



HAL
open science

Validité des prescriptions d'antifongiques large spectre pour candidose invasive en réanimation, à la lumière des principales recommandations internationales

Gaspard Cadier

► To cite this version:

Gaspard Cadier. Validité des prescriptions d'antifongiques large spectre pour candidose invasive en réanimation, à la lumière des principales recommandations internationales. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01546064

HAL Id: dumas-01546064

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01546064>

Submitted on 7 Sep 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

Thèse N° 3036

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Anesthésie Réanimation

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 avril 2017

Par **Gaspard Cadier**

Né le 1^{er} Avril 1988 à Pau (64)

**VALIDITE DES PRESCRIPTIONS D'ANTIFONGIQUES LARGE
SPECTRE POUR CANDIDOSE INVASIVE EN REANIMATION, A LA
LUMIERE DES PRINCIPALES RECOMMANDATIONS
INTERNATIONALES**

Directeur de thèse

Monsieur le Professeur Alexandre BOYER

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Alexandre OUATTARA	Président du jury
Monsieur le Docteur Alain REMY	Juge
Madame le Docteur Isabelle ACCOCEBERRY	Juge
Monsieur le Professeur Didier GRUSON	Rapporteur

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A notre Président du Jury **Mr le Professeur Alexandre Ouattara**

Vous nous faites l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse. Je vous remercie de votre disponibilité de votre soutiens, de l'effort pédagogique que vous produisez dans la formation des internes d'anesthésie réanimation, de votre confiance et des opportunités futures que vous m'offrez. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A notre rapporteur de thèse **Mr le Professeur Didier Gruson**

Nous sommes honorés que vous ayez accepté d'évaluer l'intérêt scientifique de ce travail. Nous vous remercions pour le temps que vous avez accordé à l'amélioration de notre travail, par votre expertise dans le domaine des candidoses invasives en réanimation, pour votre intégrité ainsi que pour votre bienveillance. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon admiration.

A nos juges

A **Mme le Docteur Isabelle Accocebery**, membre du jury

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail, votre expertise dans le domaine de la mycologie médicale rend votre jugement précieux. Merci du temps que vous nous avez accordé lors des réunions du comité, de votre gentillesse et de votre franc parlé. Veuillez trouver ici le témoignage de mon estime et de mon respect.

A **Mr le Docteur Alain Remy**, membre du jury

Vous nous avez fait l'honneur et l'amitié d'accepter de juger cette thèse. J'ai eu la chance d'apprendre à vos côtés durant 6 mois et vous avez su me transmettre l'intérêt que vous portez à la réanimation en chirurgie cardiaque. Veuillez trouver ici le témoignage de mon estime et de ma reconnaissance.

A mon directeur de thèse **Mr le Professeur Alexandre Boyer**

Je te remercie d'avoir accepté de m'accompagner dans cette cruciale étape de mon parcours professionnel, de tes conseils avisés et de ton aide tout au long de ce travail. Merci pour ta disponibilité et le précieux temps que tu m'as accordé. Sois assuré de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

A ceux qui ont directement participé à la réussite de ce travail :

Un remerciement particulier aux Docteurs Claire Ricard et Elodie Blanchard pour leur implication dans ce projet via le comité d'expert antifongique. Merci pour votre disponibilité et votre enthousiasme.

Merci à Kevin et Nicolas pour les conseils avisés et la réalisation des tests statistiques

Remerciement également au personnel des archives du site Xavier Arnozan pour leur accueil dans leurs locaux et le regroupement des dossiers patients.

Merci aux secrétaires de la réanimation médicale de Pellegrin mais aussi à celle du service d'anesthésie réanimation cardiaque à Haut l'évêque pour leur efficacité et leur gentillesse.

A toutes les personnes qui m'ont appris le métier d'anesthésiste réanimateur, m'ont fait progresser, avancer lors de ces années réanimation.

A mes premières chefs de cliniques en réanimation neurochirurgicale, Mahira et Barbara ainsi qu'à Mme Franck et Cathy pour leur accueil à mes débuts. Au Professeur Karine Nouette-Gaulain et à Musa pour leur confiance et leur association à mon premier travail scientifique. A Céline Michel et Rani (quel joie de t'avoir retrouvé pour ces gardes à la maternité !) vous avez profondément marqué mon internat avec l'équipe de l'unité 11. A Nathalie pour son accueil son humanité et sa disponibilité lors de mon passage aux brûlés. A Benjamin Stan et Aurélie pour leur accompagnement en réa med. A Rubin pour cette garde de la folie. A l'équipe d'anesthésie de Bergonié pour sa gentillesse. Merci à celle de Bagatelle également, pour sa compréhension quand est venue l'heure d'achever ce travail. Une pensée particulière à l'équipe du cardio, l'autre Alain, Youssef, Hamid, Bruno, Charles et Astrid vous m'avez fait découvrir une superbe spécialité dont il me reste énormément à apprendre ! A tous ceux qui mériteraient amplement d'être sur cette page et qui ont également grandement contribué à ma formation, veuillez me pardonner il faudrait probablement un annuaire.....

A tous les infirmiers, infirmières, aide-soignant, aide soignantes, ASH et IADE pour votre accueil dans les différents services dans lesquels j'ai eu la chance de travailler en réanimation comme au bloc opératoire, pour les moments partagés les bons comme les plus difficiles. Merci surtout pour votre dévouement au service du patient qui vous honore. Votre gentillesse et votre humanité ont fait partie intégrante de mon cursus et je ne l'oublierais pas.

A tous mes co-internes, notamment Eline, Max et toute l'équipe Montoise, quels bon moments à l'internat et ailleurs ! Lisouille et Savva de St André, l'équipe de choc de la réa med Mathieu dit « la miche » : la force tranquille, Noémie : la France insoumise et Delphine travail travail travail. Tous les autres, Gaspi, Apo, Fred et Sara pour ce semestre au cardio, Hugzy et charlotte à Bergonié, Nathan et Rim-k en pédiat. Flo, Peter Chloé et Hugzy (il est partout) à la Mat, Flo, Nico, Lila et Xav pour ce super semestre au CFXM. Ceux de ma promotion avec qui je n'ai pas partagé d'affectation Arnaud, Ouioui, PA, Merry, Adé, Louis, Elsa, Marie (garde à vous) et Dino qui a finalement trouvé le droit chemin + Chloé l'océan indienne. Aux plus vieux, Baudrier, Vincent, Benjam et isabelle pour vos attentions à mes

débuts, aux plus jeunes qui sont top : Rabia et Juliette quel duo ! Bito, Jerem et Stephano les affreux, Yassine.

A ceux qui avant cela m'ont apporté et m'ont construit en dehors du foyer familial

A toutes les tutrices, les tuteurs et au tutorat bordelais, quel belle idée et quelle efficacité c'est grâce à lui que je suis ici.

A Monsieur Gérard, aux navalais, aux doublants comme aux primants, aux chants d'amphi et à tous ce folklore autour de la P1 dont je me souviendrais toute ma vie.

Aux éclaireurs et au rugby qui m'ont construit en tant qu'homme. Et à tous ceux qui donne de leurs temps pour ces deux écoles de la vie : MERCI.

A Monsieur Dauphin, mon professeur de biologie du lycée, merci de m'avoir fait découvrir ce qu'était la science, de m'avoir ouvert une facette du monde. Le pic de la Mirandole que vous êtes à clairement déterminé mon devenir. Vous êtes un de mes exemples.

A Alice, Pascal et Sophie je n'oublierais jamais votre accueil dans vos foyers respectif ni votre bienveillance.

A mes amis du début, du MFC, si différents si proches.

A Albin, le premier à m'avoir approché pour me donner du gouter lors de ma première récréation bordelaise. Une amitié intarissable était née ! A ton caractère à ta folie, à ton entièreté, ta générosité, tes petites voitures et ta sensibilité. Je te souhaite le bonheur et l'équilibre avec Laure Anne.

A Cyp, toute l'imagination que nous avons déployé dans notre enfance est inquantifiable, tout comme le nombre de souvenirs que je partage avec toi. Merci de m'avoir ouvert l'esprit sur bien des domaines. On ne peut pas s'ennuyer avec toi, jamais.

A Missa, mon arrière, mon compagnon de rugby. Ton amitié sans faille, ta droiture, ton honnêteté combinées à ton intelligence t'honorent et te rendent si précieux. On a tous besoins d'un Sam, tu vas trouver ta voie je le sais.

A Bastien, le compagnon charpentier, aussi solide que le chêne, ton deuxième nom « cœur fidèle » résume bien la situation. Tes réflexions philosophiques sont de l'or, tes principes intangibles ta force et ta faiblesse. Quel bonheur d'avoir croisé ta route pour ne plus la quitter.

A Florent, je te range dedans, on aurait dû se rencontrer avant. Ta phrase « vous êtes mes seuls amis valables » m'a marqué, tu es quelqu'un d'exceptionnel, chic négligé. Ton excentricité n'est vraiment pas suffisante pour cacher la bonté qu'il y a en toi.

A mes amis de l'externat

Les incroyables chicas : A Hardrey, ma fidèle, tu es ma muse, qui tu es est magnifique. Jtm fort, lol. A Hiledegarde, mon dieu que nous avons ris, ton énergie m'a immédiatement imprégné, à vie. A Olivia, la merveilleuse, quelle joie de te suivre depuis le lycée, à tous les moments que l'on a partagé. A ma Renarde, notre attachement fut instantané, ta sensibilité

fait ta force. A Léa des cours d'histoire en 1^{ère} jusqu'au banc de la fac. A Néné la fantastique hermana !

A Philou, merci d'avoir eu pitié de moi en P1, cela illustre bien ta générosité et ta bonté, merci de nous avoir ramené Etienne, son amitié, sa grandeur d'esprit et son rire. Votre couple est une synthèse parfaite, ça ne pouvait aboutir qu'à un Gaspard ! Quel enchantement que son arrivée !

A Canard, Durouf et Alonso le trio bordelou-réunionnais, les amis je m'estime chanceux d'avoir croisé votre chemins, vous êtes bien différents mais avec tant de qualité, votre amitié est inestimable.

A Soso, ma figatelle débonnaire, tu es vraiment quelqu'un de bien, ça compte.

A Gawiguette et Fionf et votre sincère gentillesse.

A Charlie et Mathy mes deux colocs de l'extrême entre albanie, Taiwan et l'Italie mais toujours oignonné.

A PM, la ligue Bénino-Hélvétique vaincra, à Fred et son prochain engagement, à PH pour sa gentillesse teintée de pourpre.

A tous ceux de la Croix Jaune, une bien belle aventure intellectuelle. A Pierrot de m'avoir engrainé, à Féfé (PSLT) pour l'orga, à Didier la gouje le dinosaure plein d'entrain, à Fabio probablement l'homme le plus drôle du monde, à Cigis l'aoutat au grand cœur, à Vava ma petite abeille du club des abeilles, à Mimi l'enfant roi, à toto el caballo, à la Chauve dit la giraffe, dit Jimmy alias sa tombe bien par ce que je suis chirurgien, à Grand corp pour sa solidité à toute épreuve, à Lulu et le gène Grenier de la gentillesse, à Martin pour sa nage en caniveau, à Netels le cartographe, à PE et ses cheminées, à Pumba le meilleur des videurs, à Mathou la gastropode..... Et à tous les autres.

Aux belles rencontres de l'internet :

Christelle et Clem les belles rémoises, Dame de et son castel, Roro et Nam son les inénarrables chirurgiens. Raph je dois bien l'avouer tu es assez cocasse ! Jean Paul le puma des temps modernes. Guillaume le cardiologue enjoué .

A mes deux gars surs des éclaireurs, Brice, Victor (et Jean Louis).

Des amis de plus de vingt ans ! À notre dinguerie combinée, à notre amitié indéfectible établie par le pacte de la guironde sous le sceau de Fritz. Une pensée pour Mme Viala et Mme Piche. Vous êtes des êtres de lumière, qu'Orianna accompagne vos vies avec Agathe et Elina.

A mes amis du lycée

A Laura mon indéfectible amie, ma confidente.

A Vincent, pour ces deux ans en ta compagnie et nos nombreuses conversations

A la classe de seconde 11 dans son ensemble

A Pauline pour sa folie douce

A Armelle, je te souhaite beaucoup de réussite avec le jagg

A ma famille

A mes parents Agnès et Nicolas, merci de m'avoir laissé construire mon indépendance, faire mes choix et mener ma vie comme je le voulais sans jamais ni à me freiner ni à m'influencer. Merci de m'avoir offert mes incroyables frères et sœurs. Margote tu es un soleil, j'espère que tu t'épanouiras dans la branche que tu as choisie, je me réjouis que tu aies trouvé Baptiste, tu méritais bien ça ! Charly parfois je t'envie presque la voie de la biologie marine que tu as choisie, je pense souvent à ta nouvelle vie faite de voyages et de mer, et à la volonté discrète mais implacable que tu as déployé pour tout cela. Rominou, le petit dernier, ta rigueur, ta droiture, ton humanité, ton bon sens mais aussi ta jovialité auraient fait de toi un excellent médecin, tu as choisi une autre voie, dans l'ingénierie qui te conviendra à merveille.

A Manon, que j'aurais tant voulu connaître.

A mon Papi et à ma Mamie, Guy et Odette, que j'ai aimé passer ces moments en votre compagnie à Nyons sous les oliviers et le tilleul dans le paradis des terriers. Je pense aussi à toute la famille Cadier, de la vallée d'Aspe aux quatre coins du monde.

A Suzanne ma grand-mère chérie qui m'a accompagné sans faillir dans toutes les étapes de ma vie, et a drôlement participé à la réussite de mes études. A Estelle, Nina, Martine, Priscille, Jacqueline et David mes chères tantes, mon cher oncle. A mes superbes cousines Elvire, Jeannou et Isaure si rafraichissantes. A Gauthier mon cousin, quel bonheur que l'on se soit retrouvé, à nos moments inoubliables, en tout cas pour moi ;)

A Mané, Daddy et à toute la famille Lyonnet de m'avoir accueillis. A André et Pierre pour leur hospitalité le mercredi après le rugby avec Eric, Arnault et Cécile. A tata yaya pour sa bienveillance.

A ma belle-famille Loriaud et Chevrier, merci de m'avoir fait une place parmi vous, quel bel accueil de Coco, Dioudi, Max, Loulou, Xavier et Sophie, vous êtes extras !

Et pour finir, à **Amélie**, merci pour ton soutien et tes relectures attentives. Mais surtout merci d'être là avec moi, difficile de trouver les mots pour dire le bonheur de t'avoir rencontré. En route pour l'autre côté de la planète, j'irais à la nage s'il le fallait pour t'y retrouver.

TABLE DES MATIÈRES

I - Introduction :	8
I-1 Phylogénie : Le règne des Fungi	9
I-2 Epidémiologie des infections fongiques	9
I-3 Candidoses	11
I-4 Aspergilloses	13
I-5 Les antifongiques de classe III	14
I-6 Les grandes conférences de consensus.....	16
I-7 Objectifs de l'étude	18
II - METHODE.....	19
II-1 Design et patients.....	19
II-2 Méthode de recueil des informations	19
II-3 Méthode de recueil des critères de jugement	19
II-4 Ethique.....	20
II-5 Critères de jugements.....	21
II-6 Exemple	21
II-7 Analyse statistique	22
III- RESULTATS	23
III-1 Flow Chart (Fig 7).....	23
III-2 Prescriptions à visées anticandidosiques.....	23
III-3 Prescriptions à visée antiaspergillaire	24
III-4 Ensemble des prescriptions	25
IV- DISCUSSION	26
IV-1 Conformité aux conférences de consensus.....	26
IV-2 Clarté et applicabilité clinique des conférences de consensus dans le traitement des candidoses invasives	28
IV-3 Analyse descriptive des prescriptions anti-candidosiques	29
IV-4 Limites	31
IV-5 Conclusion	32
TABLEAUX ET FIGURES	33
RÉFÉRENCES	47
SERMENT D'HIPPOCRATE	55

ABREVIATIONS ET ACCRONYMES :

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ATS : American Thoracic Society

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté

ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

IC 95: Intervalle de Confiance à 95%

IDSA : Infectious Disease Society of America

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RESSIF : Réseau de surveillance des infections fongiques

SIDA : Syndrome d'Immuno Déficience Acquise

SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation

SRLF : Société de Réanimation de Langue Française

SPILF : Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française

I - Introduction :

Préambule : Nous allons traiter dans cette première partie de l'entité que regroupe l'appellation champignon, de sa place en pathologie humaine et de la recrudescence des infections fongiques en particulier en réanimation, avec un focus sur le genre *Candida*. Nous parlerons également de l'arsenal thérapeutique à notre disposition contre les infections fongiques et des grandes conférences de consensus nationales et internationales qui en guident l'usage, particulièrement contre les candidoses invasives.

I-1 Phylogénie : Le règne des Fungi

Pour tenter d'appréhender un peu mieux le problème des infections fongiques en réanimation il est nécessaire de commencer par comprendre ce que signifie le terme commun de « champignon ». Dans la classification actuelle du vivant il regroupe le règne des Fungi, une des branches du clade des eucaryotes (1). Si l'on se penche sur l'arbre phylogénique du vivant on remarque alors la proximité phylogénique entre le règne des fungi et celui des animaux (**fig1**) et son éloignement important avec le clade des bactéries. Ce règne ubiquitaire possède un métabolisme hétérotrophe et une structure cellulaire comportant une membrane en plus de la paroi contenant le cytoplasme et les organites (2). Environ 300 000 espèces de fungi sont répertoriées mais leur nombre réel est estimé à plusieurs millions (3) se déclinant en autant de groupes et sous-groupes d'une très grande diversité (4). Dont seule une centaine d'espèces possède un pouvoir pathogène pour l'homme, allant de la simple atteinte cutanée chez un patient par ailleurs indemne de toute affection, à une dissémination généralisée le plus souvent chez un patient immunodéprimé (5).

I-2 Epidémiologie des infections fongiques

Nous traiterons ici des infections fongiques ayant classiquement un retentissement systémique avec déclenchement d'un sepsis (6), formes dites « invasives », en excluant les atteintes strictement cutanéomuqueuses.

L'incidence des infections fongiques invasives présente une croissance exponentielle, comme nous le montre l'étude de Martin *et al.* (7) incluant 750 millions patients hospitalisés

aux USA entre 1979 et 2001, qui observe une incidence annuelle des infections fongiques responsables de sepsis multipliée par 4 entre le début et la fin de l'étude (et multipliée par 2 sur la seule période de 1997 et 2001) (**fig2**). Ceci est vérifié en France métropolitaine sur des données plus récentes avec une augmentation de de 1,5% par an de l'incidence des infections fongiques invasives mais également de leur mortalité associée (augmentation de 2,9% par an) sur la période de 2001-2010, comme nous l'illustre l'étude de Bitard *et al.* (8) publiée en 2014. Les 5 principales infections fongiques invasives y était : les Mucormycoses, les Pneumocystoses, les Cryptococcoses, les Aspergillooses et les Candidoses avec une augmentation marquée de l'incidence de ses deux dernières (**fig3**) qui étaient aussi les infections fongiques plus fortement associées aux soins (9). Le genre *Candida* était par ailleurs le plus représenté, les candidémies comptant 43% des 35 876 cas d'infection fongique recensés. Le net recul des pneumocystoses depuis le début des années 2000 étant lié au relatif contrôle de l'épidémie de SIDA (10).

Plus récemment encore la prédominance du genre *Candida* dans les infections fongiques en France est fournie par le dernier rapport d'activité du réseau RESSIF (regroupant 25 laboratoires de mycologie sur le territoire) avec entre 2012 et 2014 sur les 3990 infections fongiques répertoriées 48,7% de candidémies (11).

Quelques études épidémiologiques menées en réanimation, bien que de moindre envergure et plus hétérogènes, s'intéressent aux fongiques dans leur globalité. La prédominance du genre *Candida* y est encore plus importante que celle constatée dans la population générale (12–15). Une illustration de l'importance des infections à *Candida spp* en réanimation (et de sa prédominance comparées aux autres fongiques) est apportée par l'étude EPIC II de Vincent *et al.* (16) datant de 2009. Dans celle-ci, sur 7081 patients en sepsis, 18% des prélèvements microbiologiques positifs l'était à *Candida spp*, contre 1,8% pour *Aspergillus* et moins de 1% pour les autres fongiques. Cette ampleur est probablement à nuancer car tous les prélèvements (cutanés, digestifs, respiratoires, urinaires etc...) étaient pris en compte, un grand nombre des prélèvements positifs relevant alors de la colonisation et non de l'infection à proprement parler. Une étude ancillaire réalisée par Kett *et al.* en 2011 (17) ne retrouvait d'ailleurs dans cette population que 99 patients avec au moins une hémoculture positive à *Candida spp* soit 1,4% des patients considérés comme infectés.

Enfin la nette progression des infections à *Candida spp* dans les établissements de santé est soulignée par l'étude de Magill *et al.* (18) qui montrait que dans les infections liées aux soins en 2014 le genre *Candida* était le micro-organisme le plus fréquemment retrouvé dans les hémocultures, devant les différentes espèces bactériennes traditionnellement plus représentées et ce avec une mortalité attribuable plus élevés. Faisant des candidoses invasives un problème majeur de santé publique.

I-3 Candidoses

Le genre *Candida* regroupe des levures appartenant au phylum des *Ascomycota* non pigmentées, non capsulées, se reproduisant par bourgeonnement multilatéral et productrices ou non de pseudomycélium.

Chez le sujet sain, *C. albicans* et *C. glabrata* sont présents dans les flores commensales microbiennes (oropharyngée, intestinale, vaginale, cutanée). Une 30^{aine} d'autres espèces saprophytes du milieu extérieur peuvent également être retrouvées à l'état commensal au niveau de la peau et des muqueuses (19). Dans certaines circonstances (déficit du système immunitaire et/ou perte de l'intégrité des barrières cutanéomuqueuses), la rupture de l'équilibre entre l'hôte et le *Candida spp* conduit à des infections sévères. En effet, la majorité des candidoses invasives se développe à partir de souches endogènes dont le patient est porteur. La transition de l'état commensal à l'état d'infection se déroule en 4 étapes principales : adhésion et colonisation, invasion tissulaire, dissémination hématogène, extravasation et pérennisation tissulaire (19). Ainsi, la candidose systémique procède généralement d'une dissémination des *Candida spp* à point de départ digestif mais peut être liée à une infection locale (cathéter, péritoine). Par ailleurs, la phase de multiplication du *Candida spp* s'accompagne également de la formation de biofilm (en particulier pour *Candida albicans*), sur le matériel étranger ou sur les muqueuses, rendant la levure moins accessible aux antifongiques (20,21).

Si *C. albicans* reste l'espèce majoritairement isolée, sa prévalence diminue au profit des *Candida non-albicans*, notamment *C. glabrata* et *C. parapsilosis* pour les plus fréquentes, mais aussi *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. kefyr* et d'autres espèces rares et émergentes. Les espèces *non-albicans* sont aujourd'hui responsables de la moitié, ou plus, des cas de candidoses invasives dans de nombreuses enquêtes, certaines posant le problème d'une

sensibilité diminuée ou d'une résistance intrinsèque aux azolés et/ou aux échinocandines **(Fig 5)**.

L'écologie varie en fonction de la zone géographique mais également des particularités de chaque service (hématologie, chirurgie, néo natalité...) (22).

Au vue de la commensalité chez l'humain certaines définitions quant à la pathogénie du genre *Candida* ont émergé (23,24) :

- La colonisation est définie par la présence de *Candida spp* dans au moins deux sites, habituellement non stériles, prélevé de manière concomitante sans retentissement clinique associé.
- La candidose invasive est définie par la présence de *Candida spp* dans un site habituellement stérile. L'entité la plus classique est la candidémie.
- La candidose disséminée correspond à la présence de *Candida spp* dans au moins deux organes non adjacents traduisant une dissémination hématogène de celle-ci.

Le taux de mortalité des candidoses invasives reste très élevé, variant entre 40 et 60% en fonction des études (12,25). Bien qu'il existe certainement une susceptibilité génétique (26,27) plusieurs facteurs de risques acquis de candidose invasive sont identifiés par de très nombreuses études notamment françaises (25,28) et dont les principaux sont résumés dans la figure 6 **(fig 6)**.

Le Gold Standard du diagnostic de candidose invasive reste la culture (sang, sites profonds habituellement stériles) qui permet d'affirmer le diagnostic, d'identifier et d'isoler l'espèce responsable pour déterminer sa sensibilité *in vitro* aux antifongiques. Toutefois, le diagnostic reste tardif (29,30) et manque de sensibilité(31).

La forte létalité associée à la difficulté diagnostique des candidoses invasives pose la question du déclenchement d'un traitement antifongique non documenté chez les patients à risque, et a abouti à différents concepts (32). Le traitement empirique : une candidose invasive est suspectée mais non prouvée, en réanimation classiquement chez un patient avec des facteurs de risques et une fièvre persistante sous antibiotique large spectre. Le

traitement préemptif : chez un patient considéré comme à haut risque de développer une candidose invasive, un traitement antifongique est initié afin d'en empêcher la genèse. Le terme de traitement prophylactique étant lui réservé à un traitement systématique donné à une population spécifique et homogène de patients identifiés comme à haut risque de candidose invasive (le plus souvent dans le cadre de l'hématologie)

En effet, par analogie avec le traitement antibiotique dans les infections bactériennes (33) plusieurs études suggèrent une réduction significative de la mortalité des candidoses invasives associée à la précocité d'un traitement antifongique approprié (34,35). Mais à ce jour, la pertinence d'un traitement empirique dans une population générale de patients en réanimation n'est pas encore établie (36), quant au traitement préemptif son efficacité ne semble démontrée que pour une population ciblée de patients hospitalisés en réanimation digestive avec lâchage d'anastomoses récurrent (37). Ces stratégies de traitements non documentés exposent en revanche au risque de sur-traitement dont l'impact économique et écologique n'est pas neutre, sur-traitement potentiellement favorisés par le faible profil de toxicité des dernières molécules antifongiques (38–40)

I-4 Aspergilloses

Le genre *Aspergillus*, bien que moins fréquent et infectant traditionnellement les patients très immunodéprimés, semble lui aussi progresser en réanimation ne touchant plus seulement les patients profondément neutropéniques (41,42). Le genre *Aspergillus* fait partie dans le langage courant des « moisissures », nom générique pour désigner la classe des Eurotiomycetes et dont le chef de file en pathologie humaine est *Aspergillus Fumigatus*, bien qu'environ 200 espèces d' *Aspergillus* soient désormais recensées avec une subdivision en sous-genres (43). L'infection du patient se fait classiquement par inhalation d'une spore et par le développement de celle-ci à la faveur de facteurs locaux et/ou généraux ayant aboutis à une dysfonction de l'immunité, innée puis éventuellement adaptative(44). On dénombre là aussi plusieurs entités nosologiques (45), celle nous intéressant en réanimation étant l'aspergillose invasive notamment broncho-pulmonaire, pouvant être parfois disséminée.

Le diagnostic de certitude (culture d'un site normalement stérile ou examen histopathologique) étant difficile, un consensus a émergé pour classer le diagnostic d'aspergillose invasive en 3 catégories : prouvée (diagnostic de certitude histologique), probable (arguments cliniques, biologiques et radiologique) et suspectée (la pathologie est présumée mais avec un manque de preuves pour étayer le diagnostic) (46).

I-5 Les antifongiques de classe III

La dénomination antifongique de classe III est une appellation générique regroupant les antifongiques à large spectre et « onéreux » incluant l'amphotéricine B liposomale, les échinocandines et le voriconazole (nous ne traiterons pas du posaconazole utilisé principalement de manière prophylactique en hématologie). Au CHU de Bordeaux cette appellation implique une prescription soumise à déclaration, sous la responsabilité d'un référent en infectiologie avec justification du clinicien. Avec pour double objectif d'en documenter l'usage et de limiter les prescriptions « abusives ». Plusieurs études documentant une augmentations des CMI chez les différentes espèces de *Candida* corrélée à l'augmentation d'utilisations de ces antifongiques de classe III (47,48).

a) L'amphotéricine B

L'amphotéricine B deoxycholate, antifongique historique disponible depuis les années 50 appartient à la famille des polyènes. La différence de composition membranaire entre fungi (utilisant l'ergostérol) et animaux (utilisant eux le cholestérol) y est mise à profit : l'amphotéricine B se liant à l'ergostérol membranaire avec plus d'affinité que pour le cholestérol, endommage la membrane du microorganisme et entraîne ainsi une lyse cellulaire par fuite potassique. Ce qui explique le pouvoir fongicide de cette molécule (49) et son large spectre antifongique.

Une des principales limites de l'amphotéricine B est sa toxicité notamment rénale (50) qui a poussé l'industrie à développer une forme liposomale atténuant sa toxicité sans pour autant améliorer clairement son efficacité clinique (51). Bien que in-vitro l'activité anti-biofilm de l'amphotéricine B soit majorée sous sa forme liposomale (52)

Certaines voix dissonantes remettent en question l'intérêt réel de cette formulation liposomale (53), un protocole rigoureux d'administration de l'amphotéricine B deoxycholate

d'hydratation et de compensation ionique permettant de réduire fortement cette toxicité (54). Alors que la différence de coût entre les deux molécules est majeure : au CHU de Bordeaux en 2015 le coût journalier d'un traitement par amphotéricine B deoxycholate était de 7 euros contre 760,50 euros pour la forme liposomale.

b) Le Voriconazole

Le voriconazole fait partie de la famille des azolés dont les propriétés antifongiques ont été exploitées dans les années 50. Là aussi, cette classe tire profit de la spécificité de l'utilisation de l'ergostérol comme composant membranaire en perturbant sa synthèse. Cela lui confère un pouvoir fongistatique (55).

Le Voriconazole appartient plus précisément à la famille des triazolés, dit de 2^{ème} génération avec un spectre plus large sur les levures et une efficacité élargie aux filamenteux comparé au Fluconazole (triazolé de 1^{ère} génération) (56).

Le Voriconazole, de par son effet sur le cytochrome P-450 humain commun à tous les azolés (57), interagit avec de nombreux médicaments, ce qui peut fortement gêner son utilisation. Il possède également une grande variabilité interindividuelle en terme de métabolisme pouvant nécessiter son dosage plasmatique afin de s'assurer de son efficacité (58). Il est le seul antifongique de notre étude pouvant bénéficier d'une prise per os, ce avec une excellente biodisponibilité (59). Au CHU de Bordeaux en 2015, le coût journalier d'un traitement per os est de 70,50 ou 75,60 euros (selon la galénique) contre 266,70 euros par voie intraveineuse.

c) Les échinocandines

Les échinocandines sont les molécules les plus récentes de l'arsenal antifongique. Trois molécules, Anidulafungine, Caspofungine et Mycafungine sont sur le marché, et seules les deux dernières sont disponibles au CHU de Bordeaux. Elles affectent la synthèse de la paroi du fungi et possèdent une activité fongicide sur le genre *Candida*, fongistatique sur *Aspergillus* (60) ainsi qu'une activité anti-biofilm (52,61). Elles sont créditées de peu d'effets secondaires (62). Pour ces différentes raisons les échinocandines se sont rapidement imposées comme molécules de choix dans les conférences de consensus les plus récentes.

A noter en terme pharmacocinétique une moins bonne pénétration dans les urines, les yeux et le système nerveux central que les azolés et l'amphotéricine B (63).

I-6 Les grandes conférences de consensus

L'augmentation de l'incidence des infections fongiques notamment dues au genre *Candida*, la problématique de leur documentation et la diversité des molécules antifongiques disponibles a fait émerger plusieurs conférences de consensus guidant leur traitement. Elles sont de construction hétérogènes et possèdent chacune leurs particularités, que nous allons maintenant résumer.

a) IDSA 2016 (64) et (45)

Sous cette appellation sont regroupées deux conférences de consensus américaines, toutes deux publiées en 2016 : l'une traitant des candidoses (mise à jour de celle de 2009), l'autre de l'aspergillose (mise à jour de celle de 2008) utilisant chacune la méthodologie GRADE (65) afin de hiérarchiser l'importance des recommandations émises et du niveau de preuve scientifique les supportant.

La partie concernant les *Candida spp* est une revue assez large des différentes situations cliniques rencontrées en pratique clinique et des outils diagnostiques alternatifs à la culture du germe. Que ce soit dans le traitement documenté ou dans le traitement empirique les experts ne ferment la porte à aucun traitement entre les échinocandines, les triazolés (fluconazole et voriconazole) et l'Amphotéricine B liposomale. Conscients qu'aucun essai clinique n'a clairement démontré la supériorité d'un de ces antifongiques sur un autre dans cette indication. Néanmoins de manière globale une nette préférence est affichée en faveur des échinocandines en première intention (hors infection du SNC) particulièrement chez les patients critiques de réanimation.

b) ESCMID 2012 (66)

Dans cette conférence de consensus européenne, c'est également la méthodologie de cotation GRADE qui a été retenue pour les différentes recommandations. Elle ne traite que

des candidoses invasives et dans le traitement initial de celles-ci les échinocandines y sont clairement privilégiées et fortement recommandées. Tandis que l'usage de l'amphotéricine B liposomale et du Voriconazole n'est supporté dans cette indication que de manière modérée et celui du Fluconazole de manière marginale

Concernant le traitement empirique des candidoses invasives les auteurs estiment que, si un traitement précoce est probablement associé à une meilleure survie (34), aucune recommandation ne peut être donnée sur un antifongique à utiliser préférentiellement. Les auteurs supportent alors de manière modérée un traitement antifongique chez le patient de réanimation avec une fièvre persistante sous antibiothérapie large spectre.

c) ATS 2010 (67)

Cette conférence de consensus propose une approche différente des deux précédentes en traitant des infections fongiques, de la manière la plus exhaustive possible, en pathologie respiratoire et chez les patients de réanimation. Ce par la rédaction de recommandations classées par genre de fungi, cotées là aussi par la méthodologie GRADE.

En ce qui concerne les candidoses invasives cette conférence de consensus ne traite que de la candidémie et donc d'un traitement documenté mettant les différents antifongiques sur un pied d'égalité en prenant en compte des profils de résistances de chaque espèce. A la différence des deux précédentes, cette conférence de consensus laisse une place à l'amphotéricine B déoxycholate, tout en discutant de sa toxicité potentielle.

Les auteurs n'abordent donc pas le traitement empirique dans leur recommandation.

d) SFAR/SRLF et SPILF 2004 (68)

Cette conférence de consensus, bel exemple de coopération entre différentes sociétés, date désormais d'il y a 12 ans et représente les dernières recommandations françaises existantes sur le sujet. Pour les candidoses invasives cette conférence de consensus est la seule proposant un algorithme décisionnel de traitement, relativement simple, prenant en compte différents paramètres du patient (fonction rénale, autres traitements néphrotoxiques,

exposition préalable aux azolés, neutropénie...) et le type d'espèce de *Candida* retrouvé, associés à une prise en compte économique. Trouvant ainsi une place précise pour chaque antifongique en fonction de ses caractéristiques et de son coût. Elle autorise également un traitement empirique, chez le patient colonisé sur plusieurs sites présentant un état septique jugé préoccupant.

I-7 Objectifs de l'étude

L'augmentation de l'incidence des candidoses invasives, leur gravité, la difficulté diagnostique favorisant le traitement empirique et les profils de résistances hétérogènes entre les différentes espèces de *Candida* sont autant de facteurs qui conduisent à une augmentation franche de l'utilisation des antifongiques à larges spectres en réanimation (28), avec un impact économique (69) et écologique (39) non négligeable.

L'objectif principal de cette étude était de décrire la validité des prescriptions d'antifongiques de classe III à visée anti-candidosique selon les grandes conférences de consensus vues précédemment.

Ces conférences de consensus, très hétérogènes entre elles, ne traitent parfois que d'une partie du spectre des candidoses invasives et peuvent, par manque de précision, être sujettes à interprétation, n'apportant pas toujours l'aide escomptée au clinicien.

L'objectif secondaire était de comparer ces conférences entre elles, en termes de clarté et d'applicabilité à la pratique clinique en réanimation, pour le traitement des candidoses invasives.

Cette étude permettait également d'avoir une analyse descriptive des patients recevant des antifongiques de type III dans notre réanimation médicale.

II - METHODE

II-1 Design et patients

Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle mono centrique.

Étaient inclus tous les patients chez qui une prescription d'antifongique de niveau III (Echinocandines, amphotéricine B liposomale et Voriconazole) était initiée dans l'enceinte de la réanimation médicale de l'hôpital Pellegrin à Bordeaux entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2015. Un patient pouvait avoir plusieurs prescriptions d'antifongiques successivement ou de manière concomitante, dans ce cas-là chaque nouvelle prescription était considérée individuellement.

II-2 Méthode de recueil des informations :

Les patients ayant reçu un tel antifongique au cours de l'année 2015 étaient identifiés par la pharmacie centrale de l'hôpital Pellegrin (médicaments soumis à déclaration obligatoire pour la prescription). Toutes les données des patients étaient extraites du dossier papier de réanimation et du logiciel de suivi du patient.

Tous les antécédents, l'histoire de la maladie, les traitements en cours et déjà effectués, les paramètres cliniques, biologiques, radiologiques et microbiologiques connus au moment de la prescription étaient recueillis pour établir une histoire clinique ayant abouti à cette prescription.

II-3 Méthode de recueil des critères de jugement

Chaque cas clinique ayant abouti à une prescription d'un de ces antifongiques était présentée à un comité expert composé d'un réanimateur médical, d'un biologiste mycologue hospitalier, d'un infectiologue hospitalier et d'un pharmacien hospitalier spécialiste des molécules antifongiques. Le comité d'expert devait alors statuer via la méthode DELPHI (70) si la prescription était : en accord, ou non en accord, avec chacune des 4 conférences de consensus choisies (IDSA 2016, ESCMID 2012, ATS 2010 et SFAR/SRLF 2004) ou, troisième possibilité, si elle n'était pas applicable.

La méthode DELPHI, largement utilisée et reconnue dans le domaine de la santé (71) permet, sur un sujet donné, d'obtenir un consensus parmi un panel d'expert via un questionnaire à réponses fermées (70) avec la possibilité dans un premier temps de pouvoir exprimer son opinion anonymement, mais également sans être influencé par les autres experts (72). Puis dans un second temps, toujours anonymement, de pouvoir comparer ses réponses avec l'opinion générale via un feedback des résultats initiaux, et éventuellement reconsidérer sa position. Enfin si un consensus n'a pas été trouvé à l'issue de cette deuxième étape les experts peuvent exprimer leurs points de vue pour finalement aboutir à un accord général.

Dans notre étude au premier tour chaque expert statuait individuellement via un questionnaire (**annexe 1**) si la prescription d'antifongique présentée était pour chacune des 4 conférences de consensus: soit en accord, soit non en accord, soit si la conférence de consensus n'était pas applicable au cas exposé. Pour les recommandations où les réponses étaient les mêmes pour tous les experts le processus s'arrêtait ici avec un consensus obtenu dès le premier tour.

Pour les recommandations où il existait une divergence on passait au deuxième tour : les experts, toujours individuellement, pouvaient modifier leur choix de réponse sur le questionnaire à la lumière des résultats exprimés au premier tour (nombre d'expert ayant répondu en accord, non en accord et non applicable) mais toujours de manière anonyme. Si la (ou les) divergence(s) initiale(s) persistait à l'issue du deuxième tour, on passait au troisième tour. Les experts, recommandations à l'appui, y discutaient alors de leurs choix, afin d'obtenir un consensus pour la ou les recommandations pour lesquelles celui-ci n'avait pas encore été trouvé.

II-4 Ethique

Aucune demande de consentement n'a été réalisée du fait du caractère rétrospectif de l'étude. Une déclaration d'utilisation des données de patients à des fins scientifiques et d'évaluation des pratiques a été déposée à la CNIL. Le livret d'accueil remis aux familles informait que les données de leur proche pouvaient être utilisées à des fins de recherche.

II-5 Critères de jugements

Le critère de jugement principal était le taux d'accord du comité concernant les traitements antifongiques de classe III à visée anticandidosique pour chaque recommandation, quand celle-ci était jugée applicable.

Le critère de jugement secondaire était le taux de consensus atteint dès le premier tour quand la recommandation était applicable (que la prescription soit jugée en accord ou en désaccord avec la recommandation). Traduisant ainsi l'ampleur des situations cliniques où la conférence de consensus est utilisable et non soumise à interprétation.

II-6 Exemple

Après présentation d'un cas, les experts émettent un avis discordant concernant la conférence de consensus de l'IDSA, en effet au premier tour à l'analyse des questionnaires, deux experts jugent que la prescription de l'antifongique n'est pas en accord avec ces recommandations, les deux autres pensent au contraire qu'elle est en accord. Les résultats, 2 « en accord »/2 « non en accord », leurs sont exposés et le questionnaire restitué pour le deuxième tour. A la fin de celui-ci, l'analyse des questionnaires montre qu'un des experts jugeant initialement la prescription « en accord » a changé son point de vue et la considère désormais « non en accord », quand les trois autres n'ont pas changé d'opinion. Il persiste donc une discordance à la fin du deuxième tour. On passe alors au troisième tour, les experts discutent du cas et de son interprétation vis à vis de l'IDSA, finalement le dernier expert après échange de ses arguments et de ceux des trois autres, se range à l'avis général. Cette prescription sera donc classée pour l'IDSA:

- Applicable à la conférence de consensus,
- Non en accord avec la conférence de consensus,
- Non applicable dès le premier tour.

II-7 Analyse statistique

Les variables quantitatives étaient présentées sous forme de moyenne avec leur écart type.

Les variables qualitatives étaient présentées sous forme d'effectif et de pourcentage.

Les taux de consensus atteints dès le premier tour, quand les conférences de consensus étaient applicables, ont été comparés deux à deux à l'aide de tests de Chi deux de Mc Nemar puisqu'il s'agissait d'échantillons appariés, chaque « cas » étant soumis aux 4 recommandations. Les conditions d'application du test (nombre de paires discordantes supérieur ou égal à 10) étaient respectées pour chaque test. Pour comparer globalement les 4 taux de consensus atteints dès le premier tour, un test Q de Cochran a été réalisé.

Pour l'ensemble des tests statistiques le seuil de significativité a été fixé à 5%.

Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel SAS 9.4

III- RESULTATS

III-1 Flow Chart (Fig 7)

55 prescriptions ont été identifiées chez 47 patients. Toutes ont été analysées par le comité d'expert. 42 (76%) d'entre elles visaient une candidose invasive.

III-2 Prescriptions à visées anticandidosiques

a) Analyse descriptive :

Les données des patients au moment de la prescription sont regroupées dans le (**tableau 1**).

La proportion d'utilisation de chaque antifongique dans le traitement à visée anticandidosiques est rapportée dans la (**fig 8**), les échinocandines représentaient 93% de ces prescriptions.

10 prescriptions (24%) sur les 42 étaient conformes à leur AMM.

Sur les 42 prescriptions à visée anticandidosiques, 3 (7%) étaient prophylactiques (démarrées chez des patients neutropéniques en hématologie avant leur entrée en réanimation), 29 prescriptions (69%) étaient curatives empiriques et 10 (24%) étaient curatives documentées à leur démarrage.

Sur les 29 prescriptions empiriques, 6 (17%) seront secondairement documentées. Soit un total de 16 prescriptions (38%) avec une documentation disponible, la répartition des espèces y est exposée dans la (**fig 9**).

Dans 9 cas (21%) la documentation était une hémoculture, dans 6 cas (14%) un prélèvement péritonéal et dans 1 cas (2%) un prélèvement médiastinal. Les 9 patients, chez qui une hémoculture positive avait été retrouvée, présentaient une voie veineuse centrale. Chez quatre d'entre eux, la trace de l'ablation de celle-ci était retrouvée.

Dans 8 cas la prescription initiale d'antifongique de classe III était suivie d'une désescalade pour le Fluconazole, 6 fois pour une documentation de candidose invasive à *C. albicans* et 2 fois pour une colonisation à *C. albicans* le traitement par Fluconazole restant empirique.

33 prescriptions (79%) étaient démarrées en réanimation, les 9 autres (21%) avaient été initiées avant le transfert en réanimation et poursuivies à l'arrivée du patient.

Au moins une hémoculture était réalisée dans les 42 cas (100%) avec 29 cas (69%) où au moins une hémoculture était envoyée pour analyse en myco-parasitologie.

Dans 23 cas (55%), les patients ayant reçu une prescription d'un de ces antifongiques décédaient en réanimation.

3 patients étaient destinataires de deux antifongiques de classe III aux cours de leur séjour, ce qui faisait 39 patients ayant reçu ces 42 prescriptions.

b) Comité d'expert

L'avis du comité d'expert exprimé par la méthode Delphi vis à vis des différentes conférences de consensus sur les 42 prescriptions d'antifongiques à visée anti candidosique est exprimé dans **le tableau 2**.

L'applicabilité dès le premier tour était significativement différente entre les 4 recommandations ($p < 0,0001$). En les comparant deux à deux, le taux de cas applicables dès le premier tour pour l'IDSA était de 81% IC 95 : [69%-93%] contre 62% IC 95 : [47%-77%] pour la SFAR/SRLF $p = 0,02$. Ce taux était de 59% pour l'ESCMID IC 95 [45%-74%] contre 17% pour l'ATS [5%-28%] avec un $p < 0,001$. Il n'existait pas de différence significative entre celui de l'ESCMID et celui de la SFAR/SRLF ($p = 0,80$).

Aucune prescription anticandidosique n'était jugée non applicable par l'ensemble des conférences de consensus.

III-3 Prescriptions à visée anti-aspergillaire

L'avis du comité d'expert exprimé par la méthode Delphi vis à vis des différentes conférences de consensus pour les traitements à visée anti-aspergillaire est exprimé dans le **tableau 3**.

III-4 Ensemble des prescriptions

Une seule prescription (2%) était jugée non applicable à toutes les recommandations, elle concernait un traitement à visée antiaspergillaire.

Une seule prescription n'aboutissait pas à un consensus final à la fin du troisième tour de la méthode DELPHI et ce pour deux recommandations : l'ATS 2010 et la SFAR/SRFL 2004 qui étaient alors jugées non applicables, cette prescription concernait également un traitement à visée antiaspergillaire.

IV- DISCUSSION

IV-1 Conformité aux conférences de consensus

Concernant le traitement contre les candidoses invasives les prescriptions des antifongiques de classe III dans notre réanimation étaient plutôt en accord avec les trois conférences de consensus les plus récentes, quand elles étaient applicables, avec un taux de conformité supérieur à 85% pour l'IDSA 2016 et l'ESCMID 2012 et de 100% pour l'ATS 2010. Ce taux de conformité était de seulement 23% avec les recommandations SFAR/SRLF 2004. Il existe plusieurs explications à ces résultats. Tout d'abord, la conférence de consensus SFAR/SRLF est la seule à proposer un algorithme de traitement, imposant une molécule pour une situation clinique donnée : en fonction de l'état immunitaire, de la fonction rénale, des autres médicaments néphrotoxiques et de l'espèce de *Candida* quand celle-ci est connue.

Les Echinocandines étaient de loin les plus prescrites dans notre études (93% des prescriptions) or se sont-elles qui sont privilégiées par l'IDSA 2016 et plus fortement encore par l'ESCMID 2012 dans le traitement des candidoses invasives, que le traitement soit empirique ou documenté (quelle que soit l'espèce de *Candida* et son profil de résistance). Pour la SFAR/SRLF les échinocandines sont réservées à certains cas bien précis (particulièrement chez le neutropéniques, correspondant à 24% des effectifs dans notre étude) expliquant ainsi le faible taux d'adéquation des prescriptions d'antifongiques de classe III avec cette conférence de consensus dans notre étude.

La préférence accordée aux échinocandines par l'IDSA est justifiée par son faible profil de toxicité globale, son large spectre, sa fongicidie, son action anti-biofilm in vitro et par une méta-analyse suggérant un avantage en terme de survie à l'utilisation de celles-ci chez les patients non neutropéniques (73). Cette méta-analyse et ses conclusions ont été nettement critiquées par la suite (74,75). De plus, plusieurs auteurs de la méta-analyse ont participé à l'élaboration de la conférence de consensus, pouvant faire remettre en question l'objectivité de ces derniers. En définitive, un doute persiste sur la réelle supériorité clinique des échinocandines sur les autres molécules dans ces indications, en l'état des connaissances actuelles.

Pour les auteurs de l'ESCMID, la marginalisation du Fluconazole au profit des Echinocandines avec un niveau de preuve scientifique jugé maximal, est légitimée par l'étude de Reboli *et al.*

(76). Essai randomisé de non infériorité comparant en aveugle l'Anidulafungine au Fluconazole chez des patients non neutropéniques avec une candidose invasive documentée (à l'exception de *C. krusei*). Cette étude ne concluait qu'à la non infériorité de l'Anidulafungine, mais retrouvait une meilleure réponse clinique et microbiologique sans différence sur le taux de mortalité à 60 jours. Les auteurs de l'ESCMID s'appuyaient également sur une analyse post hoc de la population de l'étude de Reboli *et al.* chez les patients les plus sévères (77) retrouvant des résultats similaires (pas de différence statistiquement significative sur la mortalité à 28 jours). Cette justification, sur un essai de non infériorité sans résultat franc sur la mortalité, a suscité lors de la publication de ces recommandations certaines réserves (78) quant à la disgrâce du Fluconazole, sans pour autant renier les avantages théoriques des échinocandines.

L'ATS quant à elle ne jugeait pas suffisantes les preuves scientifiques pour privilégier dans ses recommandations une molécule de manière générale.

Il n'existait pas à notre connaissance d'étude s'intéressant au respect des différentes conférences de consensus dans leur globalité dans le traitement antifongique à visée anticandidosique en réanimation. L'étude observationnelle multicentrique AmarCAND 2 de Leroy *et al.* (79) publiée au début de l'année 2016 portait sur le management des candidoses invasives en réanimation entre 2012 et 2013 en France. Elle observait la compliance aux guidelines de l'ESCMID 2012 et de l'IDSA 2009 sur 3 points simples prédéfinis pour chacune des deux (retrait du cathéter central lors d'une candidémie, utilisation préférentielle des Echinocandines chez les patients instables pour l'IDSA, chez tous les patients pour l'ESCMID et désescalade pour le Fluconazole quand les souches étaient susceptibles). Dans notre étude, la présentation du cas à un comité d'expert et l'utilisation de la méthode DELPHI permettait de juger les prescriptions sur la globalité de chaque conférence de consensus.

De manière intéressante, l'intérêt de la compliance aux conférences de consensus est illustré par Arendrup *et al.* (80) qui retrouvaient dans une étude prospective que 15% des 305 prescriptions anticandidosiques recensées étaient sous-optimales alors qu'un suivi des recommandations aurait diminué ce pourcentage de plus de moitié.

Il est à noter que, lors de toutes les prescriptions de notre étude, les recommandations de l'IDSA 2016 n'étaient pas encore publiées, les dernières datant de 2009 ne privilégiaient pas de la même manière les échinocandines (81).

IV-2 Clarté et applicabilité clinique des conférences de consensus dans le traitement des candidoses invasives

C'est l'IDSA qui répondait au plus grand nombre de situations cliniques de manière consensuelle immédiate pour les 4 experts : avec un taux d'applicabilité dès le premier tour de la méthode DELPHI de 81%. D'après le comité d'experts, sur les 42 cas étudiés cette conférence de consensus proposait une attitude thérapeutique dans 36 cas (86%) dont 34 où le comité était immédiatement d'accord sur l'interprétation de la recommandation. En effet l'IDSA était celle dont la taille des recommandations était la plus importante, contenant 39 pages de texte hors références et couvrant un grand nombre de situations cliniques différentes. Il y existe un chapitre traitant de manière claire et précise des conditions et des modalités du traitement empirique des candidoses invasives, traitement empirique qui correspondait à 69% des prescriptions dans notre étude.

La SFAR/SRLF avait un taux d'applicabilité au 1^{er} tour de 62%. Sur les 34 cas jugés applicables par les experts, un quart pouvait initialement être sujet à interprétation, n'obtenant pas de consensus immédiat malgré un algorithme de traitement proposé semblant simple et précis de prime abord. En effet, certaines précisions d'application de l'algorithme sont présentes dans le texte sur des pages différentes.

L'ESCMID avait un taux d'applicabilité au 1^{er} tour de 59%. Dans le texte de cette conférence de consensus les auteurs décident initialement de ne pas donner de recommandation sur le traitement empirique des candidoses invasives pour finalement proposer à titre indicatif, dans un tableau, une stratégie thérapeutique empirique chez les patients de réanimations. Laisant potentiellement plusieurs grilles de lectures possibles au clinicien.

Avec 17% l'ATS possédait le taux d'applicabilité au 1^{er} tour le plus faible, ses recommandations n'étaient au final jugées applicables par le comité d'expert que dans 21% des cas. Ces résultats étaient facilement expliqués par la constitution particulière de cette conférence de consensus qui dans sa section « Candidoses invasives » ne traite que des

infections déjà documentées, ce qui ne correspondait qu'à 24% des cas ayant engendré une prescription dans notre étude. Cette non applicabilité était bien reconnue par le comité d'expert qui trouvait un consensus dès le premier tour dans 93% des cas.

Au final L'IDSA, L'ESCMID, la SFAR/SRLF et l'ATS étaient au moins complémentaires entre elles, tous les cas clinique ayant mené à une prescription d'antifongique étaient jugés applicables à au moins une de ces conférences de consensus.

Il est important de noter que notre questionnaire ne s'intéressait qu'à la forme de ces conférences de consensus, via la clarté des recommandations et l'étendue des situations cliniques traitées, mais ne jugeait en aucun cas le choix des recommandations thérapeutiques proposées par les auteurs ni le rationnel scientifique qui les étaye.

IV-3 Analyse descriptive des prescriptions anti-candidosiques

Trois pourcent des patients qui étaient admis en réanimation sur l'année 2015 recevaient des antifongiques de classe III à visée anti candidosique ; l'équipe de Massanet *et al.*(82) retrouvait cette même proportion de 3% dans une population de 7 réanimations polyvalentes française sur l'année 2010. Pareillement, Azoulay *et al.* (83), dans une étude transversale sur un jour, menée dans 189 réanimations principalement françaises, retrouvaient ce même chiffre de 3% de patients recevant un antifongique de classe III à visée anti candidosique.

Dans notre étude, 69% des traitements étaient initiés de manière empirique, soit la même proportion que dans l'étude AmarCAND 2 (79), celle d'Azoulay *et al.* (83) et celle de Massanet *et al.* (82) avec respectivement 65%, 65% et 71%. Cette prédominance du traitement empirique n'est pas la règle dans d'autres pays. Dans l'étude danoise publiée en 2011 par Arendrup *et al.* (80), 88% des prescriptions étaient déclenchées par une documentation. Il est à noter qu'une étude multicentrique récente, randomisée en double aveugle contre placebo de Timsit *et al.*(84) a échoué à montrer un bénéfice en terme de mortalité à 28 jours d'un traitement empirique par échinocandines en réanimation, chez des patients colonisés à *Candida spp* en sepsis sévère déjà sous antibiotiques larges spectres. Cette étude, trop récente pour avoir été prise en compte dans les dernières conférences de consensus, associée à celle de Bailly *et al.* (36) pourrait faire bouger les lignes concernant le traitement empirique anticandidosique (85).

L'AMM de ces antifongiques ne retient par ailleurs que le traitement documenté à *Candida spp*, hormis pour les patients neutropéniques où le traitement empirique est inclus dans l'AMM de la Caspofungine(86). Ce qui explique que seules 24% des prescriptions d'antifongiques soient conformes à leurs AMM dans notre étude.

Les échinocandines étaient les molécules les plus largement utilisées, comptabilisant 93% des prescriptions anticandidosiques. Dans cette même indication, les études de Leroy *et al.* (79), celle d'Azoulay *et al.* (83) et celle de Massanet *et al.* (82) retrouvent toutes un taux supérieur à 90% d'utilisation des échinocandines parmi les antifongiques de classe III.

L'augmentation de prescription des échinocandines, outre son impact économique (69), a déjà modifié l'écologie des infections à *Candida spp* (28), avec une augmentation de l'incidence de *C. glabrata* (87) et l'apparition de résistances aux échinocandines (39,88) le plus souvent chez des patients déjà exposés à celles-ci et infectés à *C. glabrata* (89).

Tous les patients qui avaient une documentation à un germe sensible voyaient leur traitement désescaladé pour le Fluconazole. La sécurité et le gain économique de cette attitude sont maintenant démontrés (90).

Nos patients étaient des patients graves avec un IGSII (91) moyen à l'entrée à 68 et une mortalité en réanimation de 55%. Cette mortalité est nettement plus élevée que dans les trois études précédemment citées avec 33% pour AmarCAND 2 (79), 35% pour Massanet *et al.* (82) et 21% pour Azoulay *et al.* (83) ; études où les patients étaient moins sévères à leur entrée avec un IGSII respectivement à 48, 46 et 39. Ces trois études, à la différence de la nôtre, incluaient également les patients traités par Fluconazole, or l'étude AmarCAND 2 (79) nous indique que les patients qui recevaient des échinocandines étaient plus graves que ceux traités par Fluconazole.

Avec 74% des patients colonisés à *Candida spp*, un Candida Score (92) moyen à 2,5 et au moins 3 facteurs de risque dans 98% des cas, notre population était à haut risque de candidose invasive. Mais la colonisation à *Candida spp* est un événement fréquent en réanimation (93) et une étude de Bailly *et al.*(94) publiée en 2017 tend à montrer qu'il n'existe finalement pas de score satisfaisant prédisant une évolution vers une candidose invasive.

Dans les candidoses invasives qui étaient documentées, la proportion des différentes espèces était similaire à celle retrouvée dans les études les plus récentes (22,28,84,87,95,96) avec un recul de *C. albicans* (qui restait néanmoins le germe le plus fréquemment retrouvé) au profit notamment de *C. glabrata*.

Tous les patients avaient au moins une hémoculture réalisée mais 31% n'ont pas eu d'hémocultures envoyées en parasito-mycologie. Bien que le CHU de Bordeaux ne possède pas d'automate avec un milieu de culture spécifique « mycosis », les hémocultures envoyées en mycologie sont incubées plus longtemps que des hémocultures « standards » permettant de détecter certaines espèces de *Candida* dont le temps de culture est plus important (97).

La trace de l'ablation d'une voie veineuse centrale était retrouvée chez seulement quatre (44%) des 9 patients avec une hémoculture positive à *Candida spp*, alors que les 4 conférences de consensus en recommandent l'ablation quand cela est possible, le rôle du biofilm (favorisé par le matériel étranger) semble important dans la genèse de la candidémie (98) sans qu'aucune étude prospective ne prouve un bénéfice, en terme de diminution de mortalité à l'ablation précoce de la voie centrale. Certaines études trouvent néanmoins une association entre ablation de celle-ci et survie (73). L'étude AmarCAND 2 (79) retrouvait quant à elle un taux d'ablation du catheter veineux central de 54,3% dans les candidémies.

IV-4 Limites

Une des limites de notre étude, outre son faible effectif et son aspect monocentrique, était de ne pas s'intéresser aux prescriptions de Fluconazole, afin de pouvoir décrire toute la population de patients ayant reçu un traitement à visée anticandidosique en réanimation sur l'année 2015. Néanmoins le but principal de cette étude était de faire le point sur la validité des prescriptions des antifongiques larges spectres et onéreux, dont l'impact économique et écologique a déjà été traité, le Fluconazole ayant lui un coût bien moindre et un spectre plus étroit.

La méthode DELPHI était bien adaptée pour répondre de manière concordante au but de l'étude mais l'on trouve classiquement un nombre d'experts plus important constituant les panel d'expert (99–101). Dans notre étude, de par la promiscuité des experts et de par leur enthousiasme, il était parfois difficile de conserver un anonymat strict des réponses au deuxième tour de la méthode DELPHI. Les autres critères habituellement retenus étaient

respectés dans notre étude (72) et la méthode DELPHI à bien fonctionné vu que les experts malgré parfois des positions et des opinions initiales très différentes ont réussi à trouver un consensus pour toutes les prescriptions anticandidosiques, une seule prescription antiaspergillaire n'ayant pas obtenu de consensus final.

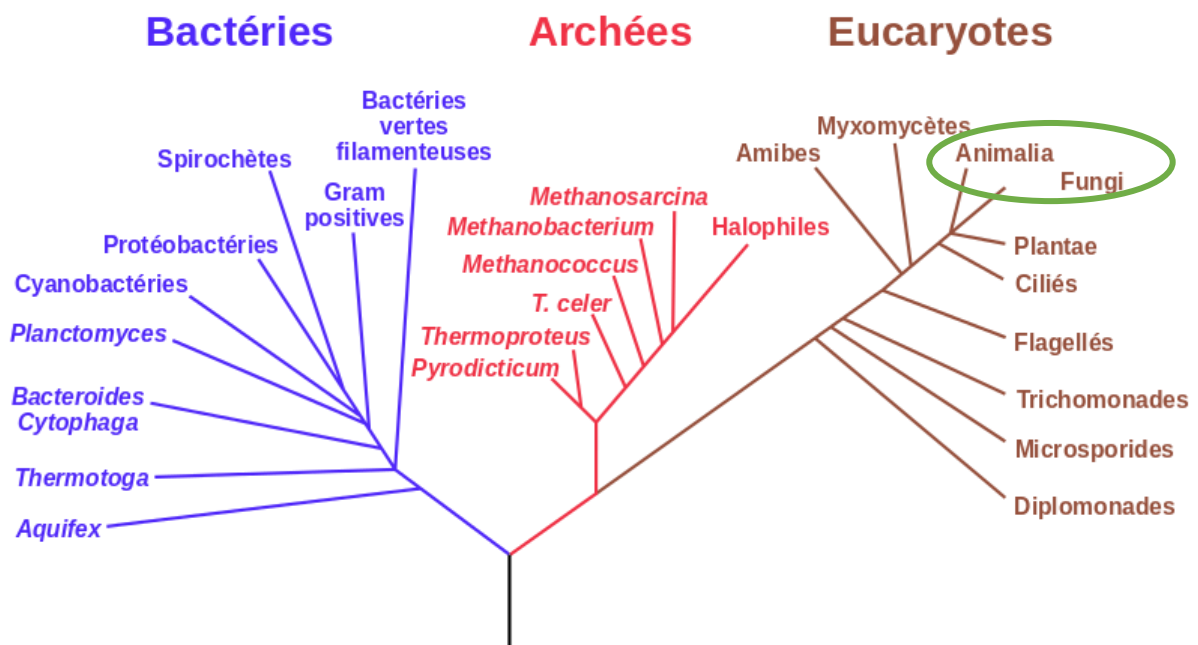
Les résultats obtenus pour les prescriptions antiaspergillaires étaient trop peu nombreux pour pouvoir être exploités correctement même s'il semble que l'adhésion aux guidelines soit moindre tout comme l'obtention d'un consensus dès le premier tour. Ces prescriptions comptaient pour 20% seulement des prescriptions totales d'antifongique de classe III.

IV-5 Conclusion

Dans notre réanimation l'usage des antifongiques de classe III à visée anticandidosique, très majoritairement des échinocandines, était globalement en accord avec les conférences de consensus les plus récentes. Ce traitement était le plus souvent empirique et concernait des patients graves. C'était les recommandations de l'IDSA qui répondaient avec la meilleure clarté aux plus de situations cliniques rencontrées.

TABLEAUX ET FIGURES

Figure 1 : arbre phylogénique du vivant simplifié et les trois clades principales. Au centre en bas à l'origine de l'arbre le premier ancêtre commun hypothétique.



Source : Wikimédia

Figure 2 : incidence annuelle de sepsis en fonction du microorganisme retrouvé entre 1979 et 2001 dans 500 centres aux états unis, illustration et légende d'après Martin *et al.* (7)

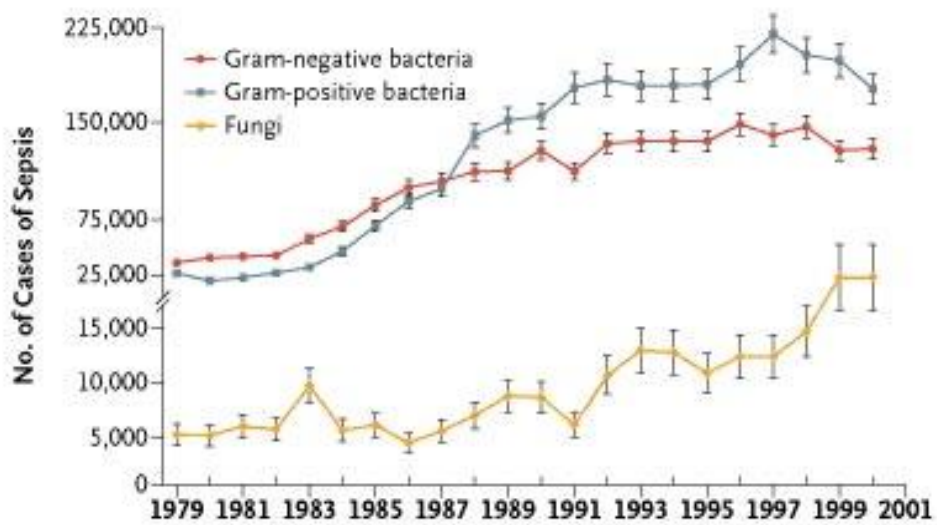


Figure 3 : A) Incidence annuelle des 5 principales infections fongiques systémiques en France métropolitaine B) Mortalité associée à ces 5 même infections, illustrations et légendes d'après Bitard *et al.* (8)

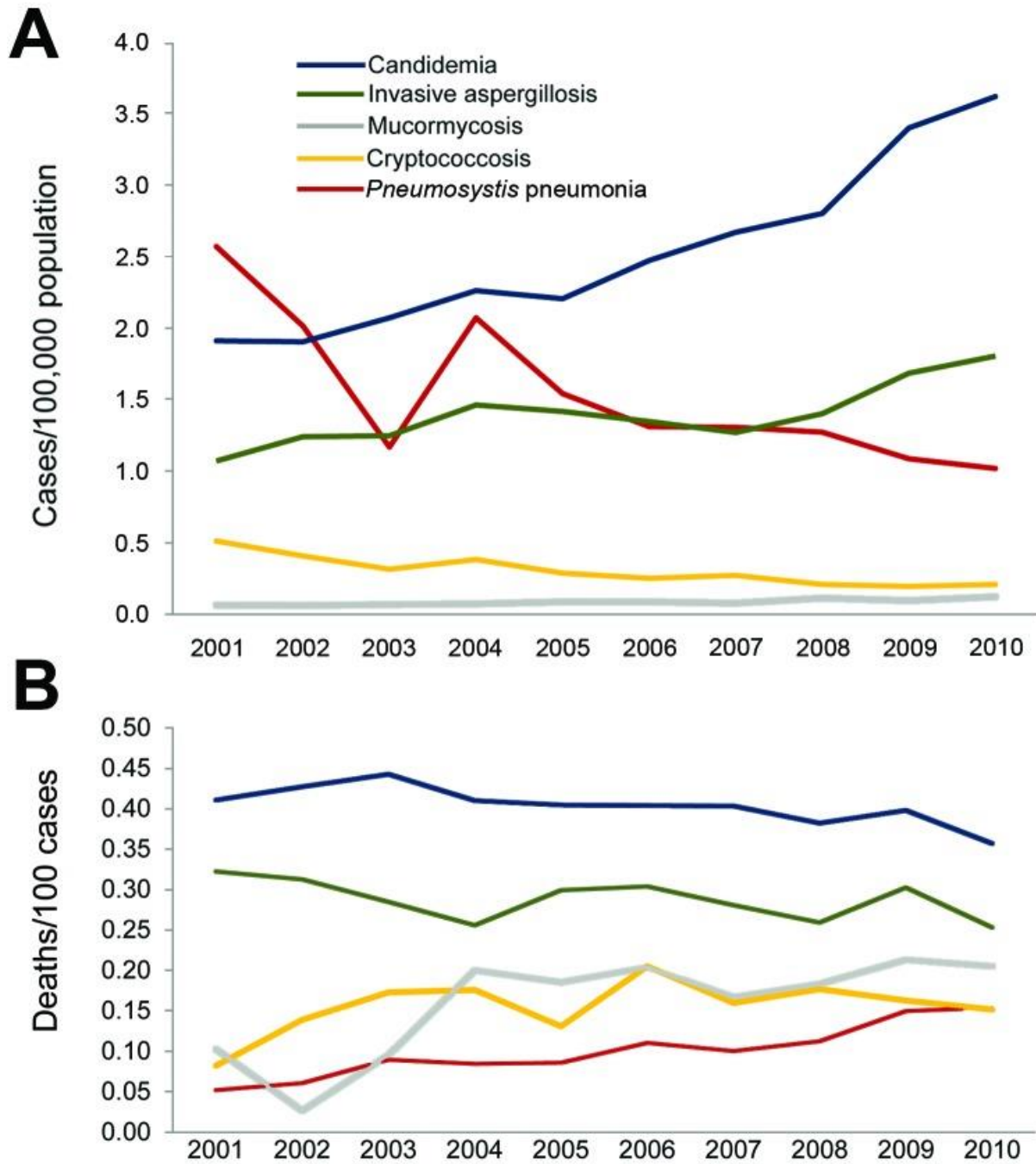


Figure 4 : Répartition des infections fongiques déclarées par le réseau RESSIF depuis 2012 (fongémie=candidémie). Illustration et légendes : Rapports d'activité du CNR des Mycoses invasives et antifongiques 2014.

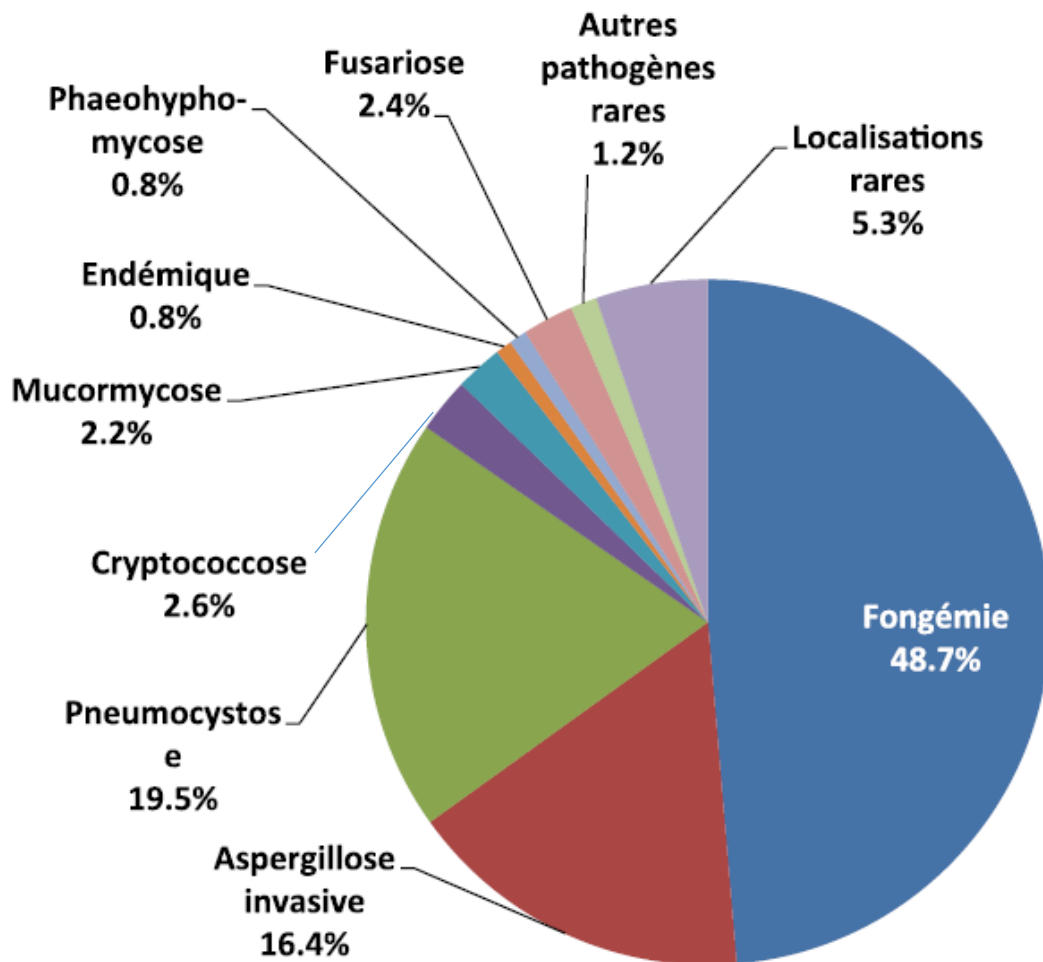


Figure 5 : Sensibilités des espèces de Candida aux traitements antifongiques.

I : intermédiaire, S : sensible, SDD : sensibilité dose-dépendante, R : résistant.

Les cases grisées correspondent aux indications à haut risque d'inefficacité thérapeutique. Illustration et légendes d'après Clavier *et al.* (102)

	Fluconazole	Voriconazole	Amphotéricine B	Echinocandines	Fluocytosine
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S/R ?
<i>C. glabrata</i>	SDD/R	S	S/I	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S/I	S
<i>C. tropicalis</i>	S/SDD	S	S	S	S
<i>C. krusei</i>	R	S	S/I	S	I/R
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S/R	S	S

Figure 6 : Facteurs de risque de candidose chez l'adulte, d'après Clavier *et al.*

(102)

Facteurs de risque de candidose invasive chez l'adulte
Hémopathie maligne ou tumeurs solides
Neutropénie
Corticothérapie prolongée
Chimiothérapie
Insuffisance rénale aiguë
Pancréatite aiguë grave
Patient transplanté
Hospitalisation prolongée en réanimation
Score APACHE II > 20
Hémodialyse
Antibiothérapie à large spectre
Usage d'antifongique
Accès veineux central
Ventilation mécanique
Nutrition parentérale totale
Traitement immunosuppresseur
Colonisation à <i>Candida spp.</i>
Chirurgie digestive récente
Brûlure étendue (> 50 %)

Figure 7 : Diagramme de Flux

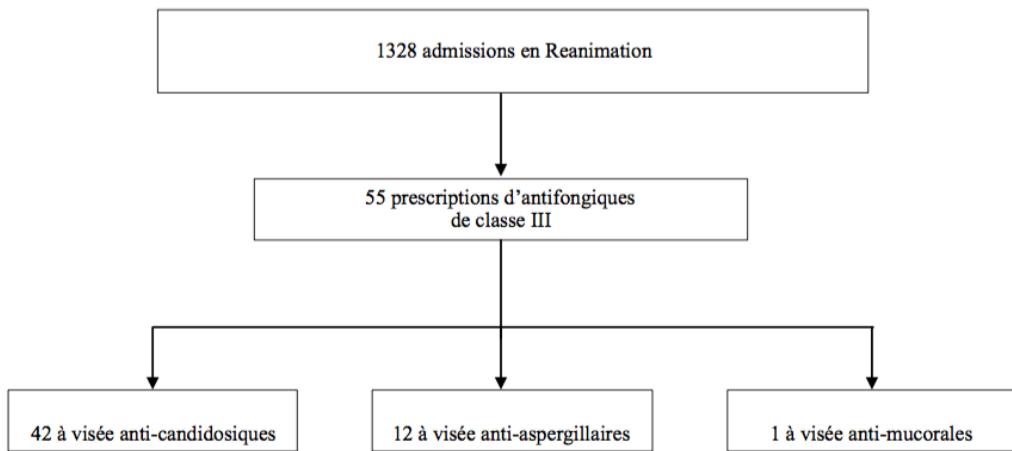


Table 1 : Caractéristiques des patients à l'initiation des traitements antifongiques à visée anti *Candida*

Prescriptions n= 42	
Homme	30 (71)
IGS II	68 ±20
Age en années	59 ±16
Fièvre	35 (83)
Choc Septique	30 (71)
Créatinémie en µmol/L	136 ±125
Facteurs de risques de candidose invasive :	
Neutropénie	10 (24)
Voie veineuse centrale	38 (90)
Nutrition parentérale	7(17)
Ventilation mécanique	6 (30)
Antibiothérapie récente	37 (88)
Exposition récente aux antifongiques	12 (29)
Chirurgie récente	15 (36)
Epuration extra rénale récente	13 (31)
Colonisation par <i>Candida</i>	31 (74)
Au moins 3 facteurs de risques	42 (98)
Au moins 4 facteurs de risques	36 (86)
Candida Score	2,5 ±1,2

Résultats exprimés en moyenne +/- écart type ou en nombre et pourcentage.

Figure 8 : Répartition des différentes molécules dans le traitement visant les candidoses invasives

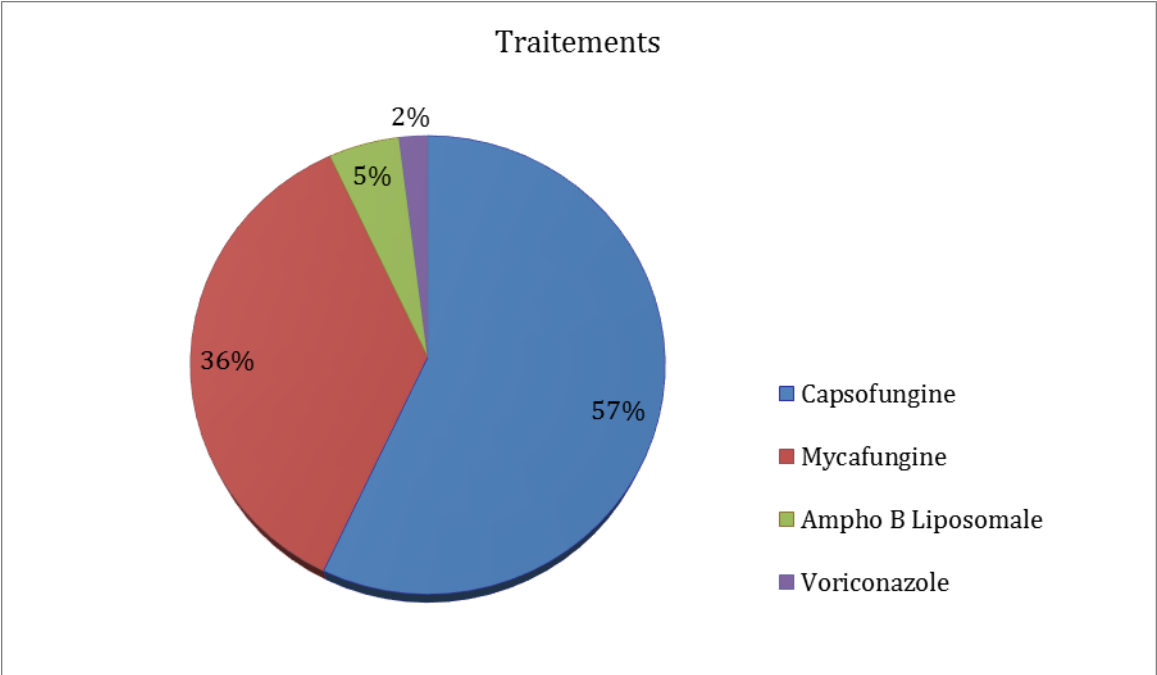
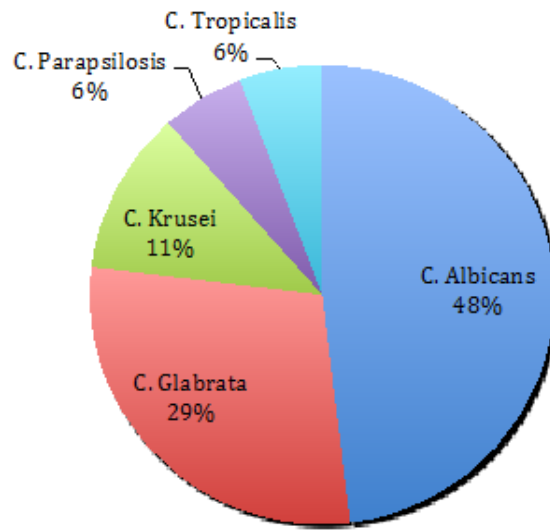


Figure 9: proportion de chaque germe responsable dans les candidoses invasives documentées



**Table 2: Résultats du comité d'expert pour chaque recommandation
(prescriptions à visées anti *Candida spp*)**

Prescriptions n=42	IDSA	ESCMID	SFAR/SRLF	ATS
Non applicable	6 (14)	10 (24)	8 (19)	33 (79)
Applicable	36 (86)	32 (66)	34 (81)	9 (21)
Accord*	31 (86)	28 (87)	8 (23)	9 (100)
Non en accord*	5 (14)	14 (13)	26 (76)	0 (0)
Applicable au 1^{er} tour	34 (81)	25 (59)	26 (62)	7 (17)
Consensus au 1^{er} tour	35 (83)	27 (64)	27 (64)	39 (93)
Consensus au 2^{ème} tour	1 (2)	3 (7)	4 (9)	1 (2)
Consensus au 3^{ème} tour	6 (14)	12 (29)	11 (26)	2 (5)

n=effectif

Les variables sont exprimées en nombre et pourcentage.

*pourcentage exprimé en fonction de l'effectif où la recommandation était jugée applicable par le comité d'expert.

**Table 3 : Résultats du comité d'expert pour chaque recommandation
(prescriptions à visées anti-aspergillaires)**

Prescriptions n=42	IDSA	ESCMID	SFAR/SRLF	ATS
Non applicable n (%)	2 (17)	12 (100)	6 (50)	2 (17)
Applicable n (%)	10 (83)	0 (0)	6 (50)	10 (83)
Accord*	6 (60)	-	4 (67)	7 (70)
Non en accord*	4 (40)	-	2 (33)	3 (30)
Applicable au 1^{er} tour n (%)	4 (33)	0 (0)	3 (25)	4 (33)

n=effectif

Les variables sont exprimées en nombre et pourcentage.

*pourcentage exprimé en fonction de l'effectif où la recommandation était jugée applicable par le comité d'expert.

ANNEXE 1 : Questionnaire DELPHI

1) La prescription vous semble en accord avec les recommandations de **L' IDSA 2016**

OUI NON NA/pas de recommandation pour ce cas

2) La prescription vous semble-t-elle en accord avec les recommandations de **l' ESCMID 2012**

OUI NON NA/ pas de recommandation pour ce cas

3) La prescription vous semble-t-elle en accord avec les recommandations **SFAR/SRLF 2004**

OUI NON NA/ pas de recommandation pour ce cas

4) La prescription vous semble en accord avec les recommandations de **L'ATS 2010 ?**

OUI NON NA/ pas de recommandation pour ce cas

5) Auriez-vous démarré un traitement antifongique

NON Meme molécule autre molécule

RÉFÉRENCES

1. Hug LA, Baker BJ, Anantharaman K, Brown CT, Probst AJ, Castelle CJ, et al. A new view of the tree of life. *Nat Microbiol*. 11 avr 2016;1:16048.
2. Guéguen J-C, Garon D. Biodiversité et évolution du monde fongique. EDP Sciences; 2015. 233 p.
3. Blackwell M. The fungi: 1, 2, 3 ... 5.1 million species? *Am J Bot*. mars 2011;98(3):426-38.
4. Hibbett DS, Binder M, Bischoff JF, Blackwell M, Cannon PF, Eriksson OE, et al. A higher-level phylogenetic classification of the Fungi. *Mycol Res*. mai 2007;111(Pt 5):509-47.
5. Kauffman CA. Fungal infections. *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(1):35-40.
6. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801-10.
7. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 17 avr 2003;348(16):1546-54.
8. 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*. juill 2014;20(7):1149-55.
9. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*. juin 2008;36(5):309-32.
10. Morlat P, Roussillon C, Henard S, Salmon D, Bonnet F, Cacoub P, et al. Causes of death among HIV-infected patients in France in 2010 (national survey): trends since 2000. *AIDS Lond Engl*. 15 mai 2014;28(8):1181-91.
11. Rapports d'activité du CNR des Mycoses invasives et antifongiques [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 12 mars 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/CNR/les-cnr/mycoses-invasives-antifongiques/rapports-d-activite>
12. Montagna MT, Caggiano G, Lovero G, De Giglio O, Coretti C, Cuna T, et al. Epidemiology of invasive fungal infections in the intensive care unit: results of a multicenter Italian survey (AURORA Project). *Infection*. juin 2013;41(3):645-53.
13. Morace G, Borghi E. Fungal infections in ICU patients: epidemiology and the role of diagnostics. *Minerva Anesthesiol*. nov 2010;76(11):950-6.
14. Blot S, Charles PE. Fungal sepsis in the ICU: are we doing better? Trends in incidence, diagnosis, and outcome. *Minerva Anesthesiol*. déc 2013;79(12):1396-405.
15. Shoham S, Marwaha S. Invasive fungal infections in the ICU. *J Intensive Care Med*. avr 2010;25(2):78-92.

16. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2 déc 2009;302(21):2323-9.
17. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent J-L, Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators. Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med*. avr 2011;39(4):665-70.
18. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W, Beldavs ZG, Dumyati G, Kainer MA, et al. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care-Associated Infections. *N Engl J Med*. 27 mars 2014;370(13):1198-208.
19. Stéphan F, Bah MS, Desterke C, Rézaiguia-Delclaux S, Foulet F, Duvaldestin P, et al. Molecular diversity and routes of colonization of *Candida albicans* in a surgical intensive care unit, as studied using microsatellite markers. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 déc 2002;35(12):1477-83.
20. Ramage G, Saville SP, Thomas DP, López-Ribot JL. *Candida* biofilms: an update. *Eukaryot Cell*. avr 2005;4(4):633-8.
21. Cuéllar-Cruz M, López-Romero E, Villagómez-Castro JC, Ruiz-Baca E. *Candida* species: new insights into biofilm formation. *Future Microbiol*. juin 2012;7(6):755-71.
22. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche H-U, Quan S-P, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis*. déc 2012;74(4):323-31.
23. Ascioglu S, Rex JH, de Pauw B, 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 janv 2002;34(1):7-14.
24. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. nov 2003;3(11):685-702.
25. 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*. mai 2009;37(5):1612-8.
26. Kumar V, Cheng S-C, Johnson MD, Smeekens SP, Wojtowicz A, Giamarellos-Bourboulis E, et al. Immunochip SNP array identifies novel genetic variants conferring susceptibility to candidaemia. *Nat Commun*. 8 sept 2014;5:4675.
27. Plantinga TS, Johnson MD, Scott WK, van de Vosse E, Velez Edwards DR, Smith PB, et al. Toll-like receptor 1 polymorphisms increase susceptibility to candidemia. *J Infect Dis*. 15 mars 2012;205(6):934-43.
28. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, et al. Worrysome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med*. sept 2014;40(9):1303-12.
29. Bosshard PP. Incubation of fungal cultures: how long is long enough? *Mycoses*. sept 2011;54(5):e539-545.

30. Paugam A, Ancelle T, Lortholary O, Bretagne S, French Mycosis Study Group. Longer incubation times for yeast fungemia: importance for presumptive treatment. *Diagn Microbiol Infect Dis*. oct 2014;80(2):119-21.
31. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the « missing 50% » of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. mai 2013;56(9):1284-92.
32. Playford EG, Lipman J, Sorrell TC. Prophylaxis, empirical and preemptive treatment of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care*. oct 2010;16(5):470-4.
33. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. juin 2006;34(6):1589-96.
34. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 2005;49(9):3640-5.
35. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A. Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. juin 2012;54(12):1739-46.
36. Bailly S, Bouadma L, Azoulay E, Orgeas MG, Adrie C, Souweine B, et al. Failure of empirical systemic antifungal therapy in mechanically ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 mai 2015;191(10):1139-46.
37. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*. juin 1999;27(6):1066-72.
38. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol*. avr 2012;50(4):1199-203.
39. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. juin 2013;56(12):1724-32.
40. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2011;55(2):532-8.
41. Taccone FS, Van den Abeele A-M, Bulpa P, Misset B, Meersseman W, Cardoso T, et al. Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care [Internet]*. 2015 [cité 14 mars 2017];19(1). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4344741/>
42. Baddley JW, Stephens JM, Ji X, Gao X, Schlamm HT, Tarallo M. Aspergillosis in Intensive Care Unit (ICU) patients: epidemiology and economic outcomes. *BMC Infect Dis*. 23 janv 2013;13:29.

43. Balajee SA, Kano R, Baddley JW, Moser SA, Marr KA, Alexander BD, et al. Molecular Identification of *Aspergillus* Species Collected for the Transplant-Associated Infection Surveillance Network. *J Clin Microbiol.* oct 2009;47(10):3138-41.
44. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med.* 30 avr 2009;360(18):1870-84.
45. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 août 2016;63(4):e1-60.
46. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2008;46(12):1813-21.
47. Bailly S, Maubon D, Fournier P, Pelloux H, Schwebel C, Chapuis C, et al. Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of *Candida* spp. - Trends over 10 years. *J Infect.* janv 2016;72(1):103-11.
48. Fournier P, Schwebel C, Maubon D, Vesin A, Lebeau B, Feroni L, et al. Antifungal use influences *Candida* species distribution and susceptibility in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* déc 2011;66(12):2880-6.
49. Brajtburg J, Powderly WG, Kobayashi GS, Medoff G. Amphotericin B: current understanding of mechanisms of action. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 1990;34(2):183-8.
50. Laniado-Laborín R, Cabrales-Vargas MN. Amphotericin B: side effects and toxicity. *Rev Iberoam Micol.* 31 déc 2009;26(4):223-7.
51. Wingard JR, White MH, Anaissie E, Raffalli J, Goodman J, Arrieta A, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *L Amph/ABLC Collaborative Study Group. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* nov 2000;31(5):1155-63.
52. Kuhn DM, George T, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Antifungal Susceptibility of *Candida* Biofilms: Unique Efficacy of Amphotericin B Lipid Formulations and Echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother.* juin 2002;46(6):1773-80.
53. Dreyfuss D, Ricard J-D, Gaudry S. Amphotericin B deoxycholate for candidiasis in intensive care unit patients revisited: medical, ethical, and financial implications. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 mars 2013;187(6):661-3.
54. Eriksson U, Seifert B, Schaffner A. Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. *BMJ.* 10 mars 2001;322(7286):579-82.
55. Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanisms of Resistance, and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance. *Clin Microbiol Rev.* oct 1999;12(4):501-17.
56. Greer ND. Voriconazole: the newest triazole antifungal agent. *Proc Bayl Univ Med Cent.* avr 2003;16(2):241-8.

57. Balding PR, Porro CS, McLean KJ, Sutcliffe MJ, Maréchal J-D, Munro AW, et al. How do azoles inhibit cytochrome P450 enzymes? A density functional study. *J Phys Chem A*. 18 déc 2008;112(50):12911-8.
58. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 janv 2008;46(2):201-11.
59. Lat A, Thompson GR. Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections. *Infect Drug Resist*. 3 févr 2011;4:43-53.
60. Chen SC-A, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs*. 1 janv 2011;71(1):11-41.
61. Uppuluri P, Srinivasan A, Ramasubramanian A, Lopez-Ribot JL. Effects of Fluconazole, Amphotericin B, and Caspofungin on *Candida albicans* Biofilms under Conditions of Flow and on Biofilm Dispersion ▽. *Antimicrob Agents Chemother*. juill 2011;55(7):3591-3.
62. Sucher AJ, Chahine EB, Balcer HE. Echinocandins: the newest class of antifungals. *Ann Pharmacother*. oct 2009;43(10):1647-57.
63. Ashley ESD, Lewis R, Lewis JS, Martin C, Andes D. Pharmacology of Systemic Antifungal Agents. *Clin Infect Dis*. 1 août 2006;43(Supplement_1):S28-39.
64. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 févr 2016;62(4):e1-50.
65. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 26 avr 2008;336(7650):924-6.
66. 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. déc 2012;18 Suppl 7:19-37.
67. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2011;183(1):96-128.
68. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte [Internet]. SFAR - Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 2015 [cité 17 mars 2017]. Disponible sur: <http://sfar.org/prise-en-charge-des-candidoses-et-aspergilloses-invasives-de-ladulte/>
69. Muñoz P, Valerio M, Vena A, Bouza E. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses*. juin 2015;58 Suppl 2:14-25.
70. Jones J, Hunter D. Consensus methods for medical and health services research. *BMJ*. 5 août 1995;311(7001):376-80.
71. Boukdedid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C. Using and Reporting the Delphi Method for Selecting Healthcare Quality Indicators: A Systematic Review. *PLOS ONE*. 9 juin 2011;6(6):e20476.

72. Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs*. oct 2000;32(4):1008-15.
73. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. avr 2012;54(8):1110-22.
74. Anaissie E, Nucci M. Far-reaching conclusions based on weak and missing data. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. sept 2012;55(6):890-893-895.
75. Cisneros JM, Neth O, Pachón J. Selection bias in Andes et al. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. sept 2012;55(6):893-894-895.
76. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 14 juin 2007;356(24):2472-82.
77. Kett DH, Shorr AF, Reboli AC, Reisman AL, Biswas P, Schlamm HT. Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(5):R253.
78. De Rosa FG, Motta I, Corcione S, Cattel F, Di Perri G, D'Avolio A. Anidulafungin versus fluconazole: clinical focus on IDSA and ESCMID guidelines. *Infez Med Riv Period Eziologia Epidemiol Diagn Clin E Ter Delle Patol Infett*. juin 2014;22(2):107-11.
79. Leroy O, Bailly S, Gangneux J-P, Mira J-P, Devos P, Dupont H, et al. Systemic antifungal therapy for proven or suspected invasive candidiasis: the AmarCAND 2 study. *Ann Intensive Care*. déc 2016;6(1):2.
80. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, et al. Diagnostic Issues, Clinical Characteristics, and Outcomes for Patients with Fungemia[▽]. *J Clin Microbiol*. sept 2011;49(9):3300-8.
81. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 mars 2009;48(5):503-35.
82. Massanet P, Jung B, Molinari N, Villiet M, Moulaire V, Roch-Torreilles I, et al. [Antifungal treatment for suspected or proved candidiasis in the critically ill]. *Ann Fr Anesth Reanim*. avr 2014;33(4):232-9.
83. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, Lortholary O, Stahl J-P, Francais A, et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection*. *Crit Care Med*. mars 2012;40(3):813-22.
84. Timsit J-F, Azoulay E, Schwebel C, Charles PE, Cornet M, Souweine B, et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, Candida Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 18 oct 2016;316(15):1555-64.
85. Bretonnière C, Lakhal K, Lepoivre T, Boutoille D, Morio F. What is the role of empirical treatment for suspected invasive candidiasis in non-neutropenic non transplanted patients in the intensive care unit?—Empiricus strikes back! *J Thorac Dis*. déc 2016;8(12):E1719-22.

86. Haute Autorité de Santé - CANCIDAS [Internet]. [cité 10 avr 2017]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_866765/en/cancidas
87. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, Johansen HK, Kjaeldgaard P, Knudsen JD, et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* août 2013;19(8):E343-353.
88. Perlin DS. Echinocandin Resistance in Candida. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 déc 2015;61 Suppl 6:S612-617.
89. Dannaoui E, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Grenouillet F, Cassaing S, Baixench M-T, et al. Candida spp. with Acquired Echinocandin Resistance, France, 2004–20101. *Emerg Infect Dis.* janv 2012;18(1):86-90.
90. Bailly S, Leroy O, Montravers P, Constantin J-M, Dupont H, Guillemot D, et al. Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data. *Intensive Care Med.* nov 2015;41(11):1931-40.
91. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 22 déc 1993;270(24):2957-63.
92. 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.* mars 2006;34(3):730-7.
93. Charles PE, Dalle F, Aube H, Doise JM, Quenot JP, Aho LS, et al. Candida spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med.* mars 2005;31(3):393-400.
94. Bailly S, Leroy O, Dupont H, Timsit J-F. Secondarily documented invasive candidiasis is unpredictable using traditional risk factors in non transplant - non-neutropenic adult ICU patients. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* janv 2017;54:31-3.
95. Tabah A, Koulenti D, Laupland K, Misset B, Valles J, Bruzzi de Carvalho F, et al. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROACT International Cohort Study. *Intensive Care Med.* déc 2012;38(12):1930-45.
96. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in Candida bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* avr 2014;20(4):O245-254.
97. Fernandez J, Erstad BL, Petty W, Nix DE. Time to positive culture and identification for Candida blood stream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* août 2009;64(4):402-7.
98. Tumbarello M, Fiori B, Treccarichi EM, Posteraro P, Losito AR, De Luca A, et al. Risk Factors and Outcomes of Candidemia Caused by Biofilm-Forming Isolates in a Tertiary Care Hospital. *PLoS ONE* [Internet]. 30 mars 2012 [cité 13 avr 2017];7(3). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3316499/>
99. Graham B, Regehr G, Wright JG. Delphi as a method to establish consensus for diagnostic criteria. *J Clin Epidemiol.* déc 2003;56(12):1150-6.

100. Pill J. The Delphi method: Substance, context, a critique and an annotated bibliography. Socioecon Plann Sci. 1 févr 1971;5(1):57-71.
101. de Villiers MR, de Villiers PJT, Kent AP. The Delphi technique in health sciences education research. Med Teach. nov 2005;27(7):639-43.
102. Les_infections_a_levures_en_reanimation.pdf [Internet]. [cité 13 mars 2017]. Disponible sur: http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Les_infections_a_levures_en_reanimation.pdf

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

