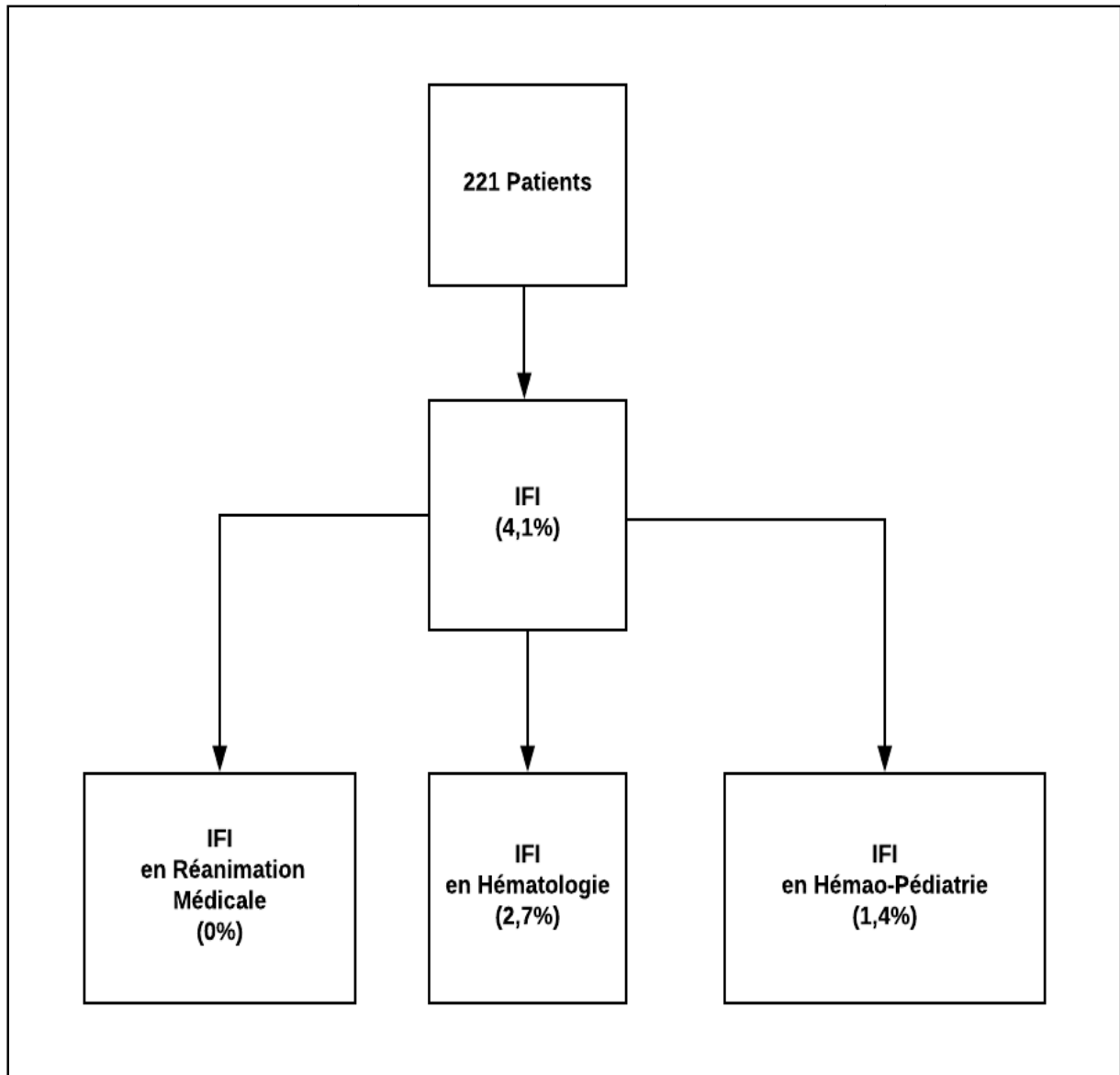
Graph 3: Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon les paramètres de position de l'âge.



Graph 4: Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la tranche d'âge.

2.1.4. L'incidence des IFI aux services de Réanimation Médicale, Hématologie et Hémato-Pédiatrie

Sur la totalité (221) des patients enquêtés, 4,1% ont contracté une IFI dont 2,7% dans le service d'Hématologie, 1,4% dans le service d'Hémato-Pédiatrie et aucun cas dans le service de Réanimation Médicale (**Organigramme 1**).



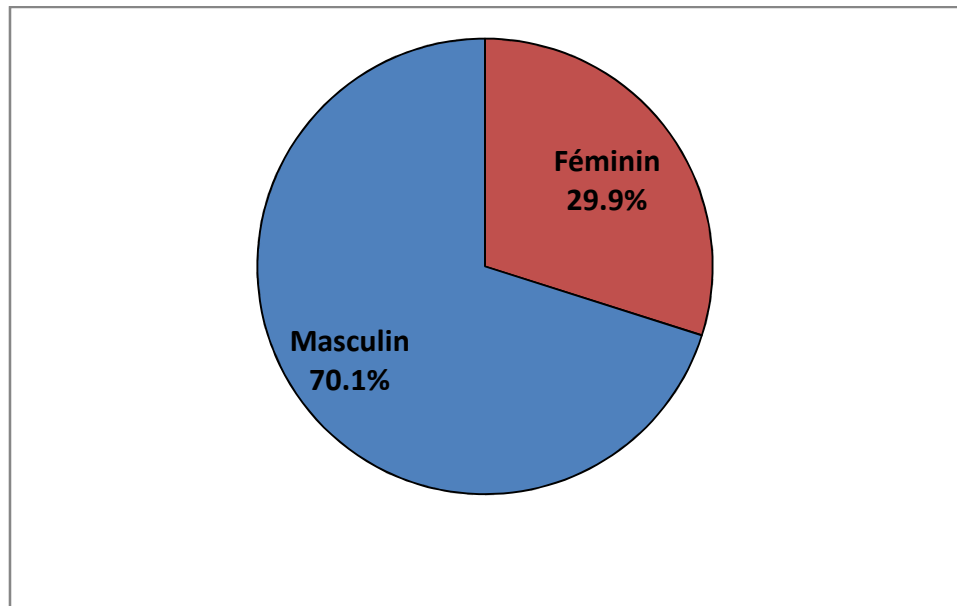
Organigramme 1: Répartition des patients hospitalisée dans les services enquêtés du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la présence IFI.

2.2. Description des patients admis au service de Réanimation Médicale

Au total, 67 patients sont admis au service de Réanimation Médicale.

2.2.1. Selon le sexe

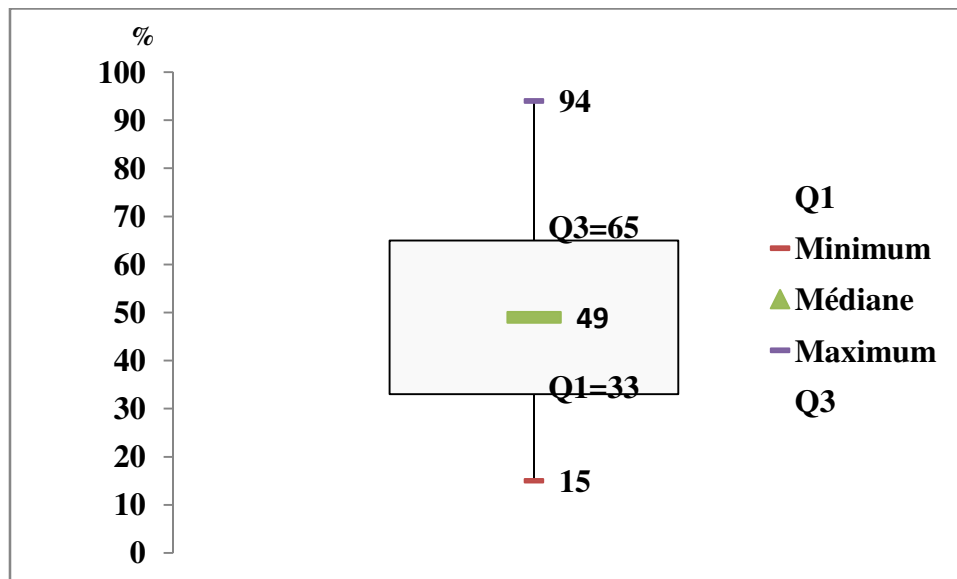
Presque trois quart (70.1%) des patients hospitalisés en Réanimation Médicale sont de sexe masculin, avec un sex-ratio de 2.3 (**Grappe 5**).



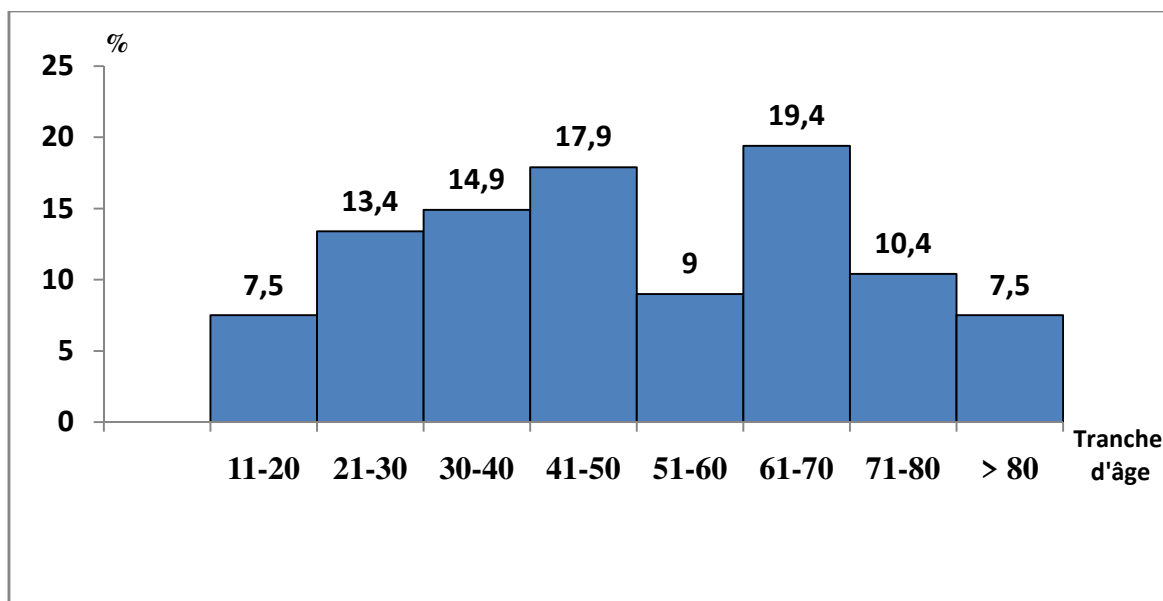
Grappe 5: Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le sexe.

2.2.2. Selon l'âge

L'âge moyen des patients hospitalisés au service de Réanimation Médicale est de 50.2 ± 20.5 ans allant de 15 à 94 ans et 75% des patients sont âgés de moins de 65ans; la tranche d'âge la plus représentée (19.4%) est celle de [61 -71] ans (**Graphes 6,7**).



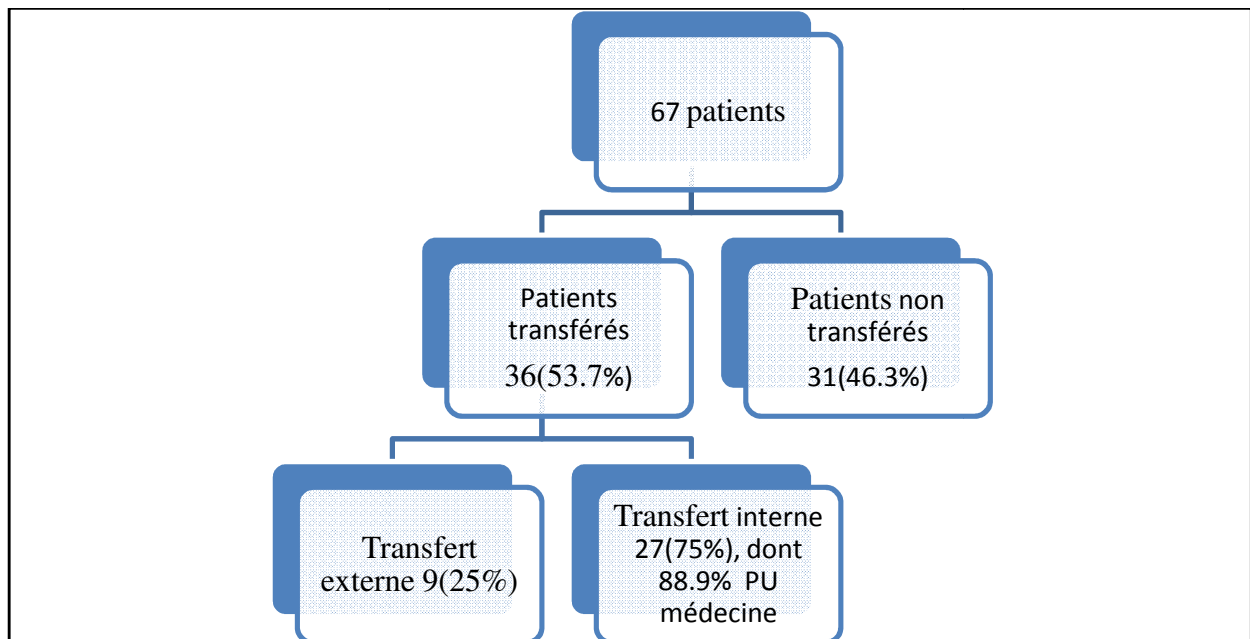
Graphe 6: Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon les paramètres de position de l'âge (ans).



Graphe 7: Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la tranche d'âge.

2.2.3. Selon le mode d'admission au service

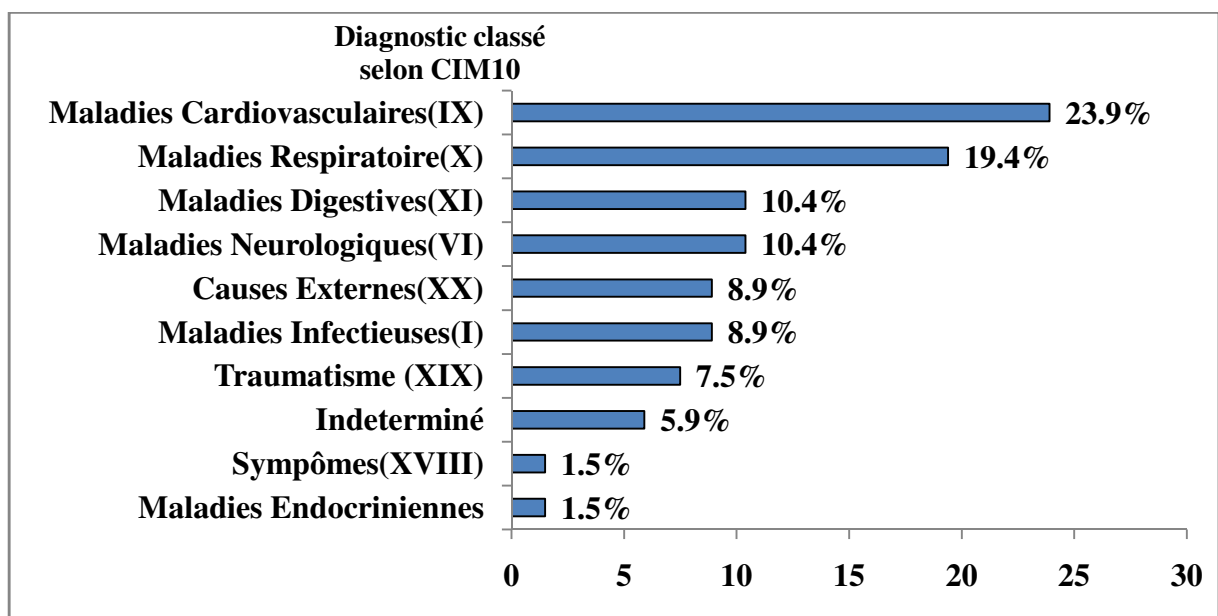
Un peu plus de la moitié (53.7%) des patients hospitalisés sont transférés; dont 88.9% en provenance du PU de Médecine (**Organigramme 2**).



Organigramme 2 : Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le mode d'admission au service.

2.2.4. Selon le motif d'hospitalisation

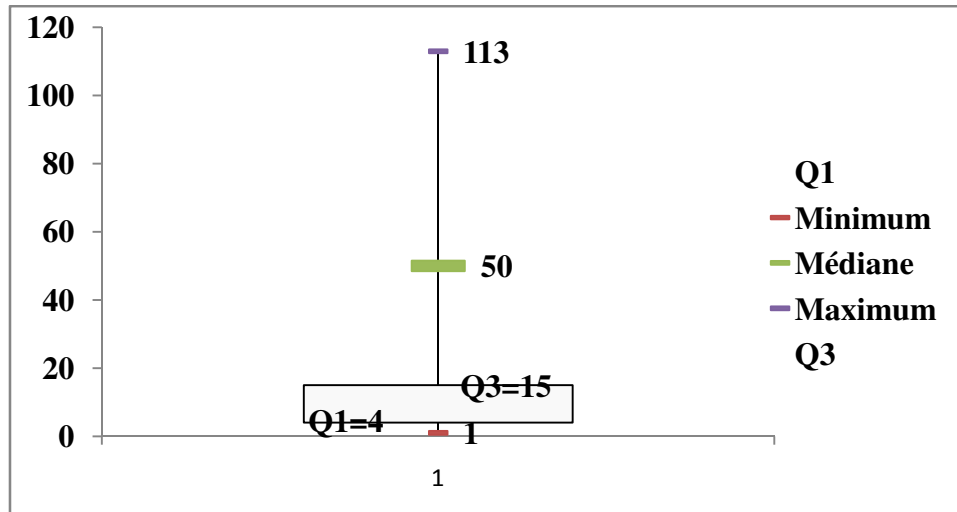
Le service de Réanimation Médicale, a accueilli des patients porteurs de pathologies diverses; près d'un quart soit 23.9% sont porteurs de maladies cardiovasculaires et 19.4% de maladies respiratoires (**Graphe 8**).



Graphe 8: Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le motif d'hospitalisation.

2.2.5. Selon la durée d'hospitalisation

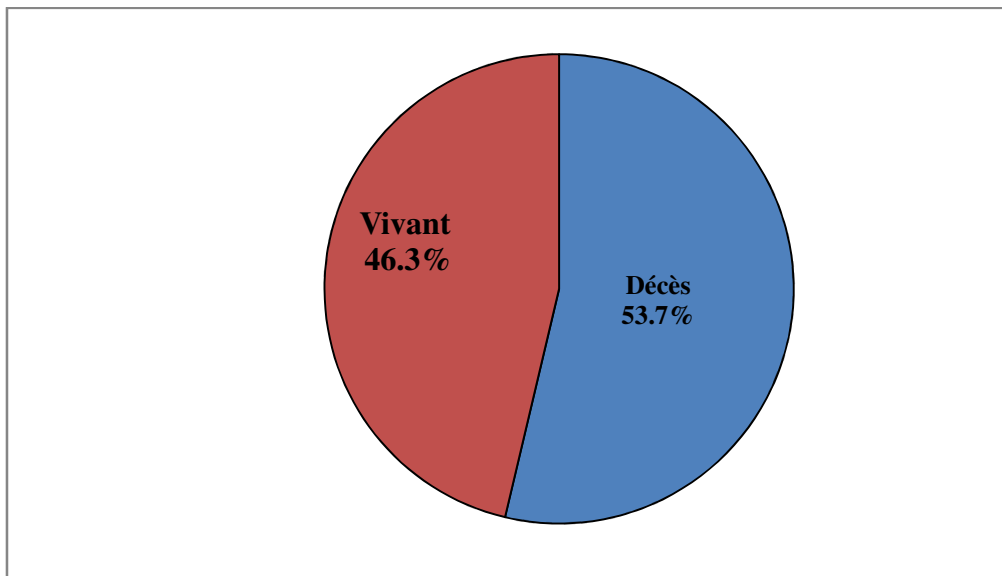
La durée moyenne de séjour (DMS) des patients est de 15.2 ± 22.5 jours, allant de 01 jour à 113 jours et 75% des patients ont une durée d'hospitalisation inférieure à 15 jours (**Graphe 9**).



Graphe 9: Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la durée de séjour.

2.2.6. Selon l'évolution du patient

Parmi, les patients enquêtés un peu plus que la moitié (53.7%) sont décédés (**Graphe 10**).

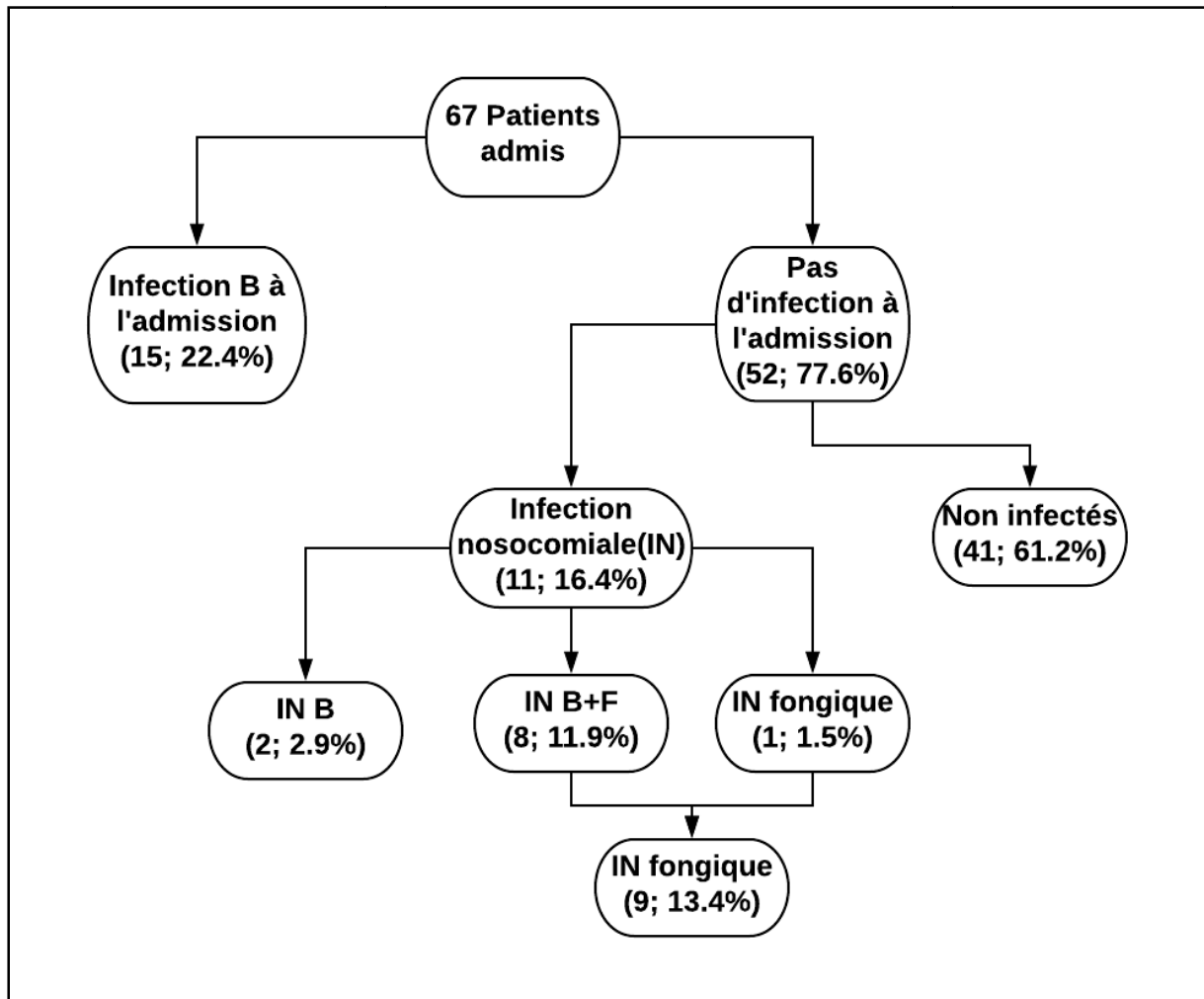


Graphe 10: Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le mode de sortie.

2.2.7. Description de l'infection fongique en Réanimation Médicale

2.2.7.1. Taux d'incidence des Infections Fongiques (IF)

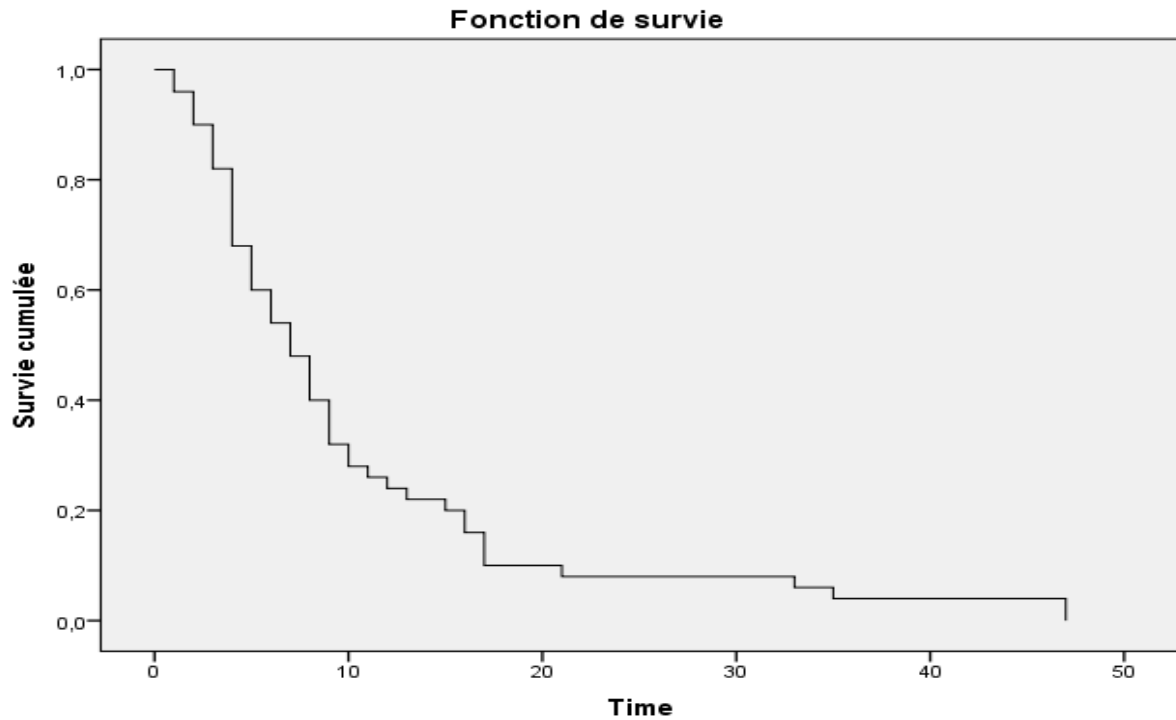
Sur un total de 67 malades hospitalisés au service de Réanimation Médicale, 13.4% ont contracté une infection fongique d'origine nosocomiale (**Organigramme 3**).



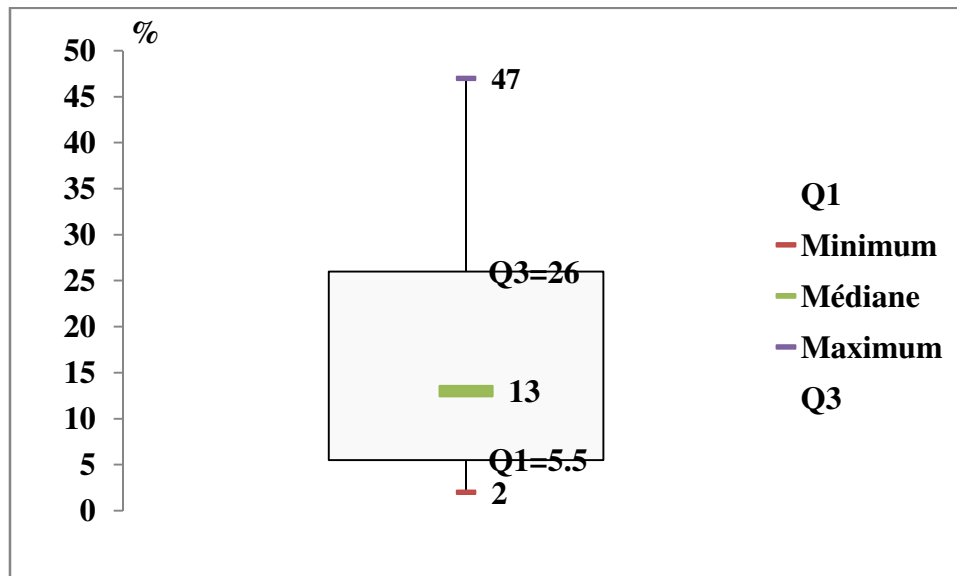
Organigramme 3: Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la présence d'infection fongique.

2.2.7.2. Selon le délai de la survenue d'IF

En Réanimation Médicale, un patient sur deux développe une IF en une semaine, avec un délai moyen de la survenue d'IF de 16.6 ± 15 jours, avec une durée minimum de 02 jours et une durée maximale de 47 jours et 75% des patients ont un délai de survenue de l'IF inférieur à 26 jours (**Graphes 11,12**).



Graphe 11: Délai d'apparition IF au service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018.

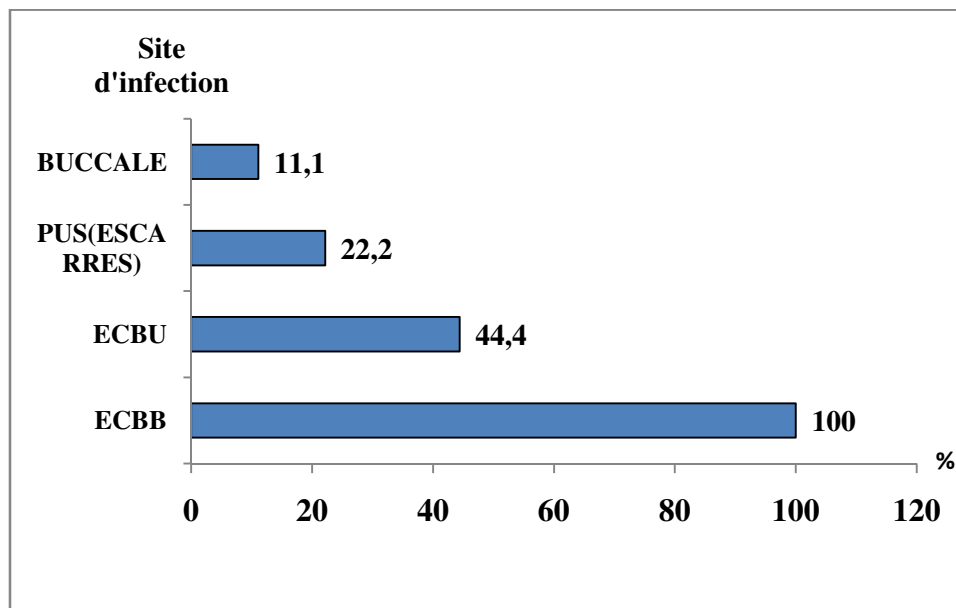


Graphe 12: Répartition des patients infectés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le délai de survenu IF.

2.2.7.3. Site d'infection fongique et le germe en cause

Parmi les patients (9cas) qui ont présenté une infection fongique, 100% ont présenté une infection pulmonaire dont l'examen cyto bactériologique bronchique (ECBB) est positif au *Candida* sp.

Cette infection pulmonaire est associée dans 44.4 % des cas à une infection urinaire à *Candida* sp (Graphe 13).



Graphe 13: Répartition des patients infectés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le site d'infection.

2.2.8. Approche étiologique de la survenue d'IF

2.2.8.1. Selon le sexe

La survenue des IF n'a pas de relation significative avec le sexe (**Tableau3**).

Tableau 3 : Répartition des patients infectés à IF selon le sexe.

Sexe	Effectif total	Présence IF	p value
Féminin	16	3(18.6%)	DNS, p=1
Masculin	34	6 (17.6%)	
Total	50	9(18%)	

2.2.8.2. Selon la provenance du patient

Il n'existe pas de relation significative entre la provenance du patient et la survenue de l'IF (Tableau 4).

Tableau 4 : Répartition des patients infectés à IF selon la provenance.

Provenance	Effectif total	Présence IF	p value
Domicile	25	5(20%)	DNS, p=1
Transféré	25	4(16%)	
Total	50	9(18%)	

2.2.8.3. Selon les facteurs de risque associés à IF

2.2.8.3.1. Facteur de risque intrinsèque

- **L'âge**

Il n'existe pas une différence significative de l'âge moyen entre les deux groupes étudiés.

L'âge est identique chez les sujets atteints d'IF par rapport aux sujets non infectés (Tableau 5).

Tableau 5 : L'âge moyen des patients selon l'existence d'IF.

IF	Effectif N	Age (ans) m±s	Min-Max	Q3 (75%)	p value
Oui	9	50.6±21.3	27-87	70.5	DNS, p=0.8
Non	41	48.6±21.6	15-84	65.0	
Total	50	48.9±21.3	15-87	65.5	

- **La comorbidité**

Il n'existe pas de relation entre la comorbidité et la survenue d'IF (Tableau 6).

Tableau 6 : Répartition des patients infectés à IF selon la comorbidité.

Comorbidité	Effectif total	Présence IF	OR	IC à 95%	p value
Oui	32	6(18.7%)	1.15	0.2-3.1	DNS, p=0.9
Non	18	3(16.7%)			
Total	50	9(18%)			

- **La neutropénie**

Les patients neutropéniques ont 300 fois plus le risque de contracter IF par rapport à ceux dont la lignée blanche est normale (Tableau 7).

Tableau 7 : Répartition des patients infectés à IF selon la neutropénie.

Neutropénie	Effectif total	Présence IF	OR	IC à 95%	p value
Oui	11	9(72.7%)	300	46.7-1931.1	DS, p<1.9 x 10⁻⁹
Non	39	0(0%)			
Total	50	9(18%)			

2.2.8.3.2. Facteurs de risque extrinsèques

- **Dispositifs invasifs**

Il n'existe pas de relation entre la mise en place de dispositif invasif et la survenue d'IF (**Tableaux 8**).

Tableau 8 : Répartition des patients infectés à IF selon la présence de dispositifs invasifs.

Dispositifs invasifs	Effectif total	Présence IF	OR	IC à 95%	p value
oui	50	9(18%)	0.2	0.005-8.9	DNS, p=0.4
non	0	0(0%)			
Total	50	9(18%)			

La trachéotomie, Cathéter centrale, intubation-ventilation et l'alimentation parentérale sont les principaux dispositifs invasifs incriminés dans la survenue d'IF (**Tableaux 9**).

Tableau 9 : Répartition des patients infectés à IF selon chaque dispositif invasif.

Dispositifs invasifs	Effectif total	Présence IF	OR	IC à 95%	p value
Endoscopie	1	0(0%)	1.4	0.05-37.1	DNS, p =1.4
Cathéter centrale	4	3(75%)	20	1.8-22.5	DS, p<0.0016
Sondage urinaire	40	8(20%)	2.3	0.3-20.4	DNS, p=0.5
Sondage nasogastrique	24	8(33.3%)	12.5	1.4-109.6	DS, p< 0.008
Intubation-ventilation	23	8(34.8%)	13.87	1.6-121.9	DS, p <0.005
Trachéotomie	2	2(100%)	27.7	2.9-260.5	DS, p<0.003
Alimentation parentéral	21	7(33.3%)	6.8	1.2-36.9	DS, p< 0.02

- **Antibiothérapie antérieure**

Il n'existe pas de relation entre la prise antibiothérapie antérieure et la survenue d'IF (**Tableau 10**).

Tableau 10 : Répartition des patients infectés à IF selon l'antibiothérapie antérieure.

ATB antérieure	Effectif total	Présence IF	OR	IC à 95%	p value
Oui	16	6(37.5%)	3.4	0.7-15.9	DNS, p=0.1
Non	26	3(11.5%)			
Total	42*	9(21.4%)			

*8 données manquantes

- **Corticothérapie**

Il n'existe pas de relation entre la prise de corticothérapie et la survenue d'IF (**Tableau 11**).

Tableau 11 : Répartition des patients infectés à IF selon la corticothérapie.

corticothérapie	Effectif total	Présence IF	OR	IC à 95%	p value
oui	11	3 (27.3%)	1.2	0.3-5.3	DNS, P=0.9
non	39	6(15.4%)			
Total	50	9(18%)			

2.2.9. Candida score

Le Candida score ≥ 3 est significativement liée à la survenue de l'IF (**Tableau 12**).

Tableau 12 : Répartition des patients infectés à IF selon le candida score.

Candida score	Effectif total	Présence IF	p value
≥ 3	8	8(100%)	DS, $P < 3 \times 10^{-10}$
< 3	42	1 (2.4%)	
Total	50	9(18%)	

Performances intrinsèques et extrinsèques du Candida score dans la survenue IF

- **Performances intrinsèques du Candida score dans la survenue IF**

Tableau 13 : Répartition des patients en fonction de la positivité d'IF et la positivité du Candida score.

		IF		Total
		Positif	Négatif	
Candida score	Positif	08	00	08
	Négatif	01	41	42
Total		09	41	50

Calcul de la sensibilité du Candida score (Se)

$$Se = \frac{\text{Nombre de patientes dont l'infection fongique et le candida score est positif}}{\text{Nombre de patients dont l'infection fongique est positif}}$$

$$Se = \frac{08}{09} = 88.9\%$$

Parmi les patientes dont l'infection fongique est positif, 88.9 % ont un Candida score positif.

Calcul de la spécificité du Candida score (Sp)

$$Sp = \frac{\text{Nombre de patients dont l'infection fongique et le candida score est négatif}}{\text{Nombre de patients dont l'infection fongique est négatif}}$$

$$Sp = \frac{41}{41} = 100\%$$

Parmi les patientes dont l'infection fongique est négatif, 100 % ont un Candida score négatif.

- **Performances extrinsèques du Candida score dans la survenue IF**

Calcul de la valeur prédictive positive du Candida score (VPP)

$$VPP = \frac{\text{Nombre de patients dont l'infection fongique et le candida score est positif}}{\text{Nombre de patients dont le candida score est positif}}$$

$$VPP = \frac{8}{8} = 100\%$$

La probabilité d'avoir une infection fongique quand le Candida score est positive est de 100%.

Calcul de la valeur prédictive négative du Candida score (VPN)

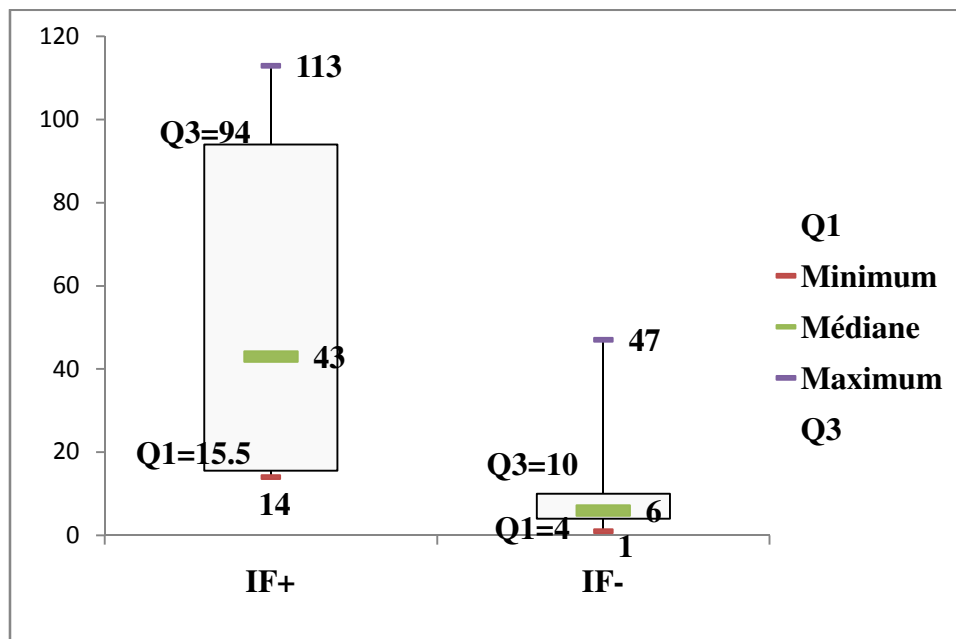
$$VPN = \frac{\text{Nombre de patients dont l'infection fongique et le candida score est négatif}}{\text{Nombre de patients dont le candida score est négatif}}$$

$$VPN = \frac{41}{42} = 97.6\%$$

La probabilité de ne pas avoir une infection fongique quand le Candida score est négative est de 97.6%.

2.2.10. Selon la durée d'hospitalisation

Il existe une différence significative de la durée moyenne de séjour entre les deux groupes étudiés (DS; $p < 10^{-7}$), la durée de séjour est significativement plus longue chez les patients atteints d'IF (56.1 ± 39.7 jours vs 8.9 ± 8.7 jours), elle est allongée de 47.2 jours (Graphe 14).



Graphe 14: Répartition des patients hospitalisés dans le service de réanimation du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la durée d'hospitalisation.

2.2.11. Selon l'évolution du patient

Le taux de mortalité (77.8%) est significativement élevé chez les patients infectés (Tableau 14).

Tableau 14 : Répartition des patients infectés à IF selon l'évolution du patient.

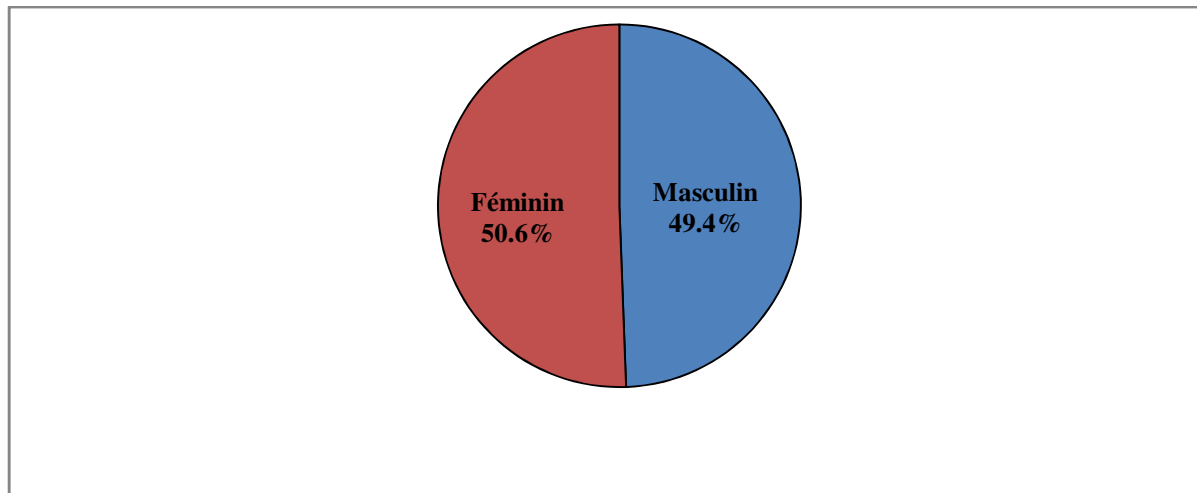
	Effectif total	Décédé	p value
IF +	9	7(77.8%)	DS, $p < 3 \times 10^{-6}$
IF-	41	2(4.9%)	
Total	50	9(18%)	

2.3. Description des patients admis au service d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie

Sur un total de 154 patients, 72.7% sont admis au service d'Hématologie et 27.3% dans l'unité d' Hémato-Pédiatrie.

2.3.1. Selon le sexe

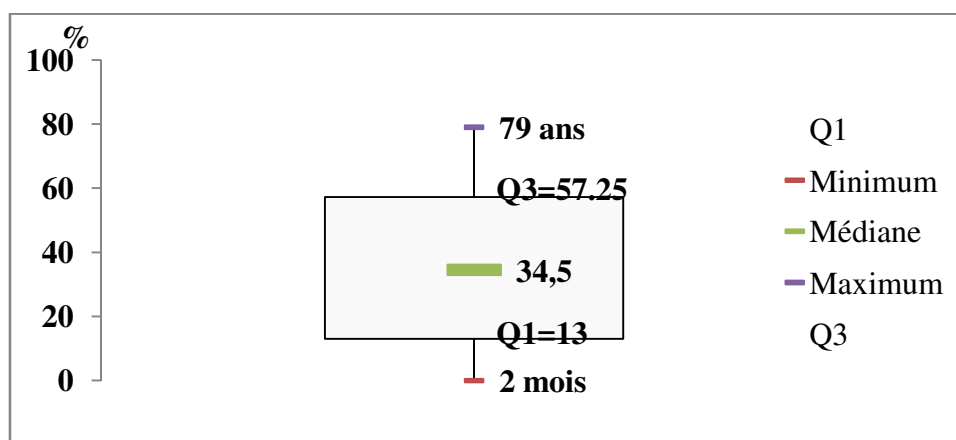
Dans cette étude, 50.6% des patients sont de sexe féminin, avec un sex-ratio de 0.9 (**Graphe 15**).



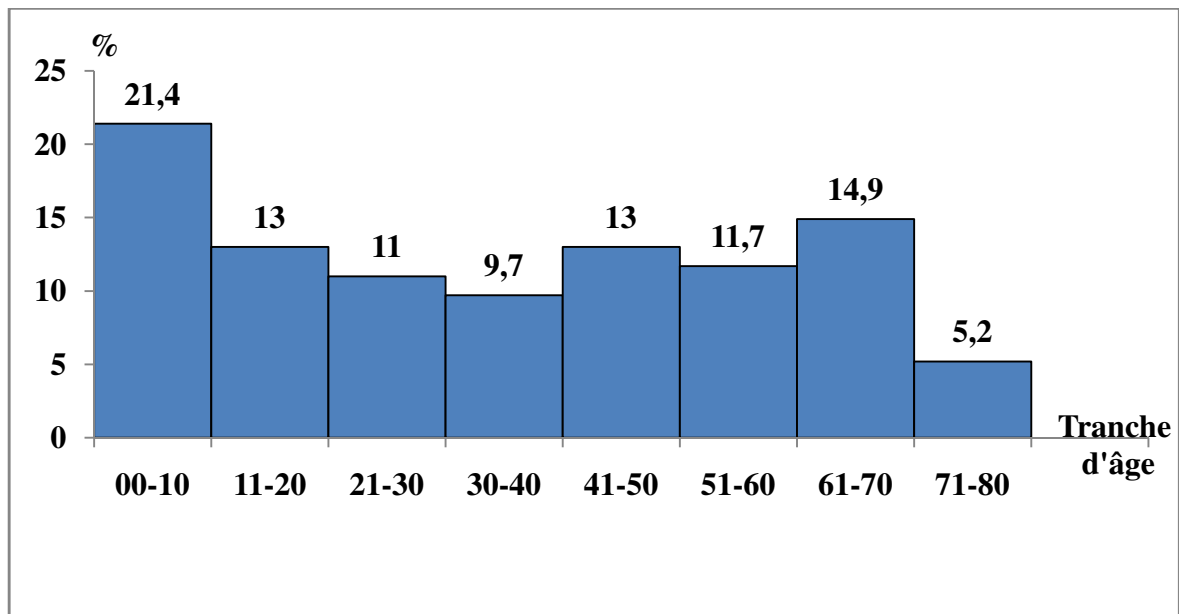
Graphe 15 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le sexe.

2.3.2. Selon l'âge

L'âge moyen des patients hospitalisés aux services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie est de 35.6 ± 23.7 ans allant de 2 mois à 79 ans et 75% des patients sont âgés de moins de 57.25 ans; 21.4% sont âgés de moins de 10 ans (Graphes 16,17).



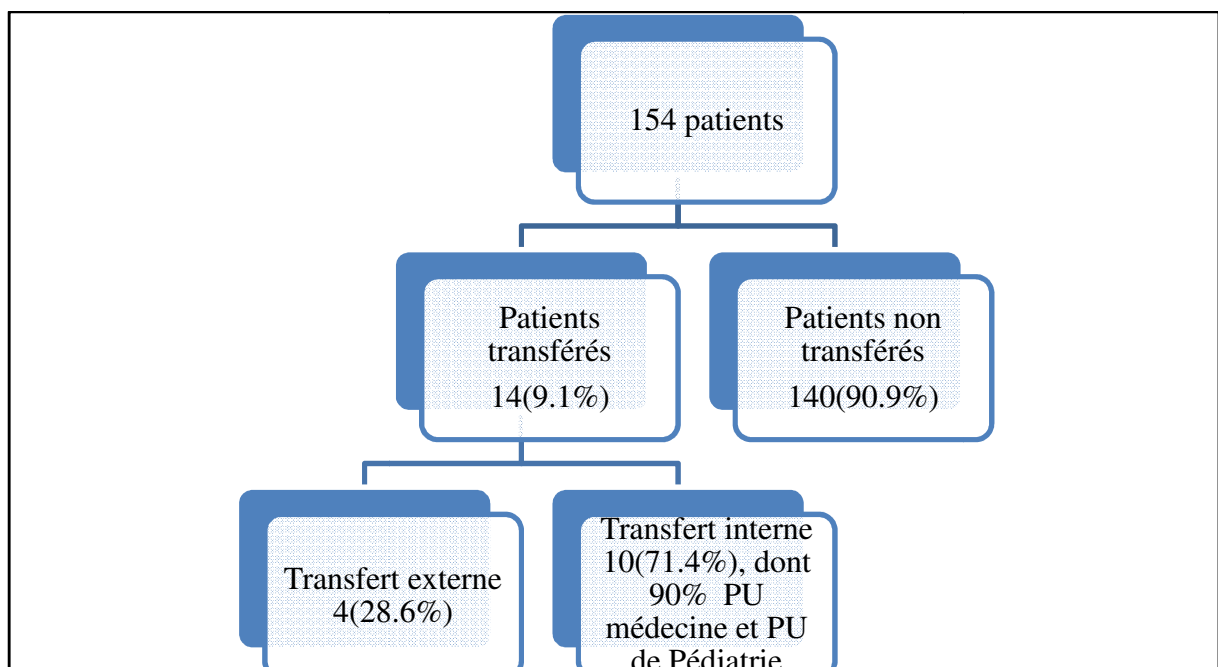
Graphe 16 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon les paramètres de position de l'âge (ans).



Graphe 17 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la tranche d'âge.

2.3.3. Selon le mode d'admission

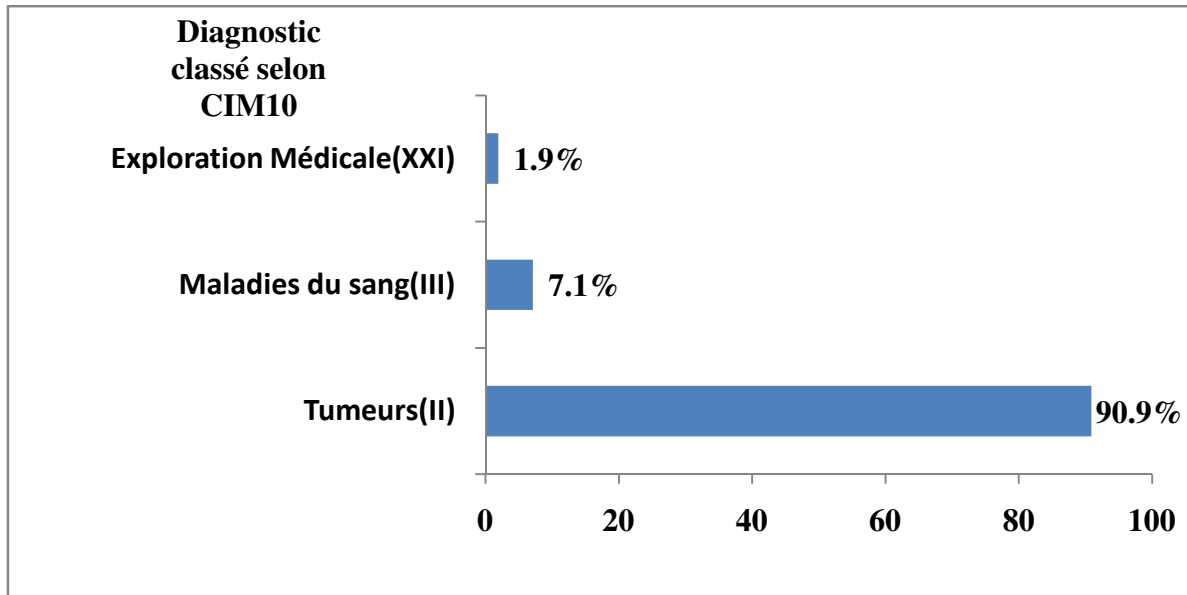
Sur l'ensemble des patients hospitalisés en Hématologie et Hémato-Pédiatrie, 9.1% sont transférés; dont 90 % sont venus du PU de Médecine et PU de Pédiatrie (**Organigramme 4**).



Organigramme 4. Répartition des patients hospitalisés dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le mode d'admission au service.

2.3.4. Selon le motif d'hospitalisation

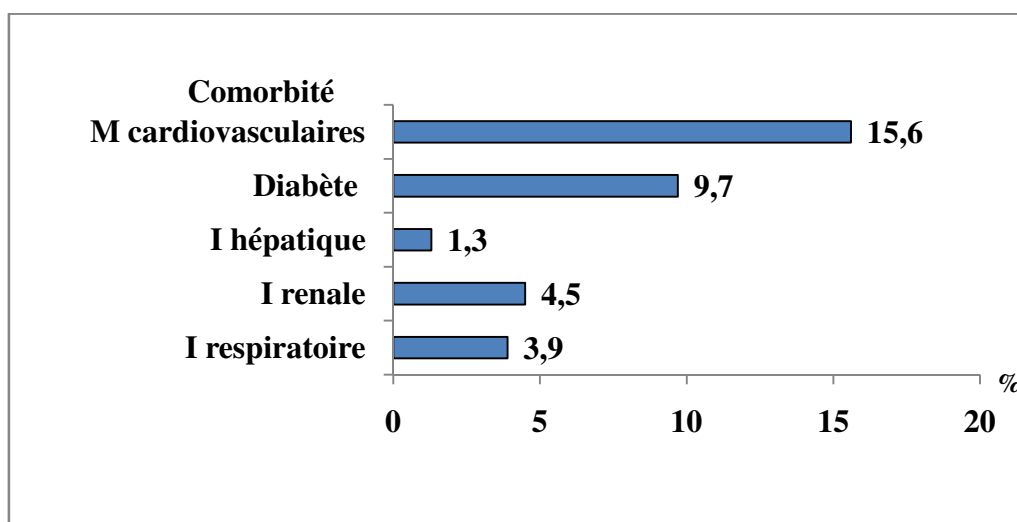
Presque la totalité (90.9%) des patients hospitalisés en Hématologie et Hémato-Pédiatrie ont une pathologie cancéreuse (hémopathies malignes) (**Graphe 18**).



Graphe 18 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le motif d'hospitalisation.

2.3.5. Selon la comorbidité

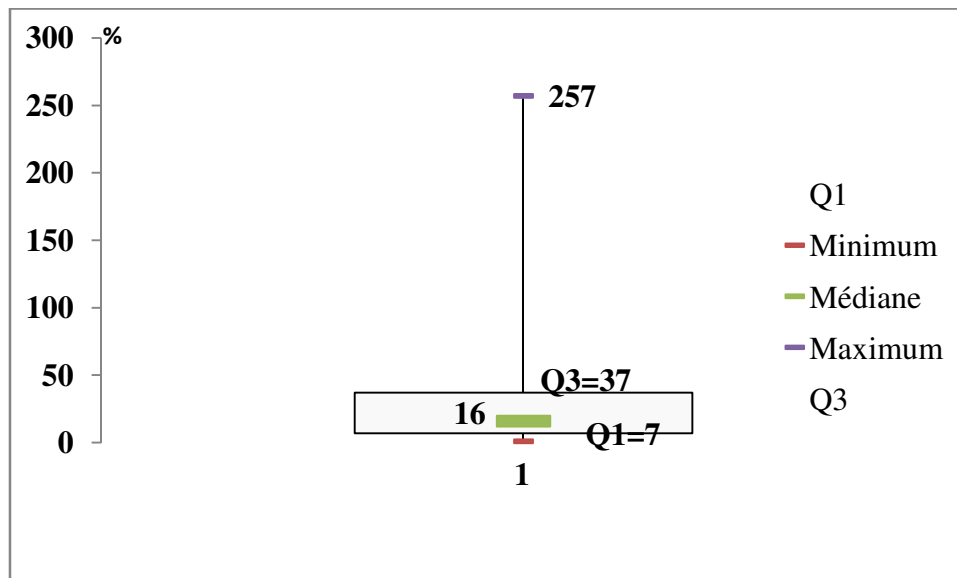
Parmi, les patients enquêtés au niveau des deux services, 26.6 % ont une comorbidité, dont les maladies cardiovasculaires placées en première position (15.6%), suivies du diabète dans 9.7% des cas (**Graphe 19**).



Graphe 19 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la comorbidité.

2.3.6. Selon la durée d'hospitalisation

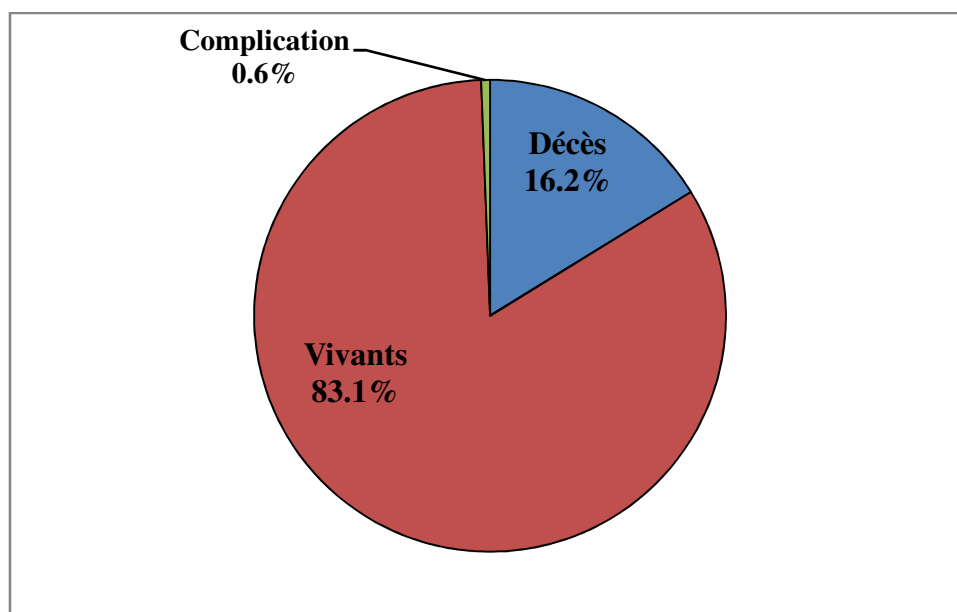
La durée moyenne de séjour (DMS) est de 26.4 ± 32.1 jours, avec une durée d'hospitalisation minimum de 01 jour et durée d'hospitalisation maximale de 257 jours et 75% des patients ont une durée d'hospitalisation inférieure à 37 jours (**Graphe 20**).



Graphe 20 : Répartition des patients hospitalisés dans les services d'Hématologie et Hématopédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la durée de séjour.

2.3.7. Selon l'évolution des patients

Parmi les patients enquêtés, 16.2% sont décédés (**Graphe 21**).

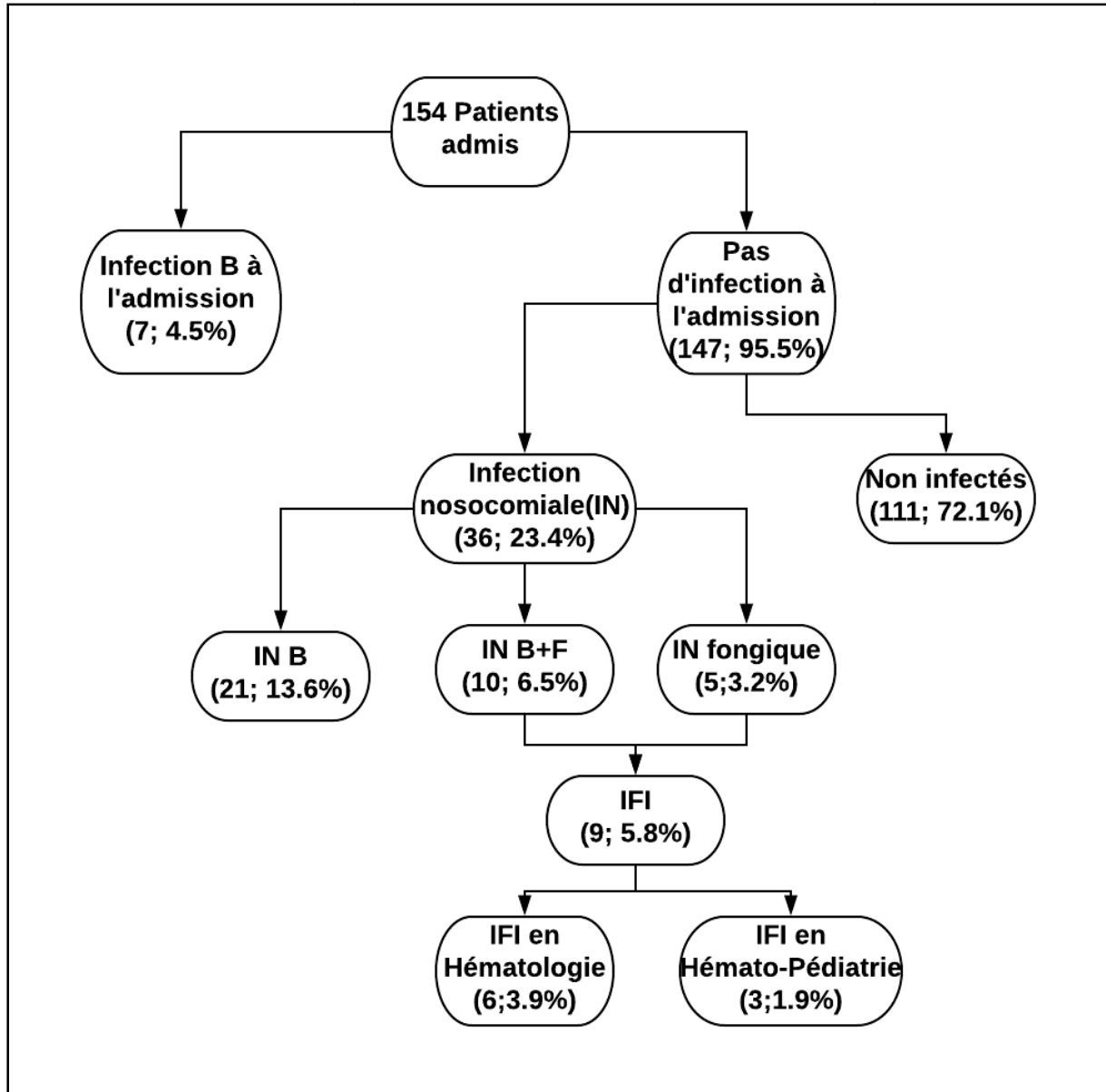


Graphe 21 : Répartition des patients hospitalisés dans les services d'Hématologie et Hématopédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon l'évolution des patients.

2.3.8. Description de l'infection fongique invasive aux services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie

2.3.8.1. Taux d'incidence des Infections Fongiques Invasives

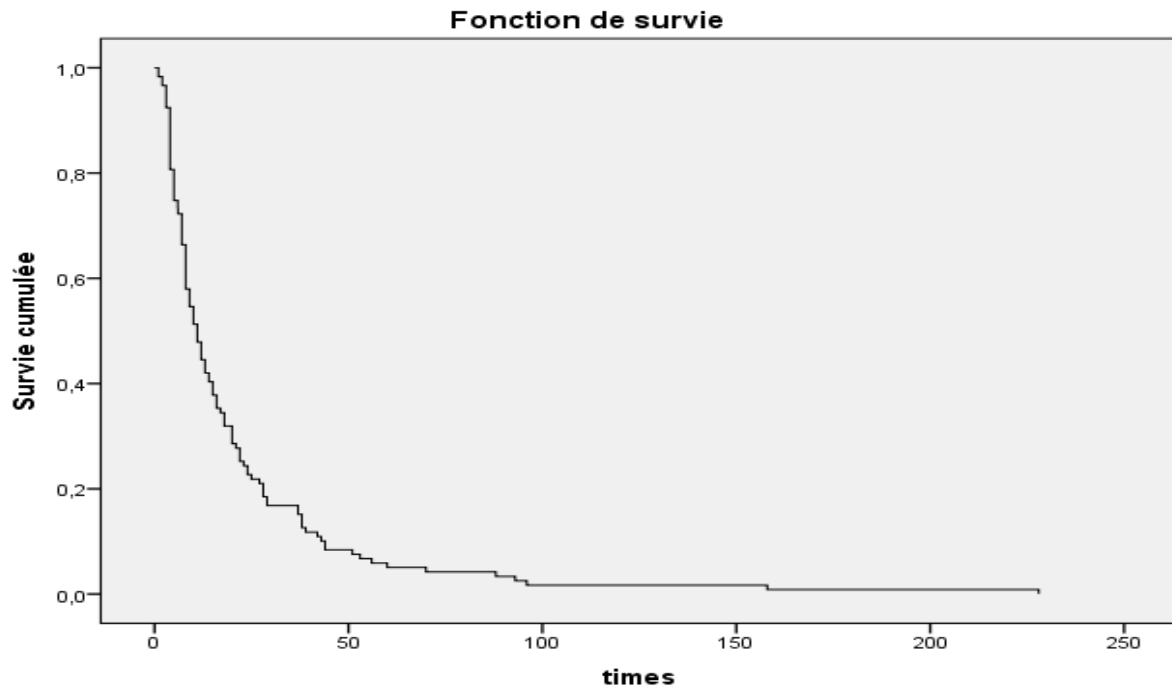
Sur un total de 154 malades hospitalisés en Hématologie et Hémato-Pédiatrie, 23.4% ont contracté une IN, dont 5.8 % d'IFI (Organigramme 5).



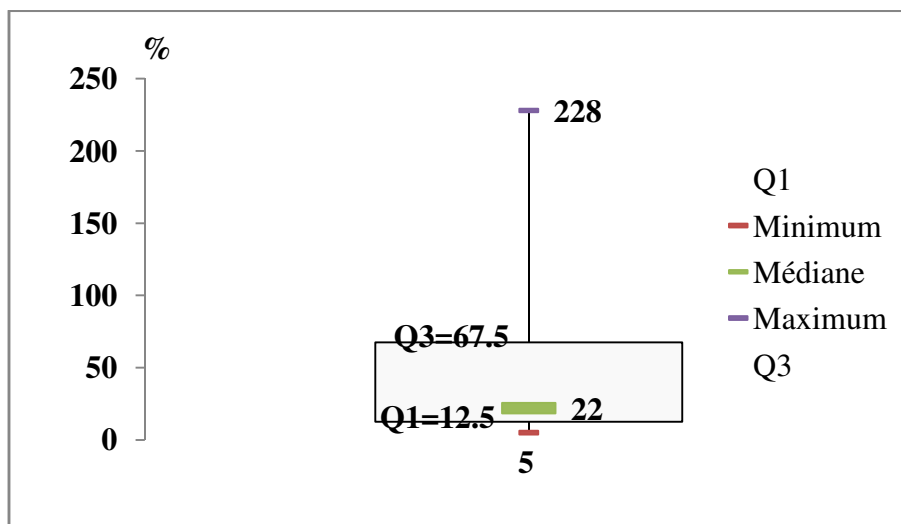
Organigramme 5 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la présence IFI.

2.3.8.2. Selon le délai de la survenue d'IFI

En Hématologie, un patient sur deux développe une IFI en 11 jours, avec un délai moyen de la survenue d'IFI de 51.4 ± 71.5 jours, allant de 05 jours à de 228 jours et 75% des patients ont un délai inférieur à 67.5 jours (**Graphe 22,23**).



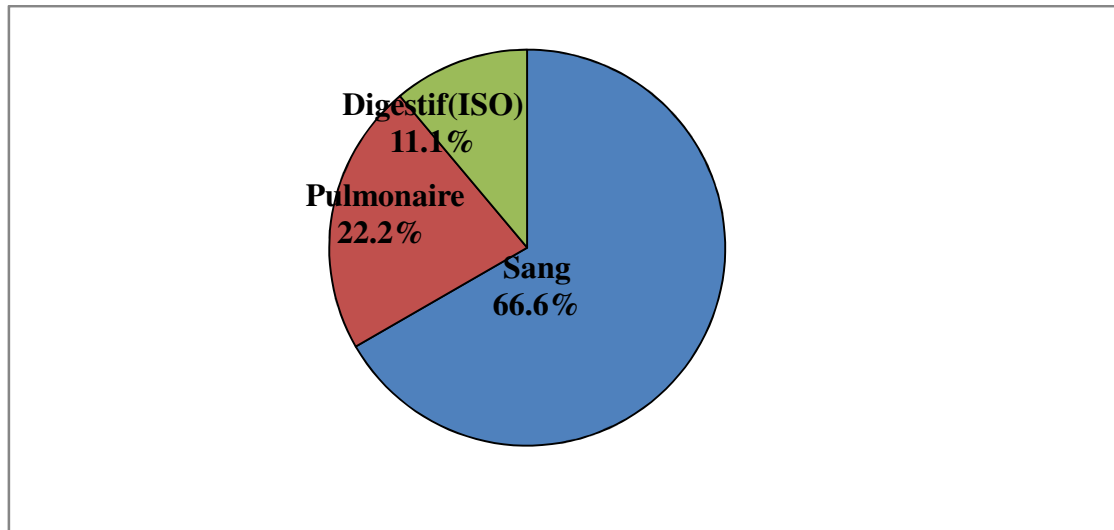
Graphe 22: Délai d'apparition IFI aux services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018.



Graphe 23 : Répartition des patients infectés dans les services d'Hématologie et Hémato-Pédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le délai de survenu IFI.

2.3.8.3. Selon le site IFI

Le site de l'infection fongique le plus fréquent est le sang (66.6%), suivi de l'atteinte pulmonaire (22.2%) (**Grappe 24**).

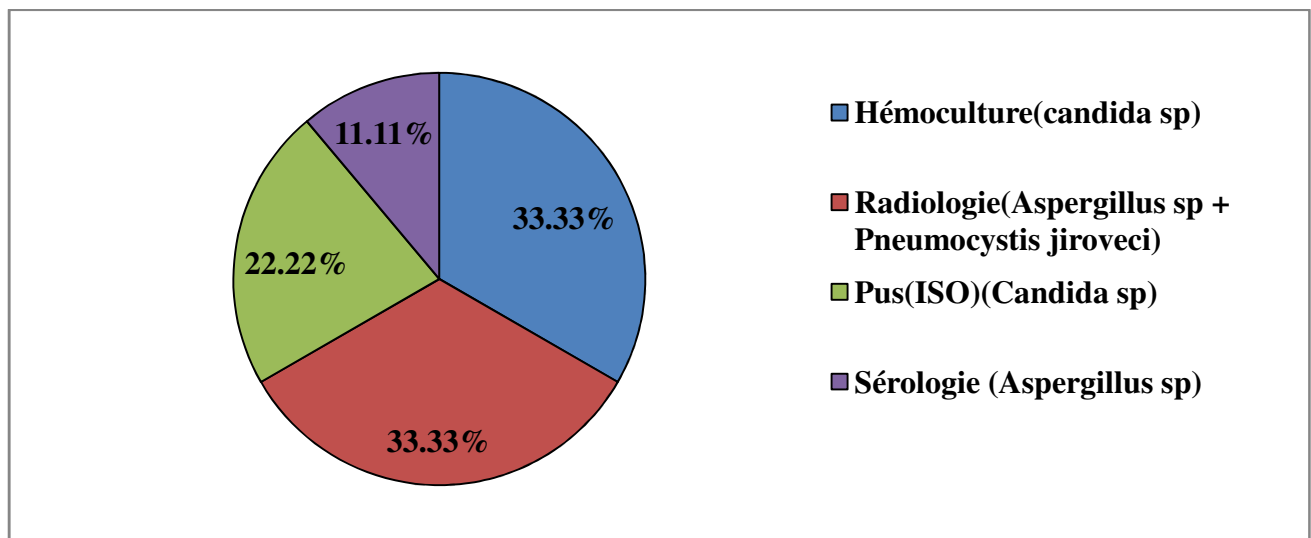


Grappe 24 : Répartition des patients hospitalisés dans les services d'Hématologie et Hématopédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon le site IFI.

2.3.8.4. Selon les moyens diagnostics et le germe retrouvé

Différents moyens diagnostics sont utilisés, l'hémoculture est effectuée dans un tiers des cas (33,3%) où le *Candida* sp est identifié.

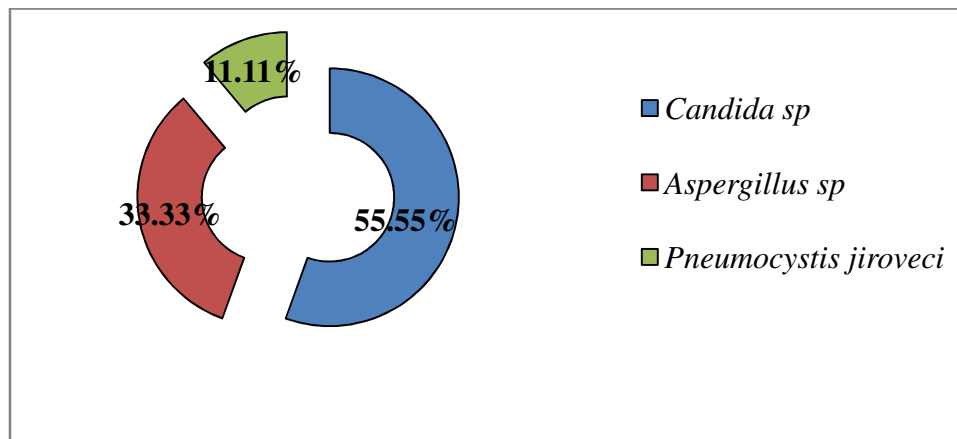
De même que pour la radiologie où l'*Aspergillus* sp et *Pneumocystis jirovecii* sont identifiés (**Grappe 25**).



Grappe 25 : Répartition des patients hospitalisés dans les services d'Hématologie et Hématopédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon les moyens diagnostics et le germe retrouvé.

2.3.8.5. Selon les germes en cause

Le *Candida* sp est le germe le plus fréquemment isolé au niveau du laboratoire de mycologie dans un cas sur deux (55.55%) et l'*Aspergillus* sp dans un prélèvement sur trois (33.33%) (Graphe 26).



Graphe 26 : Répartition des patients hospitalisée dans les services d'hématologie et hémato-pédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon les germes en cause IFI.

2.3.9. Approche étiologique de la survenue d'IFI

2.3.9.1. Selon le sexe

Les deux sexes sont touchés de manière égale (Tableau 15).

Tableau 15 : Répartition des patients infectés à IFI selon le sexe.

Sexe	Effectif total	Présence IFI	p value
Masculin	59	5 (8.5%)	DNS, p=0.7
Féminin	61	4(6.6%)	
Total	120	9 (7.5%)	

2.3.9.2. Selon les services

Il n'existe pas de relation significative entre la survenue d'IFI et les services d'hospitalisation (Tableau 16).

Tableau 16 : Répartition des patients infectés à IFI selon les services.

Services	Effectif total	Présence IFI	p value
Hémato-Pédiatrie	33	3 (9.1%)	DNS, p=0.7
Hématologie	87	6(6.9%)	
Total	120	9 (7.5%)	

2.3.9.3. Selon la provenance du patient

Il n'existe pas de relation significative entre la provenance du patient et la survenue de l'IFI (Tableau 17).

Tableau 17 : Répartition des patients infectés à IFI selon la provenance.

Provenance	Effectif total	Présence IFI	p value
Domicile	109	9(8.3%)	DNS, p=3
Transféré	11	0(0%)	
Total	120	9(7.5%)	

2.3.9.4. Selon les facteurs associés à IFI

2.3.9.4.1. Facteur de risque intrinsèque

- L'âge

Il n'existe pas une différence significative de l'âge moyen entre les deux groupes étudiés.

L'âge est identique chez les sujets atteints d'IFI par rapport aux sujets non infectés (Tableau 18).

Tableau 18 : L'âge moyen des patients selon l'existence d'IFI.

IFI	Effectif N	Age (ans) m±s	Min-Max	Q3 (75%)	p value
Oui	9	36.1±23.2	1-79	56.0	DNS, p=0.85
Non	111	32.7±25.4	3-66	59.5	
Total	120	35.8±23.3	1-79	56	

- La comorbidité

Il n'y a pas de relation entre l'existence d'une comorbidité et la survenue d'IFI (Tableau 19).

Tableau 19 : Répartition des patients infectés à IFI selon la comorbidité.

Comorbidité	Effectif total	Présence IFI	OR	IC à 95%	p value
Oui	30	2(6.7%)	0.8	0.2- 5.3	DNS, p=0.8
Non	90	7(7.8%)			
Total	120	9(7.5 %)			

- La neutropénie

Il n'existe pas de relation significative entre la neutropénie et la survenue d'IFI (Tableau 20).

Tableau 20 : Répartition des patients infectés à IFI selon la neutropénie.

Neutropénie	Effectif total	Présence IFI	OR	IC à 95%	p value
Oui	30	3(10%)	1.6	0.3-6.6	DNS, p=0.5
Non	90	6(6.7%)			
Total	120	9(7.5%)			

2.3.9.4.2. Facteurs de risque extrinsèques

- **L'antibiothérapie antérieure**

Les patients sous antibiothérapie antérieure courent 04 fois le risque de contracter une IFI par rapport aux patients non infectés (**Tableau 21**).

Tableau 21 : Répartition des patients infectés à IFI selon l'antibiothérapie antérieure.

ATB antérieure	Effectif total	Présence IFI	OR	IC à 95 %	p value
Oui	31	5(16.1%)	4.08	1.02-16.3	DS, p<0.03
Non	89	4(4.5%)			
Total	120	9(7.5%)			

- **La corticothérapie**

Il n'existe pas de relation significative entre la corticothérapie et la survenue de l'IFI (**Tableau 22**).

Tableau 22 : Répartition des patients infectés à IFI selon la corticothérapie.

corticothérapie	Effectif total	Présence IFI	OR	IC à 95 %	p value
Oui	77	5(6.5%)	0.7	0.2- 2.7	DNS, p=0.5
Non	43	4(9.3%)			
Total	120	9(7.5%)			

- **La chimiothérapie**

Il n'existe pas de relation significative entre la chimiothérapie et la survenue de l'IFI (**Tableau 23**).

Tableau 23 : Répartition des patients infectés à IFI selon la chimiothérapie.

Chimiothérapie	Effectif total	Présence IFI	OR	IC à 95 %	p value
Oui	100	9(9%)	4.3	0.3-60.8	DNS, P=0.3
Non	20	0(0%)			
Total	120	9(7.5%)			

- **La radiothérapie**

Il n'existe pas de relation significative entre la radiothérapie et la survenue de l'IFI (**Tableau 24**).

Tableau 24 : Répartition des patients infectés à IFI selon la radiothérapie.

Radiothérapie	Effectif total	Présence IFI	OR	IC à 95 %	p value
Oui	3	0(0%)	1.6	0.08-33.02	DNS, P=0.75
Non	117	9(7.7%)			
Total	120	9(7.5%)			

2.3.10. Selon le Candida score

Le candida score ≥ 3 est significativement lié à la survenue de l'IFI (**Tableau 25**).

Tableau 25 : Répartition des patients infectés à IFI selon le Candida score.

Candida score	Effectif total	Présence IFI	p value
≥ 3		2 (100%)	DS, P<5x10 ⁻⁷
< 3	118	7(5.9%)	
Total	120	9 (7.5%)	

Performances intrinsèques et extrinsèques du Candida score dans la survenue IFI

- **Performances intrinsèques du Candida score dans la survenue IFI**

Tableau 26 : Répartition des patients en fonction de la positivité d'IFI et la positivité du Candida score.

		IFI		Total
		Positif	Négatif	
Candida score	Positif	02	00	02
	Négatif	07	111	118
Total		09	111	120

Calcul de la sensibilité du Candida score (Se)

$$Se = \frac{\text{Nombre de patientes dont l'infection fongique invasive et le candida score est positif}}{\text{Nombre de patients dont l'infection fongique invasive est positif}}$$

$$Se = \frac{02}{09} = 22.2\%$$

Parmi les patientes dont l'infection fongique invasive est positif, 22.2 % ont un Candida score positif.

Calcul de la spécificité du Candida score (Sp)

$$Sp = \frac{\text{Nombre de patients dont l'infection fongique invasive et le candida score est négatif}}{\text{Nombre de patients dont l'infection fongique invasive est négatif}}$$

$$Sp = \frac{111}{111} = 100\%$$

Parmi les patientes dont l'infection fongique invasive est négatif, 100 % ont un Candida score négatif.

- **Performances extrinsèques du Candida score dans la survenue IFI**

Calcul de la valeur prédictive positive du Candida score (VPP)

$$VPP = \frac{\text{Nombre de patients dont l'infection fongique invasive et le candida score est positif}}{\text{Nombre de patients dont le candida score est positif}}$$

$$VPP = \frac{02}{02} = 100\%$$

La probabilité d'avoir une infection fongique invasive quand le Candida score est positive est de 100%.

Calcul de la valeur prédictive négative du Candida score (VPN)

$$VPN = \frac{\text{Nombre de patients dont l'infection fongique invasive et le candida score est négatif}}{\text{Nombre de patients dont le candida score est négatif}}$$

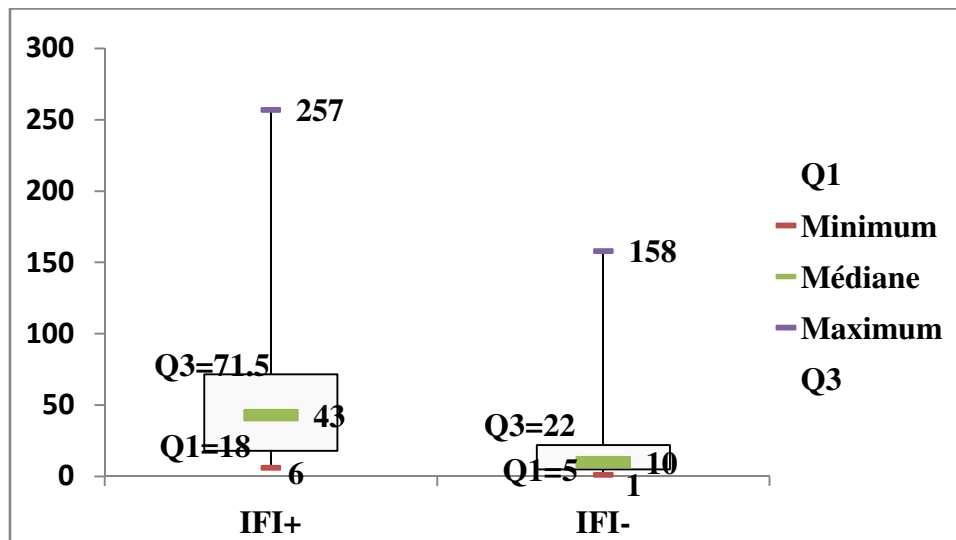
$$VPN = \frac{111}{118} = 94.1\%$$

La probabilité de ne pas avoir une infection fongique invasive quand le Candida score est négative est de 94.1%.

2.3.11. Selon la durée d'hospitalisation

Les patients infectés ont une DMS (**61.9 ± 77.9 jours**) supérieure à DMS (**18± 22.0 jours**) des non infectés, avec une différence significative (**DS, p < 4.10⁻⁵**) et un allongement de 43.9 jours.

La durée d'hospitalisation chez les infectés, est triplé par rapport aux non infectés (**71.5 jours vs 22jours**) dans 75% des cas (**Graphe 27**).



Graphe 27 : Répartition des patients hospitalisés dans les services d'Hématologie et Hématopédiatrie du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la durée d'hospitalisation.

2.3.12. Selon l'évolution du patient

Le taux de mortalité (44.4%) est significativement élevé chez les patients infectés (**Tableau 27**).

Tableau 27 : Répartition des patients infectés à IFI selon l'évolution du patient.

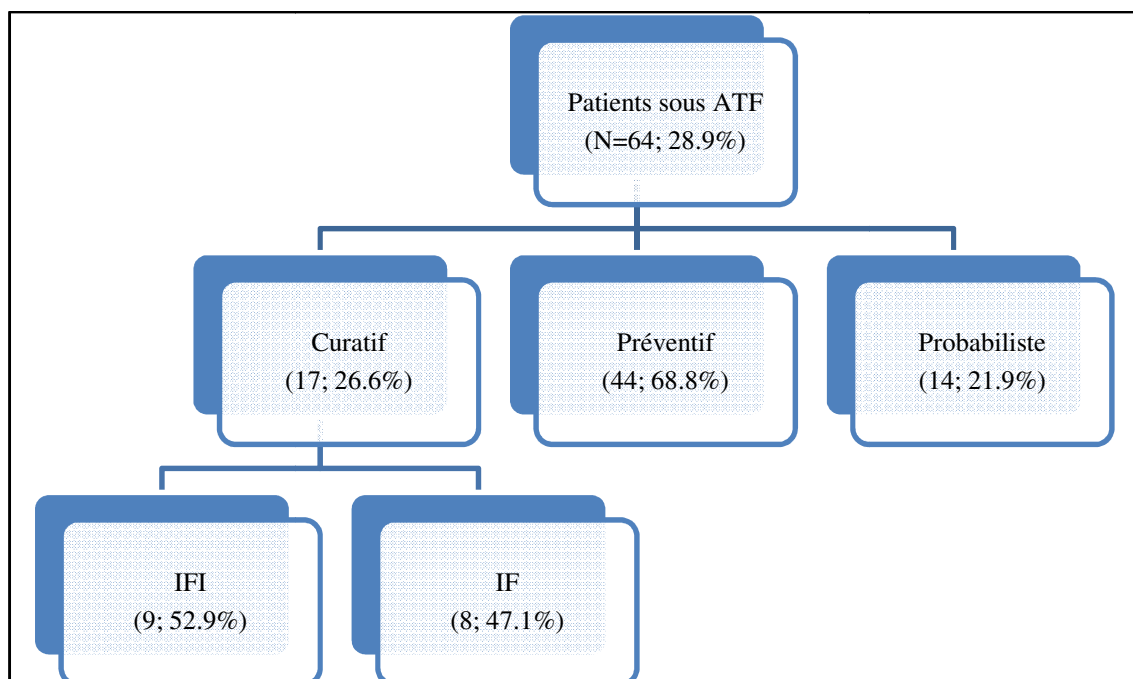
	Effectif total	Décédé	p value
IFI +	9	4(44.4%)	DS, $p < 7 \times 10^{-4}$
IFI -	111	9(8.1%)	
Total	120	9(7.5%)	

2.4. Modalités de prescription des ATF aux services de Réanimation Médicale, Hématologie et Hémato-Pédiatrie

2.4.1. Répartition des patients mis sous ATF selon le motif de prescription et le type d'infection

Sur tous les patients enquêtés 28.9% (n= 64) sont mis sous traitement ATF; dont 68.8% à titre préventif et 26.6% à visé curatif.

Le traitement curatif a concerné les IFI dans 52.9% des cas et les IF dans 47.1% des cas (**Organigramme 6**).



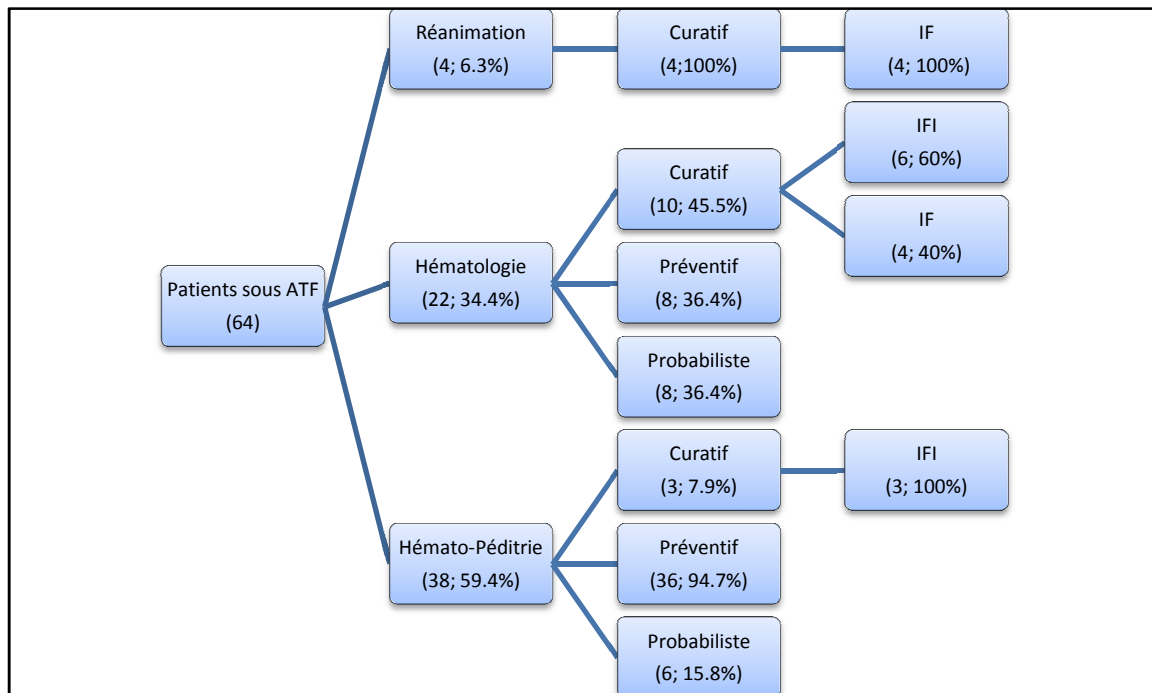
Organigramme 6 : Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017 au 01/03/2018 mis sous ATF, selon le motif de prescription et le type d'infection.

2.4.2. Répartition des patients mis sous ATF selon les services, motif de prescription et le type d'infection

Les ATF sont prescrits dans 59.4% au niveau du service d'Hémato-Pédiatrie dont 94.7% à titre préventif.

En Hématologie, 34.3% des patients ont reçu un traitement ATF dont 45.5% à visé curatif.

Alors qu'en réanimation médicale, la prescription est purement curative (**Organigramme 7**).



Organigramme 7 : Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017 au 01/03/2018, met sous ATF, selon les services, motif de prescription et le type d'infection.

2.4.3. Répartition des patients selon le motif de prescription et la classe des ATF

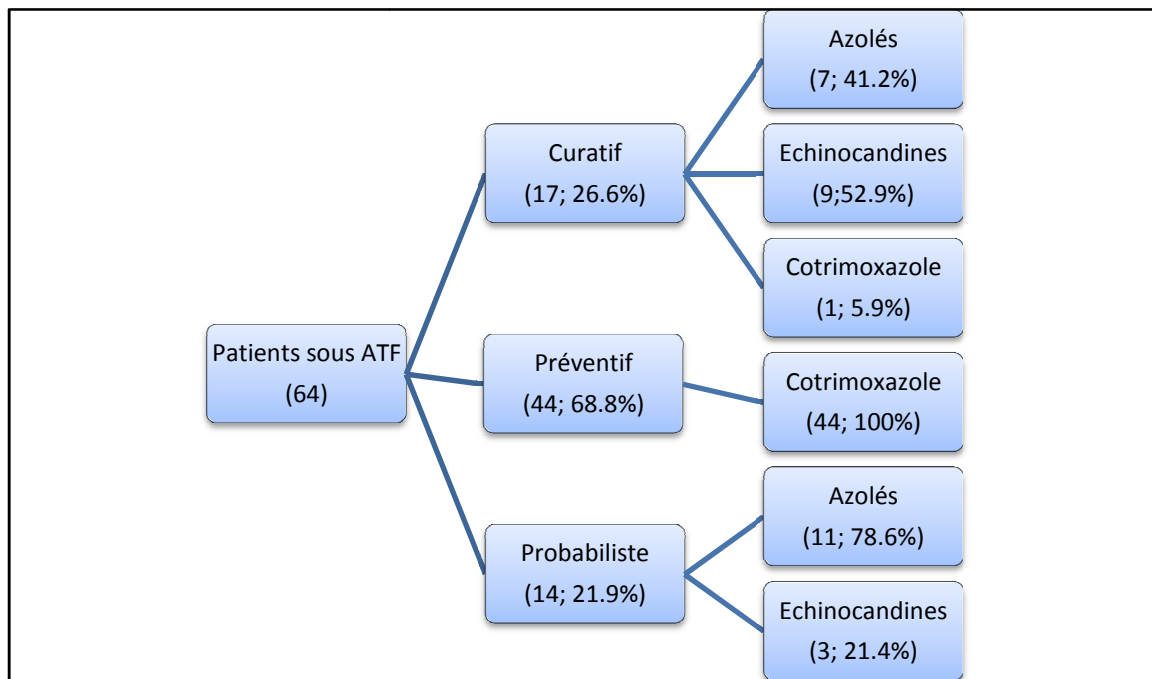
Il existe une relation significative entre le motif de prescription et la classe des ATF (DS, $p < 10^{-11}$).

Pour les patients mis sous traitement curatif, la classe la plus utilisée est celle des échinocandines (52.9%) suivie des azolés (41.2%).

Pour les patients mis sous traitement probabiliste, la classe la plus utilisée est celle des azolés (78.6%) suivie des échinocandines (21.4%).

Pour les patients mis sous traitement préventif; le cotrimoxazole est le seul utilisé.

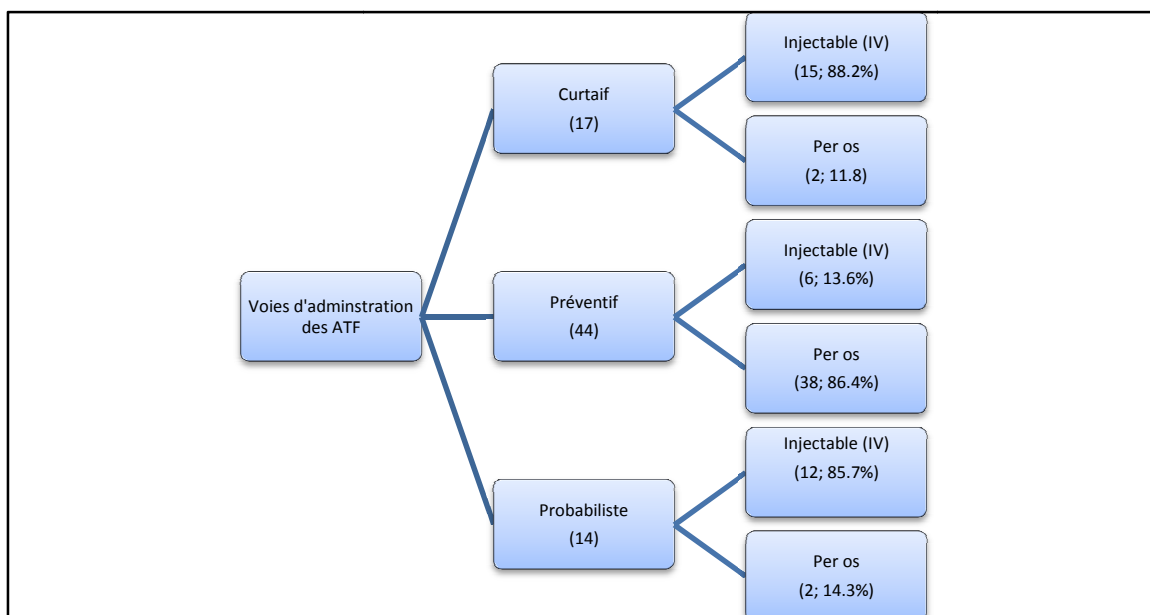
Les échinocandines et les azolés sont communément prescrits dans le cadre curatif et probabiliste, tandis que le cotrimoxazole est utilisé à visé préventif (**Organigramme 8**).



Organigramme 8 : Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la classe des ATF.

2.4.4. Répartition des patients selon la voie d'administration

La voie d'administration des ATF principalement utilisée dans un but curatif est la voie injectable (IV) (88.2%), dans un but préventif est la voie per os (86.4%) et dans un but probabiliste est la voie injectable (IV) (85.7%), (**Organigramme 9**).

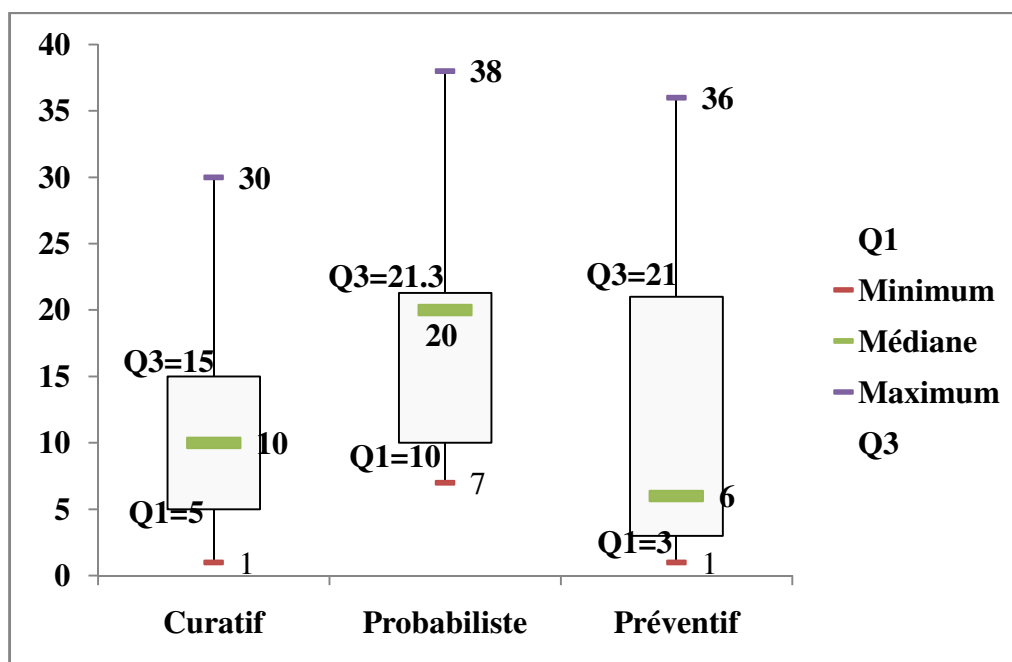


Organigramme 9 : Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la voie d'administration.

2.4.5. Durée de la consommation des antifongiques

Il ya pas de différence significative entre la durée moyenne des ATF à titre curatif, préventif et probabiliste (DNS, $p=0.1$) (Tableau 28, Graphe 28).

	m ± s (jours)	Min-Max (jours)	p value
Curatif	10.9 ± 7.9	1-30	DNS, $p=0.1$
Probabiliste	18.1 ± 8.3	7-38	
Préventif	12.3 ± 12.4	1-36	



Graphe 28 : Répartition des patients hospitalisés dans les services enquêtés du 01/12/2017 au 01/03/2018, selon la durée de consommation des antifongiques.

2.5. Coût moyen des antifongiques

Le coût moyen des antifongiques sur une période de 3 mois est estimé à 560677.2 ± 3247169.9 DA avec des extrêmes allant de 4.22 jusqu'à 25993090.5DA.

Le coût moyen des ATF est 400 fois plus élevé en cas de traitement curatif et/ou probabiliste par rapport au traitement à visé préventif (DS, $p<0.0003$).

Le coût moyen des ATF est le même en cas d'IF ou IFI (Tableau 29).

Tableau 29 : Coût moyen des antifongiques selon le motif de prescription et type d'infection.

Motif de Prescription	Préventif N= 44	Probabiliste N=14	Curatif N=17	p value
Coût moyen (DA) m ± s	799.2 ± 5686.4	448047.7± 835805.9	364173.4 ± 406339.9	DS, p< 0.0003
			IFI - n = 9	
			448374.6± 421298.2	DNS, p = 0.08
			IF - n = 8	
			269446.9± 393929.5	
Coût total (DA)	560677.2 ± 3247169.9 DA			

3. Discussion

3.1. Biais et contraintes de l'étude

Dans l'étude des contraintes et des biais sont rencontrés à savoir :

✓ Biais de sélection

Durant la période de l'étude le service d'Hématologie était en travaux ; de même que la courte durée de l'étude, a conduit à une sélection du nombre de patients inclus; d'où la faiblesse de l'échantillon.

✓ Biais d'information

Au niveau du service de Réanimation Médicale, l'interrogatoire des patients n'a pas pu être effectué en raison de leur état de santé (coma.....); par conséquent la notion de prise d'une antibiothérapie antérieure (d'au moins 02 mois avant l'hospitalisation) n'a pas pu être documentée.

Par ailleurs, l'exploitation des données est entravée par le manque d'informations, notamment l'absence de certains prélèvements à visée microbiologique et/ou la non transcription des résultats sur dossiers médicaux (microbiologiques, hématologiques,..).

3.2. Discussion des résultats

Les infections fongiques invasives (IFI) sont à l'origine de complications pouvant engager le pronostic vital des patients; d'après les données de la littérature, l'incidence des IFI nosocomiales s'est accrue ces dernières années [19].

Cela est dû principalement à l'intensification des chimiothérapies et au nombre croissant de patients fortement immunodéprimés tels que des patients atteints de cancers, greffés (organes, moelle osseuse), entraînant des états d'immunodépression profonds et durables.

Dans l'étude menée au niveau de trois services du CHU de Tizi-Ouzou, l'incidence globale des IFI est de **4.1 %**, avec une incidence spécifique par services successivement **0%** en Réanimation Médicale, **2.7%** en Hématologie et **1.4%** en Hémato-Pédiatrie.

Au service de Réanimation Médicale, 13.4% ont présenté une infection fongique (IF) d'origine nosocomiale avec 0% d'IFI; ces taux peuvent être expliqué par la faiblesse de l'échantillon conditionnée par la durée de l'étude et le manque des moyens de diagnostic (dispositifs de prélèvements aseptiques pour Examen Cytobactériologique Bronchique

« ECBB » et d'examen histopathologique) afin d'éliminer toute colonisation et/ou contamination fongique oro-pharyngée.

En 1992, l'étude Européennes de prévalence des infections nosocomiales (EPIC), portant sur une série de 10038 patients (de 1417 d'USI - 17 pays), a retrouvé un taux d'IF de 17% [86].

Dans les services d'Hématologie, l'incidence d'IF est de 9.7%, avec 5.8% d'IFI.

Le taux d'incidence d'IFI est de 3.9% en Hématologie adultes contre 1.9% en Hématopédiatrie.

De même qu'une étude multicentrique menée en Hématopédiatrie en France de 2005 à 2011, a estimé une incidence d'IFI de 3.1% sur une série de 387(DNS; $p=0.65$) [87].

Cannas et al en 2012, ont objectivé un taux d'IFI plus élevé de 25.30% en Hématologie chez les patients atteints de LAM (DS; $p < 10^{-6}$) [87]; ceci pourrait s'expliquer par le fait d'une surestimation du nombre total d'IFI (prouvées et probables), d'une association de corticoïdes pendant l'induction et du profil des patients à risque (LAM).

- **Diagnostic d'IFI et les germes retrouvés**

Le diagnostic mycologique classique repose majoritairement sur la mise en évidence directe ou après culture des champignons dans les prélèvements biologiques.

Dans l'étude, l'hémoculture est effectuée dans un tiers des cas (33,3%) avec une même fréquence pour la radiologie et la sérologie dans 11.11% des cas.

Le diagnostic des IFI a toujours été difficile, il est le plus souvent porté sur un faisceau d'arguments clinique, radiologique, et microbiologique.

Si de nombreux agents fongiques peuvent être responsables d'IFI, *Candida* sp et à un degré moindre *Aspergillus* sp, sont les principaux champignons le plus souvent décrits dans divers études.

Dans l'étude le *candida* sp est le germe le plus fréquemment isolé chez les patients hospitalisés en Hématologie (enfants et adultes), avec un pourcentage de 55.55% dont 33.33% de candidémies, suivi par l'*Aspergillus* sp (33.33%) et enfin le *pneumocystis jirovici* (11.1%).

Le site de IFI le plus fréquent est le sang (66.6%), suivi de l'atteinte pulmonaire (22.2%) et enfin digestive (11.1%).

La non identification de certaines espèces est due au manque de réactifs, moyens de diagnostic permettant l'identification tels que diagnostic antigénique GM, mannane et diagnostic par PCR.

Selon les données du PMSI entre 2001-2010, les candidémies sont en France Métropolitaine de 43.3%, suivies de pneumocystoses (26.1%) et enfin d'aspergilloses invasives (23.9%) [88].

Dans une étude réalisée à Bordeaux au niveau du service d'Hémo-Pédiatrie entre 2005-2011 l'aspergillose est représentée par un taux de 58%, suivie des candidoses avec un taux de 35% dont 44% de candidémies [87].

Dans une étude réalisée par D. Neofytos et al entre juillet 2004 et octobre 2006, les principaux champignons retrouvés, par fréquence d'isolement, sont *Candida* sp (54,0 %), *Aspergillus* sp (28,3 %), *Cryptococcus* sp (8,1 %) et les zygomycoses (2,2 %).

Les principaux sites d'isolement sont le sang (42,1 %), le poumon (39,9 %) et le péritoine (19,7 %) [89].

Dans une étude multicentrique réalisée en Chine entre novembre 2009 et avril 2011, l'incidence des candidoses dans les USI est estimée à 0,32% (32/1000 admissions), dont un taux de candidémies de 0.2% (20/1000 admission), conformément aux données mondiales (0,03% -0,5%) [90].

Dans le service de Réanimation Médicale, le *candida* sp est identifiée dans tous les prélèvements effectués au niveau du laboratoire, particulièrement la localisation pulmonaire. Il s'agit d'une atteinte pulmonaire secondaire à une colonisation bucco-pharyngée réalisant une bronchopneumonie de contiguïté avec comblement alvéolaire par des levures, expliquant la positivité des prélèvements endobronchiques sans évidence clinique ou anatomopathologique de pneumopathie.

De nombreuses études décrivent des pneumopathies nosocomiales à *Candida* dans des circonstances diverses. L'EPIC study, en réanimation, rapporte en 1995 un taux de 46,9 % de pneumopathies, dont 14 % liées à des levures, essentiellement *Candida*. Chez ces patients, les critères de diagnostic de la pneumopathie à *Candida* sont ceux habituellement retenus (aspiration trachéale ou prélèvements distaux protégés au-delà des seuils de positivité) [91].

D'autres études décrivent des pneumopathies nosocomiales à *Candida* chez des sous-groupes de patients ayant des facteurs en commun telle une immunodépression, une hospitalisation en réanimation ou en situation postopératoire [91].

- **Facteurs de risque de l'IFI**

Le diagnostic des IFI peut être facilité par la recherche de facteurs de risque et l'utilisation du Candida score.

Les patients hospitalisés en Réanimation Médicale et en Hématologie, représentent en tout état de cause une situation particulièrement à risque d'IFI et ce en raison des facteurs intrinsèques et extrinsèques, auxquels ils sont exposés.

Dans l'étude, le sexe et l'âge n'interviennent pas dans la survenue d'IFI (**DNS; p =0.85**); ce qui concorde avec l'étude de Rivaud et al sur les IFI et LAM de l'enfant (n=387), la différence entre l'âge des patients avec IFI et ceux sans IFI n'attend pas significativité (p=0.15) [87].

Alors que l'âge apparaît, dans plusieurs études, comme un facteur de risque d'IFI. Pour Kobayashi et al. en 2008, un âge de plus de 10 ans est un facteur de risque d'IFI; de même que Rosen et al en 2005 qui rapportent une incidence plus grande d'IFI chez les adolescents [87].

Il est difficile de distinguer les facteurs de risque généraux d'infections nosocomiales des facteurs de risque spécifiques des IFI (immunodépression, antibiothérapie antérieure, chirurgie).

Dans l'étude, la neutropénie n'apparaît pas comme facteur de risque d'IFI en Hématologie, contrairement à la Réanimation Médicale, où le risque d'IF est multiplié par **300 (p<1.9.10⁻⁹)**.

En Hématologie, la chimiothérapie, la corticothérapie et la radiothérapie ne sont pas incriminés dans la survenue d'IFI, contrairement à l'antibiothérapie antérieure (**OR= 4.08, p <0.03**); ce qui concorde avec l'étude de Massanet et al en 2010 (p < 0.02) [92].

Les patients atteints d'hémopathies malignes comme la leucémie myéloïde ou lymphoïde sont à très haut risque de complications infectieuses. Approximativement 20 à 50 % des patients décédés d'une hémopathie maligne ont des signes évidents d'invasion fongique à l'autopsie. Ce type de maladies engendre, en effet, un déficit en PNN qui sont indispensables à la défense de l'organisme contre la dissémination des levures. La neutropénie peut aussi survenir lors du

traitement de la leucémie par les médicaments cytostatiques ou les immunosuppresseurs utilisés en prévention du rejet de greffe de moelle osseuse. La neutropénie sévère ($< 0.5 \text{ G/l}$) et prolongée (>7 jours) est le facteur de risque principal d'une candidose disséminée. Sa persistance est associée à un taux de décès élevé, malgré la mise en route d'un traitement ATF. Les candidoses systémiques chez le patient neutropénique sont de ce fait bien étudiées mais concernent essentiellement les services d'Onco-Hématologie mais pas ou peu ceux de la Réanimation [19].

Dans l'étude, d'autres facteurs de risque pour le développement d'une IF sont recherchés, notamment en Réanimation Médicale tels que l'utilisation intensive de procédures invasives tels que les cathéters centraux ($p < 0.0016$), la ventilation mécanique ($p < 0.005$), la trachéotomie ($p < 0.003$), le sondage naso-gastrique ($p < 0.008$) et l'alimentation parentérale ($p < 0.02$).

Des résultats qui concordent avec d'autres données de la littérature, à savoir :

T. Fekete et al qui ont identifié, par une étude cas-témoins, les facteurs de risque responsables d'IF comme le cathéter central, une alimentation parentérale et une colonisation fongique documentée ($p \leq 0,01$) [86].

Ainsi que l'étude réalisée entre janvier 2011 et décembre 2012 au niveau d'une USI dans un hôpital de soins tertiaires dans une université publique de médecine Ribeirão Preto, l'analyse univariée a révélé les facteurs de risque suivants: nutrition parentérale, septicémie, intervention chirurgicale, dialyse, pancréatite, insuffisance rénale aiguë et l'étude NEMIS dans les USI, qui a identifié comme facteurs de risque indépendants : une insuffisance rénale aiguë, une chirurgie antérieure, une nutrition parentérale et chez les patients chirurgicaux, la présence d'un cathéter à trois voies [86].

L'étude a objectivé une DMS prolongée de 47.2 jours en Réanimation Médicale en cas d'IF (56.1 ± 39.7 jours vs 8.9 ± 8.7 jours) ($p < 10^{-7}$), et à fortiori de 43.9 jours en Hématologie en cas d'IFI (61.9 ± 77.9 jours vs 18.0 ± 22.0 jours) ($p < 4.10^{-5}$).

De même que, Vincent JL et al ont montré que la durée de séjour est un facteur de risque de candidoses invasives et Zaoutis et al ont montré que les candidoses systémiques allongent la durée de séjour de 10 jours en moyenne [87].

Contrairement à l'étude de Massanet et al en 2010, où la DMS de 40 jours n'atteint pas la significativité [92].

Toutefois, on ne peut pas dire si l'allongement de la durée de séjour est cause ou conséquence des IFI.

Le «*Candida Score*» est un marqueur qui prend en compte les données de la colonisation et d'autres signes de gravité du patient, il est **statistiquement significatif** pour le diagnostic présomptif de candidémies en Réanimation Médicale ($p < 3 \times 10^{-10}$) avec une Se de 88.9%, une Sp 100%, une VPP 100% et une VPN 97.6% et en Hématologie ($p < 5 \times 10^{-7}$) avec une Se de 22.2%, une Sp 100%, une VPP 100% et une VPN 94.1%.

Dans une étude cohorte prospective réalisée entre janvier 2011 et décembre 2012 au niveau d'une USI dans un hôpital de soins tertiaires dans une université publique Ribeirão Preto la Se, Sp, VPP et la VPN sont de 78%, 71%, 33% et 94% [93].

Posteraro et ses collaborateurs ont utilisé le test au bêta-D glucane, index de colonisation et le Candida score pour évaluer 377 patients admis dans une USI, les auteurs ont démontré que le Candida score a fourni le deuxième meilleur rendement diagnostique: la VPN est élevée (97%), mais la VPP est faible (57%). ces résultats ont permis de conclure que chez les patients septiques avec des facteurs de risque de candidose invasive, il semble licite de coupler l'utilisation du « *Candida score* » avec une stratégie diagnostique indirecte (bêta-D glucane), qui se base sur des tests avec une forte VPN [93].

- **L'évolution du patient**

Malgré l'avènement de nouvelles molécules (triazolés, nouvelles formulations de polyènes, échinocandines) qui ont profondément modifié les règles de prescription des ATF et les nouvelles méthodes permettant des diagnostics précoces, la mortalité reste élevée [87].

Ainsi, le taux de mortalité rapporté par cette étude chez les patients infectés est significativement élevé que se soit au service d'**Hématologie (44,4%)** ou de **Réanimation Médicale (77,8%)**, sans toute fois affirmer le lien directe avec l'IFI (pathologie, comorbidité score de McCabe).

Dans l'étude réalisée par D. Rivaud et al, la mortalité directement liée à l'IFI est relativement faible (8 %) [87].

En 1988, Wey et al ont montré déjà que la survenue d'une candidémie est associée à une mortalité globale de 57%, une mortalité spécifique de 38%. En 1999, les données françaises restent identiques avec une mortalité globale et attribuable respectivement de 56% et de 31 % [94,95].

D'après Young, la pneumopathie aspergillaire est directement responsable du décès dans 30 ou 40 % des cas [94].

Dans une étude réalisée au CHU de Bordeaux entre 2005-2011, le taux de mortalité du au candidémies est de 35% [87].

- **La consommation des ATF**

La présence de facteurs de risque d'IFI est un élément important dans la prise de décision d'instaurer un traitement antifongique systémique.

L'étude met en évidence une prescription différentielle des classes d'antifongiques selon le caractère curatif, probabiliste et préventif des infections fongiques.

Dans l'étude le **Cotrimoxazole** est prescrit dans **68.8%** des cas à visée **préventif**;

A titre **curatif**, d'autres molécules sont privilégiées telles que les **azolés** (41.2%), les **echinocandines** (52.9%) et à moindre degré le Cotrimoxazole (5.9%).

Les traitements **probabilistes** sont prescrits devant des signes cliniques évoquant une suspicion d'infection fongique chez le patient (**21.9%**), dont les **azolés** (78.6%); ces traitements sont débutés lorsque le patient présente une neutropénie associée à une fièvre après 48 heures d'antibiothérapie à large spectre et à un syndrome inflammatoire élevé.

Dans l'étude menée dans les services de Réanimation du CHRU de Montpellier en 2010, Massanet et al rapportent que trente patients (29 %) sont traités en première intention pour une IFI documentée dont 17 (16 %) candidémie et 13 (13 %) autres infections. Soixante-quatorze (71 %) patients sont traités pour une infection suspectée, 73 patients recevant un traitement probabiliste et 1 patient un traitement prophylactique. Dans ce groupe de patients traités pour une infection suspectée, 4 (5 %) patients avaient une candidose invasive confirmée secondairement.

De même Massanet et al ont montré que le Fluconazole est significativement plus prescrit chez les patients avec une infection suspectée et une echinocandine chez les patients traités pour une infection documentée ($p < 0.01$) [92].

Le choix prédominant d'une echinocandine chez les patients avec une infection documentée est probablement motivé par la gravité des patients et les recommandations de l'IDSA.

Selon une étude réalisée à Bordeaux au niveau du service d'Hémo-Pédiatrie entre 2005-2011 par D.Rivaud et al, sur une série de 387, avant la mise en route du traitement probabiliste ou curatif, trois patients recevaient un traitement préventif à base de Fluconazole et 12 patients recevaient un traitement probabiliste [Amphotéricine B ($n = 2$), Caspofungine ($n = 4$), Amphotéricine B liposomale ($n = 6$) [87].

Des résultats similaires sont observés en 2009. Dans l'étude de Golan et al le Fluconazole est la molécule de choix en traitement probabiliste du fait d'un coût moindre et d'un très faible pourcentage de *Candida* sp résistant au Fluconazole [87].

Au finale, les recommandations actuelles encouragent la prescription d'echinocandines lors des infections suspectées chez les patients critiques car il est aujourd'hui impossible de prédire à l'aide de facteurs de risque les patients chez qui les souches vont être sensibles ou non au Fluconazole.

Contrairement à une étude réalisée en France entre 2005 et 2007, le Voriconazole seul est le plus souvent prescrit (52%), suivi des associations d'antifongiques (19,9%), de la Caspofungine (14%) et d'une formulation lipidique d'Amphotéricine B (8%) [96].

C. Dunyach et al dans une étude rétrospective portant sur des patients hospitalisés dans le service d'Onco-Hématologie Pédiatrique du CHU de Montpellier entre janvier 2003 et juillet 2005, chez 20 patients présentant une infection suspecte, a montré que l'amphotéricine B liposomale est prescrit en première intention chez 14 patients (70 %). Cependant, quatre patients (20 %) ont reçu en première intention la caspofungine et deux patients (10 %) ont reçu également en première intention du voriconazole [97].

- **Le coût des ATF**

En raison de leur coût élevé, les antifongiques représentent une part non négligeable des dépenses hospitalières en médicaments anti-infectieux devant les antibiotiques, et ce malgré un nombre de molécules disponibles beaucoup plus restreint.

A titre indicatif, dans l'étude sur une durée de 3 mois, le coût moyen total est estimé à **560 677.2 ± 3247169.9 DA (2803.4 ± 16235.8 euros)**, soit **10 fois plus** que les antibiotiques (**53 712.2 DA**) durant la même période.

Même si ces molécules ont un coût unitaire très important, elles sont devenues primordiales dans la prise en charge des infections fongiques.

Au CHU de Besançon, le budget en antifongiques a été multiplié par 4,4 entre 2000 et 2005, et a atteint en 2011 près du double du budget en antibiotiques (3,04 millions contre 1,65 million d'euros) [98].

En France, la dépense nationale en ATF est estimée à plus de 83 millions d'euros. Entre 2007 et 2011, le budget national consacré à ces molécules a ainsi augmenté de 27% (données Agence Technique de l'Information Hospitalière « ATIH » [98]).

Recommandations

Le risque de survenue d'IFI est en progression croissante en raison du vieillissement de la population (sénescence, immunodépression, tares associées); de ce fait des stratégies doivent être instaurés, faisant intervenir différents partenaires (pharmaciens, microbiologistes et médecins). Il s'agit de :

- Créer une équipe multidisciplinaire avec un infectiologue, un microbiologiste, un pharmacien et les cliniciens des principaux services prescripteurs (Hématologie, Oncologie, Réanimation).

❖ Rôle du pharmacien

- ✓ La prescription informatisée/contrôlée permet de justifier la prescription des ATF en fonction des recommandations locales. Elle permet également de mettre un signal en cas d'interactions ou de toxicité.
- ✓ Alerte de prescripteur en cas de prescription non conforme.
- ✓ Suivi du coût.

❖ Rôle du microbiologiste/pharmacologue

- ✓ Mise en place des techniques de diagnostic les plus performantes (dosage des Ag et des Ac).
- ✓ Rendu le plus rapide possible des résultats pour permettre une éventuelle désescalade ou un arrêt des ATF.

❖ Rôle de l'infectiologue

- ✓ Discussion/conseil au lit du malade avec le clinicien référent du patient, voire RCP (Réunion-Comité-Pluridisciplinaire).

- Faire un état des lieux de la prescription des ATF (audit) dans l'établissement et mettre en évidence les pistes d'amélioration.
- Mettre en place un programme de formation continue, au minimum annuel.
- La mise en place de stratégies diagnostiques fiables en vue d'identifier les patients justifiant d'un traitement antifongique approprié et précoce.

- Une documentation mycologique ou moléculaire de l'espèce concernée couplée à une symptomatologie caractéristique chez le patient infecté.
- Adapter les recommandations internationales au contexte local, dans un support facilement accessible, abordant les critères diagnostiques, la prophylaxie, le traitement curatif, les posologies, l'adaptation des doses en cas d'insuffisance rénale ou hépatique.
- La prise en charge thérapeutique doit être la plus adaptée pour être la plus efficace. Et l'efficacité sera notamment liée au choix de la molécule du fait de son spectre d'action, de ses interactions avec les autres médicaments du patient :
 - Le traitement curatif doit être débuté le plus tôt possible afin de freiner la dissémination hématogène de l'agent pathogène et augmenter les chances de guérison;
 - Les doses et les posologies doivent être adaptées aux recommandations pour ne pas favoriser l'émergence d'espèces résistantes en cas d'emploi de doses inférieures aux doses efficaces.
- L'indispensable stratégie de prévention des IFI repose sur :
 - Les mesures environnementales, au premier rang desquelles, l'isolement des patients ayant un risque de neutropénie prolongée dans des chambres à air filtré;
 - Dans les unités sans traitement d'air, l'intérêt d'une surveillance mycologique systématique;
 - Des contrôles recommandés en cas de travaux;
 - Concernant la prophylaxie médicamenteuse, il faut avoir les arguments pour le choix d'une prophylaxie (le risque individuel, les données épidémiologiques locales, mais aussi le coût, le risque de toxicité et le développement de résistances);
 - Développement de la recherche en matière de vaccins antifongiques.

Conclusion

Les infections fongiques invasives continuent à être associées à une forte morbidité et mortalité.

Le recours à des protocoles thérapeutiques plus agressifs a permis de prolonger la survie des patients atteints de maladies autrefois incurables, au prix d'une immunodépression profonde et prolongée et a eu pour conséquence le développement d'infections fongiques graves. On décrit chez les patients immunodéprimés de plus en plus de mycoses profondes.

Ainsi, l'étude, bien que réalisée sur un échantillonnage et sur une durée limitée, révèle une incidence globale des IFI dument documentée de **4.1%** en Hématologie (**adultes et pédiatriques**).

De diagnostic difficile, L'identification repose sur l'aspect macroscopique et microscopique des cultures, L'examen direct oriente le diagnostic et sa négativité n'exclue pas la présence d'une IFI.

D'où l'intérêt d'associer différents moyens diagnostic afin d'augmenter leur sensibilité (recherche Ag BDG, mannane, GM, PCR ...).

D'un coût global de prise en charge (diagnostic et traitement) non négligeable, le développement de nouvelles molécules a permis d'enrichir l'arsenal thérapeutique disponible pour les prescripteurs.

En fine, la collaboration entre le clinicien et le mycologiste et le respect des conditions d'hygiène par le personnel soignant, pourraient réduire considérablement, l'incidence des IFI en terme de morbi-mortalité.

Références

1. Pagano, L., et al., The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*, 2006.
2. Marchetti, O., et al., ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*, 2011.
3. Kauffman, C.A., Fungal infections. *Proc Am Thorac Soc*, 2006.
4. Neofytos, D., et al., Epidemiology and outcome of invasive fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*, 2010.
5. Moran, C., et al., *Candida albicans* and non-*albicans* bloodstream infections in adult and pediatric patients: comparison of mortality and costs. *Pediatr Infect Dis J*, 2009.
6. Eloy, O., et al., [Epidemiology of candidemia: results of a one month French hospitals-based surveillance study in 2004]. *Pathol Biol (Paris)*, 2006.
7. S. Drillon, E. Frouin, V. Letscher-Bru, L. Donato. *Mycoses de l'enfant*. EMC 2011.
8. P. Germaud, D. Bouteille, F. Gay-Andrieu. *Mycoses bronchopulmonaires (aspects immunoallergiques exclus)*. EMC 2010.
9. I. Accoceberry. *Introduction à la mycologie, Mycoses, Microsporidioses intestinales, Pneumocystoses: De l'agent infectieux à l'hôte*. Université de Nantes 2011.
10. A. AGOUMI et collaborateurs. *Précis de parasitologie médicale*. Collection MEDIKA 2003 ; Editions : Horizons.
11. H. Aoufi. *Le profil épidémiologique et diagnostique des mycoses au CHU de Rabat (étude menée à partir des services de parasitologie 2001-2003)*. Thèse Médecine n°242.2005.
12. D. Chabasse. *Mycoses à champignons noirs : chromoblatomycoses et phaeohyphomycoses*. EMC 2011.
13. M. Develoux. *Traitement des mycoses rares en dehors des mycoses opportunistes*. EMC 2011.
14. Barnett J. A., Payne, R.W. and Yarrow, D.(2000). "Yeasts: Characteristics and Identification." Cambridge University Press 3rd edition.
15. Maruyama J., Juvvadi P. R. and Kitamoto K.(2005). "Three-dimensional image Analysis of plugging at the septal pore by Woronin body during hypotonic shock Inducing hyphal tip bursting in the filamentous fungus *Aspergillus oryzae*."
16. Netea M. G., Brown G. D., Kullberg B. J. and Gow N. A.(2008). "An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system." *Nat Rev Microbiol*.
17. Chow, J.K., et al., Factors associated with candidemia caused by non-*albicans Candida* species versus *Candida albicans* in the intensive care unit. *Clin Infect Dis*, 2008.

18. Bouchara, J.P., M. Pihet et al, Les levures et levures. Cahier Bioforma ed2010.
19. Decool Vanessa. Place du dosage des beta-(1,3)-D-glucanes dans le diagnostic des maladies fongiques invasives. Lille : Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille ; 2012.
20. Pfaller, M.A. and D.J. Diekema, Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev*, 2007.
21. Tortorano, A.M., et al., Candidosis in the intensive care unit: a 20-year survey. *J Hosp Infect* 2004.
22. Pagano, L., et al., The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*, 2006.
23. Blumberg, H.M., et al., Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis*, 2001.
24. Zaoutis, T.E., et al., Invasive fungal infections in pediatric heart transplant recipients: incidence, risk factors, and outcomes. *Pediatr Transplant*, 2011.
25. Garnacho-Montero, J., et al., Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010.
26. Guery, B.P., et al., Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med*, 2009.
27. Rupp, S., Interactions of the fungal pathogen *Candida albicans* with the host. *Future Microbiol*, 2007.
28. Mikulska, M., et al., Invasive candidiasis in non-hematological patients. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2011.
29. Bernhardt, J., et al., Adherence and invasion studies of *Candida albicans* strains, using in vitro models of esophageal candidiasis. *J Infect Dis*, 2001.
30. Eggimann, P., J. Garbino, and D. Pittet, Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*, 2003.
31. Weissgold, D.J. and D.J. D'Amico, Rare causes of endophthalmitis. *Int Ophthalmol Clin*, 1996.
32. Eggimann, P., J. Garbino, and D. Pittet, Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis*, 2003.
33. Rex, J.H., et al., Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*, 2000.
34. Hope, W.W., T.J. Walsh, and D.W. Denning, Laboratory diagnosis of invasive aspergillosis. *Lancet Infect Dis*, 2005. **5**(10): p. 609-22.
35. Qian, J., et al., MALDI-TOF mass signatures for differentiation of yeast species, strain grouping and monitoring of morphogenesis markers. *Anal Bioanal Chem*, 2008.

36. Pittet, D., et al., Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg*, 1994.
37. Piarroux, R., et al., Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*, 2004.
38. Kratzer, C., et al., Design and use of Candida scores at the intensive care unit. *Mycoses*, 2011.
39. Leon, C., et al., A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med*, 2006.
40. Petersen, C.E., N.B. Valentine, and K.L. Wahl, Characterization of microorganisms by MALDI mass spectrometry. *Methods Mol Biol*, 2009.
41. Alanio, A., et al., Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry for fast and accurate identification of clinically relevant *Aspergillus* species. *Clin Microbiol Infect*, 2011.
42. Seyfarth, F., et al., Identification of yeast isolated from dermatological patients by MALDI-TOF mass spectrometry. *Mycoses*, 2011.
43. Sendid, B., et al., New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol*, 1999.
44. Sendid, B., et al., Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol*, 2002.
45. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte : Conférence de consensus, 2004.
46. Hot, A., et al., Diagnostic contribution of positron emission tomography with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect*, 2011.
47. Kedzierska, A., et al., Current status of fungal cell wall components in the immunodiagnosics of invasive fungal infections in humans: galactomannan, mannan and (1->3)-beta-D-glucan antigens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2007.
48. Avni, T., L. Leibovici, and M. Paul, PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol*, 2011.
49. Khlif, M., et al., Evaluation of nested and real-time PCR assays in the diagnosis of candidaemia. *Clin Microbiol Infect*, 2009.
50. Auboyer C, Jospe R, Mahul P. Les aspergilloses invasives en réanimation. Conférences d'actualisation 1998.
51. Solomon WR, Burge HP, Boise JR. Airborne *Aspergillus fumigatus* levels outside and within a large clinical center. *J Allergy Clin Immunol*. juill 1978.

52. Philippe B, Ibrahim-Granet O, Prévost MC, Gougerot-Pocidal MA, Sanchez Perez M, Van der Meeren A, et al. Killing of *Aspergillus fumigatus* by alveolar macrophages is mediated by reactive oxidant intermediates. *Infect Immun*. Juin 2003.
53. Badillet G, DeBievre C, Gueho E. Champignons contaminants des cultures. In : Atlas clinique et biologique, Tome II. Paris : éditions Varia, 1987.
54. Anaissie EJ and Costa SF. Nosocomial aspergillosis is waterborne. *Clinical Infectious Diseases* 2001.
55. Vonberg, R.P. and P. Gastmeier, Nosocomial aspergillosis in outbreak settings. *J Hosp Infect*, 2006.
56. Dagenais, T.R. and N.P. Keller, Pathogenesis of *Aspergillus fumigatus* in Invasive Aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*, 2009.
57. Park, D.L., Effect of processing on aflatoxin. *Adv Exp Med Biol*, 2002.
58. Pagano, L., et al., Risk assessment and prognostic factors for mould-related diseases in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother*, 2011.
59. Trof, R.J., et al., Management of invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic critically ill patients. *Intensive Care Med*, 2007.
60. Pini G, Donato R, Faggi E, Fanci R. Two years of a fungal aerobiocontamination survey in a Florentine haematology ward. *Eur J epidemiol* 2004.
61. Loo VG, Bertrand C, Dixon C, Vitye D, Brox A, Robson HG. Control of construction-associated nosocomial aspergillosis in an antiquated hematology unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 1996.
62. Schwartz, S. and E. Thiel, Update on the treatment of cerebral aspergillosis. *Ann Hematol*, 2004.
63. Caillot, D., et al., Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol*, 2001.
64. Tarrand, J.J., et al., Diagnosis of invasive septate mold infections. A correlation of microbiological culture and histologic or cytologic examination. *Am J Clin Pathol*, 2003.
65. Rosa, C., et al., Detection of *Aspergillus* species in BACTEC blood cultures. *J Med Microbiol*, 2011.
66. Gangneux, J.P., et al., Transient aspergillus antigenaemia: think of milk. *Lancet*, 2002.
67. Odabasi Z, Mattiuzzi G, Estey E, Kantarjian H, Saeki F, Ridge RJ, et al. Beta-D-glucan as a diagnostic adjunct for invasive fungal infections: validation, cutoff development, and performance in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Clin Infect Dis*. 15 juill 2004.
68. De Carolis, E., et al., Species identification of *Aspergillus*, *Fusarium* and *Mucorales* with direct surface analysis by matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect*, 2011.

69. von Lilienfeld-Toal, M., et al., Utility of a commercially available multiplex real-time PCR assay to detect bacterial and fungal pathogens in febrile neutropenia. *J Clin Microbiol*, 2009.
70. Chabasse D, Danis M, Guiguen C, Richard-Lenoble D, Botterel F, Miégevill M. *Collection Abrégés connaissances et pratique Parasitoses et mycoses des régions tempérées et tropicales*.
71. Stansell, J.D., et al., Predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997.
72. Ng, V.L., D.M. Yajko, and W.K. Hadley, Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev*, 1997.
73. Vanhems, P. and E. Toma, Evaluation of a prognostic score. *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected patients. *Chest*, 1995.
74. Cushion, M.T., S.P. Keely, and J.R. Stringer, Molecular and phenotypic description of *Pneumocystis wakefieldiae* sp. nov., a new species in rats. *Mycologia*, 2004.
75. Shimizu, Y., et al., Serum markers in interstitial pneumonia with and without *Pneumocystis jirovecii* colonization: a prospective study. *BMC Infect Dis*, 2009.
76. Huggett, J.F., et al., Development and evaluation of a real-time PCR assay for detection of *Pneumocystis jirovecii* DNA in bronchoalveolar lavage fluid of HIV-infected patients. *Thorax*, 2008.
77. <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00000j-0i9/presse/fiches-sur-les-maladies-infectieuses/Cryptococcose>.
78. <http://www.sante.univ-nantes.fr/med/ticem/umvf/cryptococcose/site/html/>
79. Gari-Toussain M, Mondain Miton V. *Cryptococcose*. In *Encycl Med Chirur : Maladies infectieuses*, 1998.
80. *Parasitoses digestives dues à des nématodes* *Med Tropicale*, texte mise à jour le 13/10/2008 http://parasitoweb.Free.Fr/cours_Parasito/protozoaires/amibes_Epidemio.htm
81. Gales A. (2009). Rôle centrale des Monocytes /Macrophages dans la défense anti-infectieuse; implication de la polarisation M2 et des marqueurs associés. Dentine-1, Récepteur Mannose et Interleukine-10. Université de Toulouse. France.
82. Pfaller, M.A., et al., Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. *Drug Resist Updat*, 2011.
83. Pfaller, M.A., Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. *Am J Med*, 2012.
84. Playford, E.G. and T.C. Sorrell, Optimizing therapy for *Candida* infections. *Semin Respir Crit Care Med*, 2007.

85. M. Tidiani Cissé. Morbidité et mortalité parasitaire et fongique dans les services de médecine interne et maladies infectieuses et tropicales du CHU Point G. Mali : université de Bamako. 2012.
86. Gilles Hilbert. Infections fongiques invasives en réanimation et place de l'anidulafungine dans l'arsenal thérapeutique. 05-hilbert.fm Page 280 Mardi, 4. décembre 2007.
87. D. Rivauda, C. Véritéa, A. Auvrignonb, D. Damasc, V. Gandemerd, G. Levergerb, Y. Perela. Infections fongiques invasives et leucémies aiguës myéloblastiques de l'enfant. Revue d'oncologie hématologie pédiatrique (2013) 1, 130-138.
88. Dounia Bitar, Olivier Lortholary, Françoise Dromer, Bruno Coignard, Didier Che. Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances. BEH 12-13 / 16 avril 2013.
89. D. Neofytos et al. Infection fongique invasive et transplantation : analyse de 228 cas. Actualités des infections fongiques invasives : compte-rendu du "FOFI".
90. Département de dermatologie, hôpital de Changzheng, deuxième université médicale militaire, Changhaï, Chine; Épidémiologie des infections fongiques en Chine. Higher Education Press et Springer-Verlag GmbH Allemagne, filiale de Springer Nature 2018.
91. É. Azoulay, N. Limal, C. Mayaud, B. Schlemmer. Prélèvement pulmonaire positif à *Candida* : infection nosocomiale ou colonisation. Réanimation 2001; 10 : 323-8.
92. P. Massanet, B. Jung, N. Molinari, M. Villiet, V. Moulaire, I. Roch-Torreilles, S. Jaber, J. Reynes, P. Corne. Traitements antifongiques en réanimation au cours des infections fongiques invasives documentées ou suspectées. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 33 (2014) 232–239.
93. Gilberto Gambero Gaspar, Mayra Gonçalves Meneguetti, Maria Auxiliadora-Martins, Anibal Basile-Filho and Roberto Martinez. Evaluation of the predictive indices for candidemia in an adult intensive care unit. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical 48(1):77-82, Jan-Feb, 2015.
94. Leleu G, Aegerter P, Fosse JP, et al. Attributable mortality and additional workload for ICU patients with systemic candidiasis: a match cohort study. Programm and Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, California, 1999.
95. 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.
96. Olivier Lortholary, Jean-Pierre Gangneux, Karine Sitbon, Bernadette Lebeau, Anne Thiébaud, Yann Le Strat, Bruno Coignard, Françoise Dromer, Stéphane Bretagne. Épidémiologie de l'aspergillose invasive en France: résultat du réseau SAIF (2005-2007). BEH 12-13 / 16 avril 2013.
97. C. Dunyach a, C. Eiden, A. Jalabert, G. Margueritte, F. Bernard, J. Reynes, S. Hansel. Prise en charge thérapeutique des infections fongiques invasives dans le service d'Onco Hématologie Pédiatrique du CHU de Montpellier. Journal de Mycologie Médicale (2007) 17, 8-15.

98.Frédéric Grenouillet, Thierry Hénon, Jean-Daniel Kaiser, Samuel Limat, Laurence Millon, Joël Leroy. Usage, impact écologique et économique des antifongiques systémiques en milieu hospitalier en France. BEH 12-13 / 16 avril 2013.

ANNEXES

Annexe I : *Candida* en culture [14].



Annexe II : Aspect de la culture d'*Aspergillus fumigatus* sur milieu sabouraud [65].



Annexe III: récapitulatif des caractéristiques des principales espèces pathogènes chez l'homme [19].							
<i>Aspergillus</i>	Aspect macroscopique	Tête aspergillaire	conidiophore	Vésicule	conidies	Cleistothèces	commentaire
<i>A. fumigatus</i>	Blanc puis vert, vert-gris puis vert foncé à noirâtre. Verso : incolore, jeune, vert ou brun-rouge	Unisériée en colonne	Court (300 µm) lisse, incolore, évasement progressif au sommet (aspect en massue)	Hémisphérique 20-30 µm, Phialides au sommet	Rondes, vertes, échinulées ou lisses 2,5-3 µm		Pousse bien à 50°C
<i>A. flavus</i>	Duveteux à poudreux, blanc puis jaune à jaune-vert Verso : incolore, rose à brun rouge foncé	Radiée uni ou bisériée	Long (jusqu'à 2,5 µm) souvent verruqueux incolore parois épaisses	Sérique (25-45 µm)	Grosses (3,5-4,5µm) globuleuse à subglobuleuse, vert pale échinulées		
<i>A. niger</i>	Blanc puis jaune puis granuleux et noirâtre verso : incolore à jaune pale	Radiée bisériée	Long (1,5-3mm) large (15-20 µm) lisse incolore à jaune brun	Sphérique (30-100 µm)	Grosses conidies globuleuses (3,5-5 µm), brunes, échinulées		
<i>A. nidulans</i>	Duveteux à poudreux, verte foncé à jaunâtres (cleistothèces) verso : rougeâtre, pourpre	Bisériée en colonne courte	Court (75-100 µm), sinueux, brun,lisse	Hémisphérique (8-10 µm)	Conidies (3-35 µm),vertes,échinulées	++	Forme sexuée : <i>Emericellamidulan</i> présences de cleisthèces,d'asques, d'ascospores et de cellules noisettes
<i>A. terreus</i>	Duveteux à poudreux, beige à cannelle verso : jaune à brun-orange	Bisériée En colonne longue aspect en éventail	100-250 µm, lisse, incolore	Hémisphérique (10-16 µm)	Conidies petites (1,5-2,5 µm), lisses, globuleuses à légèrement elliptiques		A leuries solitaires à base tronquée formée latéralement sur le mycélium
<i>A. versicolor</i>	Ocre puis couleur variée (rose, jaune,ocre,vert ... verso : incolore ou jaune à brun-rougeâtre	Radiée bisériée	Long (500-700 µm), lisse, jaunâtre	Ovale (12-16 µm)	Conidies (2-3,5 µm),globuleuses échinulées	+	Pinceaux évoquant un <i>Penicillium</i> cellules noisette
<i>A. glaucus</i>	Poudreux de couleur verte + /-taches jaune vif (cleistothèces) verso : jaune orangé à brun foncé	Radiée unisériée ou forme de colonnes taches	Lisse incolore	Ronde ou en massue	Globuleuses ou ovales, grandes, finement rugueuses	+	Cleistothèces jaunes abondants

Annexe IV: caractéristiques pharmacocinétiques des principaux antifongiques [19].

	Polyènes			Azolés				Echinocandines		
	Amphotéricine B classique Fungizone®	Amphotéricine B liposomale Ambisome®	Amphotéricine B lipidique Abelcet®	Fluconazole Triflucan®	Itraconazole Sporanox®	Voriconazole Vfend®	Posaconazole Noxafil®	Caspofungine Cancidas®	Micafungine Micamine®	Anidulafungine Ecalta®
Voie parentérale	Voie parentérale			Voie parentérale, voie orale				Voie parentérale		
Absorption	Nulle par voie orale			Influence de l'alimentation Dose de charge				Nulle par voie orale		
				Absorption digestive totale	Absorption digestive irrégulière Maximale après le repas	Absorption digestive totale A distance du repas	Prendre lors d'un repas gras			
Distributio	Forte liaison protéique (non dialysable) Pas de diffusion au niveau LCR et urines			Faible liaison protéique	Forte liaison protéique	Liaison protéique intermédiaire	Forte Liaison protéique	Forte Liaison protéique		
Métabo	Mal connu			Métabolisme par le cytochrome P450 : interactions médicamenteuses				En partie hépatique	hépatique	Non hépatique
Eliminatio	Lente (demi-vie : 1-5 jours)			Principalment rénale Demi-vie : 25h	Hépatique (métabolite actif) demi-vie : 17-24h	Hépatique demi-vie : 6-9h	Biliaire demi-vie : 25-30h	demi-vie : 10h	demi-vie : 15h	demi-vie : 26h
Spéc	Large levures et filamenteux			candida	Aspergillus Levures	Candida Aspergillus Fusarium, Scedosporium	Candida Aspergillus Fusarium, Scedosporium Dimorphiques Mucorales	Fongicide sur Candida Fongistatique sur Aspergillus		
Genres ou	C. lusitanae Trichosporon A. terreus Irrégulièrement Fusarium et Scedosporium			C. glabrata : 60 % S C. krusei : R	Fusarium Mucorales	Certaines souches de C. glabrata Mucorales		C. neoformans Trichosporon Mucorales		
E	Liés à la perfusion (libération de cytokines) Insuffisance rénale			Cytolyse hépatique Troubles digestifs				Hépatiques		

Motif de prescription antibiotique.....

Ya t'il prescription d'antibiotiques à l'admission à l'hôpital: oui Non

Motif de prescription antibiotique :.....

Unitaire Association Documenter

5. Bilan biologique :

A l'admission :

GB :..... Neutropénie :.....

GR :..... Plt :.....

Urée :..... Créatinémie :.....

Au début de l'infection fongique :

GB :..... Neutropénie :.....

GR :..... Plt :.....

Urée :..... Créatinémie :.....

6 .Infection Fongique Invasive :

Le site d'infection :

Précisez :.....

Résultats :

Germes1 :.....

Germes2 :.....

Germes3 :.....

7. Données concernant Le traitement Antifongique : oui Non

TRT antifongique	Posologie	Durée du traitement	Voie d'administration	La classe	Effets indésirables

8. candida score :.....pts

Chirurgie 1pt sepsis 2pts nutrition 1pt

alimentation parentérale 1pt colonisation 1pt

9. Evolution : Favorable Sortie Décès Complications

Annexe VI : la Classification Internationale Maladies la 10^{ème} version (CIM10).

chapitre	Bloc	Titre
I	A00-B99	Certaines maladies infectieuses et parasitaires
II	C00-D48	tumeurs
III	D50-D89	Maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire
IV	E00-E90	Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques
V	F00-F99	Troubles mentaux et du comportement
VI	G00-G99	Maladies du système nerveux
VII	H00-H59	Maladies de l'œil et de ses annexes
VIII	H60-H95	Maladies de l'oreille et de l'apophyse mastoïde
IX	I00-I99	Maladies de l'appareil circulatoire
X	J00-J99	Maladies de l'appareil respiratoire
XI	K00-K93	Maladies de l'appareil digestif
XII	L00-L99	Maladies de la peau et tissu cellulaire sous-cutané
XIII	M00-M99	Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif
XIV	N00-N99	Maladies de l'appareil génito-urinaire
XV	O00-O99	Grossesse, accouchement et puerperalité
XVI	P00-P96	Certaines affections dont l'origine se situe dans la période périnatale
XVII	Q00-Q99	Malformation congénitale et anomalie chromosomique
XVIII	R00-R99	Symptômes, signes et résultats anormaux d'examens cliniques et de laboratoire, non classés ailleurs
XIX	S00-T98	Lésion traumatiques, empoisonnement et certaines autres conséquences de causes externes
XX	V01-Y98	Causes externes de morbidité et de mortalité
XXI	Z00-Z99	Facteurs influant sur l'état de santé et motifs de recours aux services de santé
XXII	U00-U99	Codes d'utilisation particulière

Annexe VII : Prix unitaires des ATF à la pharmacie du CHU Tizi-Ouzou

Antifongique	Prix unitaire
Voriconazole(V-fend®)solution injectable 200mg	7433.80 DA
Voriconazole (V-fend®) comprimés 200mg	2166.80 DA
Cotrimoxazole (Bactrim®) solution injectable 400 /80 mg	157.26 DA
cotrimoxazole (Bactrim®) comprimés 400/80 mg	4.22 DA
Fluconazole(Triflucan®) solution injectable 200 mg	693.04 DA
Caspofungine(Cancidas®)solution injectable 50 mg	67366.24 DA
Caspofungine(Cancidas®)solution injectable 70 mg	85687.61 DA

Annexe VII :

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TIZI-OUZOU
DE TIZI-OUZOU
SERVICE D'EPIDEMIOLOGIE
ET DE MEDICINE PREVENTIVE

N° 380/SEMEP/CHU-TO/2017

Tizi-Ouzou, Le 28 Déc 2017

A

Monsieur le Médecin Chef du Service de Pédiatrie,
Unité Nedir Mohammed, du CHU de Tizi Ouzou

Objet : Réalisation d'une étude sur Les Infections Fongiques Invasives au service d'Hématologie, Réanimation Médicale et d'Hémo- pédiatrie du C.H.U de Tizi ouzou.

Madame,

Dans le cadre de la réalisation d'un mémoire de fin d'étude d'internat en pharmacie, les étudiantes **M^{elle} Saidi Cyria** et **M^{elle} Sadoudi Mélissa** s'intéressent aux **Infections Fongiques Invasives dans les services de Réanimation Médicale, d'Hématologie et d'Hémo- Pédiatrie du C.H.U de Tizi ouzou.**

Pour ce faire, une enquête descriptive longitudinale prospective sera réalisée chez les patients hospitalisés au sein de votre service durant une période de trois mois allant du 01.12.2017 au 01.03.2018.

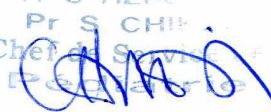
Une fois les patients répertoriés sur la base du registre d'hospitalisation, l'enquête sera réalisée par un entretien direct avec les médecins et les données seront complétées par des informations retrouvées dans les dossiers médicaux et par les examens complémentaires.

A cet effet, nous vous prions de bien vouloir autoriser ces deux internes à accéder à votre service et de mettre à leur disposition les données nécessaires.

Les résultats de ce travail vous seront communiqués dès la fin de leur analyse.

En comptant sur votre aimable collaboration, Veuillez accepter, Madame, l'expression de mon profond respect.

Le Médecin Chef

C H U TIZI-
Pr S. CHIB
Chef de Service
Pédiatrie



F. TOUBERT
Médecin Chef
Service d'Épidémiologie
Centre Hospitalo-Universitaire
de Tizi-Ouzou

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
DE TIZI-OUZOU
SERVICE D'EPIDEMIOLOGIE
ET DE MEDICINE PREVENTIVE
N° 358 /SEMEP/CHU-TO/2017

Tizi-Ouzou, Le 26 Novembre 2017

A

Monsieur le Médecin Chef du Service de Réanimation médicale,
Unité Nedir mohammed, du CHU de Tizi Ouzou

Objet : Réalisation d'une étude sur Les Infections Fongiques Invasives au service de Réanimation Médicale et Hématologie du C.H.U de Tizi ouzou.

Monsieur,

Dans le cadre de la réalisation d'un mémoire de fin d'étude d'internat en pharmacie, nous nous intéressons aux **Infections Fongiques Invasives dans les services de Réanimation Médicale et d'Hématologie du C.H.U de Tizi ouzou.**

Pour ce faire, une enquête descriptive longitudinale prospective sera réalisée chez les patients hospitalisés au sein de votre service durant une période de trois mois allant du 01.12.2017 au 01.03.2018.

L'enquête sera réalisée par un entretien direct avec les médecins et les données seront complétées par des informations retrouvées dans les dossiers médicaux et par les examens complémentaires.

Ce travail est confié à Melle Saidi Cyria et Melle Sadoudi Mélissa internes en pharmacie.

A cet effet, nous vous demandons de bien vouloir autoriser ces étudiantes à accéder à votre service et de mettre à leur disposition les données nécessaires.

Les résultats du travail vous seront communiqués dès la fin de leur analyse.

En comptant sur votre aimable collaboration, Veuillez accepter, Monsieur, l'expression de notre profond respect.

avis favorable
C.H.U. Tizi-Ouzou
Service Réanimation Médicale
Dr. A. TALEB
Maître Assistant
Chef de Service

Le Médecin Chef

C.H.U-Tizi Ouzou
Service Epidémiologie
et Médecine Préventive

PROFESSEUR
Médecin Chef
Service Epidémiologie
Centre Hospitalo-Universitaire de
Tizi-Ouzou

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
DE TIZI-OUZOU
SERVICE D'EPIDEMIOLOGIE
ET DE MDECINE PREVENTIVE
N°356 /SEMEP/CHU-TO/2017

Tizi-Ouzou, Le 26 Novembre 2017

A

Monsieur le Médecin Chef du Service d'Hématologie,
Unité Nedir mohammed, du CHU de Tizi Ouzou

Objet : Réalisation d'une étude sur Les Infections Fongiques Invasives au service
d'Hématologie et Réanimation Médicale du C.H.U de Tizi ouzou.

Monsieur,

Dans le cadre de la réalisation d'un mémoire de fin d'étude d'internat en pharmacie, nous nous intéressons aux **Infections Fongiques Invasives dans les services de Réanimation Médicale et d'Hématologie du C.H.U de Tizi ouzou.**

Pour ce faire, une enquête descriptive longitudinale prospective sera réalisée chez les patients hospitalisés au sein de votre service durant une période de trois mois allant du 01.12.2017 au 01.03.2018.

L'enquête sera réalisée par un entretien direct avec les médecins et les données seront complétées par des informations retrouvées dans les dossiers médicaux et par les examens complémentaires.

Ce travail est confié à Melle Saidi Cyria et Melle Sadoudi Mélissa internes en pharmacie.

A cet effet, nous vous demandons de bien vouloir autoriser ces deux internes à accéder à votre service et de mettre à leur disposition les données nécessaires.

Les résultats du travail vous seront communiqués dès la fin de leur analyse.

En comptant sur votre aimable collaboration, Veuillez accepter, Monsieur, l'expression de notre profond respect.

Dr. H. AIT ALI
CHU TIZI-OUZOU
Chef de Service Hématologie

Le Médecin Chef

CHU-Tizi Ouzou
Service Épidémiologie
et Médecine Préventive
TOUDEPT
Médecin Chef
Service d'...

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE LA SANTE DE LA POPULATION ET DE LA REFORME HOSPITALIERE

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
DE TIZI-OUZOU
SERVICE D'ÉPIDÉMIOLOGIE
ET DE MÉDECINE PREVENTIVE
N° 357/SEMEP/CHU-TO/2017

Tizi-Ouzou, Le 26 Novembre 2017

A

Madame le Médecin Chef du Service de microbiologie et parasitologie
Unité Nedir mohammed, du CHU de Tizi Ouzou

Objet : Réalisation d'une étude sur Les Infections Fongiques Invasives au service
d'Hématologie et Réanimation Médicale du C.H.U de Tizi ouzou.

Monsieur,

Dans le cadre de la réalisation d'un mémoire de fin d'étude d'internat en pharmacie, nous nous intéressons aux **Infections Fongiques Invasives dans les services d'Hématologie et de Réanimation Médicale du C.H.U de Tizi ouzou** et pour ce faire, une enquête descriptive longitudinale prospective sera réalisée chez les patients hospitalisés au sein des deux services suscités durant une période de trois mois allant du 01.12.2017 au 01.03.2018.

L'enquête sera réalisée par un entretien direct avec les médecins et les données seront complétées par des informations retrouvées dans les dossiers médicaux et par les examens complémentaires.

Ce travail est confié à Melle Saidi Cyria et Melle Sadoudi Mélissa internes en pharmacie.

A cet effet, nous sollicitons votre collaboration pour effectuer les examens complémentaires et de mettre à leur disposition les données nécessaires.

Les résultats du travail vous seront communiqués dès la fin de leur analyse.

En comptant sur votre aimable collaboration, Veuillez accepter, Madame, l'expression de notre profond respect.

Le Médecin Chef

CHU TIZI-OUZOU
Dr. N. SEKLI
Maître Assiste
Parasitologie
Chef de Service de Microbiologie
Avis favorable

C.H.U-Tizi Ouzou
Service Épidémiologie
et Médecine Préventive

Le Médecin Chef
Service d'Épidémiologie
et Médecine Préventive
Centre Hospitalo-Universitaire
de Tizi Ouzou

Résumé

De nos jours, les infections fongiques posent deux défis majeurs aux médecins. Le premier est l'augmentation croissante de leur incidence comme jamais auparavant, les mycoses touchent désormais un éventail d'hôtes très large et sont causées par un nombre étonnamment élevé d'espèces fongiques. Le second défi est lié au développement de tests pour le diagnostic des mycoses, qui décourage de nombreux chercheurs d'étendre leur connaissance des maladies fongiques au-delà des concepts les plus fondamentaux.

En effet, si comme pour toute maladie infectieuse, le destin des IFI devrait être, selon Charles Nicolle (1933), de « naître, vivre et mourir » il faut reconnaître qu'elles restent aujourd'hui bien vivantes : non seulement leur taux d'incidence croît, mais de plus les patients « à risque » qu'elles ciblent ont tendance à encore se diversifier.

Nous avons réalisé une étude aux services de la Réanimation Médicale, Hématologie et Hémato-Pédiatrie du CHU de Tizi-Ouzou durant une période de trois mois ; dont les objectifs sont d'estimer l'incidence des IFI, étudier ces caractéristiques, identifier les facteurs de risque favorisant la survenue des IFI et estimer le coût moyen des ATF.

L'étude est réalisée auprès de 221 patients, l'incidence des IFI est de 4.1%, le *candida* sp est le germe le plus fréquemment isolé au niveau du sang. Les principaux facteurs de risque associés significativement à la survenue des IFI sont présentés par la présence d'antibiothérapie antérieure ($p < 0.03$) et la durée d'hospitalisation ($p < 4.10^{-5}$).

Parmi les patients enquêtés, 64 patients ont reçu des ATF au cours de leur hospitalisation où les échinocandines sont les plus prescrites dans un but curatif. Le coût moyen des ATF pendant cette période est estimée de 560677.2 DA.

Les IFI restent un défi pour le futur, puissent tous les acteurs des sciences du vivant considérer le besoin d'investir rapidement et significativement dans la recherche sur ces maladies infectieuses, afin que l'on ne tombe pas en panne de nouvelles stratégies et de nouveaux médicaments.

Cette étude confirme la plus part des résultats rapportés par la littérature scientifique.

Mot clés : IFI, candidose, aspergillose, Réanimation, Hématologie, facteurs de risque, candida score, coût.

ABSTRACT

Nowadays, fungal infections set two major challenges to doctors. The first is about the increase of the frequency of the infection as never before, fungal infections now affect a very wide range of hosts and are caused by a surprising large number of fungal species. The second challenge is related to the development of tests for fungi diagnosis, which discourages many researchers from extending their knowledge of fungal diseases beyond the most basic concepts.

Indeed, as for any infectious disease, according to Charles Nicolle (1933), the fate of the IFIs ought to be «born, live and die" it must be recognized that they remain alive today: the increasing of their incidence isn't the only issue, though they tend to diversify sorely within the patients who are at risk.

We set a study plan at the Medical Resuscitation, Hematology and Hematology-Pediatrics departments of Tizi-Ouzou's Teaching Hospital for a period of three months. The objectives are to estimate the impact of the IFIs, to study these characteristics, to identify the risk factors favoring the occurrence of the IFIs and to estimate the average cost of the ATF.

The study is carried out within 221 patients, the incidence of IFI is 4.1%, candida sp is frequently the most isolated germ in patients' blood. The main risk factors associated with the onset of IFIs are noticed by a previous antibiotic therapy ($p < 0.03$) and the duration of hospitalization ($p < 4.10^{-5}$).

Among the surveyed patients, 64 patients received ATF during their hospitalization where echinocandins are the most prescribed for curative purposes. The average cost of ATF during this period is estimated at 560677.2 DA.

However; IFIs remain a challenge for the future, so that all life sciences stakeholders consider the need to invest quickly and significantly in research on these infectious diseases in order to Make the new technology strategies and brand new molecules an efficient and a consistent way to heal to protect, prevent and heal.

This study confirms most of the results reported by the scientific literature.

Key words: IFI, candidiasis, aspergillosis, resuscitation, hematology, risk factors, candida score, cost.

