



Epidémiologie et résistance aux antifongiques des candida isolées dans les urines

Epidemiology and resistance to antifungal of the candida isolated in the urines

وبائيات ومقاومة المبيضات المعزولة عن البول لمضادات الفطور

A. Zerrou, L. Boumhil, A. Benouda

الملخص : مقدمة : إن خمج المسالك البولية الناتجة عن المبيضة هو في نمو مستمر خلال الأعوام الأخيرة خاصة في الوسط المشافي. لا يوجد معايير مطلقة للتمييز بين استعمار و خمج حقيقي. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد نسبة انتشار البيلة المبيضة، كذلك مكانتها ضمن خمج المسالك البولية المشفي، وحساسية الأنواع المعزولة لأهم مضادات الفطور المستعملة لعلاج خمج المسالك البولية الناتج عن الخميرات من جنس المبيضة. **مواد وأساليب :** تمت هذه الدراسة لمدة عامين بمختبر علم الطفيليات والفطريات بمستشفى الشيخ زايد. خلال هذه المدة تم تسجيل 2988 حالة.

النتائج : تم تشخيص 57 إصابة بخرمج المسالك البولية الناتج عن المبيضة. نسبة انتشار خمج المسالك البولية الناتج عن جميع أنواع الجراثيم هي 29 بالمئة، والناتج فقط عن المبيضة هي 2 بالمئة. إن مكانة البيلة المبيضة ضمن خمج المسالك البولية هي 7 بالمئة. تم عزل المبيضة البيضاء عند 31 معالج (54%)، تليها المبيضة كلا برتا (24%)، تم المبيضة تروبيكيليس (17%)، و أخيرا المبيضة برباسيلوزيس (7%). لقد أظهر مقياس مضادات الطفيليات عن مقاومة كل من المبيضة كلا برتا في 33% من الحالات والمبيضة تروبيكيليس في 20% من الحالات ضد الفلوكونزول.

خاتمة: إن نسبة البيلة المبيضة في تزايد مستمر خاصة في قسم الإنعاش. وهذا راجع لبروز أنواع جديدة من المبيضات الغير بيضاء. ويمكن أن تكون ناتجة عن استعمار، أو أن تكون ناقوس خطر تعفن عميق، أولي أو ثانوي عن انتشار عبر الدم.

الكلمات الأساسية : وبائيات، مقاومة، مضاد الفطور، بيلة مبيضة.

Résumé : **Introduction :** Les candiduries sont en recrudescence depuis ces dernières années en particulier en milieu hospitalier. Pourtant, il n'existe toujours pas de critères absolus pour différencier une colonisation d'une vraie infection. Notre objectif est de déterminer la fréquence des candiduries, leurs places dans ces infections urinaires nosocomiales, ainsi que la sensibilité des espèces isolées aux principaux antifongiques

Matériels et Méthodes : Cette étude est réalisée au laboratoire de parasitologie-mycologie sur une période de deux années avec 2988 patients inclus.

Résultats : cinquante sept cas d'infection urinaire à *Candida* sont diagnostiqués. La fréquence des infections urinaires tout germes confondu est de 29% et celle des infections urinaires à *Candida* est de 2%. La place de la candidurie dans les infections urinaires est de 7%. Le *Candida albicans* a été isolé chez 31 patients (54%) suivi du *Candida glabrata* (24%), *Candida tropicalis* (17%) et *Candida parapsilosis* (7%). L'antifongogramme a montré une résistance de *Candida glabrata* dans 33% des cas, et *Candida tropicalis* dans 20% des cas au fluconazole.

Conclusion : Les candiduries sont devenues de plus en plus fréquentes surtout en milieu de réanimation, du faite de l'émergence de nouvelles espèces *non albicans*. Cette candidurie peut être le témoin d'une simple colonisation, comme elle peut être un signe d'alarme d'une infection profonde, primaire ou secondaire à une dissémination hématogène.

Mots clés : Résistance antifongique, candidurie

Abstract : **Introduction:** The urinary infections with candida have been in recrudescence for these last years in particular in hospital medium. However, there is no an absolute criteria to differentiate a colonization from a true infection. Our objective is to determine the frequency of the candiduries, their places in these nosocomial urinary infections, as well as the sensitivity of the species isolated to principal antifungal.

Materials and methods: This study is carried out at the laboratory of parasitology-mycology of the hospital Cheikh Zaid over one two years period. 2988 patients are included.

Results: fifty-seven cases of urinary infection with *Candida* are diagnosed. The frequency of the urinary infections any germes confused is of 29% and that of the urinary infections with *Candida* is of 2%. The place of the candidurie in the urinary infections is of 7%. The *Candida albicans* was insulated among 31 patients (54%) followed by the *Candida glabrata* (24%), *Candida tropicalis* (17%) and *Candida parapsilosis* (7%). Antifongogramme showed resistance to *Candida glabrata* in 33% of cases, and *Candida tropicalis* in 20% of cases to fluconazole.

Conclusion: The candiduries became increasingly frequent especially in medium of reanimation, of made emergence of new species not albicans. This candidurie can be the witness of a simple colonization, as it can be a sign of alarm of a major infection, primary or secondary with a hematogen dissemination.

Key Words : Resistance, antifongic, Candidurie.

Tiré à part : A. Zerrou : Service de microbiologie-parasitologie, hôpital Universitaire International Cheikh Zaid, Rabat - Maroc.

Introduction

Les infections urinaires à candida sont en recrudescence ces dernières années en particulier en milieu hospitalier. Pourtant, il n'existe toujours pas de critères absolus pour différencier une colonisation et une infection ou encore une infection urinaire haute et une infection urinaire basse. A l'état normal, on ne trouve pas de levures dans les urines lorsqu'on les prélève proprement au milieu de miction ou par ponction vésicale suprapubienne. En effet, en plus des défenses immunologiques cellulaires ou humorales, les propriétés fongistatiques des sécrétions prostatiques de l'homme et des glandes péri-urétrales chez la femme contribuent à la protection des voies urinaires basses.

Patients et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective réalisée au laboratoire de microbiologie-parasitologie-mycologie sur une période de deux années, du mois de janvier 2004 au mois de décembre 2005.

Ce travail s'est intéressé à 2988 prélèvements correspondant à 2988 patients, l'âge variait entre 20 et 86 ans avec une médiane d'âge de 55 ans. Il n'y a pas de prédominance concernant le sexe. Les échantillons d'urines appartenaient soit à des patients hospitalisés dans divers services soit à des patients consultants en ambulatoire.

Pour les patients consultants en ambulatoire les urines sont recueillies au sein du laboratoire, et pour les patients hospitalisés l'acheminement de l'échantillon ne dépasse pas un délai de 2h.

Après réception de l'échantillon, un examen direct est réalisé systématiquement, suivi d'une numération quantitative des leucocytes et des hématies par mm³ sur une cellule de numération de type Malassez, puis une évaluation semi-quantitative de la présence éventuelle des éléments tels les cellules pavimenteuses ou vésicales, cristaux, cylindre, levures et trichomonas. Ensuite un frottis sera coloré par la méthode de Gram, pour mettre en évidence la présence éventuelle de germe, et pour apprécier leur morphologie.

A partir d'urine homogénéisée, on réalise une numération des germes par dépôt de 0,01 ml par une anse calibrée et on étale en râseau sur milieu CLED (Cystine Lactose Electrolyte Déficient). D'autres milieux de culture seront désignés en fonction de l'examen direct et du contexte, gélose au sang si présence de germes Gram positifs, gélose Sabouraud simple, Sabouraud plus chloramphénicol et Sabouraud plus actidione sera ensemencé si l'examen direct montrait la présence de levures ou de pseudo-filaments. Le tout sera incubé à 37°C pendant 24h. En cas de culture positif des levures se développent au bout de 24 à 48h, sous forme de colonies blanches, crémeuses et brillantes. Puis on note leur nombre en UFC/ml.

L'identification des espèces repose sur des tests rapides d'identification directe de *Candida albicans* : Test de filamentation en sérum (test de Blastèse), pour les *Candida* non *albicans* l'identification se base sur des critères biochimiques par l'utilisation d'un test commercialisé sous le nom de CandiFast®.

Après détermination de l'espèce de levure impliquée dans l'infection urinaire, un antifongigramme est réalisé pour voir le profil de sensibilité de ces levures aux antifongiques utilisés par la technique du candiFast®.

Résultats

La fréquence des infections urinaires tout germe confondu il a été de 29% (856 cas/2988). Pour les patients hospitalisés, nous avons 531 prélèvements positifs sur un total de 812 prélèvements provenant des patients hospitalisés, soit une fréquence de 65%. Chez les consultants en ambulatoire, 15% présentaient une infection urinaire (325 cas positifs/ 2176 patients consultants en ambulatoire).

La fréquence des infections urinaires à candida est de 1,9% (57 cas/ 2988). Chez les patients hospitalisés, elle est de 4% (33 prélèvements positifs à candida / 812 patients hospitalisés), et chez les patients consultants en ambulatoire, elle est de 1% (24 prélèvements urinaires positifs / 2176 patients consultants en ambulatoire).

Chez les patients présentant une infection urinaire à

candida, la médiane d'âge était de 55 ans ; avec des extrêmes entre 20 ans et 86 ans. La tranche d'âge la plus représentée était supérieure à 70 ans. Le sex ratio H/F est de 0,46 avec 39 femmes et 18 hommes.

Tableau I : Place du Candida dans les infections urinaires

Gernes	Nombre	Pourcentage
<i>E.coli</i>	394	46%
<i>Staphylocoque</i>	77	9%
<i>Klebsiella</i>	68	8%
<i>Pseudomonas</i>	68	8%
<i>Candida</i>	57	7%
<i>Enterocoque</i>	43	5%
<i>Streptocoque</i>	43	5%
<i>Proteus</i>	34	4%
<i>Enterobacter</i>	26	3%
<i>Acinetobacter</i>	20	2%
<i>Autres</i>	26	3%

Les levures du genre candida ont été responsable de 7% des infections urinaires colligées au sein du service pendant la période d'études, après les infections urinaires à bactéries du genre *Escherichia coli*, *Staphylocoque*, *Klebsiella* et *Pseudomonas*, avec respectivement des pourcentages de 7 %, 46%, 9%, 8% et 8% (tableau I).

Le candida albicans a été isolé chez 31 des 57 patients positifs soit un pourcentage de 54 %. Les autres espèces isolées étaient candida glabrata (12 cas /57), candida tropicalis (10 cas / 57), candida parapsilosis (4 cas / 57) (tableau II).

Tableau II : Les espèces de Candida impliquées dans les infections urinaires

Gernes	NB de patients	Pourcentage
<i>Candida albicans</i>	31	52%
<i>Candida glabrata</i>	12	24%
<i>Candida tropicalis</i>	10	17%
<i>Candida parapsilosis</i>	4	7%

L'antifongigramme a montré une résistance de candida glabrata et candida tropicalis au fluconazole avec respectivement des pourcentages de 33 % et de 20 %, alors qu'ils présentaient une sensibilité de 100 % pour les autres antifongiques. Tandis que le candida albicans et candida parapsilosis étaient sensibles à tous les antifongiques testés.

Discussion

A l'état normal, on ne trouve pas de levures dans les urines lorsqu'on les prélève proprement en milieu de miction ou par ponction vésicale sus-pubienne. En effet, en plus des défenses immunologiques, cellulaires ou humorales, les propriétés fongistatiques des sécrétions prostatiques de l'homme et des glandes péri-urétrales chez la femme contribuent à la protection des voies urinaires basses. Les candiduries concernent environ 1 à 8 % [1,2] des échantillons d'urines recueillis chez les malades hospitalisés mais leur incidence a considérablement augmenté en raison de multiples facteurs, en particulier les antibiotiques à large spectre, les agents immunosuppresseurs et les cathétérismes de l'appareil urinaire. Les candiduries sont donc essentiellement des infections iatrogènes et nosocomiales. Ainsi, aux USA, elles représentent environ 11 % [1,2] des infections urinaires nosocomiales.

Dans une étude similaire réalisée au laboratoire de parasitologie-mycologie du CHU Habib-bourguiba à Sfax en Tunisie, sur une période de 2 années, la prévalence de la candidurie est estimée entre 0,2 et 6% chez les consultants en ville et entre 1 et 11% en milieu hospitalier, les unités de soins intensifs représentent un milieu à très haut risque de colonisation des urines par les levures, avec une incidence de 6,5 à 25% [3]. Dans notre étude 7 % de ces candiduries proviennent de ces services (réanimations polyvalentes).

Le sexe et l'âge sont des facteurs de risque important pour contracter une infection urinaire. Notre étude a montré une nette prédominance de ces infections urinaires chez la femme avec un pourcentage de 68% contre 32% chez l'homme. Effectivement dans les données de la

littérature [4-6], le sexe constitue un facteur de risque lié à l'hôte et les candidurie sont 4 fois plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes, ceci peut être expliquée par le fait de la brièveté du canal urétral permettant aux germes commensaux de l'urètre d'atteindre facilement la vessie. La médiane d'âge de nos patients candiduriques était de 55 ans, en effet les patients âgés sont des sujets particulièrement exposés aux candiduries confirmant les données de la littérature [4-6] et ceci en raison de multiples facteurs, parmi lesquels on peut citer la diminution de l'immunité, modifications des sécrétions prostatique, sondage vésicaux fréquents, pathologie sous-jacente tels que le diabète ou les cancers...

Les infections urinaires sont généralement causées par un seul micro-organisme. Dans notre laboratoire *Escherichia coli* est l'agent responsable de la plupart de ces infections urinaires avec un pourcentage de 46%, les levures du genre *Candida* se placent au cinquième rang avec un pourcentage de 7%. Selon les données de la littérature [7,8] les bacilles à gram négatif sont majoritairement retrouvées parmi les microorganismes à l'origine des infections urinaires. Cette répartition est globalement constante depuis plus de 25 ans [8] à l'exception du *Candida* sp dont la place est sans cesse croissante.

La signification d'une candidurie, surtout si l'on y associe un seuil critique permettant de séparer colonisation et infection, est encore controversée. Selon certains, la simple présence de levure dans les urocultures à l'examen direct définit la candidurie. Dans d'autres études, la quantification est un critère de définition : une candidurie supérieure ou égale à 10^3 UFC/ml est suffisante pour certaines équipes et supérieure ou égale à 10^4 UFC/ml pour d'autres [4, 9,10]. D'autres auteurs accordent une valeur d'au moins 10^5 UFC/ml avec des signes d'infections urinaires [10]. Dans notre étude une candidurie supérieure ou égale à 10^4 UFC/ml associée à une leucocyturie (numération des globules blancs) supérieure ou égale à 10^4 éléments/ml suffisait pour séparer une simple colonisation, d'une infection à levure. Le *Candida albicans* est responsable de presque la moitié de ces candiduries soit un pourcentage de 54 %, suivi du

Candida glabrata 24%, *Candida tropicalis* 17% et enfin le *Candida parapsilosis* 7%. Une étude réalisée par Kauffman et al. [11] sur des patients hospitalisés en réanimation a montré que le *Candida albicans* représentait 51,8% des espèces isolées des urines, *Candida glabrata* 15,6%, *Candida tropicalis* 7,9% et *Candida parapsilosis* 4,1%. De même une étude réalisée au service de réanimation du CHU Rangueil à Toulouse, a montré que le *Candida albicans* était responsable de 74% des candiduries. Dans une autre étude multicentrique française [9] ayant impliqué la participation de 15 services de réanimation ou de soins intensifs (14 en France métropolitaine et 1 en Guadeloupe), le *Candida albicans* représentait 49 % des 133 levures identifiées, *Candida glabrata* se classait au second rang avec 20 % suivi du *Candida* spp avec 16 %, le *Candida tropicalis* avec 11 %, le *Candida parapsilosis* et *Candida pseudotropicalis* avec chacun 1 %. De façon globale et dans la plupart des études, *Candida albicans* s'avère l'espèce la plus commune, suivie du *Candida glabrata*. Tout ceci mettant en évidence une nette émergence de nouvelles espèces de *Candida* dont la liste ne cesse de s'accroître et qui occupe de nos jours une place importante dans les infections nosocomiales à côté du *Candida albicans*.

Dans notre étude le test de sensibilité aux antifongiques est réalisé par une méthode commercialisée sous le nom de *Candi Fast*®. Le fluconazole représente actuellement l'antifongique de choix en raison de nombreux avantages : excellente activité sur *Candida albicans*, pharmacocinétique adaptée, présentation commerciale sous forme orale et intraveineuse, bonne tolérance même en traitement prolongé. De nombreux essais cliniques ont confirmés l'efficacité du fluconazole, aussi bien dans les candiduries asymptomatiques que dans les formes compliquées, avec un taux de guérison de 71 à 100% dans 9 séries rapporté par A.Voss [1,12] et portant sur 99 patients. L'inconvénient majeur du fluconazole réside dans sa moindre efficacité sur les espèces de *Candida* non *albicans* qui représentent environ 20 à 30% des levures isolées dans les urines. L'usage de plus en plus intensif du fluconazole a eu pour effet de sélectionner de telles souches, notamment *Candida*

glabrata vis-à-vis de laquelle le produit n'a qu'une activité marginal [13].

Dans notre étude, *Candida albicans* et *Candida parapsilosis* présentaient une sensibilité de 100 % à tous les antifongiques testés. De même pour *Candida glabrata* et *Candida tropicalis*, leurs résistances pour les autres antifongiques testés étaient nulles, à part le fluconazole pour lequel la résistance était respectivement de 33% et 20%.

Conclusion

L'intérêt de la signification de la candidurie réside surtout chez les malades hospitalisés dans les unités de soins intensifs ou en réanimation et exposés au risque d'une candidose disséminée, car elle pourrait être le signe d'une invasion candidosique et devrait justifier une

surveillance rapprochée pour une précocité du diagnostic et une meilleure prise en charge thérapeutique. En effet chez un malade à risque ayant un syndrome infectieux inexpliqué, la constatation d'une candidurie supérieure ou égale à 10^4 UFC/ml associée à des facteurs de risque pourront permettre de sélectionner les patients à haut risque d'infections fongiques ultérieures, devant bénéficier de la recherche d'autres sites de colonisation et du calcul de l'index de D.Pittet qui est défini comme étant le rapport du nombre de site colonisé par *Candida* divisé par le nombre total de site testé. De ce fait une candidurie supérieur à 10^4 UFC/ml associé à un facteur de colonisation de Pittet supérieur ou égale à 0,5 en plus de facteur de risque pourrait constituer un facteur prédictif d'une éventuelle invasion candidosique et donc de l'instauration d'un traitement antifongique présomptif.

Références

- 1- Humbert G, Brasseur P. Les candidurues: du diagnostic au traitement. Progrès en urologie 1999; 9 : 50-6.
- 2- Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. Am. J. Med 2002; 113 : 80-4.
- 3- Sellami A, Sellami H, Makni F, Bahloul M, Cheikhrouhou F, Bouaziz M, Ayadi A. La candidurie en milieu de réanimation: signification et intérêt de la numération des levures dans les urines. Annales Français d'Anesthésie et de Réanimation 2006 ; 25 :584-88
- 4- Lavigne J.P. Sotto A. Les candidurues. Progrès en urologie 2005 ; 15: 213-16.
- 5- Kremercmery V, Jr. Ry S, Dubrava M. Fungal urinary tract infections in patients at risk. Inf. J. Antimicrob Agents 1999 ; 11 : 289-91.
- 6- Daniel J, Thirion G, David W, Les infections urinaires: une approche clinique 2003; 36 : 246-55.
- 7- Mimoz O. Infections urinaires en réanimation 2001 ; MAPAR : 495-01
- 8- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP. And the National Nosocomial Surveillance System. Nosocomial infections in medical intensive care unit in the United States. Crit Care Med 1999; 27 : 887-92.
- 9- Chabasse D. Intérêt de la numération des levures dans les urines. Revue de la littérature et résultats préliminaires d'une enquête multicentrique réalisée dans 15 centres hospitaliers universitaires. Ann Fr Anesth Réanim 2001 ; 20 : 400-06.
- 10- Alvazier-lerma F, Nolla-salas J, Leon C, Palomar M, Jorda R, Carrasco N, et al. Candiduria in critically ill patients admitted to intensive care medical units. Intensive Care Med 2003; 29 : 1069-076.
- 11- Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, Gallis HA, McKinsey DS, Karchmer AW, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. The National Institute for Allergy and Infectious Diseases (NIAID) Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 2000; 30 : 14-8.
- 12- Voss A, Meis J.F.G.M, Hoogkamp-Korstanje A. Fluconazole in the management of fungal urinary tract infections. Infection 1994; 4 : 247-51.
- 13- Magill S.S , Shields C, Sears C.L, Choti M, Merz W.G. Résistance croisée aux dérivés triazolés chez Candida sp. : observation, fréquence dans les isolats sanguins et implications pour les traitements antifongiques Journal de mycologie médicale 2007 ; 17 : 1-10