

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2015

N° 2015 - 82.

**EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS INVASIVES A CANDIDA  
AU CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE D'AMIENS**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLÔME D'ETAT)  
SPECIALITE ANESTHESIE-REANIMATION

Présentée et soutenue publiquement

le 02 septembre 2015 par

**M. Jérémie GARNIER**

PRESIDENT DE JURY : Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE  
DIRECTEUR : Monsieur le Professeur Hervé DUPONT  
JUGES : Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT  
Monsieur le Docteur Yazine MAHJOUB  
Monsieur le Docteur Taieb CHOUAKI



# Sommaire

I. REMERCIEMENTS .....	5
II. LISTE DES ABREVIATIONS .....	12
III. INTRODUCTION .....	13
1. Epidémiologie des infections fongiques invasives.....	13
2. Epidémiologie des candidoses systémiques .....	14
3. Epidémiologie des candidémies .....	15
4. Epidémiologie des péritonites à <i>Candida</i> .....	16
5. Objectif de l'étude : .....	17
IV. MATERIEL ET METHODE .....	18
1. Schéma de l'étude .....	18
2. Recrutement des patients.....	18
3. Recueil des données .....	18
4. Analyse statistique.....	19
V. RESULTATS .....	20
1. Inclusions .....	20
2. Caractéristiques des patients .....	21
3. Résultats mycologiques .....	22
4. Traitement antifongique .....	23
5. Evolution .....	25
a. Mortalité brute .....	25
b. Mortalité en fonction du traitement .....	27
c. Mortalité en fonction du germe .....	31
VI. DISCUSSION .....	33
VII. CONCLUSION .....	38
VIII. BIBLIOGRAPHIE .....	39
Résumé .....	46
Abstract .....	46



## I. REMERCIEMENTS

À mon Maître et Président de Thèse,

**Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Anesthésie-Réanimation)

*Vous me faites l'honneur de présider cette Thèse.*

*Je vous remercie pour le temps que vous m'avez consacré tout au long de ma formation en Anesthésie-Réanimation.*

*Veillez trouver par ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.*

À mon Maître,

**Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Maladies infectieuses et tropicales)

Responsable du service des maladies infectieuses et tropicales

Pôle "Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie"  
(D.R.I.M.E)

*Vous me faites l'honneur de juger ce travail.*

*Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.*

À mon Maître et Directeur de Thèse,

**Monsieur le Professeur Hervé DUPONT**

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Anesthésie-Réanimation)

Chef du service "Anesthésie-Réanimation"

Co-chef du Pôle "Anesthésie-Réanimation, médecine d'urgence"

*Vous m'avez fait l'honneur de m'encadrer et de m'orienter pour ce travail.*

*Je vous remercie pour l'enseignement dont j'ai pu bénéficier en Anesthésie-Réanimation durant mon internat. Merci également pour votre disponibilité et vos conseils tout au long de cette étude.*

*Soyez assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.*

À mon Maître,

**Monsieur le Docteur Yazine MAHJOUR**

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Anesthésiologie réanimation, médecine d'urgence

*Tu me fais l'honneur de juger ce travail.*

*Merci pour ta disponibilité en toutes circonstances et pour ta rigueur scientifique qui m'a été profitable lors de mon passage en réanimation.*

*Sois assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.*



À mon Maître,

**Monsieur le Docteur Taieb CHOUAKI**

Praticien Hospitalier

Parasitologie – Mycologie

*Tu me fais l'honneur de juger ce travail de Thèse.*

*Je te remercie de m'avoir aidé à approfondir mes connaissances du monde de la mycologie.*

*Merci de m'avoir orienté dans mon travail.*

*Sois assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.*

## **A ma famille,**

A ma femme, Alice, qui est toujours présente à mes côtés pour m'aider à avancer et qui croit toujours en moi. Merci pour ta patience et pour ton soutien.

A mes parents que j'admire toujours autant et qui m'ont toujours suivi dans mes projets. Merci pour les valeurs que vous m'avez transmises. Merci de m'avoir aidé à devenir l'adulte que je suis.

A ma fille Sarah, sans qui la vie ne serait pas pareille.

A mes frères et sœurs, Clothilde, Guillemette, Timothée, Madeline, Syméon et Nathanaëlle avec qui j'ai partagé mes joies et mes peines durant mon enfance, et même après.

A mon frère Barthélémy, avec qui j'ai partagé des moments précieux autour d'une bière fraternelle.

A Sadera, qui est comme mon frère et qui n'est jamais très loin quand j'ai besoin de lui.

A Thierry, qui était comme mon frère et qui m'a accompagné pendant presque vingt-trois années de ma vie.

A mes beaux-parents, Luc et Marie-Christine, qui m'ont toujours bien accueilli dans leur famille.

## **A mes amis,**

A Joseph pour les journées et les soirées entières passées à réviser les ECN... sur l'ordinateur. Ta présence à Tours pendant l'externat restera pour moi une période mémorable ! Merci pour ton amitié et ton soutien.

A mes co-externes, Marie et Cynthia qui ont réussi à me supporter pendant de longues heures sur les bancs de la fac.

A Lise pour cette année au Trinity College à Dublin, pour les ballades dans la campagne irlandaise et pour l'amitié qui en a découlée.

A Sylvain et Béné qui m'ont soutenu dans les moments difficiles.

A Matthieu et Emmanuelle, qui ont été des co-internes formidables par leur patience et leur amitié.

A mes co-internes, Xavier, Léonie, Simon, Catherine, Marine, Camille, Julie, Arianna, Jérôme, Karima, Gaëlle, Vatana, Ossama et Ilyes avec qui j'ai passé de bons moments en stage.

A mes jeunes co-internes, Benjamin, Claire, Arnaud, Marie-Anaïs et Christophe avec qui j'ai partagé les joies de la réanimation. Je vois en vous de brillants futurs collègues, et même, si je ne me trompe pas, des universitaires dans l'âme.

A tous les médecins que j'ai croisés durant mon internat, et qui ont contribué à ma formation dans notre belle spécialité qu'est l'Anesthésie-Réanimation.

A tous les IADE, IBODE, IDE et personnels paramédicaux que j'ai croisés tout au long des stages et qui m'ont beaucoup appris.

## II. LISTE DES ABREVIATIONS

**IFI** : Infections Fongiques Invasives

**SPP** : Espèce (du latin species pluralis)

**VIH**: Virus de l'Immunodéficience Humaine

**SOFA**: Sequential Organ Failure Assessment

**APACHE II**: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

**IGS II** : Indice de Gravité Simplifié

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**GCS** : Glasgow Coma Scale

### III. INTRODUCTION

#### 1. Epidémiologie des infections fongiques invasives.

Les Infections Fongiques Invasives (IFI) n'ont pas cessé d'augmenter pendant les 30 dernières années notamment aux Etats-Unis et en Europe [1, 2, 3] avec une augmentation de 3 à 4 fois entre 1980 et 1997 d'après McNeil et al. [4]. Cette survenue de plus en plus importante des IFI serait liée en partie à l'augmentation croissante des populations fragiles suite aux progrès techniques de la médecine, notamment des personnes âgées, des patients immunodéprimés (chimiothérapies anti-cancéreuses, myélo-suppression, transplantation d'organes solides) et des patients critiques de soins intensifs [5, 6]. L'utilisation de plus en plus fréquente d'antibiotiques à large spectre, l'amélioration des techniques microbiologiques de détection ainsi que la sensibilisation des cliniciens à ces pathologies, joueraient également un rôle dans l'augmentation du nombre de cas [1, 2, 4, 7].

Ces infections sont des infections sévères, grevées d'une lourde mortalité allant de 19,3 % à plus de 49 % selon le germe impliqué [2, 4, 8, 9]. D. Bitar et al. rapportent ainsi une incidence globale des IFI en France de 5,9/100 000 habitants par an. Ils observent également une augmentation des IFI de 1,5 % par an entre 2001 et 2010 associée à une augmentation de la mortalité de 2,9 % par an. La mortalité globale observée dans cette étude est de 28 % [2]. L'étude SOAP portant sur 1 177 patients de soins intensifs en sepsis sévère montre que 17 % des infections sont d'origine fongique après les bactéries à gram positif (40 %) et les bactéries à gram négatif (38 %) [10]. La mortalité brute hospitalière des infections fongiques est de 40,4 % dans cette étude [10]. Une autre étude internationale, EPIC study II, rapporte que 19,4 % des infections en soins intensifs sont d'origine fongique [11].

Dans l'étude de Horn DL et al., la majorité des infections fongiques est causée par *Candida spp* (73 %), suivi par les Aspergilloses invasives (14,8 %) puis par des infections à autres levures (6 %) et autres moisissures (2,2 %) et enfin à zygomycetes (1,5 %) [12]. La mortalité brute est de 43,9 % à 12 semaines [12].

L'étiologie de ces infections fongiques s'est modifiée au cours des dernières années [13] avec une diminution des infections à *Candida spp* au profit des infections à *Aspergillus spp* [14]. Cette évolution est probablement due à l'efficacité du traitement préventif avec les azolés chez les populations à risque [15, 16]. On observe également, dans le même temps, une

diminution de la mortalité liée aux infections invasives à *Candida spp*, ainsi qu'une augmentation de la mortalité liée aux infections à *Aspergillus spp* [4].

## 2. Epidémiologie des candidoses systémiques

Parmi ces IFI, les plus fréquentes à l'hôpital demeurent les infections fongiques à *Candida*. Elles représentent entre 50 et 73 % des IFI en Europe et aux Etats-Unis [12, 17, 7, 18] et ont tendance à augmenter depuis les dernières décennies [19, 20].

Les patients à risque de candidoses systémiques sont les patients atteints d'hémopathies malignes, les patients neutropéniques et immunodéprimés (transplants d'organes solides, transplants de moelle, VIH, corticothérapies, chimiothérapies), les patients de néonatalogie et les patients de soins intensifs. D'autres facteurs de risque ont été retrouvés tels que l'utilisation récente d'antibiotiques à large spectre, les accès veineux centraux, la nutrition parentérale, la colonisation préalable à *Candida spp*, la chirurgie abdominale lourde, la survenue d'une insuffisance rénale aiguë, la durée de séjour, les grands brûlés et les patients de chirurgie cardiaque [7, 21, 22]. Vincent JL et al. ont également montré que le nombre d'infections à *Candida* augmentait avec la durée de séjour [11].

Les localisations les plus fréquentes des candidoses systémiques sont les suivantes : les infections d'origine hématogène telles que les candidémies, endophtalmies, infections liées aux cathéters, endocardites infectieuses, méningites, ainsi que les infections profondes telles que les péritonites [23].

Etant donné la difficulté d'établir un diagnostic de candidose systémique et devant l'absence de spécificité des signes cliniques, des scores de risques ont été proposés pour l'aide à la décision du traitement. On peut ainsi citer l'indice de colonisation de Pittet et al. [24], le « *Candida score* » de Leon et al. [25] et le « Peritonitis score » de Dupont et al. [26].

L'impact sur la mortalité est majeur puisque Leon et al. ont estimé la mortalité brute de ces infections en réanimation à 57 %. L'impact économique est lui aussi très important, puisque, toujours d'après León et al., on observe une durée de séjour prolongée par rapport aux patients sans candidose systémique [25].

Les cinq espèces les plus souvent impliquées sont *C. albicans* (61 - 73 %), *C. glabrata* (9,5 - 12 %), *C. parapsilosis* (4,2 - 7,3 %), *C. tropicalis* (4,6 - 7,5 %) et *C. krusei* (1,7 - 3,2 %)

[18]. Actuellement, 70 % des chocs septiques à levures, parmi les patients hospitalisés en soins intensifs, sont dus à des *Candida albicans* et 22 % à des *Candida* non albicans [11].

Bien que *C. albicans* reste l'espèce prédominante dans les candidoses systémiques, on constate quelques spécificités. Ainsi, aux Etats-Unis, on observe ces dernières années une diminution des infections dues à *C. albicans*, de plus de 80 % à moins de 50 % aujourd'hui [19], au profit d'autres espèces dites non-albicans et de *C. glabrata* en particulier [27]. Cette diminution n'est pas vérifiée en Europe comme le montre Dupont H. dans la conférence d'actualisation sur les levures en réanimation en 2007 : on observe en effet une stabilité des incidences des différentes espèces [21].

La répartition entre *C. albicans* et non albicans est également différente en fonction de l'hôte. En effet, si *C. albicans* reste pour tous les groupes de population le germe le plus fréquemment rencontré, on observe dans les populations pédiatriques, que *C. parapsilosis* est en deuxième position (23 %) alors qu'il arrive à peine à 9 % dans la population adulte. Inversement pour *C. glabrata*, très présent dans les populations adultes (11 %) et rare chez les enfants (2 %) [17].

D'après l'étude AmarCand, la répartition des candidoses invasives est de 39,5 % de candidémies, 28,4 % de candidémies associées à une autre localisation et 32,1 % de candidoses invasives sans candidémie [28].

### 3. Epidémiologie des candidémies

Parmi ces infections invasives, les plus fréquentes sont les candidémies (77,9 %) [12]. Elles sont la quatrième cause de septicémies d'origine nosocomiale aux Etats-Unis [9, 29].

La candidémie est définie par l'association d'un échantillon de sang positif à *Candida* et de signes cliniques d'infection [23, 30].

La mortalité brute des candidémies a été évaluée entre 30,6 % et 49 % [9, 31, 32]. La mortalité attribuable aux candidémies a été étudiée dans une revue systématique de la littérature et varie entre 5 % et 71 % [33]. L'étude de Zaoutis et al., quant à elle, conclut à une mortalité attribuable de 14,5 % [32].

La répartition des différents germes dans l'étude de Pappas et al. est la suivante : dans les populations adultes, *C. albicans* 45 %, *C. glabrata* 21 %, *C. parapsilosis* 12 %, *C.*

*tropicalis* 12 % et *C. krusei* 2 % [31]. On retrouve les mêmes germes dans l'étude de Gudlaugsson et al. avec une proportion similaire [9]. La mortalité est différente selon le germe impliqué avec une mortalité de 47 % pour *C. albicans* et un risque diminué pour les fongémies à *C. parapsilosis*, avec une mortalité de 26 % [31].

Pour finir, les fongémies à *Candida* entraînent un allongement de la durée de séjour [9, 33] et un coût important pour la société [32, 33]. Zaoutis et al. ont montré un allongement de la durée de séjour de dix jours et une augmentation du coût d'hospitalisation de 40 000 \$ dans le groupe candidémies [32].

#### 4. Epidémiologie des péritonites à *Candida*

Les péritonites à *Candida spp* sont fréquentes, représentant jusqu'à 71 % des candidoses invasives dans les services de soins intensifs chirurgicaux [34]. Dans l'étude de Montravers et al., on retrouve chez 23 % des patients ayant une péritonite post opératoire, un prélèvement intra abdominal infecté à levures [35].

Malgré les progrès réalisés en soins intensifs ces dernières années, la mortalité brute des infections intra-péritonéales à *Candida* reste élevée, avec des taux compris entre 40 % et 52 % selon différentes études [28, 36, 37].

L'infection intra abdominale à *Candida spp* est définie par la présence d'un prélèvement per opératoire positif à *Candida spp* chez un patient ayant des signes cliniques d'infection [23, 36, 30]. Malheureusement, le diagnostic de péritonite à *Candida* n'est pas si simple. Montravers et al. rappellent que seuls les patients ayant une péritonite communautaire avec des facteurs de gravité et une culture positive à *Candida spp* ou une péritonite postopératoire avec isolement de *Candida spp* sur les prélèvements, sont considérés comme ayant une péritonite à *Candida* [38]. En effet, la mortalité est plus importante chez les patients ayant une péritonite nosocomiale à *Candida* que chez les patients ayant une péritonite communautaire sans facteur de gravité, d'où l'importance de les différencier avant l'instauration d'un traitement antifongique [39]. L'étude de Dupont et al. sur les péritonites communautaires ou nosocomiales non postopératoires, retrouve, quant à elle, une fréquence de 7,7 % de péritonite à *Candida*, avec une mortalité de 27,5 % dans ce groupe [40].

Des scores spécifiques ont donc été développés afin d'aider à la décision de l'instauration du traitement. On peut citer le « Péritonitis score », proposé par Dupont et al.



qui comprend quatre items : sexe féminin, chirurgie sus-mésocolique, antibiothérapie préalable de plus de 48 h, choc peropératoire. La présence de trois de ces facteurs de risque est associée à un risque accru d'infection à *Candida* et aide à la décision de l'instauration d'un traitement antifongique [26]. Un nouveau score prédictif d'infection intra-abdominale à *Candida* chez les patients avec une péritonite communautaire ou une péritonite nosocomiale non postopératoire a été développé récemment par Dupont et al. Il comprend quatre items : état de choc peropératoire, durée de séjour préopératoire supérieure à 48 h, péritonite généralisée, perforation intestinale sus-mésocolique. Pour un score supérieur ou égal à 3, la spécificité est de 0,84, la sensibilité de 0,6 et la valeur prédictive négative (VPN) est de 0,90. Etant donné son excellente VPN, un score inférieur à 3 permet d'éliminer une péritonite à levures et de ne pas débiter le traitement [40].

Dupont et al. ont retrouvé quatre facteurs de risques indépendants de mortalité lors de péritonites à *Candida* qui sont : un score de gravité *APACHE II* supérieur à 17, une détresse respiratoire à l'admission, une péritonite d'origine sus-mésocolique et un examen direct positif à *Candida spp* sur le liquide péritonéal [37].

Dans l'étude de Leroy et al., on retrouve le *C. albicans* comme germe prédominant (73 %), suivi par *C. glabrata* (18 %), *C. inconspicua* (3 %), *C. parapsilosis* (3 %) et *C. tropicalis* (1 %) [28].

##### 5. Objectif de l'étude :

Etant donné la gravité et la fréquence des infections fongiques à *Candida*, et particulièrement des candidémies et des péritonites, il nous semblait important de s'intéresser à ces infections dans notre hôpital. L'objectif de l'étude était donc d'étudier l'épidémiologie des infections invasives à *Candida* au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, en comparant les patients ayant eu une candidémie, ceux ayant eu une péritonite à *Candida* et ceux ayant eu une autre localisation de candidose systémique, afin de mieux connaître l'écologie mycologique des lieux, d'adapter nos traitements et d'améliorer nos pratiques.

## IV. MATERIEL ET METHODE

### 1. Schéma de l'étude

Cette étude épidémiologique monocentrique rétrospective a été réalisée au CHU d'Amiens, sur une période de quatre ans entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2013, en partenariat avec le laboratoire de mycologie.

### 2. Recrutement des patients

Tous les prélèvements profonds de sites normalement stériles qui ont été envoyés pour une analyse mycologique sur cette période ont été mis en culture. Ceux qui ont montré un résultat positif à *Candida spp* ont été conservés. Les patients atteints de candidose systémique ont donc été sélectionnés à partir de ces résultats mycologiques et la liste des patients concernés nous a été transmise par le laboratoire de mycologie. Le recueil des données a été effectué rétrospectivement à partir des logiciels informatiques du CHU d'Amiens, à savoir DxCare™ et Clinisoft™.

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient : patients de plus de 18 ans, ayant eu un prélèvement profond positif à *Candida spp* entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2013.

Les critères de non inclusion étaient : patients de néonatalogie et de pédiatrie, prélèvements profonds positifs à levures autres que *Candida spp*.

Les critères d'exclusion étaient : données absentes sur les logiciels informatiques ne permettant pas le recueil de données.

### 3. Recueil des données

Le recueil des données a porté sur :

- les données démographiques : l'âge, le poids, la taille, l'indice de masse corporelle (IMC), le sexe et les principaux antécédents.
- les données mycologiques : le site de l'infection et le ou les germes identifiés.

- les thérapeutiques : le traitement antifongique instauré ainsi que sa durée. Son adaptation a été jugée en fonction de l'espèce traitée.
- les scores de gravité : le score IGS 2 [41], le score APACHE II [42], le score SOFA [43], le score de Charlson [44].
- l'évolution du patient : la durée de séjour, la mortalité, l'hospitalisation en réanimation et la présence d'un état de choc.

Les patients ont ensuite été séparés en trois groupes :

- les patients ayant eu au moins une hémoculture positive ont été classés dans le groupe « Candidémie » [23, 30].
- les patients ayant eu au moins un prélèvement per opératoire de chirurgie digestive revenu positif à *Candida* ont été classés dans le groupe « Péritonite à *Candida* » [23, 30].
- les patients ayant eu au moins un prélèvement profond, d'un site normalement stérile, revenu positif à *Candida* et n'appartenant pas aux deux groupes précédents ont été classés dans le groupe « Autres localisations » [23, 30].

#### 4. Analyse statistique

Les résultats sont présentés en moyenne +/- déviation standard (DS) ou en nombre (proportion en %).

Les trois groupes de patients ont été comparés par le test de Kruskal-Wallis et du chi<sup>2</sup>. La survie a été comparée par une courbe actuarielle de Kaplan-Meier avec un test de Log Rank.

Un modèle de Cox multivarié a été construit afin de mettre en évidence les facteurs indépendants de mortalité de cette cohorte. Les Hazards ratio ajustés et les intervalles de confiance à 95 % ont été calculés.

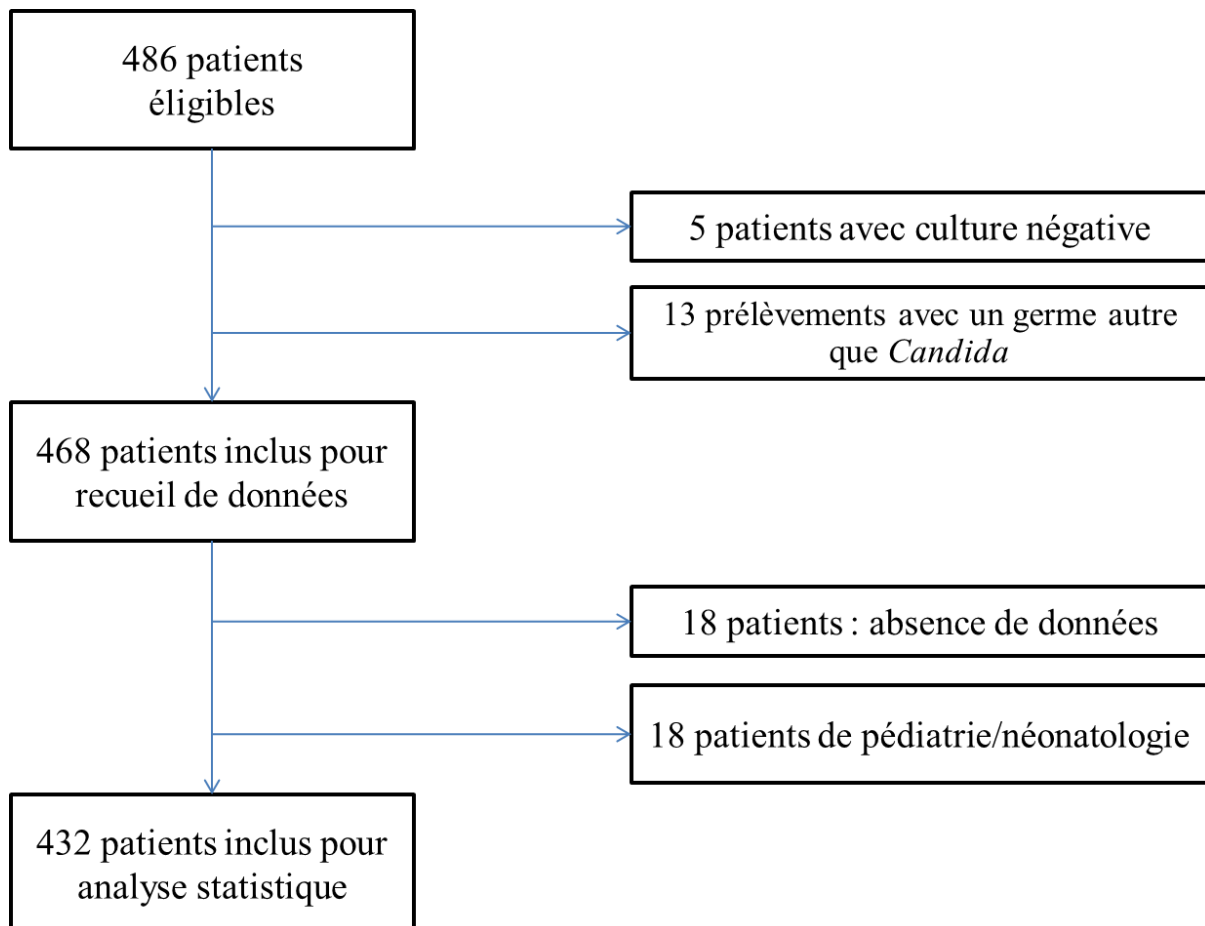
Les valeurs de  $p < 0.05$  ont été considérées comme significatives.

## V. RESULTATS

### 1. Inclusions

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2010 et le 31 décembre 2013, 486 patients ont eu un prélèvement d'un site profond, normalement stérile, mis en culture et revenant positif à levures. Parmi ces patients, 5 avaient une culture définitive négative et 13 étaient infectés par un germe autre que *Candida* (*Cryptococcus spp* et *Aspergillus spp*). Sur les 468 patients restants, 18 ont été exclus parce qu'ils étaient des patients de pédiatrie ou de néonatalogie et 18 autres ont été exclus car il était impossible de retrouver les données cliniques. Le diagramme de flux est présenté dans la figure 1.

Figure 1 : *Diagramme de flux*



## 2. Caractéristiques des patients

Au total, 432 patients ayant une candidose systémique ont été inclus dans cette étude.

Sur les 432 patients, 246 étaient des hommes (56,9 %) et 186 des femmes (43,1 %). 126 avaient une candidémie isolée (29,2 %), 256 une péritonite à *Candida* (59,2 %) et 50 une autre localisation (11,6 %).

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

**Tableau 1 :** *Caractéristiques de la population de l'étude.*

*Les valeurs sont données en moyenne +/- DS ou en valeurs réelles (n = (%)). IMC : indice de masse corporelle, GCS : glasgow coma scale.*

	<b>Candidémie</b>	<b>Péritonite</b>	<b>Autres localisations</b>	<b>p</b>
	<b>(n=126)</b>	<b>(n=256)</b>	<b>(n=50)</b>	
Âge	62 ± 3	61 ± 2	59 ± 5	0,52
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,8 ± 1,3	27,5 ± 1,1	25,7 ± 2,1	0,12
Charlson	3,2 ± 0,5	2,8 ± 0,4	2,5 ± 0,7	0,23
IGS II	42 ± 4	39 ± 3	64 ± 5	0,07
SOFA	6,1 ± 1,0	5,5 ± 0,6	5,5 ± 1,4	0,57
Poids (kg)	73 ± 4	77 ± 3	75 ± 6	0,41
Taille (m)	1,67 ± 2	1,67 ± 1	1,71 ± 4	0,13
GCS	12 ± 1	13 ± 1	13 ± 1	0,03
APACHE II	18 ± 2	16 ± 1	15 ± 3	0,32
Sexe masculin	74 (58,7 %)	138 (53,9 %)	34 (68 %)	0,16
Motif d'hospitalisation				
<i>Médecine</i>	75 (59,5 %)	38 (14,8 %)	13 (26 %)	0,001
<i>Chirurgie programmée</i>	14 (11,1 %)	43 (16,8 %)	16 (32 %)	
<i>Chirurgie urgente</i>	37 (29,4 %)	175 (68,4 %)	21 (42 %)	

Il n'y avait pas de différence significative entre les trois groupes de patients sur les données démographiques ni sur les scores de gravité. L'âge moyen était de 61 ans (+/- 1,6). La durée de séjour n'était pas différente entre les groupes avec une durée moyenne de 41 jours (+/- 4). Pour les scores de gravité, le score APACHE II avait une moyenne de 17 (+/- 1), l'IGS II une moyenne de 40 (+/- 2), le score SOFA à l'hospitalisation des patients avait une moyenne de 5,7 (+/- 0,5) et le score de Charlson avait une moyenne de 2,9 (+/- 0,3). Les patients qui avaient un « Peritonitis score » positif ( $\geq 3$ ) avaient plus de risques d'avoir une péritonite ( $p = 0,002$ ) tandis qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ( $p = 0,122$ ) pour les patients ayant un « *Candida* score » positif ( $\geq 2,5$ ).

Seule la durée du traitement antifongique était significativement plus longue chez les patients appartenant au groupe « Autres localisations » ( $p = 0,05$ ).

Parmi le groupe « Autres localisations », les prélèvements les plus fréquents étaient : liquide pleural (24), valves cardiaques (4), matériel prothétique vasculaire (5), prélèvements oculaires (4), prélèvements osseux (5) et abcès cérébral (1).

Les patients étaient majoritairement des patients post-chirurgicaux : seulement 29,2 % étaient des malades médicaux contre 70,8 % chirurgicaux. 65 % des patients étaient hospitalisés au moins une partie du séjour dans un service de réanimation. 108 patients présentaient un état de choc nécessitant l'utilisation de catécholamines (25 %).

### 3. Résultats mycologiques

Sur le plan mycologique, 79 patients avaient une infection à plusieurs germes soit 18,3 %. Le germe le plus fréquemment retrouvé était *C. albicans* à 59,2 % suivi de *C. glabrata* à 13,1 %, *C. tropicalis* 7,3 %, *C. parapsilosis* 6,3 %, *C. krusei* 3,5 %, *C. kefyr* 2,5 % et divers 8,1 %. Les souches les plus rares étaient réparties comme suit : *Saccharomyces cerevisiae* 2,1 %, *C. lusitaniae* 1,7 %, *Geotrichum spp* 1 %, *C guillermondii* 1 %, *C inconspicua* 0,7 %, *C. norvegensis* 0,6 %, *C. famata* 0,6 % et *C. pulcherima* 0,4 %.

La répartition des germes selon la localisation de l'infection est résumée dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Répartition des germes selon la localisation de l'infection.**

Les valeurs sont exprimées en valeurs réelles (n = (%))

	<b>Candidémie</b> (n=139)	<b>Péritonite</b> (n=322)	<b>Autres localisations</b> (n=58)	<b>P</b>
<i>C.albicans</i>	82 (59,0 %)	187 (58,1 %)	38 (65,5 %)	0,57
<i>C.glabrata</i>	13 (9,4 %)	52 (16,1 %)	3 (5,2 %)	0,03
<i>C.tropicalis</i>	12 (8,6 %)	21 (6,5 %)	5 (8,6 %)	0,67
<i>C.parapsilosis</i>	17 (12,2 %)	10 (3,1 %)	6 (10,3 %)	0,005
<i>C.krusei</i>	4 (2,9 %)	13 (4 %)	1 (1,7 %)	0,61
<i>C.kefyr</i>	1 (0,7 %)	11 (3,4 %)	1 (1,7 %)	0,23
Divers	10 (7,2 %)	28 (8,7 %)	4 (6,9 %)	0,81

*Candida albicans* était systématiquement le germe le plus fréquemment retrouvé quelle que soit la localisation de l'infection avec des taux supérieurs à 58 %. *C. parapsilosis* était significativement plus fréquent dans le groupe « candidémies » (p = 0,005), tandis que *C. glabrata* était significativement plus fréquent dans le groupe « Péritonites à *Candida* » (p = 0,03). Il n'existait pas de différence significative entre les autres espèces.

#### 4. Traitement antifongique

À propos du traitement antifongique, 40,5 % des patients avaient reçu des échinocandines, majoritairement de la caspofungine (91,4 %), 31,7 % des patients avaient reçu des azolés, majoritairement du fluconazole (95,6 %), 0,7 % avaient reçu de l'amphotéricine B et 27,3 % n'avaient pas reçu de traitement. Les patients des groupes « Candidémie » et « Péritonites à *Candida* » recevaient plus d'échinocandines que les patients

du groupe « Autres localisations » mais la différence n'était pas significative ( $p = 0,08$ ). Il n'y avait pas non plus de différence significative pour les azolés ( $p = 0,36$ ). L'amphotéricine B n'était jamais utilisée pour le groupe « Candidémies », très peu utilisée pour le groupe « Péritonites à *Candida* » (0,4 %) et utilisée occasionnellement pour les « Autres localisations » (4 %). Le tableau 3 résume l'utilisation des différents traitements antifongiques.

**Tableau 3:** Répartition des traitements antifongiques reçus selon la localisation de l'infection. Les valeurs sont exprimées en valeurs réelles ( $n = (\%)$ )

	<b>Candidémie</b> (n=126)	<b>Péritonite</b> (n=256)	<b>Autres localisations</b> (n=50)	<b>P</b>
Echinocandines	52 (41,6%)	110 (43,0%)	13 (26,0%)	0,08
casposfongine	49	98	13	
anidulafongine	2	7	0	
micafongine	1	5	0	
Azolés	44 (35,2 %)	74 (28,9 %)	18 (36,0 %)	0,36
fluconazole	42	72	16	
voriconazole	2	2	2	
Amphotéricine B	0 (0,0 %)	1 (0,4 %)	2 (4,0 %)	0,04
Pas de traitement	30 (23,8 %)	71 (27,7 %)	17 (34,0 %)	0,33

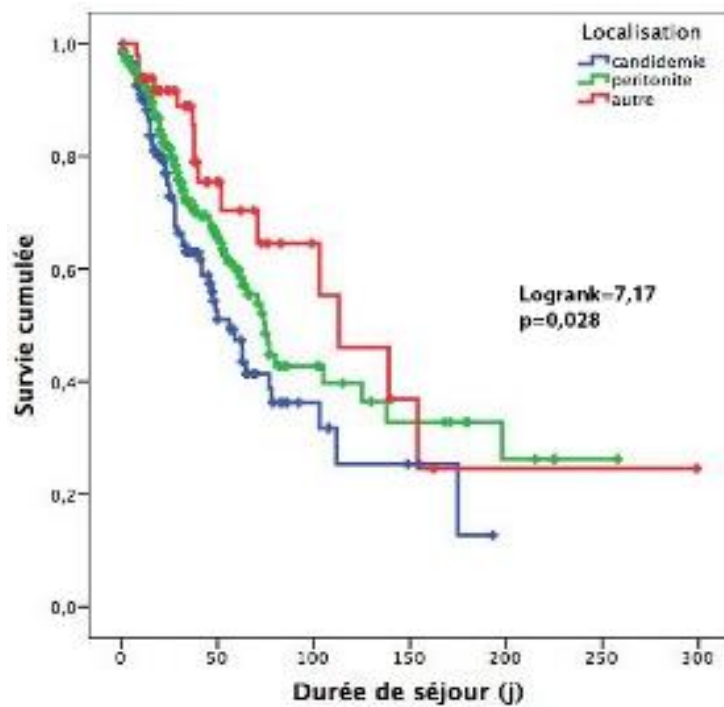


## 5. Evolution

### a. Mortalité brute

La mortalité globale était de 35,4 %. La mortalité était de 45,6 % dans le groupe « Candidémie », elle était de 31,6 % dans le groupe « Péritonite à *Candida* », et de 30 % dans le groupe « Autres localisations ». La différence entre les trois groupes était significative avec un test de Log Rank à 7,167 ( $p = 0,028$ ). Il y avait une surmortalité chez les patients ayant une candidémie. La courbe de survie de Kaplan-Meier est décrite dans la figure 2.

Figure 2 : Courbe de survie de Kaplan-Meier comparant la survie cumulée entre les trois groupes de patients.



Le tableau 4 résume l'évolution des patients. La durée de séjour n'était pas différente entre les groupes. La durée de traitement était significativement plus longue dans le groupe « Autres localisations ». Les patients hospitalisés en réanimation avaient significativement plus de péritonites à *Candida* ( $p = 0,001$ ).

**Tableau 4.** *Evolution de la population de l'étude.*

*Les valeurs sont données en moyenne +/- DS ou en valeurs réelles (n = (%)).*

	<b>Candidémie</b> (n=126)	<b>Péritonite</b> (n=256)	<b>Autres localisations</b> (n=50)	<b>p</b>
<b>Durée de séjour (j)</b>	39 ± 6	39 ± 5	54 ± 15	0,06
<b>Durée de traitement (j)</b>	13 ± 3	11 ± 2	15 ± 6	0,05
<b>Hospitalisation en Réanimation</b>	65 (51,6 %)	180 (70,6 %)	36 (72 %)	0,001
<b>Mortalité</b>	57 (45,2 %)	81 (31,6 %)	15 (30 %)	0,028

Après analyse multivariée par modèle de Cox, la localisation « Candidémie » a été retrouvée comme indépendamment associée à la mortalité. La gravité, évaluée pour un score APACHE II supérieure à 15, était également indépendamment associée à la mortalité. Les traitements antifongiques par échinocandines et par azolés étaient, quant à eux, indépendamment associés à la survie. Les Hazards ratio ajustés et les intervalles de confiance sont résumés dans le tableau 5.

Tableau 5 : *Facteurs indépendamment associés au pronostic des patients après analyse multivariée par modèle de Cox. HR : hazards ratio ajustés, IC : intervalle de confiance à 95 %.*

	<b>HR</b>	<b>IC 95 %</b>	<b>p</b>
<b>Localisation</b>			
<i>Autres localisations</i>	1		
<i>Candidémies</i>	1,883	[1,047 ; 3,386]	0,035
<i>Péritonites</i>	1,313	[0,741 ; 2,328]	0,351
<b>Traitement</b>			
<i>Pas de traitement</i>	1		
<i>Echinocandines</i>	0,546	[0,359 ; 0,831]	0,005
<i>Azolés</i>	0,454	[0,279 ; 0,740]	0,002
<b>Gravité</b>			
<i>APACHE II &gt; 15</i>	2,554	[1,731 ; 3,769]	0,001

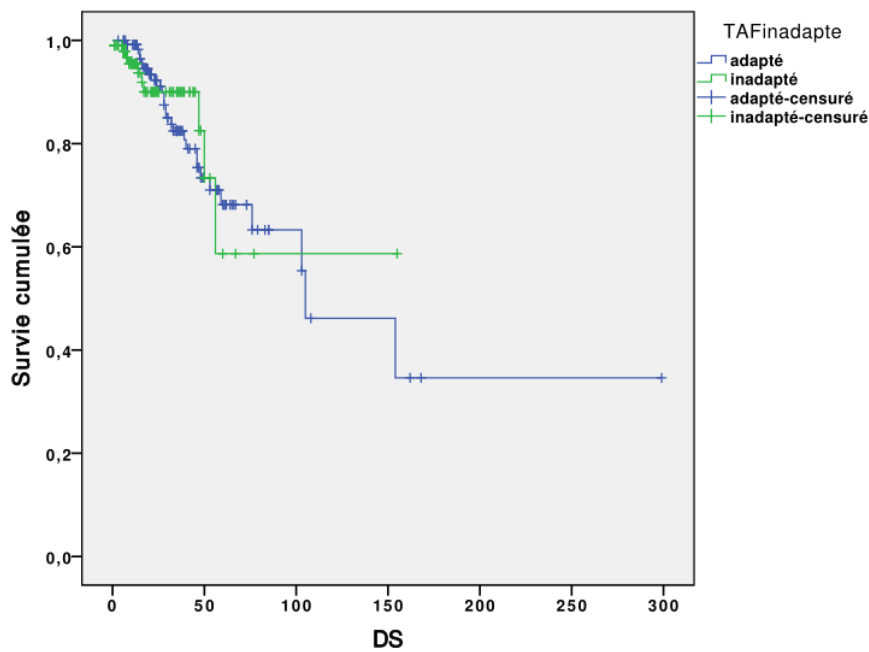
#### b. Mortalité en fonction du traitement

La survie a été comparée en fonction du traitement reçu par les patients. Les trois patients ayant reçu un traitement par amphotéricine B ont été exclus de l'analyse statistique. Le score APACHE II a été utilisé pour stratifier les données en deux groupes selon la gravité des patients : un groupe avec un score APACHE II inférieur ou égal à 15 et un groupe avec un score APACHE II supérieur à 15.

Une première analyse a été effectuée en séparant les patients en deux groupes : ceux ayant reçu un traitement adapté et ceux ayant reçu un traitement inadapté.

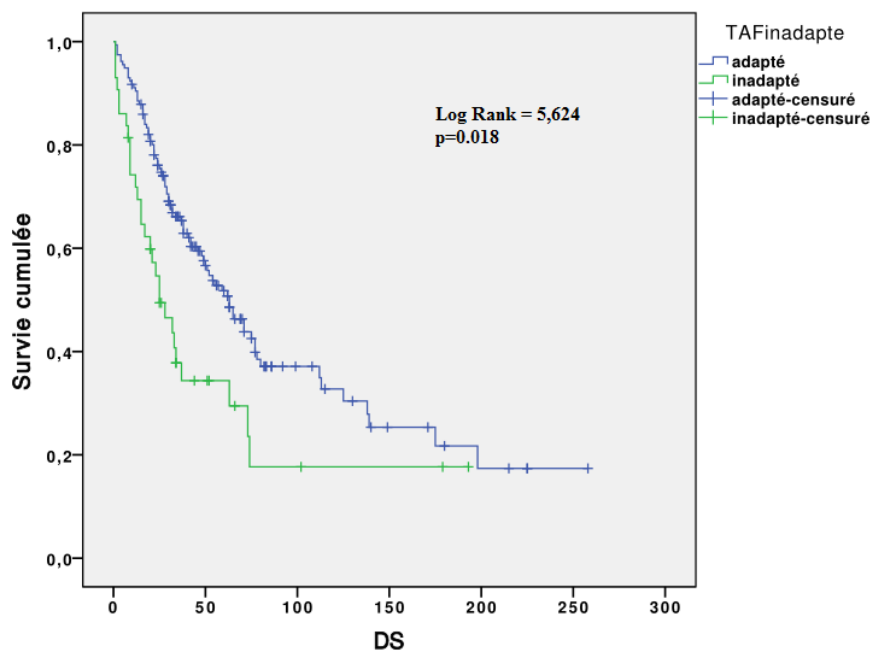
Il n'y avait pas de différence significative sur la survie entre les deux groupes de patients pour un score APACHE II inférieur ou égal à 15. La courbe de survie de Kaplan-Meier est décrite dans la figure 3.

**Figure 3 :** Courbe de survie de Kaplan-Meier comparant la survie cumulée entre les patients ayant reçu un traitement antifongique adapté et ceux ayant reçu un traitement antifongique inadapté. Strate APACHE II  $\leq 15$ .



La différence était significative entre les deux groupes de patients pour un score APACHE II supérieur à 15 avec un test de Log Rank à 5,624 ( $p = 0,018$ ). La survie était meilleure pour les patients recevant un traitement adapté dans le groupe avec un score APACHE II supérieur à 15. La courbe de survie de Kaplan-Meier est décrite dans la figure 4.

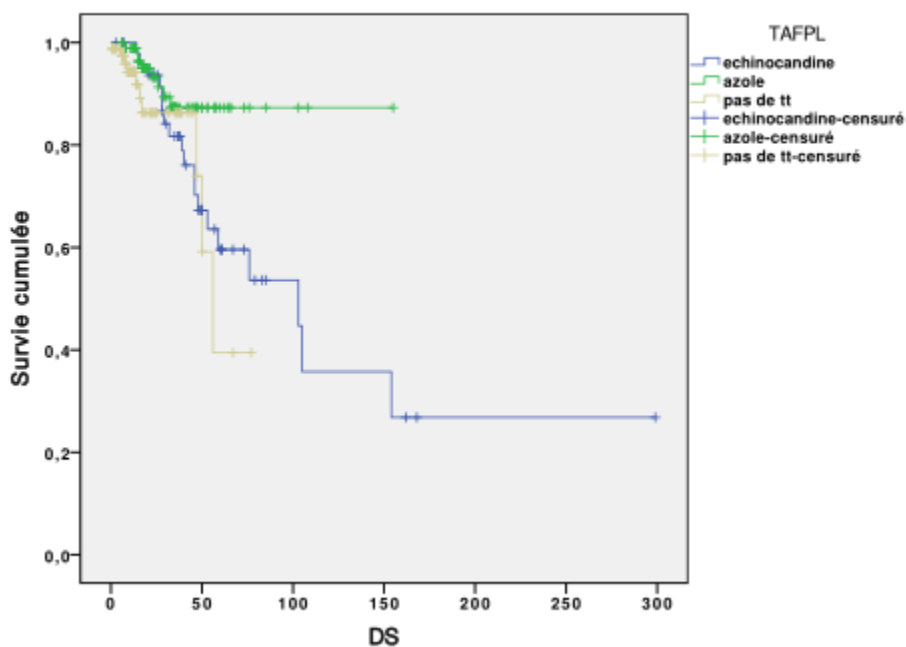
Figure 4 : Courbe de survie de Kaplan-Meier comparant la survie cumulée entre les patients ayant reçu un traitement antifongique adapté et ceux ayant reçu un traitement antifongique inadapté. Strate APACHE II > 15.



Une deuxième analyse a été effectuée en séparant les patients en trois groupes en fonction du type de traitement : un groupe ayant reçu des échinocandines, un groupe ayant reçu des azolés et un groupe n'ayant pas reçu de traitement. Une stratification sur la gravité en fonction du score APACHE II a été réalisée comme précédemment.

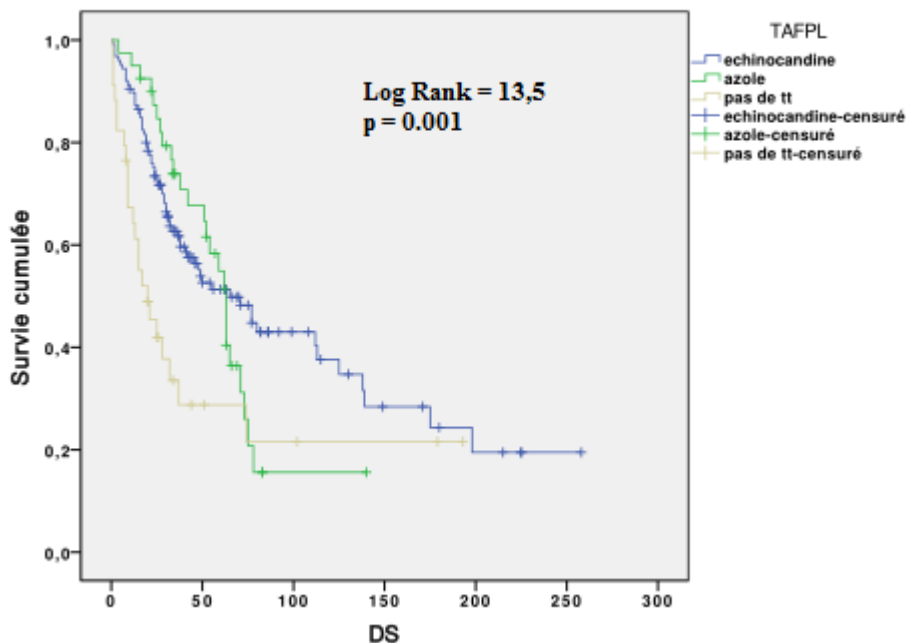
Il n'y avait pas de différence significative sur la survie entre les groupes de patients pour un score APACHE II inférieur ou égal à 15. La courbe de survie de Kaplan-Meier est décrite dans la figure 5.

Figure 5 : Courbe de survie de Kaplan-Meier comparant la survie cumulée entre les patients ayant reçu un traitement antifongique par échinocandines, un traitement par azolés ou pas de traitement. Strate APACHE II  $\leq$  15.



La différence était significative entre les groupes de patients pour un score APACHE II supérieur à 15 avec un test de Log Rank à 13,5 ( $p = 0,001$ ). La survie était meilleure pour les patients recevant un traitement par échinocandines dans le groupe avec un score APACHE II supérieur à 15. Les patients ne recevant pas de traitement mourraient plus. La courbe de survie de Kaplan-Meier est décrite dans la figure 6.

**Figure 6 :** Courbe de survie de Kaplan-Meier comparant la survie cumulée entre les patients ayant reçu un traitement antifongique par échinocandines, un traitement par azolés ou pas de traitement. Strate APACHE II > 15.

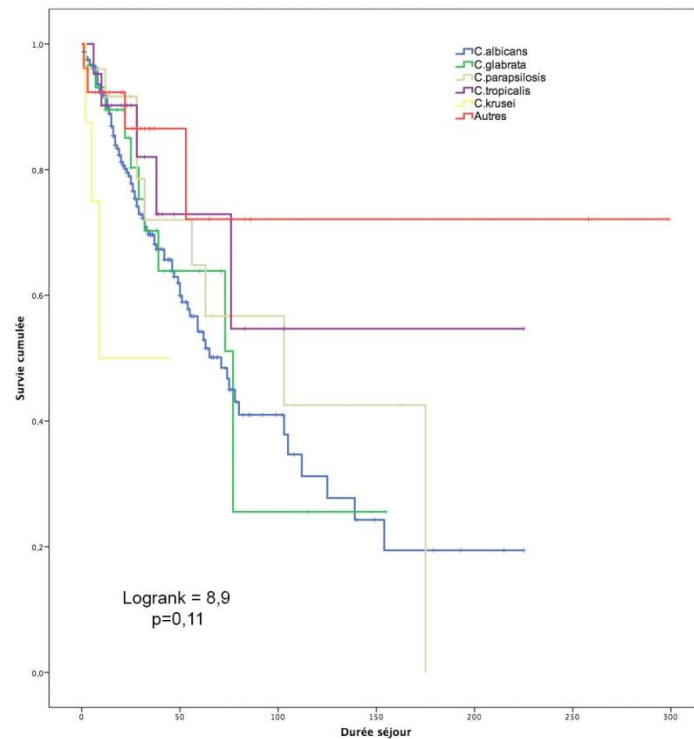


### c. Mortalité en fonction du germe

La survie a également été comparée selon les germes, uniquement pour les patients ayant un prélèvement monomicrobien. 80 patients ayant un ou des prélèvements polymicrobiens ont été exclus de l'analyse statistique. Il n'y avait pas de différence de mortalité entre les patients ayant une atteinte polymicrobienne ou monomicrobienne ( $p = 0,2$ ).

Il n'y avait pas de différence significative sur la survie des patients en fonction des différentes souches de *Candida* retrouvées sur les prélèvements avec un test de Log Rank à 8,942 ( $p = 0,11$ ). La courbe de survie de Kaplan-Meier est décrite dans la figure 7.

Figure 7 : Courbe de survie de Kaplan-Meier comparant la survie cumulée entre les patients selon le germe identifié.





## VI. DISCUSSION

Cette étude a montré que les candidoses systémiques au CHU d'Amiens restent des infections préoccupantes, toujours grevées d'une mortalité élevée malgré les progrès réalisés ces dernières années dans la prise en charge des infections graves. Parmi ces infections invasives, les candidémies sont les plus sévères comparées aux autres localisations et la majorité des candidoses systémiques sont des péritonites à *Candida*.

Le biais principal de notre étude repose sur le fait que le recueil des données ait été rétrospectif. En effet, 468 patients étaient initialement inclus dans l'étude et pour 18 d'entre eux, les données n'ont pas été retrouvées (absence de données dans les logiciels informatiques de l'hôpital).

Mais le recrutement, réalisé grâce au laboratoire de mycologie, a permis d'inclure de manière systématique tous les patients ayant un prélèvement positif à *Candida*. De ce fait, aucun patient n'a été oublié. D'autre part, le nombre important de patients inclus augmente la puissance de l'étude.

La mortalité brute des candidoses systémiques dans notre étude est de 35,5 %. La mortalité prédite dans notre étude, avec le score IGS II (pour une moyenne de 40) est de 24,7 % [41] et la mortalité prédite avec le score APACHE II (pour une moyenne de 17) est de 26,2 % [42]. La mortalité réelle est donc bien supérieure à la mortalité prédite par les scores de gravité. Dans la littérature, peu d'études se sont intéressées à la mortalité brute des candidoses invasives en dehors des services de réanimation et ces mêmes études résument fréquemment les candidoses invasives aux candidémies. On retrouve cependant l'étude SOAP qui observe une mortalité à l'hôpital de 41 % pour les candidoses invasives [10], ainsi que l'étude de Bitar et al. qui montre une mortalité hospitalière de 28 % pour les infections fongiques invasives [2]. D'autres études, telles que celle de Leon et al. [25] retrouvent une mortalité plus élevée, souvent supérieure à 50 %. Cette proportion pourrait être expliquée par le fait que ce sont des patients graves de réanimation ou sévèrement immunodéprimés suite à des chimiothérapies myélosuppressives [45], tandis que notre étude prend en compte tous les patients admis à l'hôpital.

Dans notre étude, la mortalité dans le groupe « Candidémies » est de 45,6 %, ce qui est similaire aux résultats retrouvés dans la littérature. En effet, Zaoutis et al. [32] constatent une

mortalité brute de 30,6 %, Pappas et al. trouvent quant à eux une mortalité estimée à 46 % [31] tandis que Gudlaugsson et al. observent une mortalité de 49 %. Il est intéressant de noter que plusieurs études se sont penchées sur la mortalité attribuable des candidémies. Ainsi, Falagas et al., dans leur revue systématique de la littérature, ont retrouvé une variation considérable de la mortalité due aux candidémies allant de 5 à 71 % selon les études.

La mortalité dans le groupe « Péritonites à *Candida* » est plus faible que dans celui des « Candidémies ». Elle est de 31,6 % dans notre étude ce qui est plus faible que dans la majorité des études récentes dans la littérature. Montravers et al. [39] dans leur étude cas-témoins trouvent en effet une mortalité de 37 % dans le groupe péritonites à *Candida*, Dupont et al. [26] quant à eux, observent une mortalité à 42 %, et dans une autre étude, toujours Dupont et al. [37] retrouvent une mortalité à 52 %. La différence peut sûrement être attribuée au recrutement des patients qui, dans notre étude, ne sont pas uniquement des patients de réanimation, contrairement à la majorité des études publiées. On observe en effet que les patients ont des scores de gravité modérés dans notre étude : dans l'étude de Dupont et al. [37], le score APACHE II moyen était de 23 +/- 7 tandis que dans notre étude, il était de 17 +/- 1.

La durée moyenne de séjour était de 41 jours. Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les trois groupes de patients. Vincent JL et al. ont montré que la durée de séjour est un facteur de risque de candidoses invasives [11] et Zaoutis et al. ont montrés que les candidoses systémiques allongent la durée de séjour de 10 jours en moyenne [32, 33]. Nous n'avons pas pu montrer si l'allongement de la durée de séjour était cause ou conséquence des candidoses systémiques.

La proportion de candidémies isolées sur la totalité des candidoses invasives est de 29,6 % dans notre étude. Nous sommes loin des 77,9 % de candidémies retrouvées parmi les infections fongiques invasives indiqués dans l'étude de Horn et al. [12], ou des 98 % retrouvés dans l'étude de Lamagni et al. [17]. Cette différence est liée au fait que dans ces deux études, les auteurs ne différencient pas les candidémies associées aux localisations profondes des candidémies isolées [12, 17]. A l'opposé, Jarvis et al. retrouvent 13 % de candidémies isolées, mais dans leur étude, les infections urinaires et pulmonaires sont considérées comme des candidoses invasives [7]. L'étude de Leroy et al. rapporte, quant à elle, 39,5 % de patients ayant une candidémie isolée, ce qui est relativement proche de nos résultats [28].

Dans notre étude, les péritonites à *Candida* représentent 59,2 % de la totalité des candidoses invasives. Montravers et al. [34] ont montré qu'il pouvait y avoir jusqu'à 71 % de péritonites à *Candida* parmi les candidoses invasives dans les services de soins intensifs chirurgicaux. La proportion est relativement similaire dans notre étude, certainement en relation avec le fait que 70,8 % des patients inclus étaient des patients ayant bénéficié d'une chirurgie et que 65% d'entre eux avaient effectué au moins un passage en réanimation durant leur séjour.

Sur le plan mycologique, l'espèce prédominante et ce, quel que soit le site de l'infection, est le *C. albicans*. La proportion de ce germe avoisine les 60 %, ce qui est cohérent avec les différentes études retrouvées dans la littérature. En Europe, en effet, plusieurs études ont retrouvé des proportions entre 57 % et 70 % de *C. albicans* [10, 27, 46] dans les candidoses systémiques.

Dupont H. rapporte que la proportion des différentes espèces de *Candida* est stable dans le temps en Europe avec une proportion de *C. albicans* de 57 %, de *C. glabrata* de 15 %, de *C. parapsilosis* de 12,7 %, de *C. tropicalis* de 10,1 % et de *C. krusei* de 2 % [21]. Les résultats de notre étude ne sont pas différents de ceux retrouvés dans cet article.

Nous ne retrouvons pas la tendance observée aux Etats-Unis d'une diminution des infections à *C. albicans* au profit des infections à *C. glabrata* en particulier, pointée par Diekema et al. [27] puisqu'ils retrouvent une proportion de *C. albicans* de 47 % seulement et une proportion de *C. glabrata* de 29 %.

Dans notre étude, *C. parapsilosis* est retrouvé comme le deuxième germe le plus fréquent dans le groupe de patients ayant une candidémie, ce qui n'est pas habituellement constaté dans la littérature où le deuxième germe le plus courant est *C. glabrata* [9, 31]. Il est souligné que *C. parapsilosis* est un fréquent colonisateur de la peau et qu'il est souvent associé aux infections liées aux cathéters, à la nutrition parentérale et aux endocardites chez les patients de chirurgie cardiaque [1, 47]. Les patients appartenant au groupe « Candidémie » dans notre étude sont dans 78,5 % des cas hospitalisés en réanimation et 35,7 % d'entre eux ont reçu une nutrition parentérale, ce qui pourrait expliquer la plus grande fréquence de ce germe. Nous n'observons pas cette différence dans le groupe « Péritonites à *Candida* », puisque *C. glabrata* apparaît comme la deuxième espèce en fréquence avec une proportion de 16,1 %. Bassetti et al. retrouvent dans une étude récente une proportion de 16 % de *C. glabrata* [48], et Dupont et al. une proportion de 17 % [37].

Nous ne retrouvons pas de différence significative de mortalité entre les différentes espèces comme cela a pu être décrit dans la littérature. Plusieurs études ont montré une surmortalité lors des candidémies à *C. krusei* [49, 50, 51], d'autres ont montré une mortalité plus faible lors des candidémies à *C. parapsilosis* [31, 49, 50, 51]. Sur notre courbe de Kaplan-Meier, nous observons que les patients infectés par *C. krusei* meurent plus précocement que les autres tandis que les patients ayant une infection à *C. parapsilosis* meurent moins que les autres mais ces différences ne sont pas significatives ( $p = 0,11$ ). Les patients inclus dans notre étude n'étant pas uniquement atteints de candidémie, cela pourrait expliquer l'absence de significativité de ces différences [49, 50]. Les patients infectés avec *C. albicans* et *C. glabrata* ont une survie similaire, située entre les courbes des deux germes cités précédemment.

Concernant le traitement antifongique, les patients les plus graves ayant reçu un traitement inadapté ont une mortalité significativement plus élevée que les autres, ce qui a déjà été démontré dans la littérature [31, 49]. L'analyse réalisée dans le sous-groupe des patients ayant un score de gravité faible n'a pas montré de différence de mortalité en cas de traitement inadapté. Cela confirme la nécessité de traiter d'emblée efficacement les patients les plus graves.

Toujours après stratification sur la gravité, pour les patients les plus graves, la survie est améliorée de manière significative lorsque le traitement administré est une échinocandine. Colombo et al. ont montré dans leur étude une baisse de la mortalité chez les patients traités par échinocandines [52]. D'autres études ont prouvé que celles-ci étaient plus efficaces comparées aux azolés lors des candidoses invasives [53, 54]. Les hypothèses à évoquer pour ce meilleur succès des échinocandines sont : l'émergence des souches résistantes aux azolés alors qu'il y a encore très peu de résistance aux échinocandines [13], l'augmentation des souches non-albicans et notamment du *C. glabrata* et *C. krusei* résistant de manière dose dépendante ou naturellement aux échinocandines [13,53] et l'effet fongicide rapide des échinocandines comparé à l'effet fongistatique des azolés [53].

Enfin, nous avons montré dans cette étude que plusieurs facteurs sont associés de manière indépendante au pronostic lors des candidoses invasives. La gravité du patient, évaluée par un score APACHE II supérieur à 15, ainsi que les candidémies sont tous deux des facteurs aggravant la mortalité, tandis que l'utilisation des traitements par azolés ou échinocandines est associée à une meilleure survie. Andes et al. ont montré les mêmes

résultats [54]. Cela nous conforte donc sur la nécessité d'un traitement agressif, précoce et d'emblée efficace pour les patients les plus graves atteints de candidose invasive, comme nous le préconisent les dernières recommandations européennes [55].

## VII. CONCLUSION

La mortalité liée aux candidoses systémiques est importante, supérieure aux prédictions des scores de gravité utilisés habituellement en réanimation.

Les patients atteints de candidémie ont une mortalité plus élevée que les patients ayant une péritonite à *Candida* ou une autre localisation de l'infection.

*Candida albicans* reste le germe le plus fréquemment retrouvé et ce, quel que soit le site de l'infection ; le deuxième germe le plus fréquent étant le *Candida glabrata*.

Les antifongiques les plus utilisés appartiennent à la classe des échinocandines. Le traitement antifongique inadapté est un facteur de surmortalité uniquement chez les patients les plus graves. L'administration d'un traitement antifongique par échinocandine ou par azolés est indépendamment associée à la survie.

## VIII. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Fridkin SK, Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections. *Clin Microbiol Rev.* 1996; 9:499–511.
- [2] Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. Population-Based Analysis of Invasive Fungal Infections, France, 2001–2010. *Emerg Infect Dis.* 2014 ; 20:1163–9.
- [3] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Mycoses in North America. *Critical Rev Microbiol.* 2010 ; 36:1–53.
- [4] McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD, et al. Trends in Mortality Due to Invasive Mycotic Diseases in the United States, 1980–1997. *Clin Infect Dis.* 2001; 33:641–7.
- [5] Procop GW, Roberts GD. Emerging fungal diseases: the importance of the host. *Clin Lab Med.* 2004; 24:691–719, vi–vii.
- [6] Nucci M, Marr KA. Emerging Fungal Diseases. *Clin Infect Dis.* 2005; 41:521–6.
- [7] Jarvis WR. Epidemiology of Nosocomial Fungal Infections, with Emphasis on *Candida* Species. *Clin Infect Dis.* 1995; 20:1526–30.
- [8] Dasbach EJ, Davies GM, Teutsch SM. Burden of Aspergillosis-Related Hospitalizations in the United States. *Clin Infect Dis.* 2000; 31:1524–8.
- [9] Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Berg JV, Hu J, Messer S, et al. Attributable Mortality of Nosocomial Candidemia, Revisited. *Clin Infect Dis.* 2003; 37:1172–7.
- [10] Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study\*: *Crit Care Med.* 2006; 34:344–53.
- [11] Vincent J-L. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA.* 2009; 302:2323.

- [12] Horn DL, Fishman JA, Steinbach WJ, Anaissie EJ, Marr KA, Olyaei AJ, et al. Presentation of the PATH Alliance® registry for prospective data collection and analysis of the epidemiology, therapy, and outcomes of invasive fungal infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007; 59:407–14.
- [13] Patterson TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet.* 2005; 366:1013–25.
- [14] Groll AH, Shah PM, Mentzel C, Schneider M, Just-Nuebling G, Huebner K. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a University Hospital. *J Infect.* 1996; 33:23–32.
- [15] Marr KA, Seidel K, White TC, Bowden RA. Candidemia in Allogeneic Blood and Marrow Transplant Recipients: Evolution of Risk Factors after the Adoption of Prophylactic Fluconazole. *J Infect Dis.* 2000;181:309–16.
- [16] Sendid B, Cotteau A, François N, D’Haveloose A, Standaert A, Camus D, et al. Candidaemia and antifungal therapy in a French University Hospital: rough trends over a decade and possible links. *BMC Infect Dis.* 2006; 6:80.
- [17] Lamagni TL, Evans BG, Shigematsu M, Johnson EM. Emerging trends in the epidemiology of invasive mycoses in England and Wales (1990-9). *Epidemiol Infect.* 2001 ; 126:397–414.
- [18] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin Microbiol Rev.* 2007; 20:133–63.
- [19] Zilberberg MD, Shorr AF, Kollef MH. Secular trends in candidemia-related hospitalization in the United States, 2000-2005. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008; 29:978–80.
- [20] Asmundsdóttir LR, Erlendsdóttir H, Gottfredsson M. Increasing incidence of candidemia: results from a 20-year nationwide study in Iceland. *J Clin Microbiol.* 2002; 40:3489–92.
- [21] Dupont H : Levures en réanimation, 49ème Congrès de la Société Française d’Anesthésie-Réanimation. Edited by SFAR. Paris, Elsevier, 2007, pp 415-432



- [22] Perlroth J, Choi B, Spellberg B. Nosocomial fungal infections: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol.* 2007; 45:321–46.
- [23] Ascioğlu S, Rex JH, Pauw B de, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. *Clin Infect Dis.* 2002; 34:7–14.
- [24] Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994; 220:751–8.
- [25] León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med.* 2006; 34:730–7.
- [26] Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots J-M. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med.* 2003; 31:752–7.
- [27] Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012; 73:45–8.
- [28] Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, Mira J-P, Gouin F, Sollet J-P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006): *Crit Care Med.* 2009; 37:1612–8.
- [29] Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:309–17.
- [30] Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003; 3:685–702.

- [31] Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A Prospective Observational Study of Candidemia: Epidemiology, Therapy, and Influences on Mortality in Hospitalized Adult and Pediatric Patients. *Clin Infect Dis*. 2003; 37:634–43.
- [32] Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The Epidemiology and Attributable Outcomes of Candidemia in Adults and Children Hospitalized in the United States: A Propensity Analysis. *Clin Infect Dis*. 2005; 41:1232–9.
- [33] Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2006; 25:419–25.
- [34] Montravers P, Mira J-P, Gangneux J-P, Leroy O, Lortholary O. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect*. 2011; 17:1061–7.
- [35] Montravers P, Gauzit R, Muller C, Marmuse JP, Fichelle A, Desmonts JM. Emergence of Antibiotic-Resistant Bacteria in Cases of Peritonitis After Intraabdominal Surgery Affects the Efficacy of Empirical Antimicrobial Therapy. *Clin Infect Dis*. 1996; 23:486–94.
- [36] Calandra T, Schneider R, Bille J, Mosimann F, Francioli P. Clinical significance of *Candida* isolated from peritoneum in surgical patients. *Lancet*. 1989; 334:1437–40.
- [37] Dupont H, Paugam-Burtz C, Muller-Serieys C, Fierobe L, Chosidow D, Marmuse J-P, et al. Predictive factors of mortality due to polymicrobial peritonitis with *Candida* isolation in peritoneal fluid in critically ill patients. *Arch Surg*. 2002; 137:1341–1346.
- [38] Montravers P, Dupont H, Eggimann P. Intra-abdominal candidiasis: the guidelines—forgotten non-candidemic invasive candidiasis. *Intensive Care Med*. 2013; 39:2226–30.
- [39] Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. *Crit Care Med*. 2006; 34:646–52.
- [40] Dupont H, Guilbart M, Ntoubas A, Perquin M, Petiot S, Regimbeau J-M, et al. Can yeast isolation be predicted in complicated secondary non-postoperative intra-abdominal infections? *Crit Care*. 2015;19:60.

- [41] Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993; 270:2957–63.
- [42] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13:818–29.
- [43] Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996; 22:707–10.
- [44] Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37:337–42.
- [45] Nucci M, Pulcheri W, Spector N, Bueno AP, Bacha PC, Caiuby MJ, et al. Fungal infections in neutropenic patients. A 8-year prospective study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1995; 37:397–406.
- [46] Tortorano AM, Dho G, Prigitano A, Breda G, Grancini A, Emmi V, et al. Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006–2008). *Mycoses*. 2012; 55:73–9.
- [47] Pfaller MA. Nosocomial Candidiasis: Emerging Species, Reservoirs, and Modes of Transmission. *Clin Infect Dis*. 1996; 22:S89–S94.
- [48] Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2015;1–10.
- [49] Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). *Intensive Care Med*. 2014; 40:1303–12.
- [50] Bassetti M, Taramasso L, Nicco E, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C. Epidemiology, Species Distribution, Antifungal Susceptibility and Outcome of Nosocomial Candidemia in a Tertiary Care Hospital in Italy. *PLoS One* 2011 6:e24198.

- [51] Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009; 48:1695–703.
- [52] Colombo AL, Guimarães T, Sukienik T, Pasqualotto AC, Andreotti R, Queiroz-Telles F, et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med.* 2014; 40:1489–98.
- [53] Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus Fluconazole for Invasive Candidiasis. *N Engl J Med.* 2007; 356:2472–82.
- [54] Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of Treatment Strategy on Outcomes in Patients with Candidemia and Other Forms of Invasive Candidiasis: A Patient-Level Quantitative Review of Randomized Trials. *Clin Infect Dis.* 2012; 54:1110–22.
- [55] Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:19–37.



## Résumé

**Introduction :** Les candidoses systémiques sont des affections graves, en progression constante, touchant principalement des patients fragiles immunodéprimés ou de réanimation. Ces infections restent grevées d'une lourde mortalité. L'objectif de cette étude était de comparer les patients ayant une péritonite à *Candida*, les patients ayant une candidémie et les autres localisations d'infection à *Candida*.

**Patients et méthodes:** Etude épidémiologique monocentrique rétrospective, réalisée après analyse des données de tous les patients ayant eu un prélèvement profond positif à *Candida* (01/2010 à 12/2013). Le recueil de données a porté sur les données démographiques, mycologiques, les signes et les scores de gravité, l'évolution des patients, les traitements administrés et leur durée. Les données ont ensuite été comparées en fonction de la localisation de l'infection : candidémie (CAND), péritonite à *Candida* (PC), autres localisations (AL).

**Résultats:** 432 patients ayant une candidose ont été inclus dans cette étude dont 126 (29,2 %) avec une CAND, 256 (59,2 %) avec un PC et 50 (11,6 %) avec une AL. Les patients étaient similaires dans les trois groupes. Les patients hospitalisés en réanimation avaient significativement plus de PC ( $p=0,001$ ) alors que ceux qui avaient un « Peritonitis score » positif ( $\geq 3$ ) avaient plus de risques d'avoir une péritonite ( $p=0,002$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes ( $p=0,122$ ) pour les patients ayant un « *Candida* score » positif ( $\geq 2,5$ ). La mortalité globale était de 35,5 % avec une mortalité de 45,6 % dans le groupe CAND, 31,6 % dans le groupe PC, et de 30 % dans le groupe AL. La différence était significative entre les 3 groupes avec un test de Log Rank à 7,167 ( $p=0,028$ ). Il n'y avait pas de différence de mortalité entre les différentes espèces. Le germe le plus fréquemment retrouvé dans les CAND était *C. albicans* (59 %) suivi par *C. parapsilosis* (12,2 %), et dans les PC *C. albicans* (58,1 %) suivi par *C. glabrata* (16,1 %). La gravité, avec un score APACHE II  $> 15$ , et la localisation CAND étaient indépendamment associées à la mortalité. Le traitement par échinocandines ou par azolés était indépendamment associé à la survie.

**Conclusion:** Les candidoses systémiques restent grevées d'une mortalité élevée à l'hôpital. Les candidémies sont plus sévères comparées aux autres localisations. Le traitement antifongique est indépendamment associé à la survie.

**Mots clés :** Epidémiologie, candidémie, péritonite à levures, mortalité, complications, devenir

## Abstract

**Introduction:** Systemic candidiasis are severe diseases, with constant increase in number, affecting mainly immunocompromised or critically ill patients. These infections are still subject to a heavy mortality. The objective of this study was to compare patients with *Candida* peritonitis, patients with candidemia and other locations of *Candida* infection.

**Patients and methods:** It was a retrospective monocentric epidemiological study, made after data analysis of all patients who had sample of sterile body sites growing with *Candida spp* (01/2010 to 12/2013). The data collection focused on mycological and demographic data, signs and scores of gravity, patients' evolution, treatments administered and their duration. The data were then compared on the basis of the location of the infection: candidemia (CAND), *Candida* peritonitis (PC), other localizations (AL).

**Results:** 432 patients with invasive candidiasis were included in this study among which 126 (29,2 %) had a CAND, 256 (59,2 %) had a PC and 50 (11,6 %) had an AL. Patients were similar in the three groups. Patients hospitalized in intensive care had significantly more PC ( $p = 0,001$ ) while those who had a positive score ( $\geq 3$ ) Peritonitis had higher risk of having peritonitis ( $p = 0,002$ ). There was no significant difference between groups ( $p = 0,122$ ) for patients with a positive *Candida* score ( $\geq 2,5$ ). Overall mortality was 35,5 % with 45,6 % mortality in the group CAND, 31,6 % in the PC group, and 30 % in the AL group. The difference was significant among the 3 groups with a Log Rank test at 7,167 ( $p = 0,028$ ). There was no difference in mortality between different species. The most frequently found yeast in the group CAND was *C. albicans* (59 %), followed by *C. parapsilosis* (12,2 %). In the group PC, *C. albicans* (58,1 %) was also the most frequent germ, followed by *C. glabrata* (16,1 %). The severity, with an APACHE II score  $> 15$ , and the localization CAND were independently associated with mortality. Antifungal therapy with echinocandins or azole was independently associated with survival.

**Conclusion:** Systemic candidiasis remains burdened with a high mortality rate in hospital. Candidemia are more severe compared to other locations. Antifungal therapy with echinocandins or azoles is independently associated with survival.

**Keywords:** Epidemiology, candidemia, yeast intra-abdominal infection, mortality, complications, outcome