

Épidémiologie des candidémies au CHU de Bordeaux du 30 avril 2012 au 30 mars 2016

Xavier Tessier

▶ **To cite this version:**

Xavier Tessier. Épidémiologie des candidémies au CHU de Bordeaux du 30 avril 2012 au 30 mars 2016 . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01649587

HAL Id: dumas-01649587

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01649587

Submitted on 27 Nov 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 N°3201

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Xavier TESSIER

Né le 01 mars 1989 à Saint Michel

Le 13 novembre 2017 à Bordeaux

EPIDEMIOLOGIE DES CANDIDEMIES AU CHU DE BORDEAUX DU 30 AVRIL 2012 AU 30 MARS 2016

Directeur de thèse
Mme le Dr Isabelle ACCOCEBERRY

Jury

M. le Professeur Alexandre BOYER.....Président
M. le Professeur Charles CAZANAVE.....Membre
M. le Professeur Thierry NOEL.....Membre
M. le Professeur Philippe LEHOURS .....Membre
Mme le Docteur Isabelle ACCOCEBERRY .....Membre

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Alexandre Boyer, de me faire l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Charles Cazanave, d'avoir accepté de juger mon travail et de me faire l'honneur d'être membre de ce jury. Croyez en mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Philippe Lehours, pour m'avoir si bien encadré au Laboratoire de Bactériologie et pour la confiance qu'il m'a témoignée. Votre enseignement a été d'un grand bénéfice pour ma formation personnelle.

A Monsieur le Professeur Thierry Noël, de participer au jury d'évaluation de mon travail de thèse. Merci pour votre sympathie et pour les échanges que nous avons pu avoir.

A Madame le Docteur Isabelle Accoceberry, d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Je te suis très reconnaissant pour ton aide et ta patience sans borne ainsi que pour tout le temps que tu as pu me consacrer.

A l'ensemble de l'équipe du Laboratoire de Mycologie-Parasitologie du CHU de Bordeaux, pour votre accueil, votre sympathie et pour avoir partagé vos connaissances pendant ce semestre que j'ai passé parmi vous.

A Fred, pour ses conseils avisés et sa gentillesse

A Pierre-Antoine, pour son aide précieuse en statistiques et à Gégé sans qui ce travail n'aurait jamais pû être extrait.

A ma famille pour leur présence, à mes anciens co-internes pour tous ces bons souvenirs et particulièrement Cécile qui aura été mon binôme pendant deux années mémorables de binôme.

A Coralie, pour ton soutien et ton aide indispensable, et ce quotidien partagé avec toi.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS *2*

INTRODUCTION *6*

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE : LES CANDIDOSES INVASIVES *8*

1. AGENTS PATHOGENES ET DEFINITIONS **9**

2. PHYSIOPATHOLOGIE **11**

2.1. Habitat naturel et sources d'infection 11

2.2. De la colonisation à l'infection 12

3. EPIDEMIOLOGIE **15**

3.1. Incidence et facteurs de risque 15

3.2. Mortalité associée aux infections invasives à *Candida spp* 17

3.3. Distribution des espèces de *Candida spp* 17

4. IMMUNOGENETIQUE DES INFECTIONS à *CANDIDA spp* **20**

5. DIAGNOSTIC **21**

5.1. Diagnostic de certitude 21

5.2. Conséquence du retard diagnostique 23

5.3. Identification des patients à haut risque de CI 23

5.4. Comment pallier au manque de spécificité des modèles prédictifs cliniques ? Les biomarqueurs ? 24

5.5. β-(1-3)-D glucane (BDG) 25

5.6. Antigène mannanes et anticorps antimannanes 26

5.7. CAGTA 26

5.8. Combinaison de biomarqueurs 26

5.9. PCR 26

6. TRAITEMENT PRECOCE **28**

7. CHOIX DE LA THERAPIE ANTIFONGIQUE **30**

8. DUREE DE TRAITEMENT ET DESESCALADE THERAPEUTIQUE **34**

9. GESTION DU CATHETER **35**

10. EMERGENCE D'UNE RESISTANCE AU TRAITEMENT ANTIFONGIQUE **36**

11. CONCLUSION ET PERSPECTIVES FUTURES **38**

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE *39*

1. MATERIELS ET METHODES **40**

1.1. Méthodologie 40

1.1.1. Type d'étude 40

1.1.2. Critères d'inclusion 40
1.1.3. Critères d'exclusion 40
1.2. Fiche de recueil et analyse des données 41
1.2.1. Données démographiques du patient 41
1.2.2. Données mycologiques 41
1.2.3. Données cliniques 41
1.3. Analyse de l'incidence des candidémies 42
1.4. Identification mycologique 43
1.5. Détermination de la sensibilité i*n vitro* aux antifongiques 43
1.6. Analyse statistiques des données 45
2. RESULTATS 46
2.1. Données démographiques 47
2.2. Evolution du nombre d'épisodes de candidémie par année 49
2.3. Incidence des candidémies 49
2.4. Facteurs de risque 50
2.5. Porte d'entrée 52
2.6. Données mycologiques 54
2.6.1. Distribution globale des espèces de *Candida spp* responsables de candidémie 54
2.6.2. Evolution de la distribution des espèces au cours du temps 55
2.6.3. Facteurs influençant la distribution des espèces 56
2.6.4. Sensibilité in vitro aux antifongiques des *Candida spp* isolés d'hémocultures 64
2.7. Traitement Antifongique 68
2.7.1. Délai d'instauration du traitement antifongique 69
2.7.2. Antifongiques administrés en première intention après la connaissance de la positivité des hémocultures (voire l'identification de l'espèce) (n = 233 épisodes) 70
2.7.3. Traitements antifongiques administrés avant la positivité des hémocultures 72
2.8. Mortalité globale à 30 jours 74
2.8.1. Mortalité globale à 30 jours après la première hémoculture positive 74
2.8.2. Mortalité en fonction de l'espèce de *Candida* 75
2.8.3. Facteurs de risque de mortalité 76
3. DISCUSSION 80
3.1. Incidence 80
3.2. Facteurs de risque 82
3.3. Distribution des espèces 84
3.4. Sensibilité aux antifongiques 85
BIBLIOGRAPHIE 94
ANNEXE : fiches de notification des cas de candidémie 2012 et 2015 112

INDEX DES FIGURES.....114
INDEX DES TABLEAUX 116

INTRODUCTION

Les candidémies, qui représentent actuellement jusqu'à 5,6-10% des septicémies nosocomiales et qui sont associées à une mortalité élevée, une augmentation de la durée du séjour et du coût d'hospitalisation sont un problème de santé publique dans le monde entier. Les services d'hématologie ne sont plus les seuls concernés, avec l'apparition de nombreux cas dans les services de réanimation et dans d'autres services prenant en charge des patients immunodéprimés ou récemment opérés.

Au cours des 10 dernières années, la mise sur le marché des échinocandines (nouvelle classe d'antifongique) a modifié les recommandations internationales pour la prise en charge des candidoses invasives et actuellement elles constituent le traitement de première intention. Par ailleurs, en raison de la faible sensibilité du diagnostic et de son délai de positivité long, le recours à des stratégies thérapeutiques probabilistes pour tenter de réduire la mortalité chez les patients à haut risque s'est généralisé, notamment dans les services de réanimation. Cette utilisation accrue d'agents antifongiques, en particulier d'échinocandines, semble affecter l'écologie fongique et favoriser l'émergence de résistance. Bien que *Candida albicans* reste l'espèce majoritairement isolée, la prévalence des espèces *non albicans* augmente. En outre, la pré-exposition aux antifongiques influence la répartition des espèces responsables de candidoses invasives. Par conséquent, la surveillance de l'écologie fongique et de la résistance aux antifongiques dans les hôpitaux, en particulier dans les services de réanimation semble essentielle pour la gestion de ces infections fongiques.

Malgré une sensibilisation accrue des praticiens à ce type d'infection, les données épidémiologiques françaises ne sont pas encore largement disponibles. Et même s'il existe de nombreuses données nord-américaines, ces dernières sont bien souvent issues d'études multicentriques et ne sont donc pas extrapolables aux problématiques locales, du fait des disparités géographiques parfois importantes en termes d'écologie et de pratiques médicales.

C'est dans ce contexte qu'il nous est apparu important d'établir l'épidémiologie des candidémies au sein de notre centre hospitalier par l'intermédiaire d'une étude rétrospective de l'ensemble des épisodes de candidémies survenus au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux entre 30 avril 2012 et le 30 mars 2016.

Avant d'exposer la méthodologie de l'étude et l'analyse des principaux résultats obtenus en fonction des données les plus récentes de la littérature médicale, une revue bibliographique concernant les candidoses invasives est présentée dans la première partie de ce manuscrit.

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE : LES CANDIDOSES INVASIVES

1. AGENTS PATHOGENES ET DEFINITIONS

Les candidoses sont des infections dues à des levures appartenant au genre *Candida*, dont le pouvoir pathogène ne s'exprime qu'en présence de facteurs favorisants, dits « facteurs de risque », locaux ou généraux. Les candidoses sont donc dans leur grande majorité des infections opportunistes dont les causes sont particulièrement variées et le spectre clinique étendu (Tableau 1).

Les candidoses superficielles sont les manifestations les plus communes et concernent aussi bien le sujet immunocompétent que le sujet immunodéprimé. Elles peuvent atteindre l'ensemble des épithéliums et les muqueuses (sphère ORL, œsophage, intestin tractus urinaire, vagin, peau).

Les candidoses invasives (CI) représentent la première cause d'infection fongique invasive (IFI). Elles englobent les candidémies et les affections viscérales profondes résultant d'une dissémination hématogène ou de l'inoculation directe d'un *Candida spp* dans un site stérile. L'ensemble des tissus peut être infecté et la pathologie dépendra de l'organe atteint (candidose péritonéale, intra-abdominale, hépatosplénique, rénale, cutanée ou endophtalmie, endocardite, méningite, ostéomylétite…) (1),(2),(3),(4).

Dans l'étude AmarCand incluant 300 patients sous traitement antifongique pour une CI prouvée, la répartition était de 39,5 % de candidémies, 28,4 % de candidémies associées à une autre localisation et 32,1 % de candidoses profondes sans candidémie détectable (5).

Les CI surviennent en général dans un contexte nosocomial, chez des patients fragilisés, hospitalisés notamment dans les services de réanimation médicale ou chirurgicale en particulier digestive, d'onco-hématologie, ou accueillant des polytraumatisés ou les grands brûlés.

Tableau 1 : Spectre des manifestations cliniques des infections à *Candida spp*

Infections non hématogènes	Infections hématogènes
Candidoses superficielles	**Candidémies**
Candidoses cutanées	**Candidoses systématiques ou disséminées**
Candidoses oropharyngées	Endophtalmie
Vaginites	Infection sur cathéter
	Thrombophlébites septiques
Candidoses profondes	Endocardite, péricardite
Candidoses œsophagienne	Arthrites, Ostéomyélites
Cystites	Méningites
Péritonies, abcès intra-abdominale	Infections sur matériel
Abcès de paroi	Pyélonéphrites
	Abcès (foie, rate, rein…) candidose hépatisplénique
Pneumopathie ?	Métastases cutanées

Les levures du genre *Candida* sont des micro-organismes, cosmopolites opportunistes, appartenant au règne des champignons et à la famille des *Saccharomycetaceae*. Elles se présentent sous la forme d'éléments unicellulaires ronds ou ovalaires, non capsulés, mesurant de 4 à 8 micromètres. Le genre *Candida* regroupe plus de 300 espèces qui se développent dans des niches écologiques variées, mais seul un nombre limité d'entre elles peut coloniser l'homme et/ou être responsable d'infections, les plus fréquentes étant *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* et *Candida krusei*. Elles se reproduisent toutes par bourgeonnement multilatéral, et produisent (par exemple *C. albicans* et *C. parapsilosis*) ou non (par exemple *C. glabrata*) du pseudo-mycélium. Certaines espèces (*C. albicans*, *Candida dubliniensis* et *C. tropicalis*) sont même capables de produire du mycélium vrai. L'aptitude à réaliser la transition morphogénétique entre la forme levure et la forme filament est décrite comme étant un facteur de virulence, car elle favorise l'angio-invasion et la résistance à la phagocytose.

Les *Candida spp* sont des eucaryotes avec pour particularité la présence dans leur membrane cellulaire d'un stérol spécifique, l'ergostérol. Ils possèdent également une paroi composée de protéines et de polysaccharides dont les β-(1-3)-D glucanes. Outre leur rôle important dans le maintien de l'intégrité de la membrane et de la paroi fongique respectivement, l'ergostérol et les β-(1-3)-D glucanes sont les cibles des principaux antifongiques utilisés en thérapeutique.

La compréhension de la pathogénie liée aux *Candida spp* est rendue difficile par l'absence de consensus précis sur les définitions.

La colonisation est définie par la présence de *Candida spp* dans au moins 2 sites périphériques non stériles (ORL, selles, urines, respiratoires) prélevés concomitamment, sans retentissement clinique associé. Les CI correspondent à la présence d'une levure dans un site normalement stérile et peuvent être classés en trois niveaux de probabilité : prouvée, probable et possible (6). Parmi elles, la candidémie est définie comme une infection prouvée par la présence d'une ou plusieurs hémocultures positives à *Candida spp et* une candidose profonde par l'isolement d'un *Candida spp* par culture d'un site normalement stérile (2) et/ou la positivité de l'examen microscopique direct, histopathologique ou cytopathologique. La candidose disséminée, quant à elle, correspond à l'isolement d'un *Candida spp* dans au moins 2 organes ou sites stériles non contigus impliquant une dissémination hématogène, même si les hémocultures sont restées négatives (2),(3),(7).

Les candidoses superficielles ne seront pas abordées dans ce chapitre.

2. PHYSIOPATHOLOGIE

2.1. Habitat naturel et sources d'infection

Les *Candida spp* sont des levures ubiquitaires, vivant dans l'environnement et au niveau des flores commensales de l'homme et de certains mammifères. La flore commensale digestive est considérée comme le principal réservoir de *Candida spp* (8). *Candida albicans*, principale levure impliquée en pathologie humaine, vit à l'état commensal dans le tube digestif de l'homme et peut coloniser par contiguïté les voies génitales et respiratoires (Tableau 2). On ne le trouve que rarement sur la peau saine. Sa présence dans le milieu extérieur provient d'une contamination. La colonisation de l'homme a lieu dès la naissance (maternelle, personnel soignant) et un portage permanent ou temporaire de *C. albicans* est documenté chez 40 à 50 % des individus sains (9). *Candida glabrata* a une écologie proche de celle de *C. albicans*, c'est un commensal des voies génito-urinaires et de l'intestin. Son association à *C. albicans* est très fréquente. A l'inverse, *C. parapsilosis* est une levure fréquente de la peau mais pas du tube digestif, et expose au risque d'infections à porte d'entrée cutanée ou de contaminations manuportées.

De nombreuses autres espèces de *Candida*, vivant dans le milieu extérieur en saprophytes peuvent se retrouver chez l'homme, à l'état commensal sur les muqueuses ou sur la peau :

- *C. tropicalis* saprophyte de la nature (sol, eau, céréales) est retrouvé dans le tube digestif et les voies urinaires,
- *Candida famata* et *Candida guillermondii* sont des levures commensales de la peau,
- *C. krusei* (jus de raisin) et *Candida kefyr* (produits laitiers fermentés) sont des espèces d'origine alimentaire,
- *C. dublinensis* est retrouvé chez les patients atteints de SIDA.

Ainsi, les *Candida spp*, saprophytes de nature, sont présents dans les différentes flores commensales chez 30 à 70% des individus sains (9). Dans certaines circonstances cliniques, en cas d'inaptitude de l'hôte à réguler la multiplication de la levure, la rupture de l'équilibre peut conduire à des infections sévères. En effet, la principale source de contamination au cours des CI est endogène. Les portes d'entrée potentielles sont d'une part le tube digestif et d'autre part la peau et les muqueuses fragilisées par un dispositif invasif. La transmission exogène de la levure, soit à partir de solutés injectables soit à partir des mains du personnel, a été décrite mais ne représente qu'une part infime des infections (8).

Tableau 2 : Principales espèces de *Candida* impliquées en pathologie humaine (10),(11),(12)

Espèces fréquentes			
	Etat saprophyte	**Manifestations cliniques**	**Remarques**
C. albicans	Muqueuses digestives et génitales	Infections cutanéomuqueuses Pyélonéphrites Candidémies Candidoses profondes et disséminées	
C. glabrata	Muqueuse digestive et voies urogénitales	Infections urogénitales Candidémies et candidoses systémiques	Plus fréquent en chirurgie digestive Sensibilité diminuée au fluconazole
C. parapsilosis	Peau	Candidémies Infections liées aux cathéters (biofilm) ou à une nutrition parentérale	Fréquemment en cause dans les candidémies du nouveau-né CMI plus élevées aux échinocandines
C. tropicalis	Sol, eau	Vaginites Candidoses invasives	Plus fréquent en oncologie, surtout en oncohématologie
C. krusei	Produits laitiers, bière	Candidémies	Résistance primaire au fluconazole
Espèces rarement rencontrées			
	Etat saprophyte	**Manifestations cliniques**	**Remarques**
C. dubliniensis	Cavité buccale	Candidoses orales chez VIH+ Candidémies	
C. guilliermondii	Muqueuse digestive	Endocardites Candidoses systémiques	CMI plus élevées aux échinocandines Résistance au fluconazole
C. kefyr	Produits laitiers	Candidoses systémiques	
C. lusitaniae	Peau Voies urogénitales et respiratoires	Candidémies Candidoses systémiques	Plus fréquent en oncologie
C. lipolytica	Animaux et végétaux	Candidémies associée à un cathéter	
C. norvegensis		Candidémies chez transplantés rénaux	Résistance au fluconazole
C. inconspicua	Peau, phanères, muqueuse digestive	Candidémies	Résistance au fluconazole
C. rugosa	Eau, produits laitiers	Candidémies associée à un cathéter	Plus fréquent chez les patients brûlés
C. famata	Peau	Candidémies	

2.2. De la colonisation à l'infection

L'infection invasive à *Candida spp* initiée par des facteurs exogènes (pression de sélection par les antibiotiques et les antifongiques, immunosuppression pathologique ou thérapeutique ...) ou par une rupture des barrières cutanéo-muqueuses (brûlure, cathéters, mucites …) est un processus progressif comportant quatre étapes principales : adhésion et colonisation, invasion tissulaire, dissémination hématogène puis extravasation et pérennisation tissulaire.

La colonisation est un prérequis indispensable au développement des infections à *Candida spp*. Elle est la conséquence de modifications écologiques qui entraînent la multiplication des *Candida spp* en mettant en jeu leurs propriétés d'adhérence à la surface des cellules épithéliales par l'intermédiaire de la synthèse d'adhésines comme les protéines Als (Agglutinin-Like Sequences) chez *C. albicans* et Epa chez *C. glabrata*. L'adhésion aux cellules de l'hôte est indispensable à la survie commensale du *Candida spp*, ainsi qu'à l'initiation de l'infection. Cette multiplication s'accompagne également de la formation de biofilms, sur le matériel étranger ou sur les muqueuses, rendant la levure moins accessible aux défenses immunitaires de l'hôte et aux antifongiques.

La colonisation dépend de l'état de santé du patient et de l'intégrité des muqueuses. Lors d'un séjour prolongé en réanimation, 50 à 80% des patients seront colonisés par des *Candida spp*, 5 à 30% développeront une candidose invasive (13).

Cette phase de colonisation revêt donc d'une importance particulière, sachant qu'un délai de 7 à 10 jours existe entre la phase de colonisation et la phase d'infection invasive (8),(14).

En cas d'inaptitude du système immunitaire à limiter la colonisation, le *Candida spp* est capable d'initier une invasion tissulaire, à la faveur d'une rupture des barrières cutanéo-muqueuses et/ou d'un déficit immunitaire de l'hôte. L'invasion des cellules épithéliales passe par deux mécanismes : l'induction de l'endocytose ou la pénétration active des hyphes. Le mécanisme prédominant chez *C. albicans* est l'invasion active. Les filaments désorganisent physiquement les structures cellulaires. Par ailleurs, la filamentation s'accompagne de l'expression co-régulée de protéinases, conduisant à l'altération des cellules de l'hôte. Ce mécanisme joue un rôle important dans l'invasion des tissus profonds et des vaisseaux sanguins (15).

Après l'invasion, les éléments fongiques vont atteindre la lumière des vaisseaux sanguins et lymphatiques et disséminer (processus d'angio-invasion). Dans la majorité des cas, comme le montrent les études de génotypages (13), l'identité de la souche qui dissémine est la même que celle qui colonise permettant ainsi de relier étroitement colonisation et infection.

La dernière étape est la multiplication tissulaire dans les organes rendus accessibles par voie sanguine. L'ensemble des tissus peut être infecté (Figure 1). Plus rarement, l'infection d'un site normalement stérile peut intervenir après l'introduction directe du pathogène (infection sur cathéter, candidose rénale ascendante, péritonite après une chirurgie intestinale).

Les candidémies représentent la partie visible de l'iceberg des CI, pour lesquelles les données épidémiologiques les plus précises sont à disposition. Les données publiées concernant les candidoses profondes, notamment les candidoses abdominales invasives sont limitées, mais suggèrent qu'elles restent largement sous diagnostiquées (6).

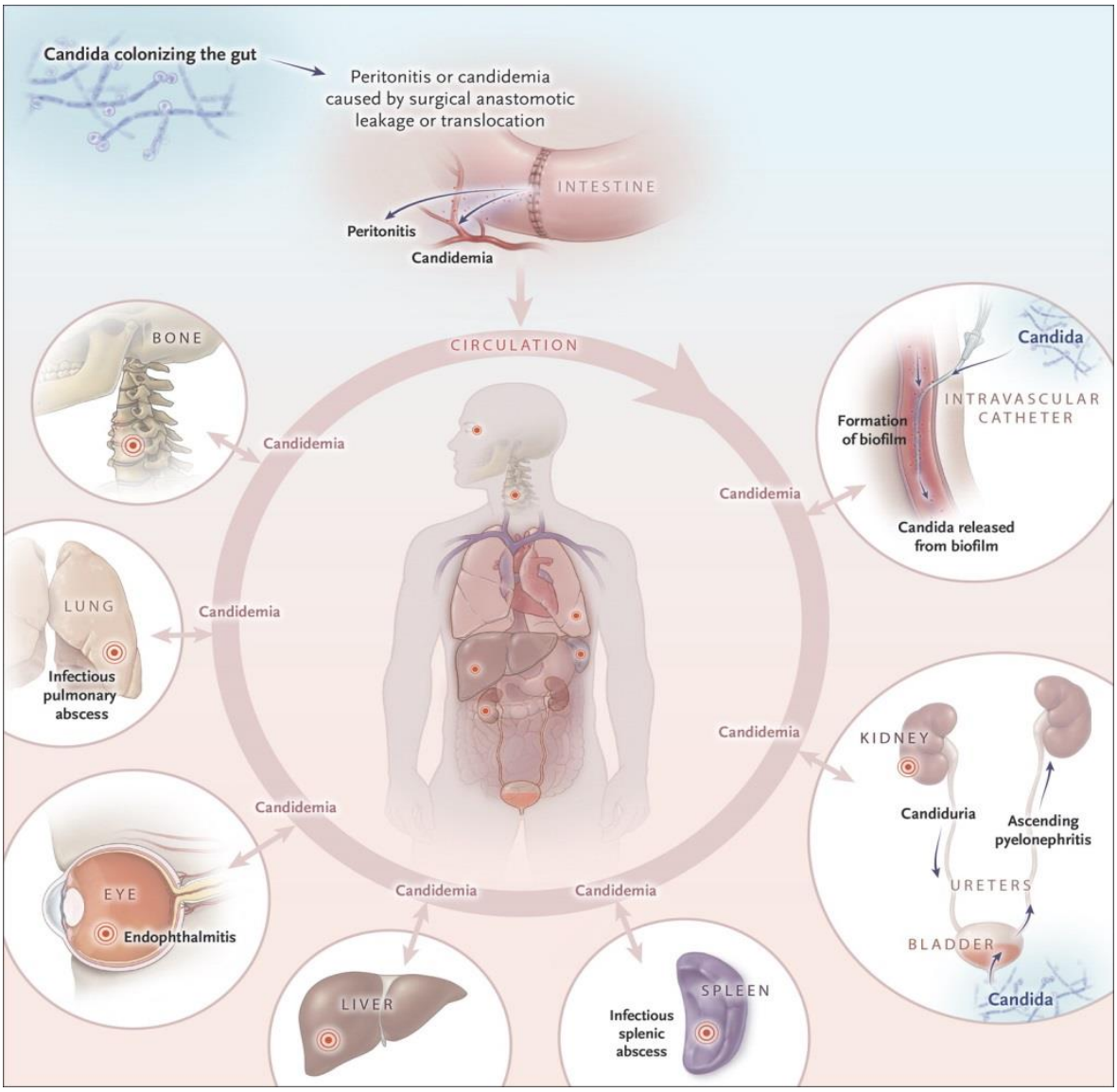


Figure 1 : Pathogénie des candidoses invasives (3)

Les Candida spp *qui colonisent le tube digestif envahissent l'hôte par translocation ou par fuite anastomotique (lors d'une laparotomie par exemple) et provoquent une infection localisée et profonde (par exemple, une péritonite) ou une candidémie. Chez les patients porteurs de cathéters intravasculaires, la candidémie, d'origine digestive ou cutanée, entraîne une colonisation secondaire du cathéter et la formation de biofilm. Les levures sont ensuite relarguées à partir du biofilm, générant une candidémie persistante. Une fois que la candidémie s'est développée, soit à partir d'un cathéter intravasculaire colonisé soit par un autre moyen, les* Candida spp *peuvent disséminer, ce qui conduit à des infections métastatiques secondaires pulmonaires, hépatiques, spléniques, rénales, osseuses ou oculaires. Ces infections profondes peuvent rester localisées ou entraîner une candidémie secondaire. Pendant la candidémie, les* Candida spp *présents dans la circulation sanguine peuvent infecter l'urine et engendrer une candidurie. Moins fréquemment, une candidose profonde peut se déclarer à la suite d'une pyélonéphrite ascendante et peut à son tour soit rester localisée, soit provoquer une candidémie secondaire (3),(5).*

3. EPIDEMIOLOGIE

3.1. Incidence et facteurs de risque

Selon les estimations, les CI touchent plus de 250 000 personnes dans le monde chaque année et sont responsables de plus de 50 000 décès. Dans des études basées sur la population générale (16),(17), les taux d'incidence des candidémies se situent entre 2 et 14 cas pour 100 000 personnes. En France sur la période 2001-2010, l'incidence des candidémies était de 2,5 cas pour 100 000 habitants (18). L'incidence mondiale est variable, avec de grandes disparités. Elle est plus faible en Europe qu'aux Etats-Unis, où elle atteignait dans certaines régions 24/100 000, comme dans l'état du Connecticut et le comté de Baltimore entre 1998-2000 (19).

L'incidence des CI n'a cessé d'augmenter depuis plusieurs dizaines d'années (20).

Un programme de surveillance active des épisodes de candidémie dans 24 hôpitaux de soins tertiaires de la région parisienne entre octobre 2002 et septembre de 2010 a montré une augmentation significative au fil du temps de leur incidence dans la population générale ($p = 0,001$) et chez les patients hospitalisés en Unités de Soins Intensifs (USI) ($p = 0,0001$), qui représentaient 48,1% des cas (21). Cette évolution croissante a été particulièrement marquée aux Etats –Unis où *Candida spp* est le quatrième micro-organisme isolé au cours des septicémies (22). Les patients de réanimation sont les plus exposés. Dans l'étude de prévalence EPIC II menée dans les USIs à travers le monde en 2007, l'incidence des candidémies était de 6,87 pour 1 000 patients (23).

Les *Candida spp* sont responsables en USI de 10 à 15% (24) des infections nosocomiales, de 70 à 80% des infections nosocomiales fongiques, et de 8 à 10% des septicémies nosocomiales depuis les 10-15 dernières années (25),(26).

L'épidémiologie est sensiblement différente en Europe où l'incidence des infections invasives à *Candida spp* en réanimation semble se stabiliser aux alentours de 2 à 3 pour 1000 admissions, avec une différence selon le type de recrutement (médical, chirurgical, brûlés) (27). En Europe, les *Candida spp* sont responsables de 2 à 3% des septicémies se classant entre le 6ème et 10ème rang parmi les pathogènes les plus fréquents (28) et les infections à *Candida spp* représentent la 3ème cause de choc septique dans les services de réanimation en France (29). L'incidence globale des CI est également influencée par l'âge, augmentant considérablement aux âges extrêmes de la vie. Elle varie de 4 épisodes pour 100000 pour les sujets âgés de 20 à 44 ans, à 10 de 45 à 64 ans, à 26 au-delà de 65 ans et à 75 pour les nouveaux-nés (30).

Malgré une diminution de l'incidence des CI dans des zones de forte prévalence grâce à l'amélioration de la prise en charge des patients, globalement l'incidence des CI a augmenté ou est restée stable dans la plupart des régions (17),(31),(32).

L'augmentation des cas d'infections invasives imputables aux espèces fongiques est à mettre en relation avec la modification des pratiques en 25 ans (33), qui s'est traduit par une multiplication des facteurs favorisant leur apparition. Ces facteurs de risque dépendent des champignons et de l'environnement fongique, mais surtout de l'organisme hôte. Ils ont été parfaitement bien définis dans de nombreuses études et sont résumés dans le Tableau 3.

La présence de cathéters vasculaires centraux, une chirurgie récente (en particulier une chirurgie abdominale avec des fuites anastomotiques) et l'administration d'antibiotiques à large spectre constituent les principaux facteurs de risque de CI.

Tableau 3 : Principaux facteurs de risques de candidose invasive (17),(21),(34),(35),(36),(37),(38)

Facteurs de risque de candidose invasive
Colonisation à *Candida spp* en particulier multifocale (index de colonisation > 0,5 ou IC corrigé > 0,4)
Antibiothérapie large spectre
Infection VIH stade SIDA
Corticothérapie, traitements immunosuppresseurs, chimiothérapies anti-cancéreuses
Hémopathie maligne
Chirurgie abdominale, en particulier chez les patients avec fuite anastomotique ou laparotomies répétées
Hémodialyse
Cathéters centraux vasculaires, nutrition parentérale totale
Nouveaux-nés en particulier ceux avec un faible poids de naissance et prématurés
Tumeurs d'organes solides
Transplantation d'organes solides
Pancréatite aigüe nécrosante
Patients sévères hospitalisés en USI en particulier lors d'un séjour prolongé
Ventilation mécanique
Brûlures étendues

Les patients qui développent une candidémie due à une espèce de *Candida* non *albicans* présentent en général au minimum deux facteurs de risques (39).

En réanimation, ces facteurs de risque sont présents chez un grand nombre de patients et ne permettent pas toujours de discriminer les patients véritablement à risque d'infection. Par ailleurs, beaucoup de ces facteurs traduisent la sévérité de l'état des patients de réanimation et semblent peu accessibles à une intervention préventive. Parmi ces facteurs de risque, la durée d'hospitalisation en réanimation et la colonisation extra-digestive à *Candida spp* revêtent une importance toute particulière (13).

3.2. Mortalité associée aux infections invasives à *Candida spp*

Les candidémies sont associées à des taux de mortalité globale élevés, supérieurs à ceux observés dans les infections bactériennes ou virales, de l'ordre de 25 % à 40 % pouvant même dépasser 50% en USI. La mortalité attribuable aux candidémies a été étudiée dans une revue systématique de la littérature et varie entre 5 % et 71 % (40). La mortalité est plus élevée chez les patients de réanimation, et les sujets âgés (21),(41),(42). Dans le programme de surveillance active des épisodes de candidémie dans 24 hôpitaux de soins tertiaires de la région parisienne entre octobre 2002 et septembre de 2010, si le taux de mortalité des candidémies est resté stable dans la population générale, le résultat le plus inquiétant est l'augmentation significative en USI de la mortalité à 30 jours [de 41,5 à 56,9% entre la 1ère et la dernière année (p = 0,001)] mais aussi de la mortalité précoce (< 8 jours) [de 28,7 à 38,8% (p = 0,0292)] (21). Parmi les facteurs de risque de mortalité fréquemment identifiés, on retrouve l'initiation tardive d'un traitement antifongique, la présence d'un cathéter central, une ventilation mécanique, un traitement par les corticoïdes ou la présence d'un choc septique (42). La mortalité des autres CI est également élevée, avec près de 60% à 1 an pour les endocardites (43) et entre 27% et 39% pour les candidoses abdominales (44). L'impact économique est lui aussi très important, les CI conduisent à une prolongation de la durée du séjour estimée entre 10 et 20 jours et une augmentation du coût d'hospitalisation par rapport aux patients sans candidose systémique (45). En dépit des progrès réalisés depuis le début des années 2000, en matière de diagnostic, de mise à disposition de nouveaux antifongiques et la publication de nombreuses recommandations, la prise en charge des CI, notamment en USI demeure un enjeu majeur.

3.3. Distribution des espèces de *Candida spp*

Cinq espèces de *Candida*, *C. albicans*, *C.glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. krusei* sont responsables de plus de 90% des CI (21),(46),(47),(48).

La distribution des espèces a évolué au cours des deux dernières décennies. Une revue des études épidémiologiques mondiales, nationales et régionales a montré qu'au cours des années, la prévalence de *C. albicans* est passée de 70% à 50% (49). Elle diminue au profit des espèces *non-albicans*, notamment *C. glabrata* et *C. parapsilosis* pour les plus fréquentes, mais aussi *C. tropicalis*, *C. krusei* et d'autres espèces rares émergentes, aujourd'hui responsables de la moitié des cas dans la majorité des études (16),(17),(50),(51),(52). Par ailleurs, la distribution des espèces varie selon les zones géographiques. *Candida glabrata* a émergé en Europe du Nord, aux États-Unis et au Canada alors que *C. parapsilosis* prédomine en Europe du Sud, en Asie et en Amérique du Sud.

Ainsi en Amérique du Nord, le taux d'isolement de *C. albicans* qui était de 64% au Canada et de 48,9% aux États-Unis dans les années 90 (53) a diminué à 38% au cours de la période 2008-2011 avec une augmentation graduelle des infections dues à *C. glabrata, C. parapsilosis et C. tropicalis* (54).

Dans les pays d'Amérique latine *C. albicans* reste l'espèce la plus couramment rencontrée. Cependant, contrairement à ce que l'on observe en Amérique du Nord, les infections à *C. glabrata* ne sont pas si communes. C'est *C. parapsilosis*, espèce qui affecte habituellement les nouveau-nés ou les patients porteurs de cathéter veineux hospitalisés en USI, qui prédomine dans tous les groupes d'âge (55). Une étude multinationale a montré que les candidémies à *C. guilliermondii* étaient également fréquentes, en particulier au Honduras (56).

En europe, la distribution des espèces de *Candida* diffère d'un pays à l'autre. Par exemple, en Finlande, l'incidence de *C. albicans* (en % du nombre total de *Candida*) était respectivement de 70% et 67% dans les années 1995-1999 et 2004-2007 et *C. glabrata* est la seconde espèce la plus fréquemment isolée. De même, en Suède et en Suisse, *C. albicans* représente plus de 60% des isolats, suivi de *C. glabrata*. Cependant, en Espagne et en Italie, la proportion d'isolement de *C. albicans* est inférieure à 50% ou avoisine les 50% et *C. parapsilosis* est l'espèce *non-albicans* majoritaire (57),(58). Dans l'étude menée par l'observatoire des levures sur les candidémies dans 24 hôpitaux d'Ile de France entre le 1er octobre 2002 et le 30 septembre 2010 (2 571 isolats de *Candida spp* identifiés au cours d'un premier épisode de candidémie chez 2 507 patients), *C. albicans* était l'espèce prédominante (54,1% des infections) suivie de *C. glabrata* (18%), *C. parapsilosis* (11,1%), *C. tropicalis* (9%), *C. krusei* (2,8%) et *C. kefyr* (1,7%). les infections mixtes représentaient 3,3% des épisodes incidents (21). De la même façon, en Allemagne, au Danemark et au Royaume-Uni, *C. albicans* est responsable de plus de 50% des cas et la deuxième espèce la plus courante est *C. glabrata* (34).

La cause des variations observées dans la répartition des espèces est multifactorielle, mais les facteurs les plus importants sont les différences entre les pratiques concernant les traitements antifongiques et la fréquence d'utilisation de procédés invasifs tels que les cathéters veineux centraux (59). De plus, les caractéristiques démographiques des patients et la pathologie sous-jacente influent également sur la répartition. Par exemple, alors que *C. parapsilosis* est isolé des candidémies chez les nourrissons, *C. glabrata* est plus fréquent chez les patients les plus âgés (4),(59). Dans l'étude menée en Ile de France par Lortholary *et al*., on observait une plus grande proportion de *C. tropicalis* et de *C. kefyr* chez les patients ayant une hémopathie maligne et l'hospitalisation en USI était associée à une moindre fréquence de *C. parapsilosis* (60).

Dans les études portant sur les facteurs de risque de candidémie causés par les espèces de *Candida* non *albicans*, la durée de l'utilisation du cathéter veineux central, un traitement prophylactique ou thérapeutique par le fluconazole et la durée d'exposition au fluconazole, une chirurgie gastro-intestinale, le vieillissement, l'usage de drogues par voie intraveineuse, un traitement par glucocorticoïdes et une candidurie ont été considérés comme des facteurs de risque importants, en

particulier pour les infections à *C. glabrata* et *C. krusei*. Un âge plus jeune, une exposition préalable aux échinocandines et l'insuffisance des pratiques de lutte contre les infections ont été associés aux infections à *C. parapsilosis* (61),(62),(63).

Les changements dans la répartition des espèces responsables de CI ont impacté les recommandations européennes ou américaines émises pour le traitement, compte tenu des différences de sensibilité aux azolés et aux échinocandines entre les espèces (64),(65),(66).

Les espèces de *Candida spp* différent considérablement en virulence. *Candida parapsilosis* et *C. krusei* sont moins virulents que *C. albicans, C. tropicalis* et *C. glabrata* (67) . Cette différence de virulence se reflète par une faible mortalité chez les patients atteints de candidose à *C. parapsilosis* et par le fait que les infection à *C. krusei* restent très rares, sauf chez les patients présentant une immunodéficience sévère et pré-exposés à un azolé (38). Malgré sa faible virulence, *C. parapsilosis* peut se propager dans certaines circonstances cliniques en raison de sa capacité à adhérer aux dispositifs médicaux et de sa propension à coloniser la peau, caractéristiques qui facilitent les éclosions nosocomiales (68). D'autres espèces moins fréquemment isolées, comme *C. dubliniensis, C. lusitaniae, C. kefyr* et *C. guilliermondii*, ou des espèces rares comme *C. inconspicua*, *C. palmioleophila*, sont associées à des hôtes spécifiques (exemple de *C. dubliniensis* chez les patients infectés par le VIH) ou posent le problème d'une sensibilité diminuée ou d'une résistance aux antifongiques (Tableau 2).

4. IMMUNOGENETIQUE DES INFECTIONS A *CANDIDA SPP*

La majorité des patients hospitalisés en USI ne développe pas de CI alors même qu'ils cumulent plusieurs facteurs de risque. Ainsi, il est probable que des variations de séquence au niveau des gènes qui confèrent une susceptibilité aux infections fongiques rendent certains patients plus vulnérables à l'infection. Une grande étude clinique a révélé que la susceptibilité aux candidémies était augmentée chez les patients européens et nord-américains qui présentaient un polymorphisme nucléotidique ponctuel (*single nucleotide polymorphis*m ou SNP) du gène codant pour le TLR1 (Toll Like Receptor) impliqué dans l'immunité innée, par rapport au groupe témoin apparié sur la pathologie sous-jacente (69). Dans une étude d'association génétique pangénomique qui s'est intéressée à la susceptibilité génétique aux candidémies, trois nouveaux gènes associés à un risque accru de la maladie ont été identifiés (70). Les patients hospitalisés en USI qui portaient deux allèles ou plus à ces loci particuliers présentaient un risque de développer une CI 19 fois plus élevé par comparaison aux patients qui n'avaient pas ces allèles. De la même façon, la progression de l'infection et la persistance de la candidémie malgré un traitement antifongique adapté ont été associées à des polymorphismes génétiques des gènes des cytokines, conduisant soit à une augmentation des taux circulants d'interleukine 10 (cytokine anti-inflammatoire), soit à une diminution des taux d'interleukine-12b (cytokine pro-inflammatoire) (71). Ces résultats soulignent l'importance de la balance des cytokines en ce qui concerne à la fois la susceptibilité de développer une CI et la capacité à éliminer l'infection une fois qu'elle a disséminé. L'identification d'allèles spécifiques liés à un risque accru d'infection, de voies de signalisation activées par les cytokines associées à une issue défavorable, suggère que des stratégies de dépistage basées sur la recherche de certains SNPs permettraient de mieux identifier les patients à haut risque de CI, qui pourraient alors bénéficier d'un traitement antifongique prophylactique ou d'une immunothérapie adjuvante (72),(73).

5. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de CI reste difficile à établir en raison d'une part du manque de spécificité des signes cliniques surtout en l'absence de localisation secondaire, et d'autre part de la difficulté à isoler la ou les levures en cause.

Compte tenu de la gravité potentielle de l'infection, une CI doit être évoquée systématiquement devant toute fièvre prolongée résistante à un traitement antibiotique adapté et bien conduit, chez un patient présentant des facteurs de risque.

5.1. Diagnostic de certitude

La culture (sang, sites profonds) reste la technique de référence ou *gold standard.* Elle permet d'affirmer le diagnostic, d'identifier et d'isoler l'espèce responsable pour déterminer sa sensibilité *in vitro* aux antifongiques (6).

En pratique, l'hémoculture reste l'examen le plus pratiqué et le plus accessible. Les prélèvements sanguins ensemencés dans des flacons d'hémocultures sont incubés dans des automates de type BacT/ALERT (Biomérieux) ou Bactec (Becton-Dickinson) dès réception au laboratoire. Il est essentiel de les répéter en optimisant le volume prélevé et en privilégiant les flacons dédiés à la recherche des agents fongiques. En effet, une hémoculture positive à *Candida spp*, prélevée dans de bonnes conditions d'asepsie, est toujours significative et doit conduire à l'instauration rapide d'un traitement antifongique et à la recherche de foyers métastatiques (2),(66),(74).

Les autres prélèvements sont guidés par la localisation de l'infection (biopsies, liquide céphalorachidien, liquide péritonéal, bile, liquide de ponction articulaire...). Pour les tissus prélevés par biopsie, l'analyse anatomo-pathologique (examen direct, hybridation *in situ*, PCR) est primordiale. En parallèle, le prélèvement est ensemencé sur une gélose Sabouraud additionnée d'antibiotiques (chloramphénicol ou gentamicine). On l'associe à un milieu chromogène de type CHROMagar Candida (Becton-Dickinson) contenant des substrats chromogènes qui confèrent aux colonies qui s'y développent une coloration particulière, variable en fonction de l'espèce. Ces milieux permettent notamment d'identifier et de révéler les mélanges d'espèces.

Dans les CI, l'identification fiable et rapide de l'espèce en cause est indispensable et permet au clinicien de prescrire une molécule adaptée. Jusqu'à récemment, l'identification était basée sur l'analyse des caractères morphologiques (tests de germination, production de pseudomycélium) et métaboliques (étude du profil d'assimilation et de fermentation de certains sucres et d'activité enzymatique grâce à des galeries commerciales type API32C, tests immunologiques). L'identification phénotypique conventionnelle, qui nécessite toutefois un délai supplémentaire de 24 à 48 heures, est actuellement supplantée par la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF® (Matrix- Assisted Laser Desorption/Ionisation Time of flight) qui a révolutionné la pratique quotidienne dans les laboratoires

et amélioré la prise en charge des infections bactériennes et fongiques en réduisant considérablement le délai de réponse au clinicien. Cette technique permet d'établir une empreinte protéique spécifique d'espèce et d'identifier les levures en quelques minutes. Elle est simple, reproductible, économique, plus performante que l'identification conventionnelle et aussi performante que l'identification moléculaire par séquençage (discrimination des espèces au sein des complexes d'espèces, identification des espèces rares et émergentes). Par ailleurs, l'application du MALDI-TOF® directement sur le flacon d'hémoculture rendu positif par l'automate sans passer par la phase de culture est actuellement réalisable (Figure 2).

Cependant, la sensibilité des hémocultures de 50 à 71% est loin d'être idéale, et leur délai de positivité est long de 2 à 8 jours (75). Elles sont par ailleurs négatives en cas de candidémie intermittente, de candidose profonde qui persiste après stérilisation de la circulation sanguine et de candidose profonde résultant de l'inoculation directe de *Candida spp* (75). En outre, les cultures de tissus ou de sites profonds sont limitées par la nécessité d'interventions invasives et par leur faible sensibilité liée à la répartition inégale des organismes viables.

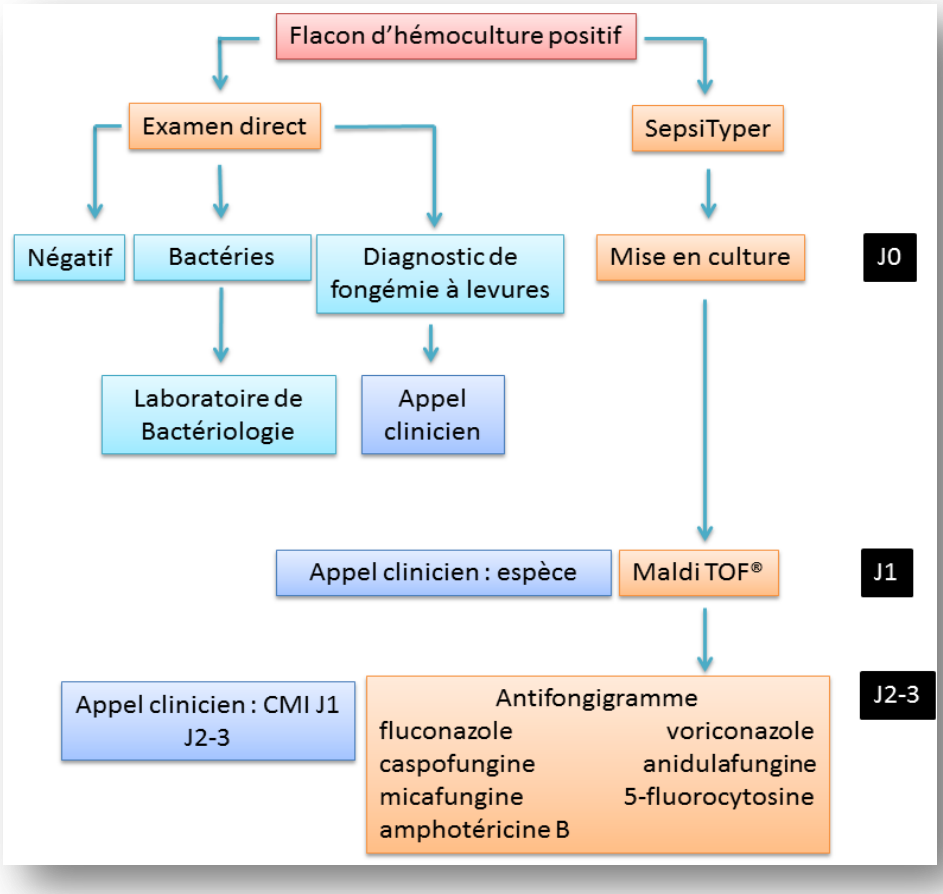


Figure 2 : Algorithme de prise en charge des hémocultures positives au CHU de Bordeaux

5.2. Conséquence du retard diagnostique

Il a été clairement établi que le délai d'initiation du traitement antifongique a un impact significatif sur la mortalité des patients atteints de CI (41),(76),(77), notament en cas de choc septique (78),(79).

Morrell *et al*. ont montré qu'un retard dans la prise en charge thérapeutique de 12 heures après la première hémoculture positive à *Candida spp* était associé à une augmentation significative de la mortalité (76). Dans une étude rétrospective plus récente incluant 224 patients présentant un choc septique à *Candida spp*, Kollef *et al.* ont également démontré qu'un traitement antifongique retardé et l'impossibilité de contrôler rapidement la source de l'infection sont des facteurs de risque indépendant de mortalité à 30 jours (80). Dans cette étude, chaque heure de retard prise dans la mise en route d'un traitement efficace, dans les 6 premières heures suivant le choc septique, a entraîné une réduction de 7,6% de la survie. Une autre étude, prospective espagnole (CANDIPOP) récente confirme par ailleurs la diminution de la mortalité précoce si l'instauration du traitement antifongique et le retrait du cathéter veineux central interviennent dans les premières 48 heures de l'épisode (81),(82). Ces études suggéraient que l'initiation d'un traitement antifongique empirique pourrait être bénéfique.

5.3. Identification des patients à haut risque de CI

Pour pallier au manque de sensibilité et de précocité du diagnostic et améliorer le pronostic des patients, le recours à des stratégies thérapeutiques prophylactiques et probabilistes s'est donc généralisé (83),(84). Ainsi, des modèles prédictifs de CI ont été développés pour identifier plus précocement les patients à risque (85),(86). La colonisation multifocale à *Candida spp* est un facteur de risque indépendant de CI. Comme nous l'avons évoqué précédemment, il existe une identité génétique entre les souches colonisantes et les souches isolées d'hémocultures.

Des prélèvements de sites périphériques non stériles (ORL, selles, urines, respiratoires) peuvent être réalisés de façon hebdomadaire pour faire un suivi dynamique de la colonisation. L'index de colonisation de Pittet (IC) est établi par le rapport nombre de sites positifs à *Candida spp* / nombre total de sites prélevés, un IC > 0,5 étant associé à un risque de développer une CI. Son intérêt potentiel a été mis en évidence par plusieurs études réalisées chez des patients hospitalisés en USI chirurgicale et il est devenu l'outil le plus largement utilisé pour évaluer précocement le risque de CI et guider le traitement empirique (86),(87),(88).

Les facteurs de risque majeurs de colonisation par *Candida spp* sont une durée de séjour prolongée en USI, la nutrition parentérale, l'utilisation prolongée d'antibiotiques à large spectre, la présence de cathéters centraux et une chirurgie abdominale (11),(13). Ces facteurs de risque sont fréquemment retrouvés chez les patients hospitalisés en USI. Ainsi, à l'admission en service de Réanimation, seulement 5 à 15% des patients sont colonisés par *Candida spp* (85), puis ce taux augmente pendant

l'hospitalisation puisqu'on estime que 52% des patients hospitalisés depuis au moins 7 jours sont colonisés. La majorité des patients (jusqu'à 83%) faisant une infection invasive à *Candida spp* sont préalablement colonisés (85),(89) et peuvent l'être par plusieurs espèces simultanément, comme le montre l'étude de Magill *et al.* (85) dans laquelle 87% des patients étaient colonisés par *C. albicans*, 45% par *C. glabrata*, 17% par *C. tropicalis* et 12% par *C. parapsilosis.* Les sites les plus fréquemment colonisés sont la sonde naso-gastrique (45,6%), suivi par les prélèvements oraux-pharyngés (34,3%), les aspirations trachéales (23,4%), les écouvillons péri-rectaux (21,2%) et les urines (18,7%) (85),(89). La positivité des prélèvements respiratoires et des urines est un marqueur de forte colonisation et de sévérité de la pathologie sous-jacente.

Cependant, seulement 5% à 30% des patients hospitalisés en USI et colonisés développent une infection invasive (5),(90) (candidémie estimée à 6% (89)). Dans l'étude de 2006 d'Azoulay *et al*. (91), réalisée chez des patients médicaux hospitalisés en soins intensifs, 39% d'entre-eux avaient un IC > 0,5, alors que sur la même période aucune infection fongique invasive n'a été diagnostiquée (91). Il apparaît alors que la valeur prédictive positive (VPP) de l'IC est faible (< 9%) et que la proportion de patients traités est trop élevée (87% dans l'étude de Piarroux *et al.* (87)). Cependant, sa bonne valeur prédictive négative (VPN) en fait un outil utile pour l'identification des patients à faible risque (92).

D'autres modèles modèles prédictifs cliniques combinant plusieurs facteurs de risque cliniques dont la colonisation à *Candida spp* ont ensuite été développés. En analysant les données du projet EPCAN (1699 patients en USI), Leon *et al*. ont identifié la nutrition parentérale, la chirurgie, la colonisation multifocale (OR 1/4 3.04) et le sepsis sévère comme prédictifs de CI et établi le « Candida score ». Ce modèle a montré une sensibilité, spécificité et VPP de 81, 74 et 16%, respectivement, dans une cohorte multicentrique prospective observationnelle de 1007 patients hospitalisés depuis plus de sept jours en USI. Seulement 13/565 (2,3%) patients avec un Candida score < 3 ont développé une CI, reflétant une excellente VPN de 98% mais une VPP de 14%. Bien que ces modèles aient démontré leur utilité dans la pratique clinique (83),(93), leur validation pour la prédiction du risque de CI dans un cadre prospectif et multicentrique fait défaut (94). Compte tenu de leurs très faible VPP et très haute VPN, de nombreux traitements antifongiques probabilistes ne doivent pas être nécessaires.

5.4. Comment pallier au manque de spécificité des modèles prédictifs cliniques ? Les biomarqueurs ?

Plus récemment, de nouveaux outils diagnostiques non basés sur la culture ont été développés afin d'améliorer la précocité du diagnostic et la spécificité des modèles prédictifs cliniques. Ils permettent la détection dans le sang des composants de la paroi cellulaire fongique (mannanes, β-D-glucane), d'anticorps (anti-mannanes, anti-mycélium (CAGTA)) ou de l'ADN (66),(95),(96),(97). La place de ces biomarqueurs sériques reste imprécise. Leurs performances varient selon le type de patient, de CI, la

fréquence d'échantillonnage, le nombre de prélèvements positifs requis, le seuil de positivité choisi et le choix du comparateur. Les études incluant des témoins sains ou des patients non graves peuvent surestimer la spécificité, car il existe comme par exemple pour le β-D-glucane de nombreuses sources possibles de contamination donnant des faux positifs, plus fréquents chez les patients à haut risque de CI. Toutefois, leur utilisation est actuellement préconisée dans les recommandations de plusieurs sociétés savantes dans le cadre d'une stratégie de dépistage (2),(64),(65),(66),(74),(98).

5.5. β-(1-3)-D glucane (BDG)

Composant naturel ubiquiste de l'environnement, le β-1-3-D glucane (BDG) est un composant polysaccharidique majeur de la paroi de la plupart des champignons. Il se positive précocement au cours de l'infection et constitue donc un biomarqueur sensible mais non spécifique (positif dans les CI, l'aspergillose invasive et la pneumocystose et diminue lentement sous traitement (75),(99)). Une méta-analyse récente de 11 études rapporte une sensibilité de 57-97% et une spécificité de 56-93% du BDG pour le diagnostic des CI (100). L'utilisation du BDG en complément des modèles prédictifs est maintenant incluse dans les recommandations de plusieurs sociétés savantes (2),(65),(101) et le Fungitell® (Cape Cod, Inc., USA) est approuvé par la FDA. Le seuil de positivité préconisé est de 80 pg/mL, mais plusieurs causes de fausse positivité ont été décrites : dialyse avec membrane de cellulose, bactériémie due à plusieurs bactéries Gram-positif, albumine, antibiotiques tels que l'amoxicilline-acide clavulanique, immunoglobulines intraveineuses (102). Dans 5 études menées chez des patients non neutropéniques présentant une candidémie et/ou une candidose intra-abdominale documentée (la plupart étaient des patients chirurgicaux (chirurgie abdominale) avec un nombre variable d'échantillons analysés par patient), la sensibilité et la spécificité du BDG se situaient entre 51 et 100%, et 59 et 98,4% respectivement (103),(104),(105),(106),(107). Dans 3 études la VPN dépassait 75%. Les meilleurs résultats sont obtenus lorsque deux tests consécutifs sont positifs (108),(109). Dans l'étude FUNGINOS menée chez des patients ayant subi une chirurgie abdominale ou souffrant de pancréatite aiguë et hospitalisés depuis 72 h ou plus en USI, le BDG s'est avéré non seulement plus performant que le Candida score et l'IC pour prédire une candidose intra-abdominale chez ces patients, mais également plus précoce (5 jours) et son taux initial était corrélé à la gravité de l'infection (107). La valeur diagnostique du BDG dans d'autres contextes, notamment celui de la réanimation médicale, est moins convaincante, peut être en raison de la plus forte exposition aux causes de fausse positivité. En USI, un seuil de positivité du BDG de 80 pg/mL est très sensible (> 90%), mais non spécifique (30-50%) et des seuils de positivité plus élevés, de 250 pg/mL ou plus ont été proposés (102),(110). En résumé, le principal avantage diagnostique du BDG est sa bonne VPN dans des environnements où la prévalence des CI est faible à modérée.

5.6. Antigène mannanes et anticorps antimannanes

Les mannanes (Mn), polysaccharidiques de la paroi des *Candida spp* constituent un biomarqueur spécifique, mais peu sensible pour le diagnostic des CI et qui se positive plus tardivement que le BDG au cours de l'infection. Des tests ELISA sont disponibles dans le commerce pour la détection des Mn et des anticorps anti-mannanes (anti-Mn) (Platelia, Bio-Rad, France). Une méta-analyse de 14 études, dont 7 menées chez des patients non neutropéniques, rapporte une sensibilité et une spécificité des Mn et des IgG anti-Mn de 58 et 93%, et de 59 et 83%, respectivement. La détection combinée Mn / Anti-Mn permet d'améliorer la sensibilité et la spécificité à 83% et 86% respectivement, avec les meilleures performances obtenues pour les infections à *C. albicans*, *C. glabrata* et *C. tropicalis* (97). Ainsi, bien que des études prospectives soient nécessaires pour confirmer les avantages de la recherche combinée Mn / Anti-Mn dans la pratique clinique quotidienne, son utilisation est préconisée dans les dernières recommandations de l'ESCMID (65).

5.7. CAGTA

Des tests d'immunofluorescence ou de chimioluminescence (*Candida albicans* IgG, VIRCELL, Espagne) sont disponibles dans le commerce pour la détection d'anticorps spécifiques anti-mycélium (CAGTA). Des études cliniques bien que limitées ont montré une sensibilité de 77-89% et une spécificité de 91-100% chez un petit nombre de patients atteints d'hémopathies malignes et transplantés de moelle osseuse ou chez les patients hospitalisés en USI (111). L'utilité du CAGTA dans le diagnostic de la candidémie associée à une infection profonde a été récemment documentée, avec une spécificité et une VPP de 95% (112).

5.8. Combinaison de biomarqueurs

La recherche combinée de plusieurs biomarqueurs pourrait permettre d'optimiser le diagnostic des CI. Dans une étude rétrospective comparant le BDG et les Mn / Anti-Mn menée chez 56 patients avec une candidémie prouvée, l'association des 2 antigènes BDG et Mn semblait être la stratégie d'utilisation des biomarqueurs la plus performante (113) avec une sensibilité et une spécificité de 89,3% et 85% respectivement. Dans une autre étude rétrospective récente, réalisée chez 31 patients avec une candidémie prouvée, la VPN de l'association CAGTA-BDG ou CAGTA-Mn atteignait respectivement 99,8% et 99,6% pour une prévalence des candidémies comprise entre 5 et 10% (114).

5.9. PCR

Un certain nombre de « PCR maison» mises au point pour le diagnostic de CI en permettant d'amplifier des séquences hautement conservées comme celles de l'acide ribonucléique (ARN) 18S, ont été

évaluées. Cependant, la détection de l'ADN de *Candida spp* n'a toujours pas trouvé sa place en pratique clinique de routine en raison d'un manque de standardisation et de validation des techniques développées (115). Par ailleurs, l'hétérogénéité des techniques en termes de cibles amplifiées, de type de sondes utilisées, ou de matériels biologiques prélevés (sang ou sérum) rendent la comparaison des études difficile. L'extraction de l'ADN, est également une étape limitante compte tenu de la constitution de la paroi des *Candida spp*.

Une méta-analyse concernant les différentes techniques de PCR a évalué la sensibilité globale à 95% et la spécificité globale à 92% (115).

Dans l'étude de Nguyen *et al.* conduite chez 55 patients atteints de CI (17 candidémies, 33 candidoses profondes et 5 infections mixtes), la PCR sur plasma ou sérum s'est avérée plus sensible que le BDG pour le diagnostic des CI (80% vs 56%; p = 0,03), avec une spécificité comparable (70% vs 73%; p = 0,31). La performance des 2 tests était comparable pour le diagnostic des candidémies mais la PCR était plus sensible que le BDG dans les candidoses profondes (89% vs 53% ; p = 0,004) (116). Dans une autre étude récente incluant 63 patients hospitalisés en USI avec une suspicion de CI, la sensibilité, spécificité, VPP et VPN d'une PCR multiplex en temps réel (MRT-PCR) pour le diagnostic étaient de 96,3%, 97,3%, 92,8% et 98,7% respectivement (117). La VPP et la spécificité étaient significativement plus élevées pour la MRT-PCR que pour le BDG et le CATGA. Dans cette étude, la MRT-PCR s'est également révélée particulièrement performante pour le diagnostic des candidoses profondes (sensibilité de 90.9% *versus* 45.4% pour les hémocultures ; p = 0,06).

Deux tests commerciaux de PCR ont été mis sur le marché, le SeptiFast sur Light-Cycler®, Roche et plus récemment en 2015 le « multiplex T2Candida Panel », entièrement automatisé (118),(119). Ces 2 techniques permettent la détection des 5 principales espèces de *Candida* (*C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C .parapsilosis, C. tropicalis*). Une méta-analyse a rapporté pour le SeptiFast une sensibilité de 48-72% et une spécificité de 99%. Les principaux inconvénients étaient sa faible valeur VPN, la lourdeur de sa mise en œuvre et son coût élevé (118). Le panel T2Candida a récemment été testé dans un essai clinique multicentrique et les résultats sont prometteurs (119) avec une sensibilité et une spécificité globales de 91% et 94% respectivement. La VPN a été estimée à 99,5% et 99,0% dans des populations de patients avec une prévalence de candidémie de 5% et 10% respectivement. Cependant, sa validation chez des patients à plus haut risque de CI est nécessaire.

6. TRAITEMENT PRECOCE

Les stratégies probabilistes, basées sur les biomarqueurs sériques ou les signes cliniques, visent à traiter les patients sans retard, avant la documentation de l'infection invasive à *Candida spp*. Des études observationnelles rétrospectives ont suggéré que ces traitements antifongiques présomptifs précoces étaient associés à une mortalité réduite chez les patients atteints de CI (77). Ces résultats ont été confortés par des analyses multivariées qui ont permis de corriger les facteurs de confusion susceptibles d'introduire des biais dans les études de cohortes observationnelles et qui ont constamment identifié l'introduction précoce d'un traitement antifongique adapté et le contrôle de la source d'infection comme des déterminants majeurs pour la survie des patients (80),(120),(121). Même s'il est plausible que le traitement précoce des patients atteints de CI soit bénéfique, de telles stratégies n'ont pas été validées par des études prospectives.

Des approches plus élaborées basées sur les modèles prédictifs incluant à la fois les facteurs de risque, la présence d'une colonisation par *Candida spp* et les résultats du dépistage du BDG sérique (88),(107) n'ont pas montré à ce jour de réduction de la mortalité ou de la durée du séjour dans des études prospectives (84),(122). Par ailleurs, les modèles prédictifs publiés ne sont généralement pas applicables dans des régions ou des établissements qui diffèrent de ceux de l'étude (123),(124).

Plusieurs études contrôlées contre placebo qui ont utilisé des modèles prédictifs cliniques et/ou les biomarqueurs n'ont pas non plus permis de démontrer de façon indiscutable l'utilité clinique d'un traitement antifongique systémique empirique ou préemptif et son impact sur la survie des patients (84),(122), même si le traitement semble diminuer l'incidence des CI prouvées ou probables (9,8% pour le bras caspofungine *versus* 16,7% p = 0,14) (84).

Dans la dernière étude publiée, étude EMPIRICUS multicentrique française randomisée contrôlée en double aveugle, la question posée était : le traitement antifongique empirique augmente-t-il la survie sans infection fongique invasive à 28 jours chez des patients graves de réanimation non neutropéniques ayant développés un sepsis malgré une antibiothérapie large spectre et présentant une défaillance multi-viscérale et colonisés à *Candida spp* ? Dans cet essai clinique, il n'y avait pas de différence significative dans le taux de survie à 28 jours sans infection fongique entre le groupe traitement par la micafungine 100 mg pendant 14 jours (87/128 patients [68%]) et le groupe placebo (74/123 patients [60,2 %]). Toutefois, le nombre de nouvelles infections fongiques invasives était supérieur dans le groupe placebo (12% *versus* 3%, différence absolue 9,1% ; IC 95 (2,5-16,3)) (125).

La limite des biomarqueurs sériques (et des modèles prédictifs cliniques) évalués pour améliorer le diagnostic initial des CI reste leur faible VPP, liée à la faible prévalence des CI (10 à 15% en USI chez les patients traités), ce qui nécessite une interprétation prudente des résultats.

Devant le pronostic désastreux des CI, les derniers guidelines européens et américains n'ont pas pu raisonnablement ne pas recommander le recours aux traitements probabilistes chez les patients non neutropéniques à risque de CI, malgré l'absence d'un niveau de preuve élevé (2),(65).

Une enquête récente a montré que, dans une USI, à un instant donné t, 7,5% des patients sont sous traitement antifongique empirique alors que deux tiers d'entre eux n'ont pas d'infection fongique invasive documentée (83). En USI, les CI prouvées ne représentent que 15 à 20% des traitements antifongiques systémiques (83),(88) alors que ces traitements probabilistes représentent trois traitements antifongiques administrés sur quatre. Au risque d'un sur-traitement inutile des patients, s'ajoute une augmentation des coûts d'hospitalisation, car ces traitements font partie des médicaments onéreux, et entraînent une modification de l'écologie et l'émergence d'espèces de *Candida spp* résistantes pouvant conduire à des échecs cliniques (2),(126),(127),(128),(129).

Les experts admettent que la réduction des traitements inutiles devrait être l'un des principaux objectifs des programmes de bon usage des antifongiques. Même si chez la plupart des patients suspectés de présenter une CI, les hémocultures restent négatives 5 jours après l'initiation d'un traitement antifongique empirique, il est compliqué pour les cliniciens de décider d'arrêter le traitement puisque son utilité éventuelle est difficile à exclure, que les patients présentent ou non une bonne évolution. Une autre approche serait d'utiliser l'excellente VPN des biomarqueurs (et des modèles cliniques prédictifs) pour exclure la CI et justifier l'arrêt du traitement antifongique précoce présomptif.

Une seule étude espagnole prospective observationnelle incluant 63 patients hospitalisés en USI et 37 patients hospitalisés dans d'autres services, sous traitement antifongique empirique pour suspicion de CI, a évalué l'intérêt potentiel de la combinaison de 2 biomarqueurs (BDG et CAGTA) pour stopper le traitement chez ces patients à risque (114). Parmi les patients inclus dans l'étude, 58 n'avaient pas de CI, 30 avaient une CI prouvée et 12 une CI probable. Les dosages ont été réalisés à J0, J3 et J5 après l'initiation du traitement. La sensibilité et la VPN de la combinaison des 2 tests étaient de 97% pour l'ensemble de la population et de 100% pour les patients hospitalisés en USI. Le traitement aurait pu être interrompu chez 31% des patients, 31 des 58 patients sans CI et pour lesquels tous les biomarqueurs étaient négatifs. Considérant que la durée moyenne du traitement était de 10 jours, le gain de 5 jours de traitement chez ces 31 patients représentait 15,6% des antifongiques utilisés dans cette étude (78000 euros). A l'échelle de leur hôpital, avec une consommation annuelle de 3 millions d'euros pour les antifongiques, les auteurs concluent qu'une épargne de 15% des antifongiques représenterait une économie de 468000 euros par an. Le coût relativement faible de ces six tests diagnostic pour 100 patients (12000 euros) confirme l'intérêt d'évaluer cette nouvelle stratégie.

7. CHOIX DE LA THERAPIE ANTIFONGIQUE

Le traitement des CI repose sur l'utilisation d'antifongiques systémiques. Les levures étant des micro-organismes eucaryotes, les cibles des antifongiques doivent êtres spécifiques des champignons, et sont donc limitées. Même si l'arsenal antifongique s'est enrichi, il ne comprend que 4 classes d'antifongiques agissant sur 3 cibles cellulaires :

- les azolés qui inhibent la synthèse de l'ergostérol, composant majeur de la membrane plasmique,
- les polyènes qui se lient de façon covalente à l'ergostérol engendrant un déséquilibre osmotique au sein de la membrane,
- les fluoropyrimidines qui inhibent la réplication de l'ADN et la synthèse des protéines fongiques,
- les échinocandines, dernière classe d'antifongique mise sur le marché qui sont des inhibiteurs non-compétitifs de la β-(1,3)-D-glucane synthase, responsable de la synthèse du β-1,3-D-glucane, composant majeur de la paroi fongique.

Chaque nouvelle molécule antifongique mise sur le marché a été comparée au traitement de référence et a fait la preuve de son efficacité et de sa sécurité d'emploi dans de grandes études randomisées contrôlées (Tableau 4) (130),(131). Néanmoins, ces études étaient toutes des études de non-infériorité et des études prospectives visant à évaluer la supériorité d'une classe d'antifongique par rapport à une autre ou à identifier le traitement antifongique le plus efficace ne sont pas disponibles.

Les premières études ont montré que le fluconazole, le voriconazole et la caspofungine étaient aussi efficaces que l'amphotéricine B désoxycholate et présentaient significativement moins d'effets indésirables et par conséquent étaient associées à moins d'interruptions de traitements (130),(131),(132). Les résultats de ces études ont marqué la fin de l'utilisation de l'amphotéricine B désoxycholate dans le traitement des CI, excepté dans des environnements à ressources limitées (2),(74).

La micafungine s'est révélée aussi efficace que la caspofungine et l'amphotéricine B liposomale dans deux essais comparatifs ultérieurs (133),(134).

Une étude pivot a comparé l'efficacité de l'anidulafungine avec celle du fluconazole (135). Bien que l'étude ait été conçue pour évaluer la non-infériorité de l'anidulafungine, les taux de réponse globale étaient significativement meilleurs avec l'anidulafungine (76% *versus* 60%, p = 0,01). La supériorité apparente de l'anidulafungine par rapport au fluconazole était plus marquée chez les patients infectés par *C. albicans* (réponse globale, 81% vs 62%, p = 0,02), même si tous les isolats de *C. albicans* sauf un étaient sensibles au fluconazole (135). L'unique patient infecté par un isolat résistant (CMI > 128 mg/L) était dans le bras anidulafungine. L'anidulafungine était également associée à une négativation nettement plus rapide des hémocultures (p < 0,05) et à moins de candidémies persistantes (2,7% vs 13,1%, p < 0,05). Cela laisse supposer que l'activité fongicide des échinocandines peut avoir

d'importantes implications cliniques. De moins bons résultats ont également été obtenus avec le fluconazole chez les patients présentant des scores APACHE II faibles ce qui suggère que la moindre efficacité du fluconazole n'était pas liée à la sévérité de la maladie. Les analyses multivariées *post hoc* n'ont pas indiqué que les différences de résultats obtenus pour chaque molécule étaient liées à d'autres facteurs de confusion (136).

Néanmoins, la question de savoir si un seul essai de non-infériorité peut établir la supériorité des échinocandines sur les azolés pour le traitement des CI reste controversée et les opinions des experts sont divisées.

Des études plus récentes tendent quand même à montrer la supériorité du traitement par les échinocandines chez la majorité des patients atteints de CI, mais sans en apporter la preuve formelle. La plus notable est l'analyse groupée des données de 7 essais randomisés qui ont évalué les traitements antifongiques (120). En prenant la mortalité globale à 30 jours comme critère de jugement, l'analyse a montré que le traitement par une échinocandine était associé à un meilleur taux de survie et un succès clinique plus important par rapport à un traitement par un triazolé ou par l'amphotéricine B, notamment chez les patients infectés par *C. albicans* ou *C. glabrata.* Le bénéfice du traitement par une échinocandine a été observé chez tous les patients à l'exception de ceux avec des scores APACHE II les plus élevés, ce qui suggère que la meilleure survie associée au traitement par une échinocandine ne se limite pas aux patients les plus graves (120). En plus du traitement par une échinocandine, l'élimination des cathéters intraveineux était déterminant pour la survie (120).

Plusieurs études de cohorte dans lesquelles des analyses multivariées ont été réalisées, ont constamment identifié le traitement par une échinocandine et le retrait du cathéter comme la stratégie de prise en charge associée à la meilleure évolution clinique (80),(137).

D'autres études ont fourni des données avec un niveau de preuve raisonnable sur l'efficacité des échinocandines chez les patients hospitalisés en USI, les patients atteints de candidose profonde et les patients infectés par des espèces autres que *C. albicans* (138),(139).

Par ailleurs, l'observation selon laquelle les taux de succès d'un traitement par une échinocandine aux doses établies chez les patients infectés par *C. parapsilosis* sont aussi bons que ceux obtenus chez des patients infectés par d'autres espèces de *Candida* doit être considérée avec prudence. *Candida parapsilosis* est une espèce intrinsèquement moins sensible aux échinocandines au niveau cellulaire et enzymatique, en raison d'un polymorphisme naturel à l'extrémité C-terminale de la région HS1 du gène *FKS1*, ce qui peut se traduire par la survenue d'infection chez les patients sous échinocandines ou par plus d'infections persistantes (131).

Les essais cliniques et, par conséquent, les recommandations de traitement sont biaisés par les patients candidémiques puisque l'infection est plus facile à diagnostiquer et les patients plus faciles à enrôler dans les essais cliniques par rapport aux patients atteints de candidose profonde. De plus, la

comparaison des essais cliniques est difficile car ils ont été menés sur une longue période au cours de laquelle de nombreuses améliorations dans la prise en charge des patients ont été apportées.

Avant l'identification de l'espèce en cause, le choix de la molécule repose sur plusieurs critères : le statut immunitaire, la présence de défaillances (notamment hémodynamique), l'exposition antérieure aux triazolés, et l'épidémiologie locale.

Toutefois, en dépit des mises en garde précédentes, les échinocandines semblent donc associées à une meilleure évolution clinique par rapport aux azolés indépendamment du type de CI, du score APACHE II et de l'espèce de *Candida* (à l'exception de *C. parapsilosis*) et il est donc difficile de ne pas retenir cette classe d'antifongiques comme traitement de première ligne des CI (65). Néanmoins, certains experts affirment qu'il existe un sous-groupe de patients ambulatoires, stables et à faible risque, pour lesquels un traitement de première intention par le fluconazole est acceptable. De plus, il existe des situations cliniques dans lesquelles un traitement par un triazolé est préférable, comme la méningite, l'endophtalmie et la candidose urinaire (conditions dans lesquelles les échinocandines sont limitées par leur pharmacocinétique) ou chez les patients pré-exposés aux échinocandines pendant des périodes prolongées.

Enfin, aucune étude clinique ne soutient l'utilisation d'une association d'antifongique (140) en dehors de situations particulières telles que les endocardites, les ostéomyélites, les atteintes du SNC et les endophtalmies où une association d'amphotéricine B et de 5-fluorocytosine semble interressante (2).

Comme en antibiothérapie, les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (PK/PD) des antifongiques devraient être utilisés en vérifiant de façon systématique les concentrations plasmatiques pour optimiser individuellement les posologies, notamment chez les patients sévères de réanimation, qui présentent un volume de distribution accru. En effet, certaines études ont pointé une variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques importante et imprévisible associée de façon certaine (voriconazole, posaconazole) ou probable (échinocandines, polyènes) à des échecs thérapeutiques, une toxicité, l'émergence de souches résistantes, de probables Interactions médicamenteuses (azolés, échinocandines) et de grandes disparités dans la diffusion tissulaire (141). De nombreux travaux sont encore nécessaires pour caractériser l'influence des différents facteurs pouvant modifier les relations PK/PD des antifongiques, en particulier chez les patients les plus sévères. Seules de telles données permettront d'optimiser individuellement les traitements sur des bases objectives.

Tableau 4 : Caractéristiques des essais cliniques randomisés et contrôlés pour le traitement des candidoses invasives

** : taux de réussite standardisé en intention de traiter*

† : Doses de maintien pour le fluconazole, la caspofungine, le voriconazole et l'anidulafungine. Les doses de charge administrées le premier jour de traitement, sont les suivantes : fluconazole 800 mg ; caspofungine 70 mg; voriconazole 6 mg/kg (x2); et Anidulafungine 200 mg.

‡ Ces données proviennent d'une analyse secondaire. P = 0,08 pour l'analyse primaire, qui était une courbe de survie de Kaplan-Meier.

Traitement étudié	Traitement comparé	Durée du traitement	Desescalade thérapeutique	1ère Evaluation	Taux de réussite*	Mortalité toutes causes	Etude
Fluconazole 400 mg/j	Amphotéricine B 0,5– 0,6 mg/kg/j	≥ 14 jours après la dernière hémoculture positive ou résolution des signes cliniques	Non autorisée	Evolution clinique et biologique favorable au dernier contrôle	Fluconazole, 70%; Amphotéricine B 79% (p = 0.22)	Fluconazole 40%; Amphotéricine B 33% (p = 0,20)	Rex *et al.*, 1994(130)
Caspofungin 50 mg/j†	Amphotéricin B 0,6– 0,7 mg/kg/j (0.7–1.0 mg/kg/j pour les patients neutropéniques)	≥ 14 jours après la dernière culture positive	≥ 10 jours fluconazole VO 400 mg/j	Evolution clinique et biologique favorable à la fin du traitement intraveineux	Caspofungine, 73% Amphotéricine B 62% (p = 0.09)	Caspofungin, 34%; amphotericin B, 30% (p = 0,23)	Mora-Duarte *et al.*, 2002(131)
Fluconazole800 mg/j et amphotéricine B 0,6–0,7 mg/kg/j	Fluconazole /j	Amphotéricine B 5–8 days; fluconazole, ≥14 jours après la dernière hémoculture positive ou résolution des signes cliniques	> 5 jours fluconazole VO 800 mg/j	Echec clinique (décès, changement de traitement ou retrait de l'étude)	Fluconazole plus amphotericin B, 69%; fluconazole, 56% (p = 0,04)‡	Fluconazole plus amphotericin B, 40%; fluconazole, 39% (p = 0,89)	Rex *et al.*, 2003(142)
Voriconazole 3g/kg x2/j†	Amphotericine B, 0.7– 1.0 mg/kg/j suivi par fluconazole 400 mg/j†	≥ 14 jours après la dernière culture positive	>3 jours - voriconazole 200 mg x2/j - amphotericin B et fluconazole : fluconazole 400 mg/j	Evolution clinique et biologiquefavorable à 12 semaines après la fin du traitement	Voriconazole 65%; Amphotéricine B et fluconazole 71% (p = 0,25)	Voriconazole 36% Amphotéricine B et fluconazole 42% (p = 0,23)	Kullberg *et al.*, 2005(132)
Anidulafungine 100 mg/j†	Fluconazole, 400 mg/j	≥ 14 jours après la dernière culture positive et amélioration des signes cliniques	≥10 jours Fluconazole VO 400 mg/j	Evolution clinique et biologique favorable à la fin du traitement intraveineux	Anidulafungin, 76%; fluconazole, 60% (p = 0,01)	Anidulafungin, 23%; fluconazole, 31% (P = 0,13)	Reboli *et al.*, 2007(135)
Micafungine 100 mg/j	Amphotéricine B liposomale 3mg/kg/j	>14 jours	Non autorisée	Evolution clinique et biologique favorable à la fin du traitement intraveineux	Micafungin 74% Amphotéricine B liposomale 70% (p = 0,27)	Micafungin, 40%; liposomal amphotericin B, 40% (p = 0,94)	Kuse *et al.*, 2007(133)
Micafungine 100 ou 150 mg/j	Caspofungine 50 mg/j†	≥14 jours après la dernière hémoculture positive et résolution des signes cliniques	≥10 jours, fluconazole oral 400 mg/j	Evolution clinique et biologique favorable à la fin du traitement intraveineux	Micafungine 100 mg/j 76% Micafungine 150 mg/j 71% Caspofungine 72% (p = 0,36)	Micafungine, 100 mg/ j, 29%; Micafungine 150 mg/j, 33%; Caspofungine, 26% (p = 0,19)	Pappas *et al.*, 2007(134)

8. DUREE DE TRAITEMENT ET DESESCALADE THERAPEUTIQUE

Peu de données sont disponibles pour établir des recommandations relatives à la durée totale du traitement ou à la désescalade thérapeutique d'une échinocandine vers un azolé par voie intraveineuse ou orale (143).

Puisqu'il est supposé qu'un traitement initial par une échinocandine a un meilleur impact sur la survie du patient, le principal critère pour la désescalade vers un azolé devrait être la stabilisation clinique du patient et non pas uniquement l'identification de l'espèce de *Candida* en cause et son profil de sensibilité aux azolés (à l'exception peut-être des infections à *C. parapsilosis).* Les études récentes de phase 4 ont introduit une stratégie de désescalade vers un azolé par voie orale dès le 5ème jour après le début du traitement par voie intraveineuse (IV) par une échinocandine, à condition que les hémocultures se soient négativées, que le *Candida spp* soit sensible aux azolés, que l'état du patient soit cliniquement stable et qu'il soit capable de prendre un traitement par voie orale (139). Les résultats de cette stratégie de désescalade précoce en terme d''efficacité et de survie étaient similaires à ceux rapportés par des études antérieures dans lesquelles au moins 10 jours d'un traitement IV par une échinocandine était requis (65),(139). Cependant, le but de ces études n'était pas de comparer dans un essai randomisé les effets d'une désescalade précoce à ceux d'un traitement prolongé par échinocandine et ce sont les patients qui présentaient un tableau clinique moins sévère qui ont reçu un azolé.

9. GESTION DU CATHETER

Le principe du retrait des cathéters intravasculaires chez les patients candidémiques repose sur le fait que la présence d'un cathéter a été identifiée comme un facteur de risque majeur de candidémie, est associée à la formation de biofilm et sur le fait que la candidémie peut persister jusqu'à ce que les cathéters aient été enlevés. Cependant, aucune étude en aveugle randomisée n'a été conçue pour déterminer l'effet du retrait cathéter sur la mortalité. Il est peu probable qu'une telle étude soit réalisée un jour et les analyses rétrospectives de sous-groupes ont donné des résultats divergents (120),(144),(145). Bien qu'une analyse approfondie de 2 essais cliniques randomisés n'ait pu identifier un effet significatif d'un retrait précoce du cathéter dans les 24 ou 48 h suivant l'initiation du traitement (144), d'autres études ont montré que le retrait du cathéter (quel que soit le timing) était associé à une réduction de la mortalité et à des taux de réussite clinique plus élevés (80),(121),(145).

Comme nous l'avons déjà évoqué, l'analyse groupée des données de 7 essais randomisés qui ont évalué les traitements antifongiques (120) a identifié le traitement par une échinocandine et l'élimination du cathéter comme les 2 stratégies de prise en charge, sur lesquelles on peut intervenir, associées à une meilleure survie (120). Parce que les patients doivent être en vie pour qu'on puisse leurs retirer le cathéter, ce type d'analyse comporte des biais. Bien que le débat sur cette question se poursuive, il semble raisonnable de retirer tous les cathéters intra-vasculaires chez les patients candidémiques quand cela est possible (2),(65),(146).

10. EMERGENCE D'UNE RESISTANCE AU TRAITEMENT ANTIFONGIQUE

Deux types de situations sont possibles : soit l'espèce de *Candida spp* responsable de la colonisation ou de l'infection initialement sensible, devient résistante par mutation génétique sous la pression du traitement antifongique, soit le patient est colonisé ou infecté par plusieurs souches d'une même espèce ou plusieurs espèces et sous l'effet du traitement l'espèce ou la souche intrinsèquement résistante à l'antifongique sera sélectionnée. Cette dernière situation est la plus courante comme en témoigne l'émergence de *C. glabrata,* après l'utilisation du fluconazole et de *C. parapsilosis* dans les services où l'on a constaté une augmentation des prescriptions d'échinocandines (21),(38),(147) (Figure 3).

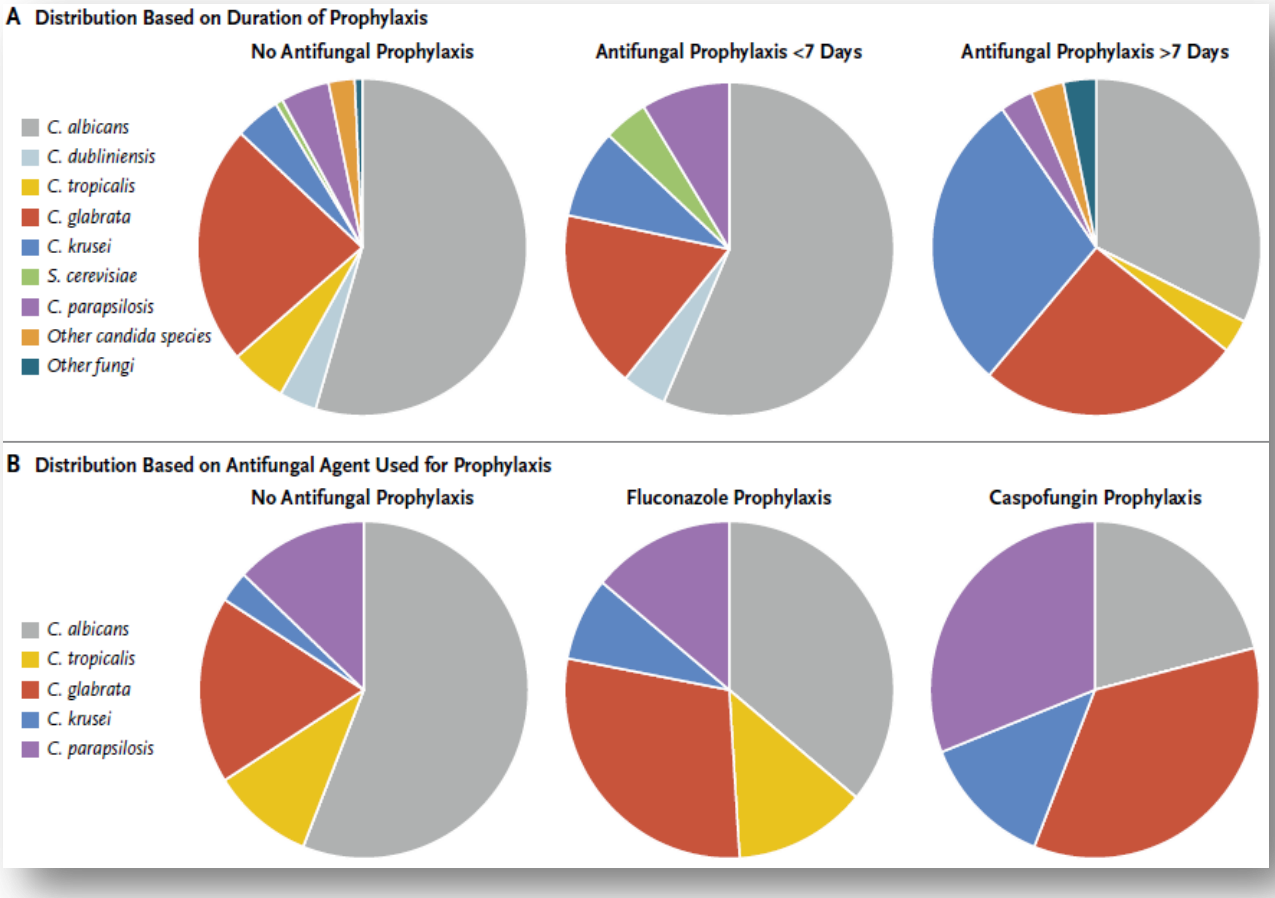


Figure 3 : Distribution des espèces de *Candida spp* en fonction de l'antifongique utilisé en prophylaxie et la durée de la prophylaxie

A) Distribution des espèces de Candida spp *isolées d'hémocultures chez des patients candidémiques dans une étude danoise (38). De gauche à droite, les graphiques montrent la distribution chez les patients qui au moment de l'hémoculture positive n'avaient pas reçu de prophylaxie antifongique (258 patients), avaient reçu une prophylaxie antifongique pendant moins de 7 jours (21 patients) ou avaient reçu une prophylaxie antifongique pendant au moins 7 jours (28 patients) (p = 0,007 selon le test du khi2). La prophylaxie antifongique incluait du fluconazole chez 37 patients (70%), du voriconazole chez 2 patients*

(4%), de la caspofungine chez 6 patients (11%) et de l'amphotéricine B chez 8 patients (15%) (certains patients ont reçu plus d'une molécule).

B) *Distribution des espèces de* Candida spp *chez des patients candidémiques dans une étude française (147). De gauche à droite, les graphiques montrent la répartition des espèces chez les patients qui n'avaient reçu aucune prophylaxie antifongique au moment du diagnostic (2 289 patients sans pré-exposition au fluconazole et 2 387 patients sans pré-exposition aux échinocandines), et chez ceux qui avaient reçu du fluconazole (159 patients) ou de la caspofungine (61 patients) avant la réalisation des hémocultures. Ce programme de surveillance multicentrique des candidémies réalisé dans la région parisienne sur une période de 7 ans et concernant 2618 isolats collectés chez 2441 patients a montré qu'une exposition à un antifongique dans les 30 jours précédents modifie la répartition des espèces responsables. Dans le cas d'une pré-exposition au fluconazole (n = 159), C. glabrata et C. krusei étaient plus fréquemment isolés, alors qu'une pré-exposition à la caspofungine (n = 61) a sélectionné C. parapsilosis et dans une moindre mesure C. glabrata et C. krusei.*

L'évolution globale de l'épidémiologie des candidémies en lien avec la consommation d'antifongique reste toutefois difficile à démontrer.

Par ailleurs, comme nous l'avons déjà évoqué, des concentrations sériques insuffisantes en azolés ont été associées à l'émergence de résistance (148).

Depuis le premier cas rapporté en 2005 (149), le nombre d'isolats de *Candida spp* résistants aux échinocandines ne cesse d'augmenter (150). Une résistance acquise aux échinocandines a été rapportée pour *C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis, C. krusei, C. kefyr, C. lusitaniae et C. dubliniensis* (150). Cependant, si la prévalence globale reste très faible pour *C. albicans* et la plupart des autres *Candida spp*, *C. glabrata* fait exception avec des niveaux de résistance plus élevés. Des études européennes rapportent une prévalence de résistance aux échinocandines pour *C. glabrata* de 3,4% en Espagne (2010-2011) (42), de 1,6% en Allemagne et en Autriche (2008-2012) (151) et de 3.9% en France (152). Aux Etats-Unis, les données sont plus alarmantes. Alexander *et al.*, ont montré que la résistance des isolats cliniques de *C. glabrata* avait augmenté de 4,9% en 2001 à 12,3% en 2010 à l'hôpital de Duke (126). La plus forte proportion d'isolats cliniques résistants est retrouvée en Géorgie avec une augmentation de 3,4% à 14,5% entre 2008 et 2014 (150).

L'augmentation de la résistance chez *C. glabrata* s'accompagne par ailleurs d'une augmentation en parallèle de la résistance aux azolés, donnant lieu à des souches multi-résistantes très difficiles à traiter. Ainsi, à l'hôpital de Duke aux Etats-Unis, entre 2001 et 2010, la résistance aux azolés de 313 souches de *C. glabrata* isolées de candidémies a augmenté de 18 à 30%. Sur les 78 isolats résistants au fluconazole, 14,1 % étaient également résistants à une ou plusieurs échinocandines (126). Une autre étude épidémiologique portant sur 1669 isolats de *C. glabrata* responsables de candidémies entre 2006 et 2010 dans le monde et aux Etats-Unis rapporte 9,7% d'isolats résistants aux antifonfigiques azolés dont 13% également résistants aux échinocandines (153).

D'autres études indiquent que le taux de résistance acquise aux échinocandines des souches de *Candida spp* isolées de sites autres que le sang est probablement sous-estimé, ce qui laisse supposer que les candidoses profondes notamment abdominales seraient des réservoirs « cachés » de souches *FKS* mutées résistantes aux échinocandines (154).

11. CONCLUSION ET PERSPECTIVES FUTURES

La prise en charge des CI a considérablement évolué au cours de la dernière décennie. Les changements dans l'épidémiologie et l'émergence des résistances aux azolés et aux échinocandines soulignent l'importance de rester vigilant et de bien surveiller son épidémiologie locale (21). A l'heure actuelle, Il semble que l'amélioration des chances pour les patients dépende plus de l'optimisation des stratégies de prise en charge précoce reposant sur la combinaison des modèles prédictifs cliniques, la détection des biomarqueurs sériques (antigènes, anticorps et/ou ADN), mais également la recherche de facteurs de susceptibilité génétique individuels, plutôt que sur la mise sur le marché de nouveaux antifongiques. Des études qui pourraient valider le rôle de ces tests diagnostiques non basés sur la culture dans les stratégies de traitement présomptif précoce sont nécessaires.

D'après les données publiées un traitement antifongique précoce et adapté apparaît comme un facteur essentiel pour le devenir des patients et les échinocandines semblent être les molécules de choix (155) pour la plupart d'entre-eux, quelle que soit la sévérité de la maladie. Ceci a conduit à un changement de paradigme pour le traitement des CI : traitement précoce par une échinocandine puis désescalade précoce (5 à 7 jours) vers un azolé, en tenant compte de la stabilisation clinique du patient, de l'espèce de *Candida* en cause et de sa sensibilité aux antifongiques. C'est en définissant l'approche la plus efficace pour la prise en charge des CI que nous pourrions enfin commencer à constater une diminution de la mortalité chez les patients atteints de candidémie (156).

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

1. MATERIELS ET METHODES

1.1. Méthodologie

1.1.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive observationnelle rétrospective monocentrique prenant en compte l'ensemble des épisodes de candidémie diagnostiqués au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016.

Le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux se découpe en trois sites : l'Hôpital Pellegrin (1272 lits), l'Hôpital Haut-Lévêque (1133 lits) et l'Hôpital Saint-André (292 lits) (soit un total de 2697 lits resencés pour l'année 2016).

1.1.2. Critères d'inclusion

Tous les patients hospitalisés au CHU de Bordeaux pendant la durée de l'étude et ayant présenté une candidémie quels que soit leur âge et le service d'hospitalisation, ont été inclus.

Une candidémie est définie par l'isolement d'une levure du genre *Candida* d'au moins un flacon d'hémoculture. Les patients ont donc été identifiés rétrospectivement par extraction informatique des données des Laboratoires de Bactériologie et de Mycologie du CHU de Bordeaux (logiciels Bayer Request® et TD-Synergy®).

La date de la candidémie correspond à la date de prélèvement de la première hémoculture positive. Le service prescripteur de la première hémoculture positive est retenu comme service hébergeant la candidémie même si le patient a été transféré dans un autre service

Chez un même patient, un épisode de candidémie a été considéré comme un nouvel épisode si son délai de survenue était d'au moins 28 jours après négativation des hémocultures. Lorsque plusieurs espèces de *Candida* ont été identifiées dans un même flacon d'hémoculture, une seule candidémie a été prise en compte.

1.1.3. Critères d'exclusion

Ont été exclus les patients non hospitalisés au CHU de Bordeaux pour lesquels les souches de *Candida spp* isolées d'hémocultures sont adressées au Laboratoire de Mycologie du CHU pour identification (exemple des patients hospitalisés au Centre Hospitalier de Libourne).

N'ont pas été incluses dans l'étude les souches de *Candida spp* isolées de flacons d'hémocultures mais provenant de prélèvements autres que sanguins : liquide d'ascite, liquide articulaire…

Enfin, n'ont pas été incluses dans l'étude toutes les espèces de levure isolées d'hémocultures et n'appartenant pas au genre *Candida.*

1.2. Fiche de recueil et analyse des données

Une fiche de notification des cas de candidémie, présentée en Annexe, a été élaborée et mise en circulation par les mycologues du CHU de Bordeaux en 2012. Elle fait l'objet d'une mise à jour régulière.

Ainsi, pour chaque épisode de candidémie diagnostiqué, les données suivantes ont été colligées au niveau du Laboratoire de Mycologie :

1.2.1. Données démographiques du patient

- Age
- Sexe
- Services d'hospitalisation au moment du diagnostic

1.2.2. Données mycologiques

- Date de prélèvement de la première hémoculture positive à *Candida spp*
- Origine de l'hémoculture (périphérique, cathéter ou voie centrale)
- Espèce(s) identifiée(s)
- Sensibilité *in vitro* vis-à-vis des différentes classes d'antifongiques
    - azolés : fluconazole et voriconazole
    - échinocandines : caspofungine, anidulafungine, mycafungine
    - amphotéricine B
    - 5-fluorocytosine
- Existence d'une colonisation à *Candida spp* (espèce(s) identifiée(s) et site(s) colonisé(s))

1.2.3. Données cliniques

- Pathologie sous-jacente et facteurs de risque :
    - Actes chirurgicaux récents
    - Actes de chirurgie digestive récents
    - Neutropénie
    - Hémopathies malignes
    - Cancer d'organe solide et chimiothérapie
    - Traitement immuno-suppresseur
    - Corticothérapie au long court
    - Transplantation d'organe solide
    - Immunodépression autre
    - Dialyse

    - Administration d'un traitement antibiotique à large spectre dans les jours précédant l'épisode de candidémie
    - Dispositifs veineux et artériels invasifs
- Porte d'entrée
- Prise en charge thérapeutique
    - Nature du (ou des) antifongique(s) administré(s)
    - Délai d'administration du traitement (> 48 heures ou non)
- Décès à 30 jours

Afin de collecter du mieux possible ces informations et de la manière la plus exhaustive possible, plusieurs sources d'informations ont été utilisées :

- Analyse des bases de données des Laboratoires de Mycologie et de Bactériologie par l'intermédiaire du logiciel LMX® pour la période allant d'avril 2012 à novembre 2013 puis du logiciel TD-Synergy® pour la période allant de novembre 2013 au 30 mars 2016 ;
- Consultation des dossiers médicaux informatisés sur DxCare.

1.3. Analyse de l'incidence des candidémies

Pour l'analyse de l'incidence des épisodes de candidémie, nous avons utilisé les chiffres d'admissions durant les années 2012 à 2016 disponibles sur le portail informatique du CHU de Bordeaux dans la rubrique des chiffres clés.

Tableau 5 : Nombre d'hospitalisations complètes entre 2012 au 2016 au CHU de Bordeaux
**SSR : Soins de suite et réadaptation ; *USLD : Unités de soins longue durée *EHPAD : Etablissement d'hébergements pour personnes âgées dépendantes*

Année	2012	2013	2014	2015	2016
Médecine	82482	78136	71772	85759	78881
Chirurgie	43174	43855	44567	43314	42634
Gynéco-obstétrique	7953	8035	7366	8263	8638
Psychiatrie-SSR-USLD-EHPAD	1215	1166	1145	1228	1246
Total CHU Bordeaux	134750	131192	125850	138564	131399

1.4. Identification mycologique

L'identification de chaque isolat de *Candida spp* a été réalisée au Laboratoire de Mycologie du CHU de Bordeaux au moment du diagnostic. A partir d'avril 2013, l'identification a été réalisée par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF® à l'aide d'un appareil Microflex™ muni du logiciel MALDI Biotyper 2.3 et de la base de données commerciale de la société Bruker (Bruker Daltonics GmbH), selon le schéma de prise en charge d'une hémoculture positive présenté page 22.

Brièvement, une fraction de la colonie de *Candida spp* obtenue après ensemencement du flacon d'hémoculture positive (ou directement à partir du flacon d'hémoculture après lavage et extraction avec le Kit Sepsityper®), est déposée sur une plaque métallique, recouverte d'acide formique pour faciliter l'extraction des protéines, puis d'une matrice à base d'acide α-cyano-4-hydroxycinnamique diluée dans un mélange d'acétonitrile, d'acide trifluoroacétique et d'eau. La plaque est ensuite placée dans la chambre d'ionisation où elle est soumise au tir d'un laser à azote sur chaque dépôt. La matrice absorbe l'énergie, ce qui provoque la vaporisation de l'échantillon (désorption) puis l'ionisation des molécules. Un champ électrique confère une énergie cinétique aux ions, qui sont séparés dans un tube à temps de vol sous vide et détectés en fin de colonne par ordre croissant de masse moléculaire. Après amplification le signal est converti en format numérique correspondant à des pics de présence des différents ions. Le spectre de masse ainsi obtenu, dépendant des protéines présentes dans l'échantillon, est comparé à une banque de spectres de référence d'espèces connues. Un score de similitude, ou Logscore, est calculé pour déterminer le spectre ayant le plus d'homologie avec le spectre de l'échantillon.

Avant l'arrivée du Maldi-TOF® sur le PTMI en 2013, l'identification des souches a été réalisée par les techniques phéntotypiques conventionnelles (galeries d'identification commerciales API32C® et tests immunologiques ou enzymatiques permettant une identification rapide de *C. albicans* (Bichrolatex albicans®), *C. dubliniensis* (Bichro-Dubli®), *C. krusei* (Krusei-color®), ou *C. glabrata* (Glabrata RTT®).

Le Maldi TOF® étant aussi performant que le séquençage (157), notamment pour l'identification des complexes d'espèce et des espèces rares (158),(159), pour obtenir dans le cadre de cette étude une épidémiologie plus précise, l'identification de certaines souches obtenue par les techniques phénotypiques entre avril 2012 et avril 2013 a été confirmée par spectrométrie de masse Maldi-TOF®. Cette confirmation a été rendue possible grâce à la cryoconservation systématique au Laboratoire de Mycologie de toutes les souches fongiques isolées de prélèvements profonds.

1.5. Détermination de la sensibilité i*n vitro* aux antifongiques

La détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) vis-à-vis des azolés (fluconazole et voriconazole), de l'amphotéricine B, des échinocandines (caspofungine, anidulafungine et micafungine) et de la fluorocytosine a été réalisée au moment du diagnostic.

Toute CMI anormalement élevée pour un antifongique a été vérifiée *a posteriori*, en particulier pour l'amphotéricine B et les échinocandines.

La sensibilité des souches aux antifongiques a été déterminée *in vitro* par la méthode Etest® (bioMérieux) selon les instructions du fabricant. Il s'agit d'une méthode de diffusion en milieu gélosé à l'aide de bandelettes imprégnées d'un gradient d'antifongique. En pratique, un milieu gélosé à base de RPMI 1640 additionné de MOPS est ensemencé avec un inoculum de la souche de levure à tester, calibré à 0,5 McFarland. Une fois la bandelette déposée sur la gélose, l'antifongique va alors diffuser dans la gélose qui est ensuite incubée à 37°C. La CMI est lue sur l'échelle graduée, à l'intersection entre l'ellipse d'inhibition et la bandelette après 48 heures d'incubation : à 100% d'inhibition pour l'amphotéricine B, à 90% d'inhibition pour la fluorocytosine et à 80% d'inhibition pour les azolés et les échinocandines.

La catégorisation des souches en « sensibles » ou « résistantes » vis à vis des différents antifonfigiques testés a été réalisée en comparant la valeur des CMIs obtenues aux valeurs seuils critiques d'interprétation clinique (Clinical Breakpoints = BPs) adaptés à l'espèce et définis par le CLSI à l'aide de la technique de référence M27-S4 de microdilution en milieu liquide (53),(160) (Tableau 6). Lorsque les BPs n'étaient pas disponibles, notamment pour l'amphotéricine B et la fluorocytosine, les CMIs ont été comparées aux valeurs seuils épidémiologiques (Epidemiological Cutoff Values = ECV ou ECOFF) pour chaque espèce (Tableau 7). Les ECVs sont établis en étudiant la distribution des CMIs de souches sauvages vis à vis d'un antifongique donné. Pour les souches ayant acquis un mécanisme de résistance, dans la majorité des cas la valeur de la CMI est supérieure à celle de l'ECV.

Tableau 6 : Valeurs seuils critiques d'interprétation clinique (Clinical breakpoints = BPs) pour les azolés et les échinocandines adaptés à l'espèce et définis par le CLSI à l'aide de la technique de référence M27-S4 de microdilution en milieu liquide (153),(161),(162)

Antifongiques	BPS CLSI mg/L *Sensible ≤ ; Résistant >*	Espèces
Fluconazole	≤ 2 ; > 4 ≤ 0,002 ; > 32 mauvaise cible	*C.albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis* *C. glabrata* *C. krusei*
Voriconazole	≤ 0,125 ; > 0,5 (ECV = 0,5) ≤ 0,5 ; > 1	*C.albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis* *C. glabrata* *C. krusei*
Anidulafungine	≤ 0,25 ; > 0,5 ≤ 0,125 ; > 0,25 ≤ 2 ; >4	*C. albicans, C. tropicalis, C. krusei* *C. glabrata* *C. parapsilosis, C. guillermondii*
Micafungine	≤ 0,25 ; > 0,5 ≤ 0,06 ; > 0,125 ≤ 2 ; > 4	*C. albicans, C. tropicalis, C. krusei* *C. glabrata* *C. parapsilosis, C. guillermondii*
Caspofungine	≤ 0,25 ; > 0,5 ≤ 0,12 ; > 0,25 ≤ 2 ; > 4	*C. albicans, C. tropicalis, C. krusei* *C. glabrata* *C. parapsilosis, C. guillermondii*

Concernant la caspofungine, compte tenu du risque pour *C. glabrata* et *C. krusei* de catégorisation erronée des isolats sensibles en isolats de sensibilité diminuée ou résistants en utilisant les BPs proposés par le CLSI, les CMI ont été comparées au BP à 0,5 mg/L proposé par Arendrup *et al.* (sensible ≤ 0,5 mg/L) (98).

Les souches de *C. parapsilosis ATCC* 22019 et de *C. krusei ATCC* 6258 ont été utilisées comme souches témoins pour contrôler la qualité des Etest®.

Tableau 7 : Valeurs seuils épidémiologiques (ECVs) établies pour chaque espèce de *Candida spp* à l'aide de la technique de référence M27-S4 de microdilution en milieu liquide du CLSI (153),(161),(162)

Application possible des ECVs pour les espèces sans BPs établis pour détecter les isolats de sensibilité diminuée à l'ATF testé (phénotype non sauvage)

**ECV à 24 h = 2 mg/L pour* C. krusei et C. lusitaniae

Antifongiques	ECV (mg/L) après 48 h d'incubation Sauvage ≤ ; Non Sauvage >	Espèces
Amphotéricine B	2	*C. albicans, C. glabrata, C. parapsilosis, C. tropicalis, C. dublinenesis, C. guillermondii*
	4*	*C. krusei, C. lusitaniae*
5- fluorocytosine	1	*C. albicans, C. tropicalis, C.lusitaniae, C. guillermondii*
	0,5	*C. glabrata, C. parapsilosis, C. dublinenesis*
	32	*C. krusei*
Fluconazole	8	*C. guillermondii*
Voriconazole	0,5	*C. glabrata*
	0,25	*C. guillermondii*

1.6. Analyse statistiques des données

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel statistique SAS 9.3. et du site BiostaTGV (http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/)

Pour chaque ligne des Tableaux 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17 le lien entre les espèces ou les spécificités cliniques et les différentes variables ont été testés lorsque cela était possible par un test du Khi2. Lorsque les conditions d'applications n'étaient pas remplies, un test du Khi2 avec correction de Yates ou un Test de Fisher ont été utilisé. Pour l'âge, un test de Student (la distribution de la variable suivait une loi normale) a été utilisé. Quand la P-value était significative c'est-à-dire <0,05, les valeurs apparaissent en gras.

Les symboles représentent : * : P < 0,05 ** : P < 0,01 *** : P < 0,001

2. RESULTATS

AU CHU de Bordeaux, du 30 avril 2012 au 30 mars 2016, 360 épisodes de candidémies ont été diagnostiqués chez 341 patients et 481 souches de *Candida spp* isolées des hémocultures identifiées.

Ont été exclues de l'étude 65 candidémies concernant 65 patients qui n'étaient pas hospitalisés au CHU de bordeaux mais dans des centres extérieurs, tels que le Centre Hospitalier de Libourne, de Langon, ou l'Institut Bergonié.

Sur les 481 isolats de *Candida spp*, 107 correspondaient « à des doublons » c'est-à-dire à la même espèce de *Candida* isolée chez le même patient dans un délai inférieur à moins de 28 jours par rapport à la première hémoculture positive.

En conclusion, un total de 295 épisodes de candidémies correspondant à 309 isolats de *Candida spp* et concernant 276 patients ont été retenus pour cette étude.

Les épisodes de candidémie mixte dus à plusieurs espèces de *Candida spp* et/ou distincts (c'est à dire espacés de plus 28 jours) (n=28 épisodes) ont concerné 20 (7,25%) patients (Figure 4).

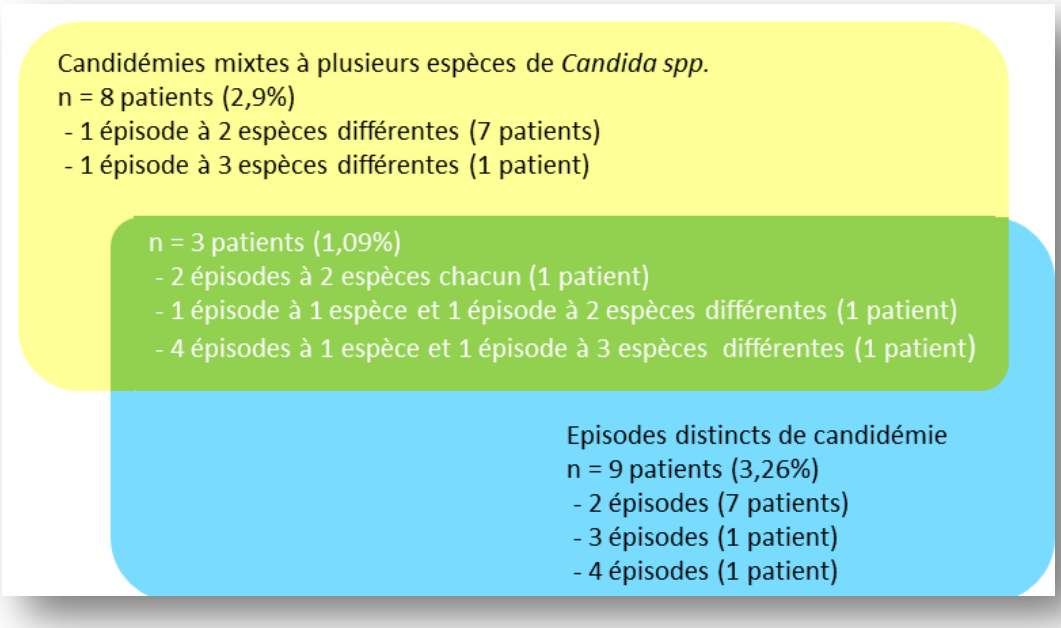


Figure 4 : Répartition des épisodes de candidémies multiples et à plusieurs espèces

Les données cliniques ont pu être collectées pour 260 des 295 épisodes de candidémie (88,13%), correspondant à 273/309 isolats (88,15%) et 241/276 patients (87,31%).

2.1. Données démographiques

L'âge moyen des patients dans notre étude est de 55,81 ans, (extrêmes 3 jours à 90 ans, avec une médiane à 61,5 ans). Les enfants de moins de quinze ans (n = 20) représentent 7,24% des patients inclus et ceux âgés de plus de 65 ans (n = 105) 38,04 % des patients. Le sex ratio est en faveur des patients de sexe masculin avec un sex ratio homme/femmes de 1,42 (162 hommes, 114 femmes).

La figure 5 détaille la totalité des services cliniques dans lesquels au moins un épisode de candidémie a été diagnostiqué sur la période de l'étude. On observe une grande diversité avec 29 types de services concernés et 136 unités fonctionnelles différentes.

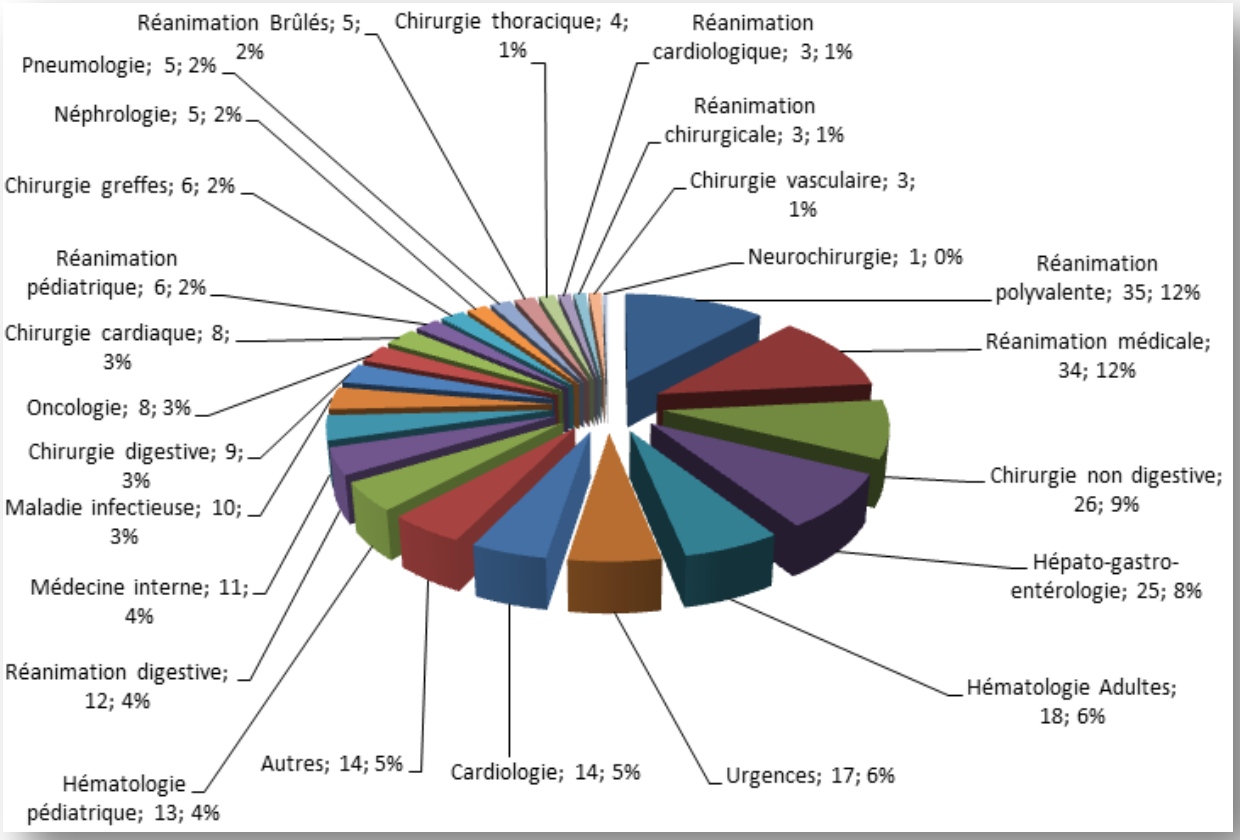


Figure 5 : Répartition des épisodes de candidémie (n = 295) au CHU de Bordeaux du 30 avril 2012 au 30 mars 2016 en fonction du service d'hospitalisation

Autres : services de Gériatrie, Rhumatologie, Dermatologie, Unité de soins gériatriques post-urgences etc…)

Dans un but de comparaison avec d'autres études, les services ont été regroupés en 4 grandes catégories (Figure 6) :

- Réanimation (toutes réanimations confondues regroupant les services de réanimation médicale, chirurgicale, cardiologique, polyvalente, des grands brûlés et pédiatrique),

- Chirurgie (toutes chirurgies confondues),
- Hématologie et Oncologie (adultes et enfants),
- Médecine regroupant tous les autres services concernés (Médecine Interne, Maladie Infectieuse, Cardiologie, Hépato-Gastro-Entérologie, Pneumologie, Urgences, Néphrologie, Neurochirurgie etc…)

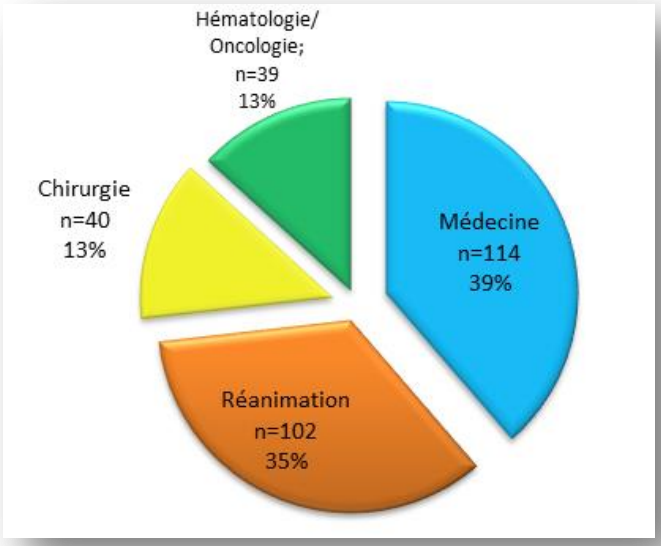


Figure 6 : Répartition des épisodes de candidémie (n = 295) dans les 4 grands types de services définis (Réanimation, Chirurgie, Hématologie-Oncologie, Médecine) au CHU de Bordeaux du 30 avril 2012 au 30 mars 2016

Il apparaît clairement que les services les plus à risque sont les services de Réanimation avec (toutes réanimations confondues) 34,58% des candidémies diagnostiquées soit 102 épisodes, et notamment les réanimations médicales et polyvalente représentant chacune 12% des candidémies (35 épisodes). Près de 18% des candidémies (soit 52 épisodes) sont survenues dans des services hébergeant des patients présentant une pathologie digestive (tout service confondu). Dans la catégorie Médecine, le service d'Hépato-gastro-entérologie est le principal service concerné par les candidémies (8%, 25 épisodes).

Le nombre d'épisodes de candidémie dans les services d'Hématologie clinique adultes ou enfants est faible, n = 18 (6%) et n = 13 (4%) respectivement. Toutefois, de nombreux patients présentant des pathologies hématologiques chroniques peuvent être suivis dans les services de Médecine au CHU de Bordeaux et beaucoup de patients d'Hématologie font également des séjours en Réanimation médicale ou pédiatrique.

Seulement 21 épisodes de candidémie (7,12%) concernent 20 patients pédiatriques de moins de quinze ans.

2.2. Evolution du nombre d'épisodes de candidémie par année

L'évolution du nombre de candidémies survenues chaque année durant la période d'étude est illustrée dans la Figure 7. Le nombre moyen d'épisodes annuel se situe aux alentours de 74 épisodes mais il existe des disparités selon les années, avec notamment une augmentation importante entre avril 2014 et avril 2015 puis une nette diminution entre avril 2015 et avril 2016 avec seulement 64 épisodes.

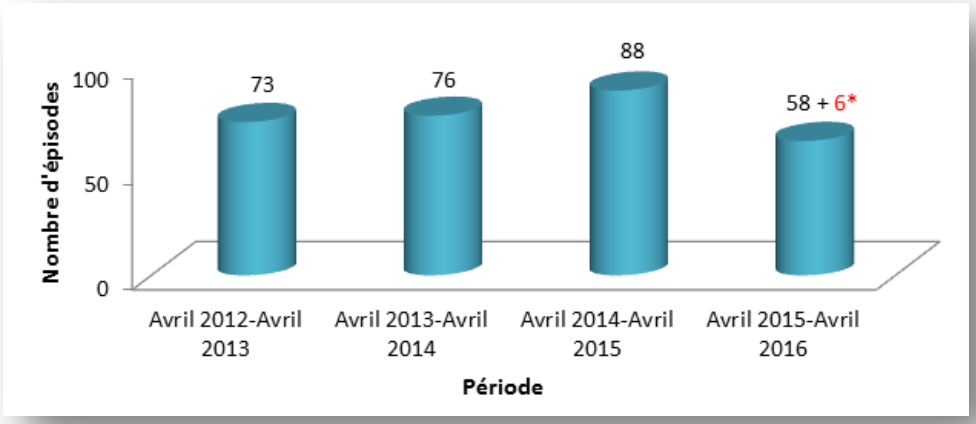


Figure 7 : Nombre d'épisodes de candidémie survenus au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 avril 2016 (n = 295 + 6 épisodes)

**Afin d'obtenir le nombre exact d'épisodes de candidémie du 30 avril 2015 au 30 avril 2016, nous avons extrait les 6 épisodes manquants pour le mois avril 2016 qui ne sont pas comptabilisés dans les autres analyses de cette étude.*

2.3. Incidence des candidémies

L'incidence moyenne au CHU de Bordeaux sur les 4 années de L'étude est donc de 0,59 épisodes de candidémie pour 1000 hospitalisations à temps complet. L'incidence atteint 0,64 épisodes pour 1000 hospitalisations en ne considérant que les servicesc lassés en Médecine (Réanimation et Hématologie/Oncologie compris) et en Chirurgie par l'administration du CHU (Cf données d'hospitalisations complètes page 42).

En 2014, nous avons constaté une nette augmentation de l'incidence à 0,79 épisodes de candidémie pour 1000 admissions contre 0,57 et 0,56 épisodes respectivement en 2013 et en 2015. Toutefois, en 2014 le nombre d'admissions était plus faible (125850 admissions) par rapport à 2013 ou 2015 (131192 et 138564 respectivement). L'explication de ces variations brutales de l'incidence reste à déterminer.

L'étude de l'incidence de survenue des candidémies en fonction des services qui a pu être réalisée pour la période allant du 1er janvier 2013 au 30 mars 2016 (grâce aux données du nombre

d'hospitalisation disponibles sur le portail du CHU) révèle de grandes disparités comme le montre la Figure 8.

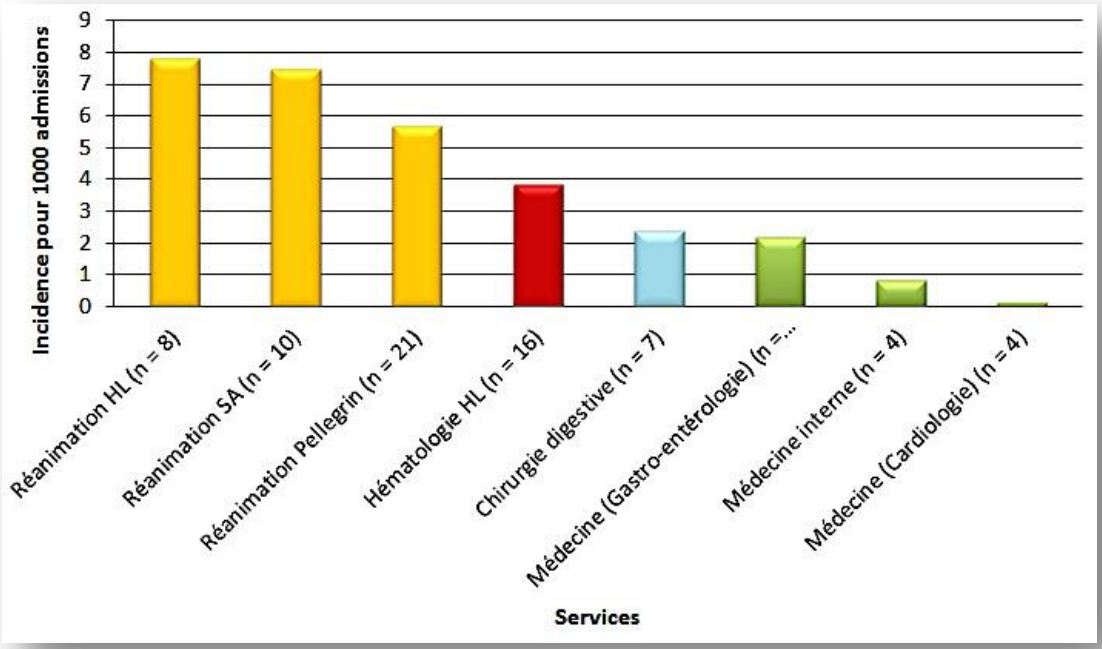


Figure 8 : Incidence de survenue des candidémies pour 1000 hospitalisation à temps complet au CHU de Bordeaux du 1er janvier 2013 au 30 mars 2016 en fonction du service d'hospitalisation

Services : Réanimation polyalente/greffes Haut Lévêque Unité 2681, Réanimation médicale Saint André (Unité 1022), Réanimation médicale Pellegrin (Unités 1951 et 1952), Services d'Hématologie adultes Haut Lévêque, (G5 et G6, Unités 1625 et 1616), Chirurgie digestive (Unité 2618), Médecine Gastro-Entérologie (Unité 1703), Médecine Interne (Unité 1612), Cardiologie (Unité 1492)

Ainsi, l'incidence des candidémies est bien plus élevée si l'on ne considère que les services les plus à risque.

2.4. Facteurs de risque

Différents facteurs de risque de candidémies ont été recherchés grâce aux fiches de recueil complétées pour chaque épisode et à la consultation des dossiers cliniques sur le logiciel DxCare.

Le Tableau 8 rapporte par épisodes de candidémie les principales caractéristiques des patients et l'ensemble des facteurs de risque mis en évidence.

Tableau 8 : Caractéristiques des patients et facteurs de risque par épisodes de candidémie (n = 295 épisodes)

Le nombre entre parenthèses () indique le nombre d'épisodes de candidémie pour lesquels les données étaient renseignées.

Démographie des patients (295)		
	Effectif	**%**
Age (295)	55,72 ans	
Moins de 15 ans	22	7,46
16 à 49 ans	63	21,36
50 à 64 ans	93	31,53
Plus de 65 ans	117	39,66
Sexe (295)		
Hommes	175	59,32
Femmes	120	40,68
Services d'hospitalisation (295)		
Réanimation	102	34,58
Médecine	114	38,64
Hématologie/Oncologie	39	13,22
Chirurgie	40	13,56
Origine de l'hémoculture (259)		
Périphérique	30	11,58
Cathéter	180	69,50
Voie centrale	49	18,92
Facteurs de risques de candidémie		
Age (> 65 ans) (295)	117	39,66
Cathéter (259)	244	94,21
Dialyse (259)	15	5,79
Neutropénie (259)	47	18,15
Corticothérapie (260)	43	16,6
Cancer et chimiothérapie (259)	99	38,22
Antibiothérapie (260)	212	81,85
Chirurgie récente (260)	116	44,79
Chirurgie digestive récente (260)	74	28,57
Traitement immunosuppresseur (260)	53	20,46
Hémopathie (258)	38	14,67
Transplantation d'organes solides (260)	20	7,72
Immunodépression autre (260)	19	7,34
Colonisation par *Candida spp* (155)	148	95,48
Colonisation ≥ 2 sites (155)	116	74,36
Nombre d'espèce colonisante (155)		
0 espèce	7	4,52
1 espèce	85	54,83
2 espèces	43	27,74
3 espèces	19	12,26
4 espèces	1	0,64
Nombre de facteurs de risque cumulé (260)		
Pas de facteur de risque	3	1,15
1 facteur de risque	14	5,38
2 facteurs de risque	31	11,92
3 facteurs de risque	72	27,69
4 facteurs de risque	63	24,23
5 facteurs de risque	51	19,62
6 facteurs de risque	17	6,54
7 facteurs de risque	9	3,46
Porte d'entrée digestive (250)	102	40,8
Prise en charge thérapeutique (260)		
Patients ayant reçus un traitement (260)	233	
Avant le diagnostic	38	14,62

≤48h après le diagnostic	152	58,46
> 48h après le diagnostic	44	16,92
Pas de traitement (260)	27	10,38
Traitement antifongique avant le diagnostic (260)		
Azolés	19	50
Echinocandines	16	42,11
Amphotéricine B	2	5,26
Echinocandine + Fluorocytosine	1	2,63
Traitement antifongique curatif de première intention (260)		
Azolés	54	20,76
Echinocandines	153	58,85
Amphotéricine B	24	9,23
Amphotéricine B + Echinocandine	2	0,77
Aucun	27	10,38
Evolution à 30 jours (259)		
Décès à 30 jours (259)	81	31,27
Survie à 30 jours	178	68,73

La quasi-totalité des patients présentaient au moins un des facteurs de risque de candidémie. Le nombre moyen des facteurs de risque est de 3,7 par épisode, avec une médiane à 4 facteurs de risque.

Dans cette étude, les principaux facteurs de risque de candidémie sont :

- la présence d'un cathéter intravasculaire (94,21%), et en particulier la présence d'un cathéter périphérique (69,50%) vs 18,92% de cathéters centraux (49 épisodes),
- une antibiothérapie large spectre dans les 14 jours précédents la positivité de l'hémoculture à *Candida spp* (81,85%),
- l'existence d'une colonisation préalable à *Candida spp* sur au moins 2 sites périphériques retrouvée dans 73,4% des cas lorsqu'elle a été recherchée,
- une chirurgie récente (44,79%) et notamment une chirurgie digestive récente dans 28,57% des épisodes,
- un âge supérieur à 65 ans (39,66%),
- un cancer d'organe solide et une chimiothérapie anticancéreuse (38,22%),
- un traitement immunosuppresseur (20,46%).

Une hémopathie maligne et une neutropénie (facteurs étroitement liés) n'ont été mises en évidence que dans 14,67% et 18,15% des épisodes respectivement.

2.5. Porte d'entrée

Comme attendu, dans la majorité des épisodes, l'infection était endogène, notamment à partir d'une porte d'entrée digestive retrouvée dans 40,80 % des épisodes (102/250).

En analyse univariée, l'origine endogène de la candidémie à partir d'une porte d'entrée digestive étaient statistiquement associée à un âge avancé, un cancer solide avec chimiothérapie, une chirurgie récente, notamment digestive ou une hospitalisation en service de Chirurgie (Tableau 9).

Tableau 9 : Comparaison des épisodes de candidémie en fonction de la présence ou non d'une porte d'entrée digestive entre le 30 avril 2012 et 30 mars 2016 (n = 250 épisodes)

Pour chaque ligne le lien entre la présence d'une porte d'entrée disgestive et les différentes variables a été testé lorsque cela était possible par un test du Khi2. Lorsque les conditions d'applications n'étaient pas remplies nous avons utilisé un test du Khi2 avec correction de Yates ou un Test de Fisher (**). Pour l'âge nous avons utilisé un test de Student (*) (la distribution de la variable suivait une loi normale). Quand la P-value est significative, les valeurs apparaissent en gras.

	Porte d'entrée digestive (n = 250 épisodes)				
	Non n = 148		Oui n = 102		p-value
Caractéristiques des patients					
Sexe (250)					0,299
Homme	**91**	61,48%	**56**	54,90%	
Age					**0.00345***
Moyenne	**53,34 ans**		**61,18 ans**		
écart type	**22,22**		**17,58**		
Age (250)					0.0820
≤ 65 ans	**96**	64,86%	**55**	53,92%	
> 65 ans	**52**	35,13%	**47**	46,07%	
Services d'hospitalisation (250)					**0,0387**
Réanimation	**44**	29,72%	**35**	34,31%	0,443
Médecine	**64**	43,24%	**39**	38,23%	0,429
Oncologie	**25**	16,89%	**8**	7,84%	**0,0377**
Chirurgie	**15**	10,13%	**20**	19,60%	**0,0338**
Facteurs de risque					
Origine de l'hémoculture (249)					**0,0215**
Périphérique	**24**	16,32%	**5**	4,90%	**0,00571**
Cathéter	**95**	64,62%	**76**	74,50%	0,0981
Voie centrale	**28**	19,04%	**21**	20,58%	0,763
Espèce isolée (250)					0,742
Candida albicans	**70**	47,29%	**52**	51,48%	0,566
Candida parapsilosis	**24**	16,21%	**17**	16,83%	0,924
Candida glabrata	**25**	16,89%	**19**	18,81%	0,723
Candida tropicalis	**16**	10,81%	**7**	6,93%	0,288
autres *Candida*	**13**	8,78%	**6**	5,94%	0,394
Colonisation (151)	**86**	91,48%	**56**	98,24%	0,154**
Candida albicans (148)	**64**	69,56%	**38**	67,55%	0,828
Candida parapsilosis (148)	**13**	14,13%	**10**	17,85%	0,544
Candida glabrata (148)	**28**	30,43%	**19**	33,92%	0,658
Candida tropicalis (148)	**14**	15,21%	**5**	8,92%	0,267
Autres *Candida* (148)	**17**	18,47%	**15**	26,78%	0,234
Colonisation ≥ sites (149)	**65**	70,65%	**45**	78,94%	0,263
Cathéter (249)	**140**	95,23%	**95**	93,13%	0,479
Dialyse (250)	**10**	6,80%	**5**	4,90%	0,535
Neutropénie (250)	**37**	25,00%	**7**	6,86%	**<0,0001**
Corticothérapie (250)	**29**	19,59%	**12**	11,76%	0,100
Cancer et chimiothérapie (250)	**42**	28,37%	**53**	52,47%	**<0,0001**
Antibiothérapie (250)	**121**	81,75%	**86**	84,31%	0,599
Chirurgie (250)	**42**	28,37%	**73**	71,56%	**<0,0001**
Chirurgie digestive (250)	**4**	2,70%	**70**	68,62%	**<0,0001**
Traitement immunosuppresseur (250)	**37**	25,00%	**16**	15,68%	0,0766
Hémopathie (248)	**29**	19,86%	**4**	3,92%	**<0,0001**
Transplantation (250)	**10**	6,75%	**9**	8,82%	0,544
Immunodépression autre (250)	**16**	10,81%	**1**	0,98%	**0,00241**
Evolution à 30 jours					
Décès à 30 jours (249)	**43**	29,25%	**32**	31,37%	0,719

Par comparaison, les épisodes de candidémie sans porte d'entrée digestive retrouvée étaient plus fréquemment associés à une neutropénie, une hémopathie, une autre cause d'immunodépression, une hospitalisation en service d'Hématologie/Oncologie ou un prélèvement effectué directement en intraveineux donc en l'absence de dispositif de type cathéter ou voie centrale.

2.6. Données mycologiques

2.6.1. Distribution globale des espèces de *Candida spp* responsables de candidémie

Sur la période de l'étude, 309 isolats de *Candida spp* appartenant à 11 espèces différentes, ont été identifiés au cours des 295 épisodes de candidémie chez 276 patients (Figure 9). Les 4 espèces les plus prévalentes, responsables de 92,23% des épisodes de candidémie sont *C. albicans* avec 47,57% des isolats (n = 147), suivi de *C. parapsilosis* (17,15%, n = 53) *ex-aequo* avec *C. glabrata* (17,15%, n = 53) et de *C. tropicalis* (10,36%, n = 32). Les autres espèces représentent 7,77% (n = 24) des isolats.

Parmi les autres espèces identifiées *C. krusei* (n = 6) et *C. dublinensis* (n = 5) représentent respectivement 1,94% et 1,62% des isolats, *C. lusitaniae* et *C. guillermondii* 1,29% (n = 4) des isolats et *C. kefyr* 0,97% (n=3) des isolats. *Candida orthopsilosis* et *C. sphaerica*, qui sont des espèces dites rares n'ont été isolées qu'une seule fois au cours de l'étude (n = 1, 0,32%).

Chez 11 patients (n = 12 épisodes) plusieurs espèces ont été isolées dans le même flacon d'hémoculture (Figure 4) : *C. albicans* et *C. glabrata* (n = 3), *C. albicans* et *C. parapsilosis* (n = 1), *C. albicans* et *C. kefyr* (n = 1), *C. albicans* et *C. orthopsilosis* (n = 1), *C. glabrata* et *C. tropicalis* (n = 1), *C. glabrata* et *C. tropicalis* (n = 1), *C. glabrata* et *C. dublinensis* (n = 1), *C. tropicalis* et *C. parapsilosis* (n = 1), *C. albicans* et *C. glabrata et C. tropicalis* (n = 1)*, C. kefyr*, *C. tropicalis* et *C. parapsilosis* (n = 1).

Douze patients ont présenté au moins 2 épisodes distincts de candidémie durant la période d'étude. Dans 75% des cas, l'espèce de *Candida spp* responsable du premier épisode a été isolée à chaque nouvel épisode.

Parmi eux, 2 patients ont développé jusqu'à 4 et 5 épisodes de candidémie. Ces 2 patients étaient atteint d'une endocardite : à *C. parapsilosis* sur valve mécanique pour le premier patient (avec 4 épisodes à *C. parapsilosis*) et à *C. tropicalis* sur bioprothèse de la valve pulmonaire dans un contexte d'infection chronique par le VIH sur toxicomanie IV pour le second (avec un 1er épisode de candidémie à 3 espèces dont *C. tropicalis* suivi de 4 épisodes à *C. tropicalis*).

Enfin, une patiente atteinte d'un adénocarcinome ovarien compliqué d'une péritonite a fait 2 épisodes distincts de candidémie dus à 2 espèces différentes, *C. albicans* associé à *C. glabrata* lors du premier épisode *et C. albicans* associé à *C. orthopsilosis* lors du second.

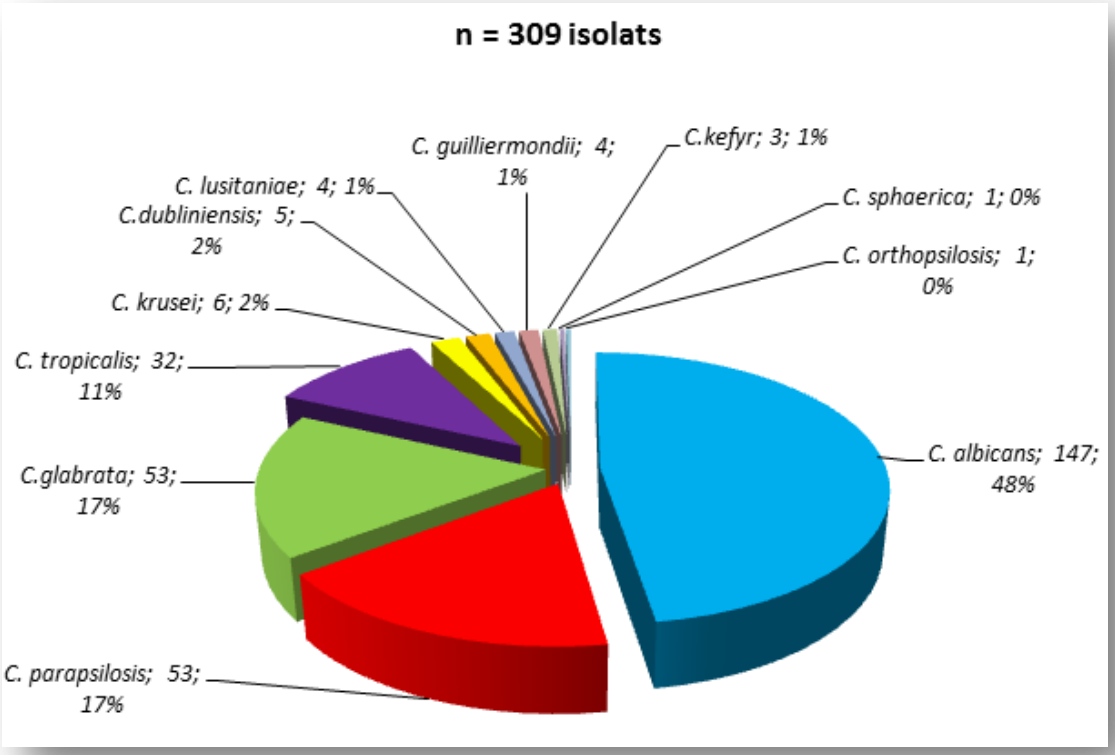


Figure 9 : Distribution des espèces de Candida isolées d'hémocultures entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 au CHU de Bordeaux (n = 309 isolats)

2.6.2. Evolution de la distribution des espèces au cours du temps

L'évolution de la distribution au cours du temps des espèces en cause dans les candidémies présentée dans la figure 10 montre que *C. albicans* reste l'espèce majoritaire quelle que soit l'année considérée. Il faut toutefois noter qu'au CHU de Bordeaux, sur la période de l'étude *C. albicans* est responsable de moins de la moitié des cas de candidémie et que sa prévalence est stable (45,33% des isolats en 2012-2013, 46,88% en 2014-2015 et 44,83% en 2015-2016) à une exception près où elle atteint 52,50% (2013-2014).

La proportion annuelle de *C. glabrata* et de *C. parapsilosis* est plus variable avec :

- 25,33% de *C. parapsilosis* et 13,33% de *C. glabrata* entre avril 2012 –avril 2013,
- à l'inverse 22,5% de *C. glabrata* et 13,75% de *C. paraspsilosis* entre avril 2013 – avril 2014,
- un isolement dans des proportions égales entre avril 2014 – avril 2015 (16,67%),
- enfin une stabilisation pour *C. glabrata* et une diminution pour *C. parapsilosis* (12,07%) entre avril 2015 – avril 2016.

Parmi les espèces *non-albicans*, la prévalence de *C. tropicalis* qui représente jusqu'à 17,24% des isolats pour la période avril 2015 – avril 2016 semble en constante augmentation.

Enfin, il faut souligner que la proportion des autres espèces rares augmente également au cours du temps (5,33% en 2012-2013, 6,25% en 2013-2014, 9,38% en 2014-2015 et 10,34% en 2015-2016).

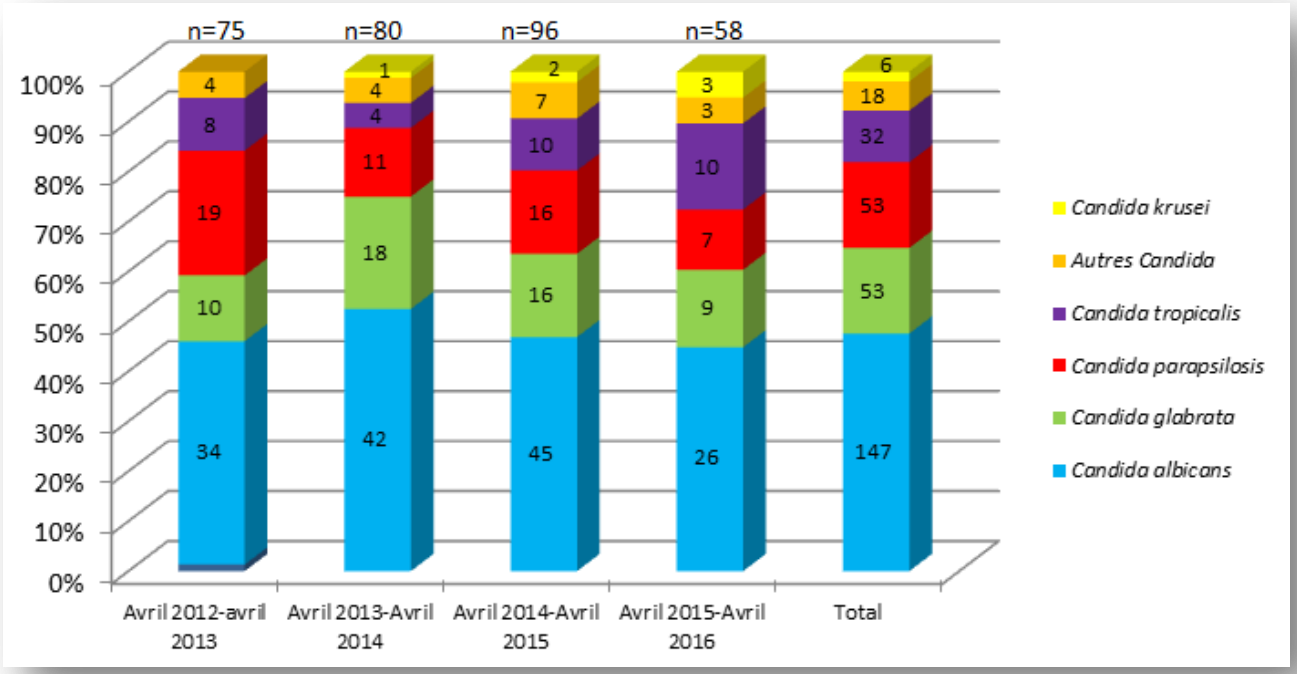


Figure 10 : Distribution au cours du temps des espèces de Candida isolées d'hémocultures au CHU de Bordeaux (n = 309 isolats)

2.6.3. Facteurs influençant la distribution des espèces

2.6.3.1. Services d'hospitalisation

Comme illustré dans les Figures 11, 12, 13 et 14 ci-dessous, l'analyse de la distribution des espèces en fonction des 4 grands types de services définis met en évidence d'importantes disparités.

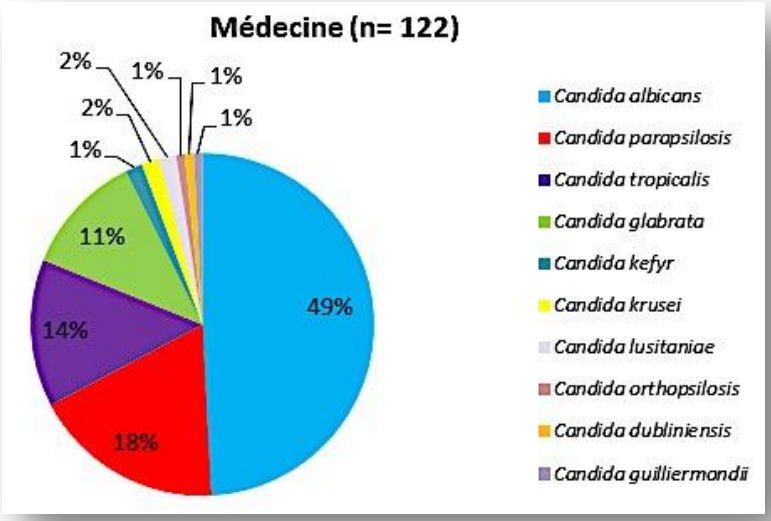


Figure 11 : Distribution des espèces de Candida isolées d'hémocultures dans les services de Médecine entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 122 isolats)

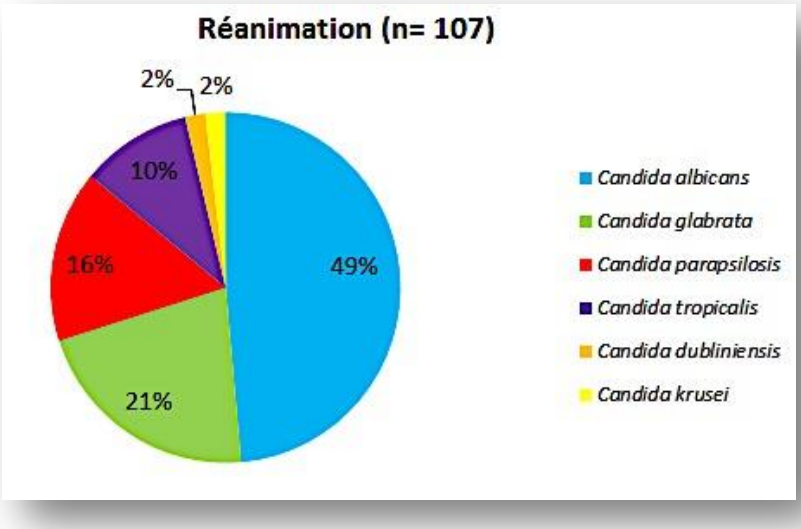


Figure 12 : Distribution des espèces de Candida isolées d'hémocultures dans les services de Réanimations entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 107 isolats)

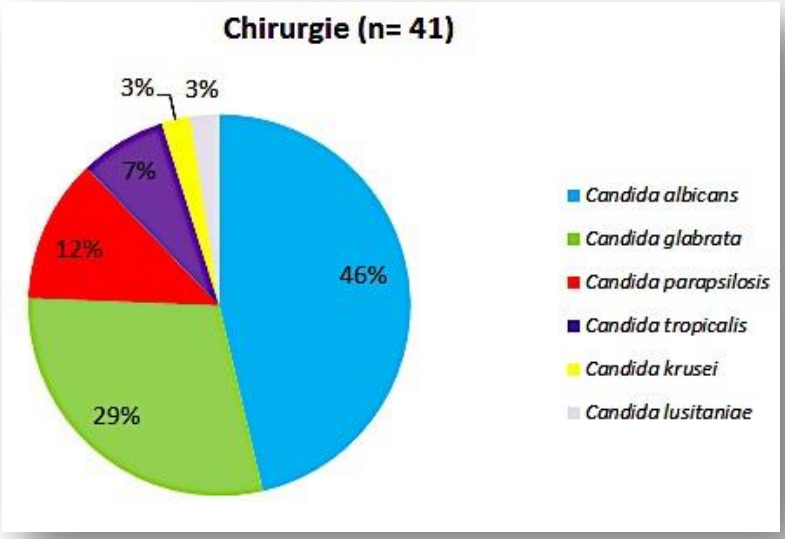


Figure 13 : Distribution des espèces de Candida isolées d'hémocultures dans les services de Chirurgie entre entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 41 isolats)

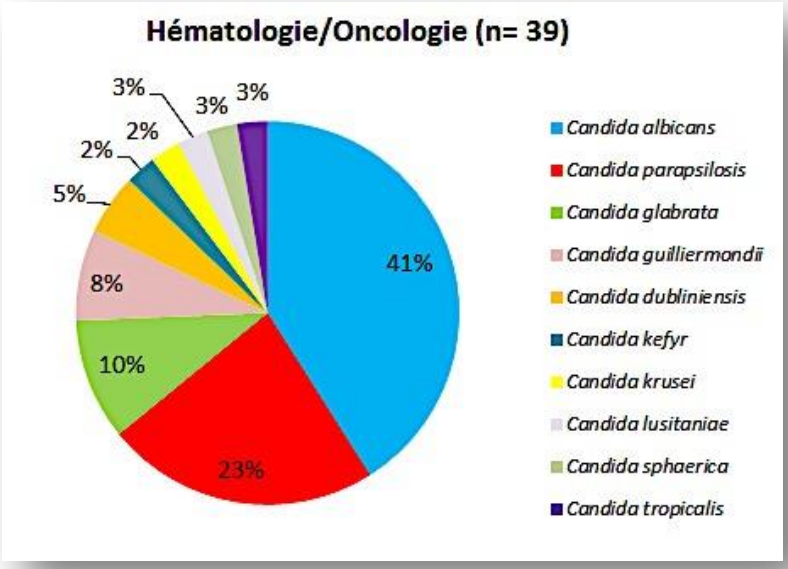


Figure 14 : Distribution des espèces de Candida isolées d'hémocultures dans les services d'Hématologie et Oncologie entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 39 isolats)

La proportion de *C. albicans* ne dépasse pas 50% (41 à 49%) des isolats, quel que soit le type de service considéré. C'est dans les services d'Hématologie et d'Oncologie que l'on observe la plus forte proportion de *Candida* non-*albicans* (59%) avec une grande diversité d'espèces identifiées (10 espèces différentes). Il est à noter que dans ces services, les espèces autres que *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C.*

glabrata et *C. tropicalis* ne représentent pas moins de 23% des isolats (*versus* 7,8% des isolats dans l'analyse globale).

Si l'on ne considère que le service d'Hématologie adulte caractérisé par une plus large utilisation des antifongiques en prophylaxie et de façon empirique, on retrouve une nette prédominance des espèces *non-albicans*, la part de *C. albicans* n'étant plus que de 39% au profit d'espèces réputées moins sensibles au fluconazole comme *C glabrata, C krusei et C. guillermondii* représentant au total 33 % des isolats (Figure 15). Bien que *C. tropicalis* soit décrit comme un pathogène fongique important chez les neutropéniques et les patients atteints d'hémopathies malignes (163), aucun épisode de candidémie à *C. tropicalis* n'a été diagnostiqué en Hématologie adulte sur la période de l'étude au CHU de Bordeaux.

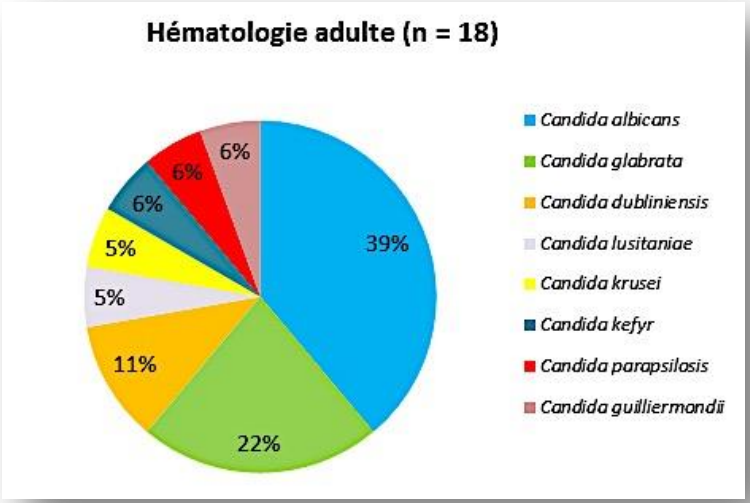


Figure 15 : Distribution des espèces de *Candida* isolées d'hémocultures dans le service d'Hématologie (adultes) entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 18 isolats)

Dans les services de Médecine, on observe également une grande diversité d'espèces identifiées (9 espèces). C'est dans ces services que la proportion de *C. tropicalis* (14%) est la plus importante. Elle est la 3ème espèce responsable de candidémie après *C .albicans* et *C. parapsilosis* et devant *C. glabrata* qui n'excède pas 11% des isolats. En Médecine, *C. glabrata* est significativement moins fréquemment isolé que dans les autres services (p = 0,0325, Tableau 10).

Dans les services de Chirurgie et de Réanimation *C. glabrata* est l'espèce *non albicans* qui prédomine, représentant 29% et 21% des isolats respectivement. En Chirurgie où sa prévalence est significativement plus élevée que dans les autres services (p = 0,0271, Tableau 10), sa proportion est presque 2,5 fois plus importante que celle de *C. parapsilosis* qui représente 12% des isolats.

Par conséquent, on observe dans ces 2 services une diversité moins importante, avec seulement 6 espèces différentes identifiées.

Tableau 10 : Distribution des espèces de *Candida* (n = 309 isolats) en fonction des caractéristiques des patients, du service d'hospitalisation et des facteurs de risque

* P < 0,05 ** P < 0,01 *** P < 0,001

Pour chaque ligne le lien entre les espèces et les différentes variables a été testé lorsque cela était possible par un test du Khi2. Lorsque les conditions d'applications n'étaient pas remplies nous avons utilisé un test du Khi2 avec correction de Yates ou un Test de Fisher. Pour l'âge nous avons utilisé un test de Student (la distribution de la variable suivait une loi normale). Quand la P-value est significative, les valeurs apparaissent en gras.

Espèces isolées (n = 309)										
	C. albicans n = 147		*C. parapsilosis* n = 53		*C. glabrata* n = 53		*C. tropicalis* n = 32		*Candida autres* n = 24		Toutes espèces n = 309	
Caractéristiques des patients (n = 309)												
Sexe												
Homme	82	55,78%	**39***	**73,58%***	29	54,72%	24	75,00%	10	41,67%	184	59,54%
Femme	65	44,22%	14	26,42%	24	45,28%	8	25,00%	14	58,33%	125	40,45%
Age moyen												
moyenne	57,46 ans		**45,49** ans**		**61,16* ans**		61,34 ans		52,63 ans		56,06 ans	
écart type	19,53		26,70		18.82		13,49		24,32		21,26	
Services (n = 309)												
Réanimation	52	35,37%	17	32,08%	23	43,40%	11	34,38%	4	16,67%	107	34,62%
Médecine	60	40,82%	22	41,51%	**14***	**26,42%***	17	53,13%	9	37,50%	122	39,48%
Hématologie	16	10,88%	9	16,98%	4	7,55%	1	3,13%	9	37,50%	39	12,62%
Chirurgie	19	12,93%	5	9,43%	**12***	**22,64%***	3	9,38%	2	8,33%	41	13,26%
Facteurs de risque												
Cathéter (272)	119	92,96%	43	95,55%	48	97,95%	25	89,28%	22	100%	257	94,48%
Neutropénie (273)	17	13,17%	9	20,00%	10	20,40%	3	10,71%	**9****	**40,91%****	48	17,58%
Corticothérapie (273)	19	14,72%	9	20,00%	6	12,24%	5	17,85%	5	22,72%	44	16,11%
Antibiothérapie (273)	103	79,84%	36	80,00%	40	81,63%	26	92,85%	18	81,81%	223	81,68%
Chirurgie (273)	58	44,96%	20	44,44%	25	51,02%	11	39,28%	9	40,90%	123	45,05%
Chirurgie digestive (273)	40	31,00%	12	26,66%	13	26,53%	6	21,42%	7	31,81%	78	28,57%
Hémopathie (271)	15	11,71%	5	11,36%	7	14,28%	4	14,28%	**8****	**36,36%****	39	14,39%
Dialyse (272)	7	5,42	1	2,22%	4	8,16%	0	0,00%	4	19,04%	16	5,880%
Cancer et chimiothérapie (272)	52	40,31%	15	33,33%	20	40,81%	8	29,62%	8	36,36%	103	7,860%
Traitement immunosuppresseur (273)	23	17,82%	8	17,77%	10	20,40%	5	17,85%	**9***	**40,90%***	55	20,14%
Transplantation (273)	7	5,42%	4	8,88%	4	8,16%	3	10,71%	2	9,09%	20	7,320%
Immunodépression autre (273)	9	6,97%	2	4,44%	4	8,16%	**6***	**21,42%***	0	0,00%	21	7,690%
Colonisation ≥ 2sites (168)	52	75,36%	23	74,19%	26	78,78%	12	75,00%	16	78,94%	148	76,19%

2.6.3.2. Pathologie sous-jacente

Lorsque l'on étudie la distribution des espèces de *Candida* en fonction de la nature de la pathologie sous-jacente, il apparaît que les patients atteints d'hémopathies malignes, les patients neutropéniques ou les patients sous traitements immunosuppresseurs sont significativement plus à risque de développer une candidémie due à une espèce *non-albicans* dite rare (c'est à dire autre que *C. glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*) (p = 0,0063, 0,0063 et 0,0223 respectivement, Tableau 10).

Les infections à *C. tropicalis* sont significativement associée à une immunodépression autre que celle résultant d'une hémopathie maligne, d'une neutropénie, d'une chimiothérapie anticancéreuse, d'un traitement par les corticoïdes comme par exemple une infection par le VIH ou un déficit immun congénital (p = 0,0123, Tableau 10).

2.6.3.3. Sexe des patients

Comme nous l'avons vu précédemment, le sex ratio est en faveur du sexe masculin. En étudiant la répartition des espèces en fonction du sexe des patients (Figure 16), on constate que *C. parapsilosis* prédomine largement chez les hommes : 73,58% versus 26,42% chez les femmes (Tableau 10, p = 0,0221).

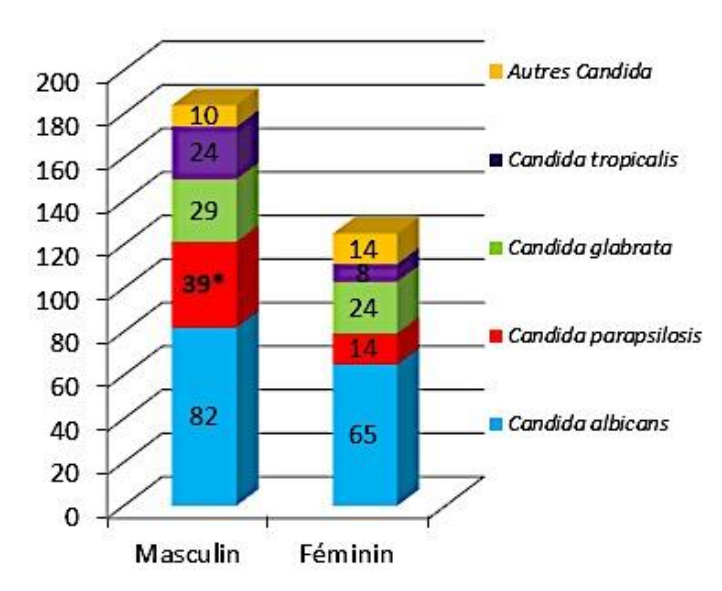


Figure 16 : Distribution des espèces de *Candida* responsables de candidémie en fonction du sexe des patients au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 309 isolats)

** Différence significative*

2.6.3.4. Age des patients

L'âge moyen des patients ayant développé une candidémie à *C. albicans* est de 57,46 ans (médiane à 62 ans), de 45,49 ans (médiane à 54 ans) pour *C. parapsilosis*, de 61,16 ans (médiane à 66 ans) pour *C. glabrata*, et de 61,34 ans (médiane à 63 ans) pour *C. tropicalis* et de 52,63 ans (médiane à 61 ans) pour les autres espèces de *Candida spp* (Tableau 10).

La prévalence de *C. parapsilosis* est significativement plus élevée chez le sujet jeune (p = 0,00155, Tableau 10). Comme attendu et illustré dans la figure 17, au sein de la population pédiatrique (patients âgés de 0 à 15 ans), *C. parapsilosis* (47,62%, n = 10) est donc l'espèce majoritairement isolée devant *C.*

albicans (28,57%, n = 6) même si nous ne disposons que d'un faible nombre d'isolats dans cette catégorie (n = 21).

Chez les patients adultes, *C. albicans* prédomine largement avec toutefois une tendance à la diminution avec l'âge de 54,7% chez les 16-49 ans à 47,6% chez les plus de 50 ans.

A l'inverse, la proportion de *C. glabrata* augmente avec l'âge de 9,52% chez les moins de 15 ans, 11,3% chez les 16-49 ans, 16,25% chez les 50-64 ans à 20,6% chez les plus de 65 ans. Ainsi, les candidémies à *C. glabrata* sont significativement associées aux patients les plus âgés (Tableau 10, p = 0,0379).

La proportion d'isolement de *C. tropicalis* est plus élevée chez les 50-64 ans et celle des espèces *non-albicans* plus rares dans la population pédiatrique.

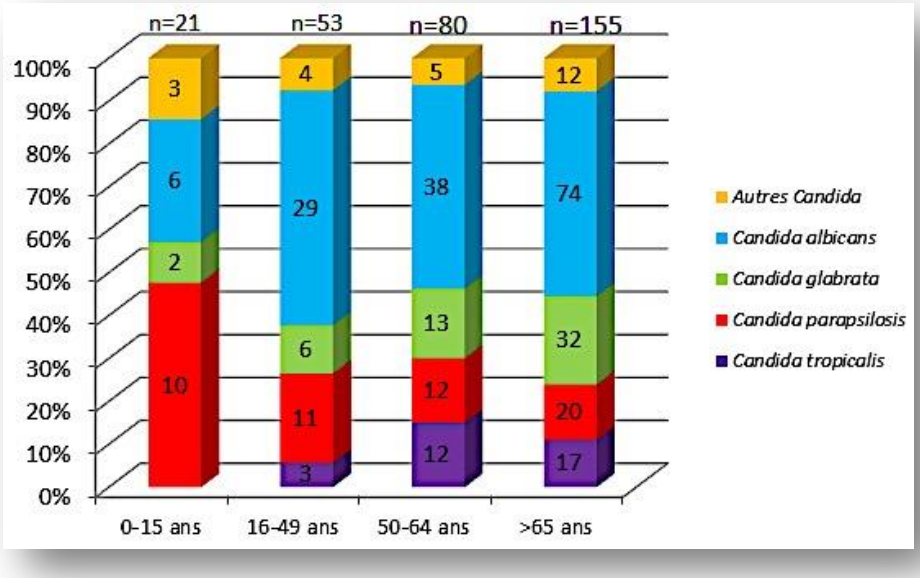


Figure 17 : Distribution des espèces de *Candida* responsables de candidémie en fonction de l'âge des patients au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 309 isolats)

2.6.3.5. Présence d'une voie veineuse périphérique ou centrale

L'information concernant la présence ou l'absence d'une voie veineuse périphérique ou centrale a été retrouvée pour 259 des 295 épisodes de candidémies (272/309 isolats). La présence d'une voie veineuse étant le facteur de risque le plus souvent mis en évidence (244/259 épisodes, 94,20%), la distribution des espèces parmi les patients présentant une voie veineuse rejoint la distribution globale (Figures 9 et 18). La prévalence de *C. albicans* est nettement plus élevée chez les patients ne présentant pas de voie veineuse centrale, 60% *versus* 46% (Figure 18). Par ailleurs, on ne note pas d'augmentation importante de la prévalence de *C. parapsilosis* chez les patients qui en présentent une

(17% *versus* 13%). Il faut toutefois modérer ce résultat du fait du nombre d'isolats limités provenant de patients n'ayant pas de matériel (n = 15).

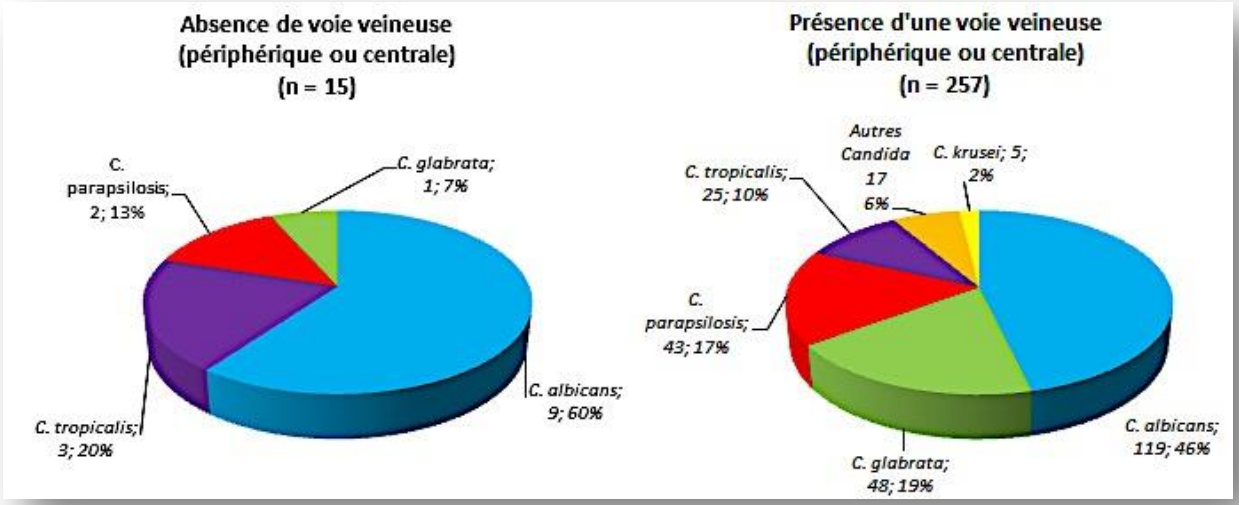


Figure 18 : Distribution des espèces de *Candida* responsables de candidémie chez les patients présentant (n = 257 isolats) et ne présentant pas (n = 15 isolats) une voie veineuse (périphérique ou centrale) au CHU de Bordeaux du 30 avril 2012 au 30 mars 2016

2.6.3.6. Colonisation par Candida spp

La recherche d'une colonisation préalable à *Candida spp*, par prélèvement de sites périphériques (écouvillonnage buccal, rectal, prélèvement respiratoire, urines et/ou selles), a été réalisée pour 52,54% (155/295) des épisodes de candidémie (167 isolats). Une espèce (ou plusieurs espèces) de *Candida spp* a été isolée d'au moins un site périphérique dans 94,48% des épisodes (148/155), et dans plus de 2 sites dans 40,64% des cas (63/155) (Tableau 8).

Le Tableau 11 détaille la colonisation des patients par *Candida spp* en fonction de l'espèce retrouvée dans les hémocultures.

Dans les épisodes de candidémie (n = 155) pour lesquels une colonisation par *Candida spp* a été recherchée, on retrouve comme attendu une association significative entre l'espèce colonisante et l'espèce responsable de l'infection, et ce quelle que soit l'espèce considérée. Ceci ce vérifie particulièrement dans les candidémies à *C. albicans* et à *C. glabrata* avec une colonisation préalable par ces mêmes espèces atteignant 95,65% et 93,75% respectivement.

Tableau 11 : Distribution des espèces de Candida responsables de candidémie en fonction de la colonisation sous jacente au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 170 isolats)

** P < 0,05 ** P < 0,01 *** P < 0,001*

Pour chaque ligne le lien entre les espèces et les différentes variables a été testé lorsque cela était possible par un test du Khi2. Lorsque les conditions d'applications n'étaient pas remplies nous avons utilisé un test du Khi2 avec correction de Yates ou un Test de Fisher.

	Espèces isolées									
155 candidémies, (n = 167 isolats)	*C. albicans* n = 69		*C. parapsilosis* n = 31		*C. glabrata* n = 32		*C. tropicalis* n = 16		*C.* autres n = 19	
Facteurs de risque										
Colonisation (167)	66	95,65%	28	90,32%	31	96,87%	14	87,50%	18	94,73%
Colonisation par *C. albicans* (167)	**66*****	**95,65%*****	17	54,83%	**15***	**46,87%***	8	50,00%	**9***	**47,36%***
Colonisation par *C. parapsilosis* (167)	**1*****	**1,44%*****	**17*****	**54,83%*****	2	6,25%	0	0,00%	4	21,05%
Colonisation par *C. glabrata* (167)	**14****	**20,28%****	**5***	**16,12%***	**30*****	**93,75%*****	7	43,75%	4	21,05%
Colonisation par *C. tropicalis* (167)	**5***	**7,24%***	2	6,45%	5	15,62%	**12*****	**75,00%*****	1	5,26%
Colonisation par *Candida* autre (167)	13	18,84%	**2***	**6,45%***	7	21,87%	3	18,75%	**12*****	**63,15%*****
Nombre d'espèce colonisante (167)										
1 espèce	45	65,21%	17	54,83%	12	37,50%	3	18,75%	9	47,36%
2 espèces	16	23,18%	7	22,58%	11	34,37%	6	37,50%	6	31,57%
3 espèces	7	10,14%	4	12,90%	7	21,87%	5	31,25%	3	15,78%
4 espèces	0	0,00%	0	0,00%	1	3,12%	0	0,00%	0	0,00%
Espèce colonisante (167)										
Candida albicans uniquement	42	60,86%	7	25,00%	0	0,00%	0	0,00%	2	11,11%
Candida non albicans uniquement	3	4,34%	11	39,28%	18	54,54%	7	50,00%	9	50,00%
Mixte	23	33,33%	10	35,71%	15	45,45%	7	50,00%	7	29,16%
Colonisation ≥ 2 sites (167)	52	75,36%	23	74,19%	26	78,78%	12	75,00%	16	78,94%

Pour 85 des 148 épisodes de candidémie (57,43%) avec colonisation préalable du patient, une seule espèce colonisante a été identifiée, *C. albicans* étant l'espèce majoritaire avec 61,17% (52/85) des isolats, suivi de *C. glabrata* 14,11% (12/85), *C. parapsilosis* 11,76% (12/85), *C. tropicalis* 5,88% (5/85) et des autres *Candida spp* 7,31% (6/85).

Dans les autres épisodes (42,56%, 63/148), plusieurs espèces de *Candida spp* sont à l'origine de la colonisation préalable des patients, en général 2 espèces (29%, 43/148) même si 3 (12,83%, 19/148) voire 4 espèces différentes (0,67%, 1/148) ont pu être isolées de sites périphériques chez un même patient (Tableau 8). Dans ces cas de colonisation mixte, *C. albicans* notamment mais aussi *C. glabrata*, qui est également un commensal endogène du tube digestif et des voies génito-urinaires, sont les plus fréquemment isolées en association à d'autres espèces (Tableau 11).

2.6.4. Sensibilité in vitro aux antifongiques des *Candida spp* isolés d'hémocultures

La détermination des CMIs vis-à-vis des différents antifongiques a été réalisée pour 308 des 309 isolats (99,68%) pour le fluconazole, la caspofungine et la micafungine, pour 307 isolats (99,35%) pour le

voriconazole et la fluorocytosine, pour 306 isolats (99,03%) pour l'amphotéricine B et pour 154 isolats (49,84%) pour l'anidulafungine. Les CMIs sont rapportées dans le Tableau 12.

Tableau 12 : Sensibilité *in vitro* aux antifongiques des isolats de *Candida spp* (n=308)

I = intermédiaire ; SDD = sensibilité dose dépendante

** % donnés par rapport aux valeurs seuils critiques d'interprétation clinique (breakpoints) adaptés à l'espèce et établis par le CLSI ou par application des ECVs (valeurs seuils épidémiologiques) lorsqu'ils sont disponibles pour détecter les isolats de sensibilité diminuée à l'antifongique testé (phénotype non sauvage)*

NA = Non Applicable

Autres Candida spp = C. dublinensis *(n = 5),* C. lusitaniae *(n = 4),* C. kefyr *(n = 3),* C. orthopsilosis *et* C. sphaerica *(n = 1)*

Espèces/Antifongiques (n = 308)	CMI range mg/L	CMI 50 mg/L	CMI 90 mg/L	% d'isolats Sensibles*	% d'isolats I ou SDD *	% d'isolats Résistants*
***Candida albicans* (147)**						
Fluconazole (146)	0,038-256	0,19	0,50	98,6 (144)	-	1,4 (2)
Voriconazole (146)	0,002-32	0,008	0,023	98,6 (144)	0,68 (1)	0,7 (1)
Caspofungine (146)	0,008-32	0,047	0,125	99,3 (145)	-	0,7 (1)
Anidulafungine (71)	0,002-0,064	0,002	0,004	100 (71)	-	-
Micafungine (146)	0,003-1,5	0,016	0,032	99,3 (145)	-	0,7 (1)
Amphotéricine B (145)	0,016-0,75	0,19	0,5	100 (145)	-	-
Fluorocytosine (145)	0,006-32	0,032	0,38	96,55 (140)	-	3,45 (5)
***Candida parapsilosis* (53)**						
Fluconazole (53)	0,032-2	0,25	0,75	100 (53)	-	-
Voriconazole (53)	0,002-0,094	0,008	0,023	100 (53)	-	-
Caspofungine (53)	0,064-32	0,38	1	98,1 (52)	-	1,9 (1)
Anidulafungine (23)	0,125-6	1	2	91,3 (21)	-	8,7 (2)
Micafungine (52)	0,125-4	0,75	1,5	98,1 (51)	-	1,9 (1)
Amphotéricine B (53)	0,023-1,0	0,25	0,75	100 (53)	-	-
Fluorocytosine (53)	0,001-32	0,023	0,125	96,22 (51)	-	3,78 (2)
***Candida glabrata* (53)**						
Fluconazole (53)	0,5-256	32	256	0 (0)	54,7 (29)	45,3 (24)
Voriconazole (53)	0,006-32	0,75	32	47,2 (25)	-	52,8 (28)
Caspofungine (53)	0,023-32	0,19	0,25	94,3 (50)	-	5,7 (3)
Anidulafungine (25)	0,008-32	0,016	0,094	92,0 (23)	-	8,0 (2)
Micafungine (53)	0,0012-32	0,016	0,032	96,2 (51)	-	3,8 (2)
Amphotéricine B (52)	0,032-1.0	0,5	0,75	100 (52)	-	-
Fluorocytosine (53)	0,002-0,032	0,008	0,023	100 (53)	-	-
***Candida tropicalis* (32)**						
Fluconazole (32)	0,38-16	1	3	84,4 (27)	12,5 (4)	3,1 (1)
Voriconazole (31)	0,016-0,25	0,047	0,125	90,3 (28)	9,7 (3)	-
Caspofungine (32)	0,016-0,25	0,094	0,19	100 (32)	-	-
Anidulafungine (20)	0,38-1	0,012	0,023	100 (20)	-	-
Micafungine (32)	0,008-0,064	0,032	0,064	100 (32)	-	-
Amphotéricine B (32)	0,012-1	0,38	0,75	100 (32)	-	-

Fluorocytosine (32)	0,016-32	32	32	31,25 (10)	-	68,75 (22)
***Candida krusei* (6)**						
Fluconazole (6)	32-256	256	256	**Résistance primaire**		
Voriconazole (6)	0,125-0,5	0,19	0,38	100 (6)	-	-
Caspofungine (6)	0,25-0,5	0,38	0,5	100 (6)	-	-
Anidulafungine (5)	0,023-0,094	0,032	0,094	100 (5)	-	-
Micafungine (6)	0,125-0,38	0,19	0,25	100 (6)	-	-
Amphotéricine B (6)	0,5-0,75	0,75	0,75	100 (6)	-	-
Fluorocytosine (6)	12-32	32	32	**Résistance primaire**		
***Candida guillermondii* (4)**						
Fluconazole (4)	6-256	24	256	25 (1)	-	75 (3)
Voriconazole (4)	0,064-32	0,19	32	75 (3)	-	25 (1)
Caspofungine (4)	0,19-6	0,38	6	75 (3)	-	25 (1)
Anidulafungine (2)	0,75	0,75	0,75	100 (2)	-	-
Micafungine (4)	0,125-4	0,32	4	75 (3)	-	25 (1)
Amphotéricine B (4)	0,094-0,125	0,094	0,125	100 (4)	-	-
Fluorocytosine (4)	0,004-0,064	0,006	0,064	100 (4)	-	-
Autres *Candida* (14)						
Fluconazole (14)	0,064-16	0,125	2	NA	NA	NA
Voriconazole (14)	0,002-0,38	0,006	0,032	NA	NA	NA
Caspofungine (14)	0,032-0,38	0,125	0,25	NA	NA	NA
Anidulafungine (8)	0,004-0,125	0,023	0,047	NA	NA	NA
Micafungine (14)	0,023-0,25	0,047	0,094	NA	NA	NA
Amphotéricine B (14)	0,004-0,38	0,19	0,38	NA	NA	NA
Fluorocytosine (14)	0,002-32	0,008	32	NA	NA	NA

Globalement, la plupart des isolats sont sensibles aux antifongiques.

Quelle que soit l'espèce de *Candida* considérée, on note une excellente activité de l'amphotéricine B. Tous les isolats ont un phénotype sauvage avec une CMI $\leq$ 1 mg/L.

Concernant la fluorocytosine, 35 isolats sur les 307 testés (11,36%) présentent un phénotype non sauvage. Parmi eux, ce sont les isolats appartenant aux espèces *C. tropicalis* et *C. krusei* qui sont les moins sensibles.

Lorsque l'on s'intéresse à la sensibilité au fluconazole des 4 espèces les plus prévalentes, on constate que pour les 3 espèces naturellement sensibles (*C. albicans*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*), les taux de résistance acquise sont faibles. En effet, sur les 231 isolats testés, seuls 3 isolats (1,3%) (2 de *C. albicans* et 1 de *C. tropicalis*) sont résistants au fluconazole et 4 isolats de *C. tropicalis* (1,73%) présentent une sensibilité diminuée (SDD) au fluconazole.

Concernant la sensibilité au voriconazole, 1 seul isolat de *C. albicans* (0,43%) est résistant (CMI = 32 mg/L) et 3 isolats de *C. tropicalis* (1,3%) sont SDD. Ces 4 souches sont les mêmes que les 4 souches

considérées comme résistantes ou SDD vis à vis du fluconazole, illustrant un profil de résistance croisée entre ces 2 antifongiques.

Aucun isolat de *C. parapsilosis* n'est résistant aux azolés.

Ces résultats confirment la forte activité *in vitro* du voriconazole vis à vis de ces 3 espèces comme en atteste les CMI_{50} et CMI_{90} (Tableau 12) très basses. Il est toutefois intéressant de noter des valeurs de CMI_{50} et CMI_{90} de fluconazole et de voriconazole plus élevées pour les isolats de *C. tropicalis*.

Pour *C. glabrata*, espèce naturellement moins sensible au fluconazole, les CMI_{50} (32 mg/L) et CMI_{90} (256 mg/L) apparaissent très élevées. Sur les 53 isolats testés 24 (45,28%) ont une CMI > 32 mg/L et sont résistants au fluconazole.

Concernant la sensibilité de *C. glabrata* au voriconazole, en appliquant l'ECV (0,5 mg/mL) 28/53 souches (52,8%) sont considérées comme ayant un phénotype non sauvage et 23/28 (82,14%) sont également résistantes au fluconazole. Parmi ces 23 souches présentant une résistance croisée aux azolés, 13 (56,52%) proviennent de patients de Réanimation et 6 (26,08%) de patients de Médecine.

Comme attendu, les CMI_{50} (24 mg/L) et CMI_{90} (256 mg/L) confirment la moindre sensibilité des 4 isolats de *C. guillermondii* au fluconazole. L'isolat présentant une CMI très élevée de fluconazole (> 256 mg/L) est également résistant au voriconazole.

Tous les isolats de *C. krusei*, espèce présentant une résistance primaire au fluconazole, sont sensibles au voriconazole confirmant la bonne activité *in vitro* du voriconazole vis à vis de cette espèce.

Tableau 13 : Valeurs des CMIs pour les isolats de *Candida spp* (n = 7) résistants aux échinocandines
5FC : 5-fluorocytosine ; AMB : amphotéricine B ; ANI : anidulafungine ; CAS : caspofungine : MIC : micafungine ; FLC : fluconazole : VRZ : voriconazole ; NR : non réalisé

Service	Espèce	CMI 5FC mg/L	CMI AMB mg/L	CMI ANI mg/L	CMI CAS mg/L	CMI MIC mg/L	CMI FLC mg/L	CMI VRZ mg/L
Hématologie/Oncologie	*C. albicans*	0,008	0,19	NR	32	1,5	0,19	0,006
Réanimation	*C. glabrata*	0,006	0,25	NR	1	0,19	1	0,19
Hématologie/Oncologie	*C. glabrata*	0,004	0,38	1	1	0,5	2	0,125
Hématologie/Oncologie	*C. glabrata*	0,016	0,5	32	32	32	256	2
Réanimation	*C. parapsilosis*	0,012	0,19	NR	32	4	0,094	0,008
Hématologie/Oncologie	*C. parapsilosis*	0,023	1	6	1	2	0,125	0,008
Médecine	*C. guillermondii*	0,004	0,094	NR	6	4	32	32

Les taux de résistance acquise aux échinocandines sont également faibles. Sur les 308 isolats testés, 5 isolats (1,62%) sont résistants aux 3 échinocandines : 1 isolat de *C. albicans*, 1 isolat de *C. parapsilosis*, 2 isolats de *C. glabrata* (provenant de la même patiente) et 1 isolat de *C. guillermondii* (Tableau 13).

Deux autres isolats l'un de *C. glabrata* et l'autre de *C. parapsilosis* sont résistants *in vitro* à une seule échinocandine (caspofungine et anidulafungine respectivement).

.

Un polymorphisme naturel à l'extrémité C-terminale de la région HS1 du gène *FKS1*, substitution de la proline en position 647 ou de l'alanine en position 660 pour *C. parapsilosis* et substitution de la méthionine en position 633 ou de l'alanine en position 634 pour *Candida guillermondii*, confère à ces espèces des valeurs de CMI intrinsèquement élevées par rapport aux autres *Candida spp*. Ainsi dans notre étude, par comparaison avec *C. albicans*, chez *C. parapsiolis* les CMI_{50} et CMI_{90} sont multipliées par 10 pour la caspofungine, par 50 pour la micafungine et par 500 pour l'anidulafungine.

Parmi les 5 isolats résistants aux 3 échinocandines, 1 isolat de *C. glabrata* et 1 isolat de *C. guillermondii* sont également résistants au fluconazole et au voriconazole.

Les autres *Candida spp* (n = 14) (*C. dublinensis* (n = 5), *C. lusitaniae* (n = 4), *C. kefyr* (n = 3), *C. orthopsilosis* et *C. sphaerica* (n = 1)), apparaissent sensibles aux antifongiques. En effet, les CMIs obtenues sont basses voire très basses pour l'ensemble des antifongiques testés, excepté pour 1 souche de *C. lusitaniae* et une souche de *C. kefyr,* avec une CMI en fluorocytosine à 32 mg/L et une souche de *C. orthopsilolsis* avec une CMI en fluconazole à 16 mg/L.

Chez les 2 patients atteints d'endocardite qui ont développé des épisodes multiples de candidémie (5 épisodes à *C. tropicalis et* 4 épisodes à *C. parapsilosis*), un isolat de *C. tropicalis* résistant au fluconazole a été sélectionné après une pré-exposition à cet antifongique lors du dernier épisode pour le premier patient et pour le second patient traité par l'association caspofungine et fluorocytosine, un isolat de *C. parapsilosis* résistant à la fluorocytosine a été sélectionné également lors du dernier épisode.

2.7. Traitement Antifongique

L'information concernant le traitement antifongique était disponible pour 260 des 295 épisodes de candidémie (88,13%).

Un traitement antifongique a été mis en œuvre pour 233 des 260 épisodes de candidémies analysés dans cette étude, soit 89,61% des épisodes.

Vingt-sept patients (10,38%, n = 27 épisodes) n'ont pas été traités en majorité du fait de leur décès précoce ou d'une limitation thérapeutique.

2.7.1. Délai d'instauration du traitement antifongique

Lorsqu'un traitement antifongique a été administré (n = 233), il a été instauré dans les 48 heures suivant la positivité de la première hémoculture à *Candida spp* pour 151 épisodes (64,80%) et dans un délai supérieur à 48 heures pour 44 épisodes (18,88%).

Pour 38 épisodes (16,30%), les patients étaient déjà sous traitement antifongique (prophylactique, empirique, ou autre) lorsque la première hémoculture s'est positivée.

La figure 19 illustre les taux de survie et de décès à 30 jours en fonction du délai d'instauration du traitement antifongique. Les patients non traités (n = 27 épisodes) ont été exclus de cette analyse.

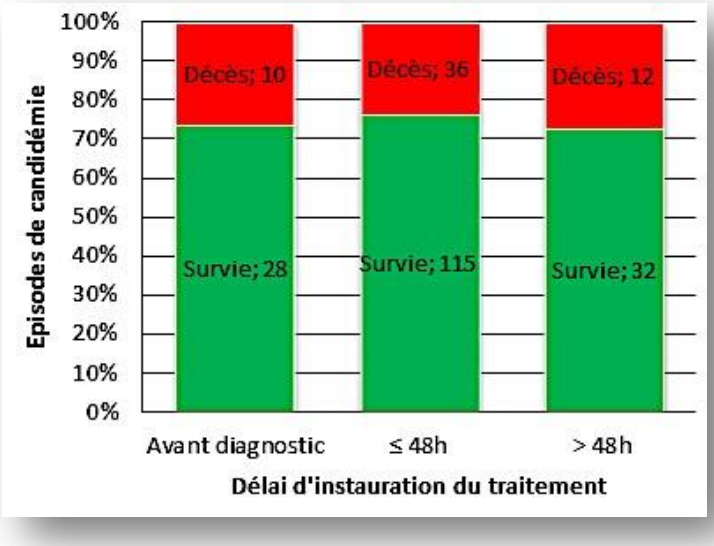


Figure 19 : Evolution à 30 jours en fonction du délai de mise en route du traitement antifongique (n = 233 épisodes de candidémie)

Pour chaque groupe, le lien entre le délai de traitement et le décès a été testé lorsque cela était possible par un test du Khi2. Lorsque les conditions d'applications n'étaient pas remplies nous avons utilisé un test du Khi2 avec correction de Yates ou un Test de Fisher.

Dans cette analyse, on n'observe aucune influence du délai d'instauration du traitement sur l'évolution clinique à 30 jours (p = 0,824 avant diagnostic, p = 0,614 ≤ 48h et p = 0,685 > 48h).

Si on ne note pas de réelles différences entre les 3 catégories, nous pouvons tout de même observer que le taux de mortalité globale à 30 jours (23,68%) lorsqu'un traitement adéquat est instauré dans les 48 heures suivant la positivité de la première hémoculture à *Candida spp* est inférieur au taux de mortalité globale de notre étude (33%).

Concernant les 27 patients non traités, 23 sont décédés dans les 30 jours suivant la première hémoculture positive à *Candida spp.*

2.7.2. Antifongiques administrés en première intention après la connaissance de la positivité des hémocultures (voire l'identification de l'espèce) (n = 233 épisodes)

Les différents antifongiques utilisés et leurs proportions relatives sont présentés dans la figure 20. Au CHU de Bordeaux, il apparait que sur la période de l'étude, les antifongiques les plus largement prescrits sont les échinocandines (65,66% des épisodes) et principalement la caspofungine. Les azolés, notamment le fluconazole, représente près d'un quart des prescriptions (23,17%). Ces données semblent être en accord avec les dernières recommandations européennes et américaines sur la prise en charge des candidémies.

La part de l'amphotéricine B dans la stratégie de prise en charge des candidémies est faible (10,30%).

Seule une très faible proportion de patients (0,86%, n = 2/233) a bénéficié d'une association d'antifongiques.

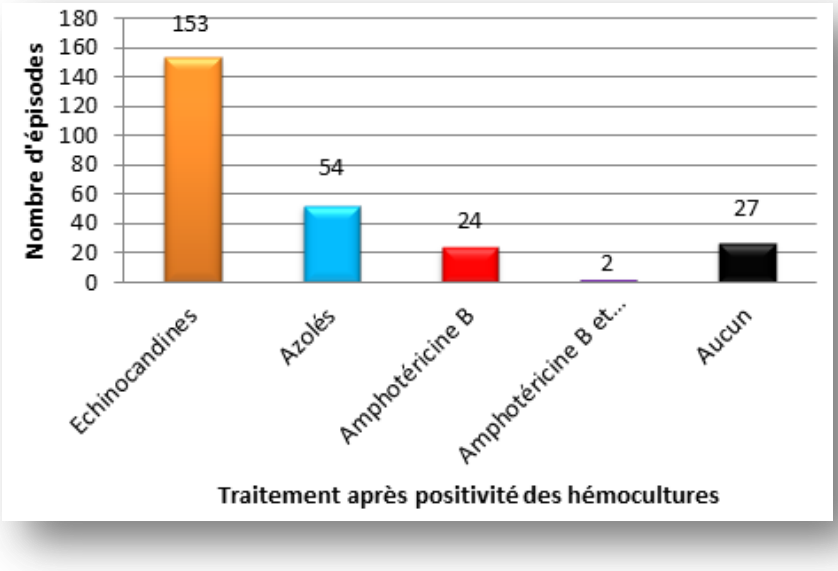


Figure 20 : Part des différents antifongiques administrés en première ligne dans la prise en charge des candidémies au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 233 épisodes)

Dans cette étude, si *C. albicans* reste l'espèce majoritairement isolée, les espèces *non-albicans* sont responsables de la moitié des épisodes de candidémie et certaines d'entre-elles, notamment *C. glabrata* et *C. parapsilosis* pour les plus fréquentes mais aussi d'autres espèces rares ou émergentes, posent le problème d'une sensibilité diminuée aux antifongiques.

La Figure 21 détaille les traitements administrés en première intention en fonction de l'espèce de *Candida* responsable de la candidémie.

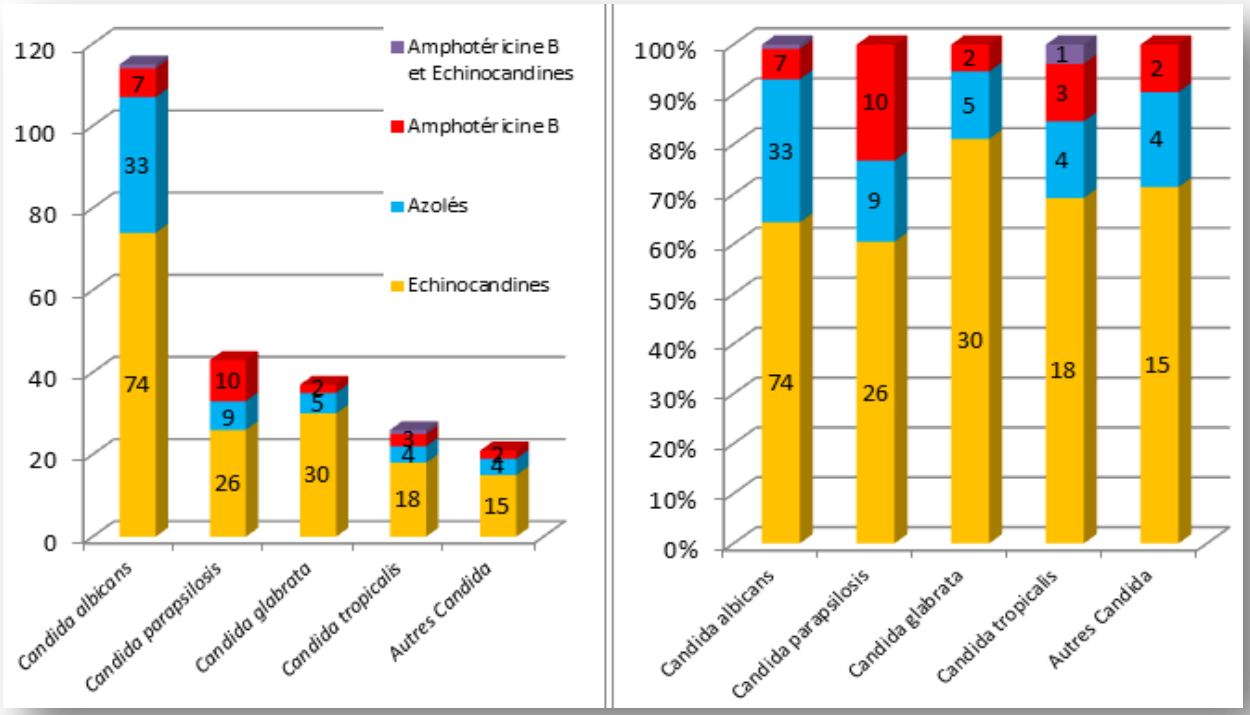


Figure 21 : Part des différents antifongiques administrés en première ligne après la positivité des hémocultures en fonction de l'espèce de Candida isolée (n = 244 isolats) au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016

Les échinocandines (caspofungine) restent les antifongiques les plus utilisés quelle que soit l'espèce de *Candida* identifiée, représentant entre 60% et 80% des prescriptions. C'est dans les candidémies à *C. glabrata*, espèce de sensibilité diminuée au fluconazole, qu'elles sont le plus largement administrées (81,08%) et dans les candidémies à *C. parapsilosis* qu'elles sont le plus fréquemment remplacées par le fluconazole ou l'amphotéricine B (20,0% et 22,2% respectivement).

Le fluconazole (28,70%) est essentiellement prescrit dans les candidémies à *C. albicans* (espèce naturellement sensible). Sa part dans la stratégie de prise en charge des candidémies dues à une espèce non-*albicans* reste faible (entre 13,51% et 20,0%).

Si l'on considère les traitements administrés en première intention en fonction des 4 grands types de service d'hospitalisation (Figure 22), on constate que les services de Chirurgie et de Réanimation sont proportionnellement les plus gros consommateurs d'échinocandines avec respectivement 80,64% et 69,86% des épisodes de candidémies traités par ces molécules. Ces prescriptions sont accord avec le fait que dans ces services, la prévalence de *C. glabrata* est la plus élevée (respectivement 29% et 21%

des isolats, Figures 12 et 13). En Hématologie/Oncologie, où l'on observe la plus forte proportion de *Candida* non-*albicans* (59%) avec une grande diversité d'espèces identifiées la part des échinocandines dans le traitement des candidémies n'est que de 48,48% au profit de l'amphotéricine B (36,36%).

C'est dans les services de Médecine que les azolés (fluconazole) sont les plus utilisés (28,12%) dans le traitement des candidémies, ce qui semble corrélé à leur épidémiologie puisque *C. albicans*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*, espèces naturellement sensibles au fluconazole, représentent 81% des isolats et *C. glabrata* seulement 11% des isolats (Figure 11).

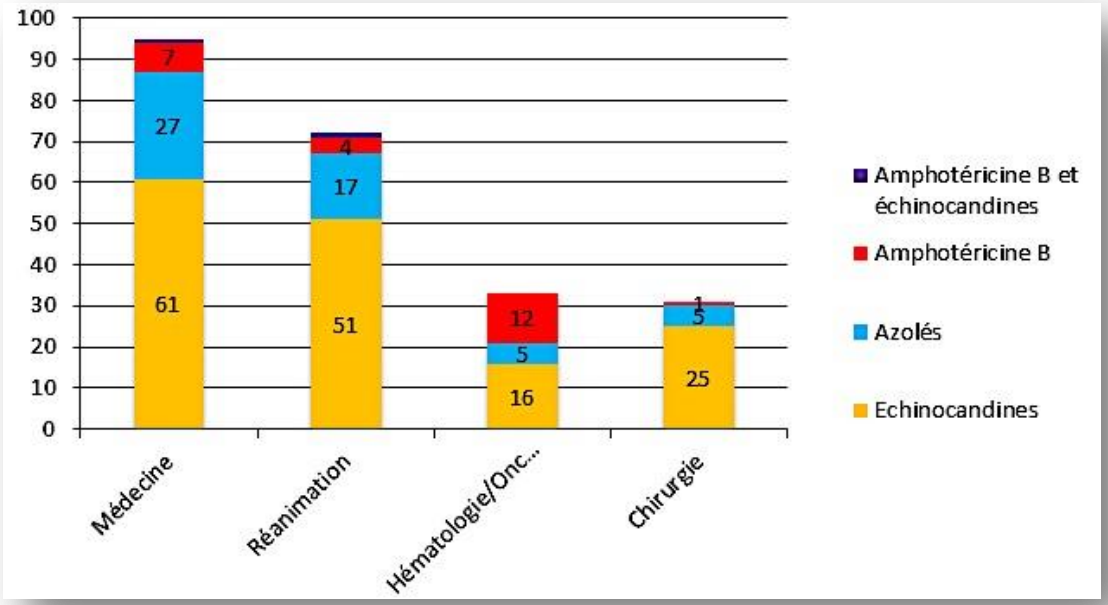


Figure 22 : Part des différents antifongiques administrés en première ligne dans la prise en charge des candidémies en fonction du type de service au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 233 épisodes)

2.7.3. Traitements antifongiques administrés avant la positivité des hémocultures

Trente-quatre patients recevaient un traitement antifongique au moment du diagnostic de la candidémie (n = 38 épisodes et 38 isolats de *Candida spp*).

Ces traitements correspondent donc à des traitements prophylactiques, empiriques ou pré-emptifs. Dans ce cadre, les 2 classes d'antifongiques les plus utilisées, dans des proportions quasiment identiques, sont les azolés (fluconazole) et les échinocandines (caspofungine) comme le montrent les Figures 23 et 24.

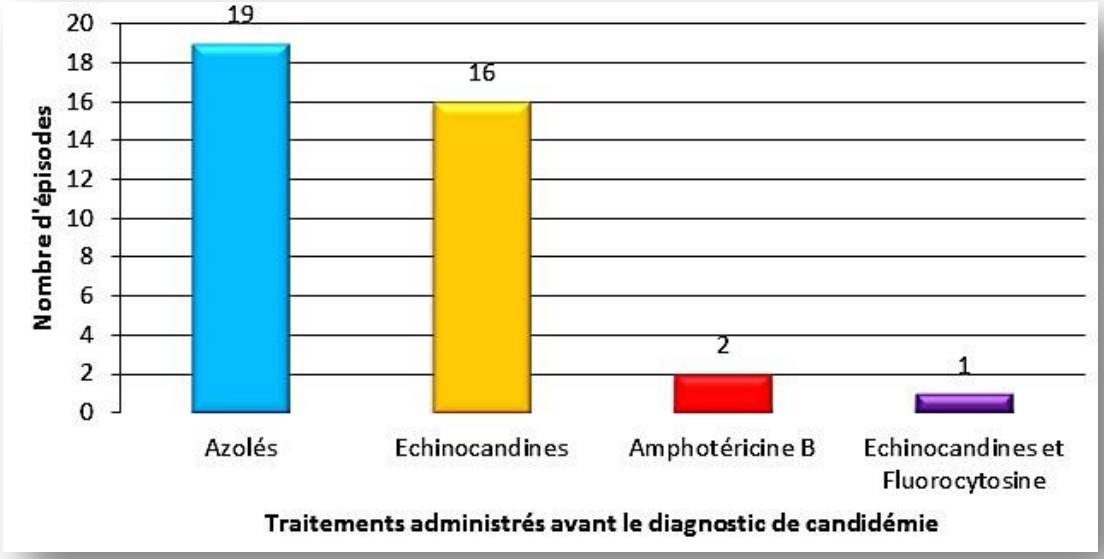


Figure 23 : Part des différents antifongiques administrés avant le diagnostic de la candidémie au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 38 épisodes)

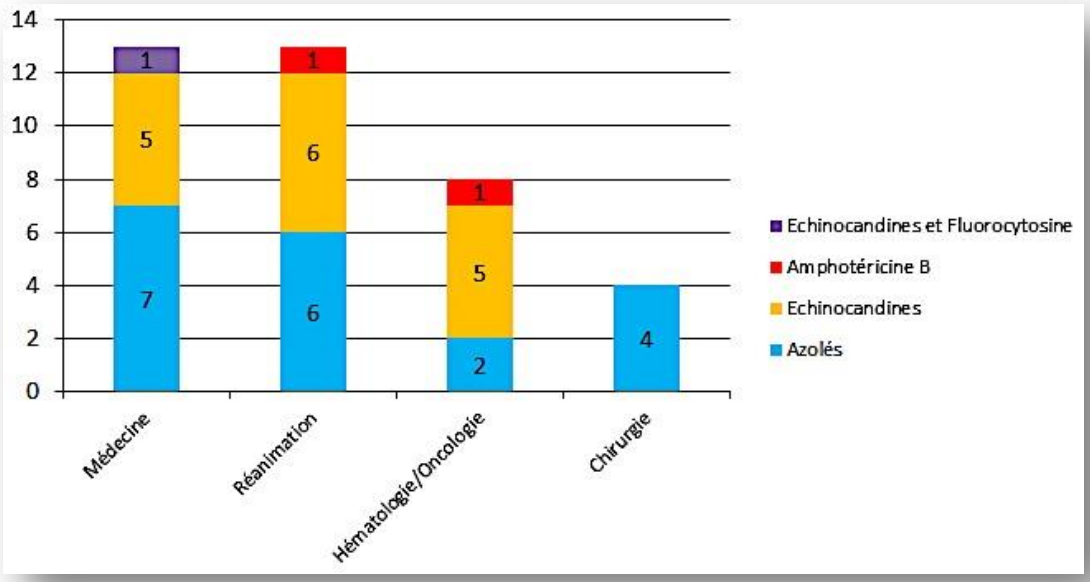


Figure 24 : Part des différents antifongiques administrés avant le diagnostic de la candidémie en fonction du type de service au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 38 épisodes)

Les candidémies survenues alors que le patient était déjà sous traitement antifongique comptent pour 20,51% (8/39) des épisodes en Hématologie-Oncologie, 12,74% (13/102) en Réanimation, 11,40% (13/114) en Médecine, et 10% (4/40) en Chirurgie.

Chez ces patients, les espèces non-*albicans* sont prédominantes, représentant au total 68,42% des isolats (26/38). On peut noter une tendance à l'émergence de *C. parapsilosis* (36,84%), première espèce isolée par ordre de fréquence devant *C. albicans* (31,6%), que les patients soient préalablement traités par les azolés ou les échinocandines. Les espèces plus rares représentent 15,8% des isolats. Par contre, *C. glabrata* espèce réputée moins sensible aux antifongiques n'a été isolée que dans 10,5% des cas, essentiellement chez des patients traités par du fluconazole.

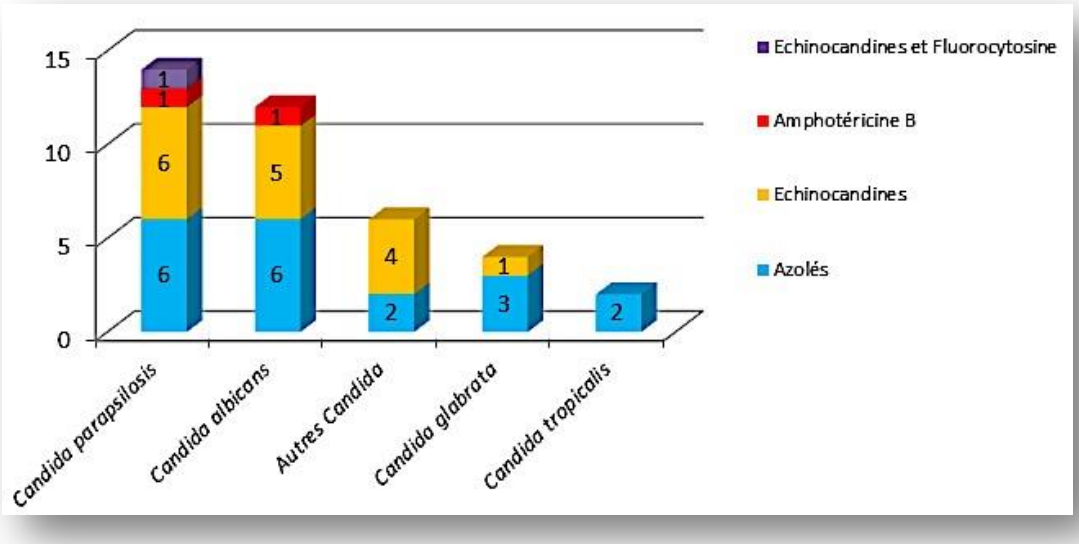


Figure 25 : Espèces de Candida responsable de la candidémie chez les patients sous traitement antifongique au moment du diagnostic au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 38 épisodes, 38 isolats)

2.8. Mortalité globale à 30 jours

2.8.1. Mortalité globale à 30 jours après la première hémoculture positive

Comme le montre la Figure 26, l'évolution à 30 jours a été favorable pour 160 patients (n = 178 candidémies) et défavorable pour 80 patients (n = 81 candidémies), aboutissant au décès, attribuable ou non, à l'épisode de candidémie.

L'information n'a pas pu être obtenue pour 36 patients et épisodes de candidémie (13%).

Le taux de mortalité globale à 30 jours dans notre étude chez les 276 patients inclus est donc de 29% et de 33,33% si l'on ne tient pas compte des perdus de vue.



Figure 26 : Evolution à 30 jours après l'épisode de candidémie au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 276 patients, 295 candidémies)

2.8.2. Mortalité en fonction de l'espèce de *Candida*

Le Tableau 14 qui illustre la mortalité à 30 jours en fonction de l'espèce identifiée (n = 272/309 isolats pour lesquels les données cliniques étaient disponibles), met clairement en évidence de réelles disparité entre les 4 principales espèces de *Candida* (p = 0,000323).

Ainsi, *C. glabrata* est statistiquement associé à un moins bon pronostic avec 51,02% d'évolution défavorable à 30 jours (p = 0,00113). A l'inverse, *C. parapsilosis et C. tropicalis* sont les 2 espèces pour lesquelles les taux de survie sont significativement les plus élevés (p = 0,0117 et 0,0385 respectivement).

Le taux de mortalité à 30 jours pour les candidémies à *C. abicans,* l'espèce majoritaire, reste dans la moyenne de la mortalité globale.

Tableau 14 : Mortalité globale à 30 jours en fonction de l'espèce responsable de la candidémie au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 272 *Candida spp*, 259 candidémies)

** P < 0,05*
*** P < 0,01*
Pour chaque ligne le lien entre les espèces et le décès a été testé lorsque cela était possible par un test du Khi2. Lorsque les conditions d'applications n'étaient pas remplies nous avons utilisé un test du Khi2 avec correction de Yates ou un Test de Fisher. Pour l'âge nous avons utilisé un test de Student (la distribution de la variable suivait une loi normale). Quand la P-value est significative, les valeurs apparaissent en gras.

Statut à 30 jours	*C. albicans* n = 128	*C. glabrata* n = 49	*C. parapsilosis* n = 45	*C. tropicalis* n = 28	*Autres Candida* n = 22
Survie	85 (66,41%)	24 (48,98%)	**38 (84,44%)***	**24 (85,71%)***	14 (72,73%)
Décès	43 (33,59%)	**25 (51,02%)****	7 (15,56%)	4 (14,29%)	6 (27,27%)

2.8.3. Facteurs de risque de mortalité

En analyse univariée (Tableau 15), un âge avancé (> 65 ans), une candidémie à *C. glabrata* ou l'hospitalisation en réanimation sont statistiquement associés à une surmortalité. Ainsi, les taux de mortalité par épisode de candidémie atteignent 53% chez les patients de réanimation et 60,5 % chez ceux de plus de 65 ans.

A l'inverse, comme nous l'avons déjà évoqué une candidémie *C. tropicalis* ou *C. parapsilosis* mais également l'hospitalisation en service de Médecine sont associés à un meilleur taux de survie à 30 jours.

Tableau 15 : Analyse univariée des possibles facteurs de risque de décès au cours des épisodes de candidémie (n = 259)

Pour chaque ligne le lien l'évolution à 30 jours et les différentes variables a été testé lorsque cela était possible par un test du Khi2. Lorsque les conditions d'applications n'étaient pas remplies nous avons utilisé un test du Khi2 avec correction de Yates ou un Test de Fisher (**). Pour l'âge nous avons utilisé un test de Student (*) (la distribution de la variable suivait une loi normale). Quand la P-value est significative, les valeurs apparaissent en gras.

	Evolution à 30 jours (n = 259 épisodes)				
	Survie n = 178		Décès n = 81		p-value
Caractéristiques des patients					
Sexe (259)					0,481
Homme	105	58,89%	44	54,32%	
Age (259)					**0,0362***
Age moyen	54,23		60,19		
Ecart type	21,03		21,09		
Age > 65 ans (259)					**0,0334**
	61	34,27%	49	60,49%	
Service d'hospitalisation					
Services (259)					**<0,0001**
Réanimation	41	23,03%	43	53,08%	**<0,0001**
Médecine	86	48,31%	20	24,69%	**0,000337**
Oncologie	27	15,16%	7	8,64%	0,149
Chirurgie	24	13,48%	11	13,58%	0,983
Facteurs de risque					
Origine de l'hémoculture (258)					0,0563
Périphérique	22	12,42%	8	9,87%	
Cathéter	115	64,97%	64	79,01%	
Voie centrale	40	22,59%	9	11,11%	
Espèce isolée (259)					**0,000792**
Candida albicans	86	48,31%	42	51,85%	0,598
Candida parapsilosis	37	20,78%	6	7,40%	**0,00947**
Candida glabrata	22	12,35%	24	29,63%	**0,000747**
Candida tropicalis	20	11,23%	3	3,70%	**0,0481**
autres *Candida*	14	7,86%	5	6,17%	0,628
Colonisation (157)	103	91,96%	45	100%	0.0605**
Colonisation à *C. albicans* (154)	69	65,71%	36	75,00%	0,262
Colonisation à *C. parapsilosis* (154)	19	17,43%	5	11,11%	0,325
Colonisation à *C. glabrata* (154)	32	29,35%	18	40,00%	0,200
Colonisation à *C. tropicalis* (154)	19	17,43%	5	11,11%	0,325
Colonisation autres espèces (154)	24	22,01%	8	17,77%	0,555

Colonisation ≥ 2 sites (155)	81	74,31%	35	76,08%	0,816
Cathéter (258)	165	93,22%	78	96,29%	0,402
Dialyse (258)	7	3,95%	8	9,87%	0,059
Neutropénie (259)	33	18,53%	14	17,28%	0,808
Corticothérapie (259)	33	18,53%	10	12,34%	0,214
Cancer et chimiothérapie (258)	66	37,28%	33	40,74%	0,600
Antibiothérapie (259)	142	79,77%	69	85,18%	0,299
Chirurgie (259)	83	46,62%	33	40,74%	0,377
Chirurgie digestive (259)	52	29,21%	22	27,16%	0,735
Traitement immunosuppresseur (259)	39	21,91%	14	17,28%	0,392
Hémopathie (257)	26	14,68%	12	15,00%	0,948
Transplantation (259)	16	8,98%	4	4,93%	0,257
Immunodépression autre (259)	15	8,42%	4	4,93%	0,318
Porte d'entrée digestive (249)	70	40,22%	32	42,66%	0,719
Traitement					
Traitement antifongique curatif de 1ère intention (259)					
Azolés	42	23,86%	12	14,81%	0,590
Echinocandines	114	64,77%	38	46,91%	1
Amphotéricine B	17	9,65%	7	8,64%	0,618
Amphotéricine B et échinocandine	1	0,56%	1	1,23%	0,438
Aucun	4	2,27%	23	28,39%	**<0,0001**

Tableau 16 : Comparaison en fonction de l'âge (> ou ≤ 65ans) des épisodes de candidémies entre le 30 avril 2012 et 30 mars 2016 (n = 295 épisodes)

Pour chaque ligne le lien entre l'âge et les différentes variables a été testé lorsque cela était possible par un test du Khi2. Lorsque les conditions d'applications n'étaient pas remplies nous avons utilisé un test du Khi2 avec correction de Yates ou un Test de Fisher (**). Pour l'âge nous avons utilisé un test de Student (*) (la distribution de la variable suivait une loi normale). Quand la P-value est significative, les valeurs apparaissent en gras.

Age (n = 295 épisodes)					
	≤ 65 ans n = 184		> 65 ans n = 111		p-value
Caractéristiques des patients					
sexe (295)					0,598
Femme	77	41,84%	43	38,73%	
Homme	107	58,15%	68	61,26%	
Service d'hospitalisation					
Services (295)					**0,000344**
Réanimation	59	32,06%	43	38,73%	**<0,0001**
Médecine	72	39,13%	42	37,83%	**0,0126**
Oncologie	35	19,02%	4	3,60%	**0,00646**
Chirurgie	18	9,78%	22	19,81%	**0,0147**
Facteurs de risque					
Origine de l'hémoculture (259)					0,603
Périphérique	17	10,62%	13	13,13%	
Cathéter	110	68,75%	70	70,70%	
Voie centrale	33	20,62%	16	16,16%	
Espèce isolée (295)					
Candida albicans	90	48,91%	57	51,35%	0,684
Candida parapsilosis	38	20,65%	13	11,71%	**0,049**
Candida glabrata	24	13,04%	25	22,52%	**0,034**
Candida tropicalis	18	9,78%	9	8,1%	0,628
autres *Candida*	14	7,60%	7	6,30%	0,673
Colonisation (158)	98	94,23%	51	94,44%	1,0000*

Colonisation à *C. albicans*(155)	72	71,28%	35	64,81%	0,406
Colonisation à *C. parapsilosis* (155)	18	17,82%	6	11,11%	0,271
Colonisation à *C. glabrata* (155)	29	28,71%	21	38,88%	0,197
Colonisation à *C. tropicalis* (155)	11	10,89%	8	14,81%	0,477
Colonisation à autres *Candida* (155)	19	18,81%	13	24,07%	0,441
Colonisation ≥ 2sites (156)	76	75,24%	40	72,73%	0,731
Cathéter (259)	152	95,00%	92	92,92%	0,488
Dialyse (259)	11	6,91%	4	4,00%	0,418*
Neutropénie (260)	32	20,00%	15	15,00%	0,308
Corticothérapie (260)	33	20,62%	10	10,00%	**0,0248**
Cancer et chimiothérapie (259)	54	33,96%	45	45,00%	0,0751
Antibiothérapie (260)	131	81,87%	81	81,00%	0,859
Chirurgie (260)	57	35,62%	59	59,00%	**0,00022**
Chirurgie digestive (260)	37	23,12%	37	37,00%	**0,0158**
Traitement immunosuppresseur (260)	36	22,50%	17	17,00%	0,284
Hémopathie (258)	27	16,98%	11	11,11%	0,195
Transplantation (260)	17	10,62%	3	3,00%	**0,0247**
Immunodépression autre (260)	16	10,00%	3	3,00%	**0,0348**
Porte d'entrée digestive (250)	55	36,42%	47	47,47%	0,0828
Traitement					
Traitement antifongique avant le diagnostic (38)	25	15,72%	13	13,00%	0,546
Traitement antifongique curatif de 1ère intention (260)					
Azolés	37	23,41%	17	17,00%	0,514
Echinocandines	92	58,22%	61	61,00%	**0,0387**
Amphotéricine B	21	13,29%	3	3,00%	**0,0131**
Amphotéricine B et Echinocandines	1	0,63%	1	1,00%	1
Aucun	9	5,69%	18	18,00%	**0,00146**
Evolution à 30 jours					
Décès (259)	42	26,41%	39	39,00%	**0,0334**

Tableau 17 : Comparaison des épisodes de candidémies en fonction de l'hospitalisation ou non dans un service de réanimation entre le 30 avril 2012 et 30 mars 2016 (n = 295 épisodes)

Pour chaque ligne le lien l'hospitalisation en réanimation et les différentes variables a été testé lorsque cela était possible par un test du Khi2. Lorsque les conditions d'applications n'étaient pas remplies nous avons utilisé un test du Khi2 avec correction de Yates ou un Test de Fisher (**). Pour l'âge nous avons utilisé un test de Student (*) (la distribution de la variable suivait une loi normale). Quand la P-value est significative, les valeurs apparaissent en gras.

	Service de Réanimation (n = 295 épisodes)				
	Non n = 193		Oui n = 102		p-value
Caractéristiques des patients					
sexe (295)					0,169
Homme	120	62,17%	55	53,92%	
Age (295)					0,0829**
Age moyen	54,19		58,60		
Ecart type	22,43		19,74		
Age (295)					0,243
≤ 65 ans	125	64,77%	59	57,84%	
> 65 ans	68	35,23%	43	42,16%	
Facteurs de risque					
Origine de l'hémoculture (259)					**< 0,0001**
Périphérique	23	13,22%	7	8,24%	0,239
Cathéter	107	61,49%	73	85,88%	**<0,0001**

Voie centrale	44	25,28%	5	5,88%	**0,000181**
Espèce isolée (295)					0,169
Candida albicans	95	49,22%	52	50,98%	0,773
Candida parapsilosis	35	18,13%	16	15,68%	0,597
Candida glabrata	27	13,98%	22	21,56%	0,962
Candida tropicalis	18	9,32%	9	8,82%	0,887
autres *Candida*	18	9,32%	3	2,94%	0,0425
Colonisation (158)	88	90,72%	61	100%	**0,0129***
Colonisation à *Candida albicans* (155)	62	65,26%	45	75,00%	0,215
Colonisation à *Candida parapsilosis* (155)	17	17,89%	7	11,66%	0,296
Colonisation à *Candida glabrata* (155)	26	27,36%	24	40,00%	0,101
Colonisation à *Candida tropicalis* (155)	9	9,47%	10	16,66%	0,183
Colonisation à autres *Candida* (155)	23	24,21%	9	15,00%	0,167
Colonisation ≥ 2sites (156)	69	71,87%	47	78,33%	0,368
Cathéter (259)	161	92,00%	83	98,80%	**0,0423***
Dialyse (259)	6	3,44%	9	10,58%	**0,00208**
Neutropénie (260)	35	20,00%	12	14,11%	0,247
Corticothérapie (260)	32	18,28%	11	12,94%	0,276
Cancer et chimiothérapie (259)	72	41,37%	27	31,76%	0,134
Antibiothérapie (260)	142	81,14%	70	82,35%	0,813
Chirurgie (260)	74	42,28%	42	49,41%	0,278
Chirurgie digestive (260)	44	25,14%	30	35,29%	0,0888
Traitement immunosuppresseur (260)	41	23,42%	12	14,11%	0,0804
Hémopathie (258)	30	17,14%	8	9,63%	0,112
Transplantation (260)	12	6,85%	8	9,41%	0,468
Immunodépression autre (260)	12	6,85%	7	8,23%	0,688
Porte d'entrée digestive (250)	67	39,18%	35	44,30%	0,443
Traitement					
Traitement antifongique avant le diagnostic (38)	25	14,28%	13	15,47%	0,799
Traitement antifongique curatif de 1ère intention (260)					
Azolés	37	21,26%	17	20,23%	0,978
Echinocandines	102	58,62%	51	60,71%	0,362
Amphotéricine B	20	11,49%	4	4,76%	0,161
Aucun	15	8,62%	12	14,28%	0,169
Amphotéricine B et échinocandines	1	0,57%	1	1,19%	0,529
Evolution à 30 jours					
Décès (259)	38	21,71%	43	51,19%	**< 0.0001**

3. DISCUSSION

Dans ce travail, nous rapportons les résultats d'une étude rétrospective monocentrique qui avait pour objectif de faire un état des lieux de l'épidémiologie des candidémies au CHU de Bordeaux. En effet, la plupart des études nationales ou internationales sont multicentriques et montre que l'épidémiologie des candidémies peut être très différente d'un pays à l'autre, d'une région à l'autre et même d'un centre à un autre (41),(56). Il apparaît donc essentiel pour chaque centre de connaître son épidémiologie locale.

L'autre intérêt d'une étude monocentrique est que toutes les hémocultures et les souches de *Candida spp* isolées ont été traitées de manière uniforme par un seul et même laboratoire, selon un protocole bien codifié.

Ainsi, cette étude rétrospective de près de quatre années (du 30 avril 2012 au 30 mars 2016) a permis de colliger les données cliniques et biologiques de 295 épisodes de candidémies survenus chez 276 patients et concernant 309 isolats de *Candida spp*.

3.1. Incidence

Dans notre étude, l'incidence moyenne de candidémie était de 0,64 pour 1000 hospitalisations, taux se situant dans la moyenne haute par rapport aux pays d'Europe du Nord (aux alentours de 0,40 pour 1000 hospitalisations) et dans la moyenne basse par rapport à ceux d'Europe du Sud (0,8 pour 1000 hospitalisations) (46),(163),(164). Ce taux est également inférieur à ceux retrouvés en Amérique du Nord et du Sud (aux alentours de 1,20 pour 1000 admissions) (56),(165). Les variations observées peuvent dépendre de divers facteurs tels que les caractéristiques démographiques de la population étudiée, les pratiques médicales avec notamment les modalités d'usage des cathéters et des antibiotiques au long court, l'épidémiologie de la résistance locale (59),(60),(166).

Même si l'incidence est probablement sous-estimée en raison du manque de sensibilité des hémocultures (50%-70%), les septicémies à C*andida spp* restent malgré tout des évènements rares comparés aux bactériémies.

Les services de réanimation sont les services les plus à risque, avec dans notre étude 35% des cas de candidémie diagnostiqués. Ce taux est supérieur aux 23,3% rapportés par Sasso *et al*. (167) au CHU de Nîmes et aux 27,7% rapportés par Tadec *et al*. (163) au CHU de Nantes mais comparable aux taux de candidémie précédemment publiés (35% - 51%) chez les patients hospitalisés en USI (21),(27),(168). Ainsi, l'incidence des candidémies est plus élevée dans les USI et varie selon le pays de 2 à 15,1 pour 1000 admissions (21),(27),(28). Dans notre étude, elle se situe aux alentours de 7 pour 1000 admissions. Ce résultat est en accord avec 3 autres études françaises rapportant une incidence de

candidémie en USI allant de 2 à 6,9 pour 1000 admissions (163),(167),(169). Les variations peuvent s'expliquer par des différences dans les pratiques de prescription des hémocultures et/ou d'utilisation des antifongiques, voire des différences au niveau des automates d'hémocultures utilisés pour le diagnostic. Par ailleurs, les données sur l'augmentation de l'incidence des candidémies en USI au cours du temps sont discordantes. Par exemple, dans 24 hôpitaux de la région parisienne, l'incidence des candidémies en USI a augmenté de manière significative entre 2004 et 2009 (21). A l'inverse, en Allemagne, elle est restée stable entre 2006 et 2011 (170).

Pendant les 4 années de l'étude, seulement 6,10% des épisodes de candidémie (18/295) ont été diagnostiqués dans les services d'Hématologie adulte, ce qui se situe bien en dessous des 18,8% des candidémies rapportés en Hématologie au CHU de Nantes (163) mais reste comparable aux 9,86% et 7,8% rapportés respectivement dans une étude belge et dans une étude italienne menées durant la même période (46),(164).

Même si ce résultat est à pondérer en raison de l'hospitalisation possible (comme dans les autres études publiées) des patients atteints d'hémopathies malignes dans des services de Médecine (7 épisodes, 2,37%) ou de leur transfert en réanimation lorsqu'ils se dégradent (8 épisodes, 2,71%), des données récentes montrent que l'incidence des candidémies chez ces patients est plus faible que dans le passé, probablement en raison de l'utilisation d'approches antifongiques prophylactiques et / ou thérapeutiques plus efficaces (171),(172).

En effet, une étude épidémiologique récente (173) comparant 2 grandes cohortes multicentriques de patients atteints d'hémopathies malignes traitées par chimiothérapie conventionnelle ou par greffe pendant 2 périodes différentes (avant et après l'introduction des échinocandines et des azolés de dernière génération, le voriconazole et le posaconazole) a montré une diminution significative de l'incidence globale des candidémies chez les patients traités par chimiothérapie conventionnelle, et notamment chez ceux atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM). Une explication possible est que la cohorte de patients atteints de LAM recevait en prophylaxie antifongique entre 1999 et 2003 du fluconazole, de l'itraconazole ou des polyènes topiques alors que, depuis 2010, le posaconazole est utilisé chez près de 90% de ces patients sous chimiothérapie d'induction. Les directives les plus récentes de l'*Infectious Diseases Society of America* ont étendu l'utilisation de la prophylaxie antifongique par le posaconazole à toutes les phases de la greffe allogénique, et non plus à seule réaction du greffon contre l'hôte, ce qui laisse espérer une réduction significative de l'incidence de la candidémie également chez les greffés (174).

En revanche, la candidémie demeure préoccupante chez les patients atteints de syndromes lymphoprolifératifs qui en général ne reçoivent pas de prophylaxie antifongique, et chez lesquels l'introduction de nouveaux médicaments immunomodulateurs (Ex : anticorps monoclonaux ou inhibiteurs de la tyrosine kinase) pourrait encore accroître l'incidence des infections fongiques (173).

Par ailleurs, dans notre étude près de la moitié des patients (52%) étaient hospitalisés dans des services de médecine ou de chirurgie, confirmant le changement d'épidémiologie des candidémies.

3.2. Facteurs de risque

Pour mettre en évidence les différents facteurs de risque, nous nous sommes basés sur ceux déjà parfaitement bien identifiés dans la littérature (Tableau 3). Dans notre série, la plupart des patients présentaient des facteurs de risque multiples et de lourdes comorbidités. Comme dans d'autres études publiées, la présence d'un cathéter intravasculaire, une antibiothérapie large spectre, une colonisation préalable à *Candida spp* et une chirurgie récente notamment digestive sont les facteurs de risque retrouvés de façon prépondérante (17),(21),(34),(35),(36),(37),(38),(46),(163),(164). Nous retrouvons également un sex ratio en faveur des hommes (1,46) en accord avec ces nombreuses études.

Par ailleurs, comme déjà décrit dans la littérature, la plus forte proportion de candidémie a été observée chez les patients âgés de plus de 65 ans, avec 39,6% des épisodes. Ces données suggèrent que l'augmentation de l'incidence des candidémies est liée non seulement à un nombre accru de patients immunodéprimés, mais aussi au vieillissement de la population (46),(48),(164),(175). En effet, certaines études montrent l'admission croissante en médecine interne de patients âgés qui présentent de nombreux facteurs de risque de CI, comme un cathéter veineux central, une nutrition parentérale périphérique ou totale, des cathéters urinaires et une antibiothérapie large spectre. Par ailleurs, les personnes âgées sont fragilisées par de multiples comorbidités telles que le diabète sucré, une cirrhose, un cancer d'organe solide et la malnutrition, ce qui les rend aussi complexe à prendre charge que les patients hospitalisés en USI (18),(57),(176). Il est par ailleurs intéressant de souligner que les infections à *Clostridium difficile* de plus en plus répandues à l'échelle mondiale et la colonisation par *Klebsiella pneumoniae* productrice de carbapénémases observées chez les patients âgés fréquemment hospitalisés, pourraient constituer de nouveaux facteurs de risque possibles de CI (177),(178),(179).

Dans une étude récente, Ramos-Martinez *et al*. (180) ont analysé l'épidémiologie et le pronostic des candidémies chez les patients âgés inclus dans le programme prospectif CANDIPOP de surveillance active des épisodes de candidémie basé sur la population et mené dans 29 hôpitaux en Espagne. Entre avril 2010 et mai 2011, 176 épisodes sont survenus chez des patients âgés (> 75 ans), 227 chez des patients d'âge moyen (61-75 ans) et 232 chez des patients plus jeunes (16-60 ans). Un cathéter veineux central, une nutrition parentérale, une neutropénie, un traitement immunosuppresseur et une candidémie à *C. parapsilosis* étaient moins fréquents chez les patients âgés. Chez ces patients de plus de 75 ans un traitement antifongique inadéquat était plus fréquemment prescrit (57,3%) que chez

les patients d'âge moyen et plus jeunes (40,5% P <0,001) et était associé à une mortalité à 7 jours (20%) et à 30 jours (42%) plus élevée.

Dans notre étude, en analyse univariée, les épisodes de candidémie chez les patients de plus de 65 ans, étaient significativement associés à une infection par *C. glabrata*, une chirurgie récente notamment digestive, une hospitalisation dans un service de Réanimation ou de Chirurgie ou un décès à 30 jours. Chez les patients de moins de 65 ans, une candidémie à *C. parapsilosis*, une corticothérapie au long cours, une transplantation d'organe solide, une immunodépression autre ou une hospitalisation dans un service de Médecine ou d'Hématologie/Oncologie étaient plus fréquents (Tableau 16).

Bien que la liste des espèces de *Candida spp* isolées d'hémoculture s'allonge, on peut vérifier dans notre étude que seulement 5 espèces (*C. albicans, C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis* et *C. krusei*) sont responsables de plus de 90% des épisodes de candidémie comme cela a été clairement établi (46),(167),(181),(182).

Même si la distribution des espèces que nous décrivons ne diffère pas radicalement des données récemment publiées, certaines différences peuvent être notées. *Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment responsable de candidémie (47,57%), mais 52,43% des épisodes sont dus à des espèces *non albicans*. La proportion d'isolement de *C. albicans* est en dessous du seuil des 50% au CHU de Bordeaux depuis 2008 (données non montrées) alors qu'elle se situe aux alentours de 55% dans d'autres études françaises (5),(21),(163). *Candida glabrata* et *C parapsilosis* qui représentent 17,15% des isolats viennent en 2ème position ou 3ème position selon les années. *Candida krusei* espèce intrinsèquement résistante au fluconazole, à l'instar de ce qui est décrit dans la littérature, n'est responsable que d'une très faible proportion de candidémie (2%). Par contre la prévalence de *C. tropicalis* (qui représente jusqu'à 17,24% des isolats pour la période avril 2015 – avril 2016) et celle des espèces rares semble en constante augmentation au cours du temps.

Une identification mycologique rapide et précise de l'espèce en cause est donc capitale pour la prise en charge des candidémies, car certaines espèces *non albicans*, notamment *C. glabrata* et *C. parapsilosis* pour les plus fréquentes mais aussi d'autres espèces rares ou émergentes, présentent des profils de sensibilité diminuée aux antifongiques (66). Bien que l'identification moléculaire reste le *gold standard*, actuellement la spectrométrie de masse MALDI-TOF® offre le même niveau de performances à moindre coût et avec un meilleur temps d'exécution, les résultats étant obtenus en quelques minutes (157),(158),(159). Un des points forts de cette étude est l'identification des isolats par SM-Maldi-TOF®, ce qui a permis d'obtenir une épidémiologie la plus exacte possible avec 11 espèces distinctes grâce à la discrimination des espèces au sein des complexes d'espèces comme *C. parapsilosis*

et *C. othopsilosis* et l'dentification d'espèces moins courantes telles que *C. guillermondii* ou rares telles que *C. sphaerica* fréquemment mal ou non identifiées par les méthodes phénotypiques.

3.3. Distribution des espèces

Notre étude montre une disparité dans la distribution des espèces de *Candida spp.* Parmi les facteurs influençant la distribution des espèces déjà décrits antérieurement (21),(46),(163),(164),(167),(183), nous retrouvons :

- l'âge, qui est d'avantage associé à un épisode à *C. parapsilosis* chez le sujet jeune et à *C. glabrata* chez le sujet âgé ;
- le sexe masculin, avec plus d'épisodes à *C. parapsilosis* ;
- la pathologie sous-jacente. La présence d'une neutropénie (184), d'une hémopathie maligne (185), d'un traitement immunosuppresseur (186) et d'une dialyse sont statistiquement associés aux candidémies aux espèces rares (187),(188),(189) ;
- la présence d'une voie veineuse centrale, la colonisation à *Candida spp*, l'utilisation d'antibiotiques spécifiques et l'échec des mesures de lutte contre l'infection (187),(188),(189),(190) ainsi que l'origine géographique.

Dans notre étude, *C. glabrata* est l'espèce *non albicans* la plus fréquemment retrouvée en Réanimation et en Chirurgie, en accord avec une étude parisienne de grand ampleur et une étude belge multicentrique (21),(46).

Cependant, contrairement aux résultats de multiples études, la plus grande proportion de *C. tropicalis* a été retrouvée dans les services de Médecine, (14% dans notre étude *versus* 1 à 3% (163),(164)). De plus, nous n'avons pas recensé de candidémie à *C. tropicalis* en service d'Hématologie adulte alors qu'elle est fréquemment rencontrée dans la plupart des études nord-américaines, européennes et même françaises (38.5% et 52,6% (5),(163),(164),(191),(192), sans explication avancée à ce jour. Dans le service d'Hématologie adulte, nous retrouvons une nette prédominance des espèces *non albicans* (61% des isolats) et notamment des espèces réputées moins sensibles au fluconazole comme *C. glabrata, C. krusei et C. guillermondii* représentant au total 33 % des isolats (Figure 15). Il faut alors, comme nous l'avons déjà évoqué dans la revue bibliographique, prendre en compte un autre facteur pouvant influencer la distribution des espèces mais que nous n'avons pas pu étudier dans notre série, c'est-à-dire la pré-exposition des patients aux antifongiques (188) .

Dans le programme de surveillance active des épisodes de candidémie mené dans 24 hôpitaux de soins tertiaires de la région parisienne entre octobre 2002 et septembre de 2010, parmi les 1206 patients hospitalisés en USI qui représentaient 48,1% des cas, 10,6% d'entre eux étaient pré-exposés aux

antifongiques. Les auteurs notent que, dans l'analyse multinomiale avec *C. albicans* comme référence, la pré-exposition au fluconazole était un facteur indépendant d'infection par *C. krusei, C. tropicalis* ou *C. glabrata*, alors que la pré-exposition à la caspofungine était un facteur indépendant d'infection à *C. parapsilosis*, C*. krusei, C. kefyr*, *C. glabrata* et d'infections mixtes, mettant ainsi l'accent sur l'impact écologique plus large que prévu d'une exposition à une échinocandine (21),(193),(194). Dans certaines études la pré-exposition aux antifongiques peut concerner plus de 60% des patients, notamment dans les services d'Hématologie (184).

Dans notre étude, 12,88% (38/295) des épisodes de candidémies sont survenus alors que les patients étaient déjà sous antifongique. Dans une étude multicentrique menée chez des adultes candidémiques dans 6 hôpitaux de 3 pays, les auteurs ont comparés les épisodes de candidémie survenus alors que les patients étaient sous traitement antifongique (BrC) aux autres épisodes (non-BrC). Sur 409 épisodes de candidémie, 37 (9%) étaient BrC. Le traitement antifongique avait été administré en prophylaxie chez 26 patients très immunodéprimés (70%) et en empirique chez 11 patients (30%). Comme dans notre étude, *C. albicans* était significativement moins fréquent chez les patients avec BrC (24% versus 46%, p <0,010). La non-sensibilité des isolats au fluconazole était associée de manière indépendante au risque de BrC (OR ajusté: 5,57, IC 95%: 1,45-21,37). Par ailleurs, la thérapie antifongique empirique était plus souvent appropriée dans le groupe non-BrC (57% contre 74%, p = 0,055).

3.4. Sensibilité aux antifongiques

La résistance acquise des *Candida spp* aux antifongiques est un évènement rare ne possédant pas la même ampleur que celle des bactéries vis-à-vis des antibiotiques du fait de sa faible prévalence. En effet, chez les levures, l'absence de transmission horizontale et le faible nombre de transmissions croisées (de patient à patient) limitent la dissémination rapide des résistances. La résistance acquise mérite cependant d'être recherchée lors de l'isolement d'une levure d'un site normalement stérile, en cas d'infection par une espèce rare ou bien en cas de mauvaise réponse au traitement antifongique (195).

Les résistances aux azolés, qui ont été assez largement étudiées, peuvent être dues à une surproduction de la cible (surexpression ou amplification génique de ERG11), une modification de la cible (mutations ponctuelles du gène ERG11), une activation des pompes d'efflux conduisant à une diminution de la concentration intracellulaire en antifongique ou enfin une déviation de la voie de biosynthèse des stérols (196). Comme illustré avec *C. albicans*, ces différents mécanismes sont fréquemment associés chez un même isolat clinique (197),(198).

Dans une étude récente réalisée sur une large collection de souches responsables de CI collectées dans

29 pays dans le monde en 2014 et 2015, la prévalence globale de la résistance au fluconazole pour les 4 espèces de *Candida* les plus courantes (*C. albicans*, *C .parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. glabrata*) reste faible variant de 0.4% pour *C. albicans* à 8% pour *C. glabrata* (199).

Dans notre centre sur la période de l'étude, le taux de résistance de *C. albicans* au fluconazole est de 1,4% ce qui correspond aux valeurs généralement rapportées dans les études européennes (entre 0 et 3,9% de résistance) (46),(47),(163),(164). Toutefois comme nous l'avons évoqué dans la revue bibliographique et vérifié dans notre étude, les espèces *non albicans* prédominent dans différentes institutions et régions géographiques et un récent rapport de l'OMS montre que la résistance au fluconazole est plus fréquente chez ces espèces (200). Ainsi, les taux de résistance au fluconazole sont également très variable d'un établissement à l'autre, certains d'entre eux ne signalent aucune résistance aux azolés tandis que d'autres rapportent que la proportion des isolats SDD et résistants peut atteindre 50% (56),(163),(164),(175). Dans notre centre, les espèces les moins sensibles aux azolés sont : *C. tropicalis* avec 15,6% d'isolats SDD ou résistants au fluconazole dont 60% sont également SDD au voriconazole ce qui n'a pas été observé dans 2 autres études françaises (163),(167) ; *C. glabrata* avec 43,4% d'isolats présentant une résistance croisée à ces 2 antifongiques dont 56,52% (13/23) proviennent de patients de Réanimation et 26,08% (6/3) de patients de Médecine. Cette résistance croisée doit inciter à la plus grande prudence avant d'envisager de traiter une infection invasive à *C glabrata* par un antifongique de cette famille, notamment lorsqu'il existe une pré-exposition au fluconazole (201).

Par contre, notre étude confirme l'excellente sensibilité de *C. parapsilosis* aux azolés (47),(46),(163),(164),(202), ce qui n'était pas le cas du seul isolat de *C. orthopsilosis*, espèce appartenant au même complexe d'espèce, qui présentait une CMI élevée en fluconazole de 16 mg/L.

En effet, les espèces rares sont d'une manière générale peu sensibles au fluconazole. C'est ainsi le cas de *C. guilliermondii*, *C. rugosa*, *C. pelliculosa*, *C. norvegensis*, *C. inconspicua*, *C. palmioleophila* (203).

Comme dans l'étude récente de Marcos-Zambrano et *al.* (204) réalisée chez 22 patients présentant une candidémie due à une espèce du complexe de *C. guilliermondii*, nous avons pu constater que dans l'ensemble, les isolats avaient une sensibilité réduite au fluconazole et également aux échinocandines. Cependant les auteurs rapportent que même si les patients présentaient des affections sous-jacentes sévères et débilitantes, la présentation clinique de la candidémie était moins sévère que chez les patients infectés par *C. albicans* et la mortalité à 30 jours plus faible (13,6% contre 33,9%, p = 0,049). De plus une caractérisation microbiologique approfondie a montré que les isolats de *C. guillermondii* étaient moins producteurs de biofilm et moins virulents (modèle *Galleria mellonella*) par rapport aux isolats de *C. albicans*. De la même façon, dans notre étude aucun des 4 patients infectés par *C. guillermondii* n'est décédé.

L'acquisition de la résistance aux échinocandines repose principalement sur la survenue de mutations

au niveau de 2 régions hautement conservées du gène *FKS1* codant la sous-unité catalytique de la β-(1,3)-D-glucane synthase, appelées HS1 (Hot-Spot 1) et HS2 (Hot-Spot 2). Chez *C. glabrata*, ces mutations peuvent également concerner le gène *FKS2*, orthologue du gène *FKS1*. Des délétions ainsi que l'apparition d'un codon stop ont également été décrites.

Toutes les mutations ne sont pas équivalentes. Les substitutions au niveau de la sérine en position 645 et de la phénylalanine en position 641 de Fks1p chez *C. albicans*, de la sérine en position 629 de Fks1p, de la sérine en position 663 de Fks2p et de la phénylalanine en position 659 de Fks2p chez *C. glabrata*, sont des mutations majeures associées à une forte résistance. D'autres mutations (L644, R647, D648, P649, and W1358) confèrent une élévation plus modérée des CMIs (205),(206).

Comme nous l'avons évoqué dans les généralités, la résistance acquise aux échinocandines a émergé au cours de la dernière décennie et particulièrement chez *C. glabrata*. La plupart des cas surviennent après un traitement prolongé en général de 3 à 4 semaines ou lorsque la source de l'infection ne peut pas être contrôlée, mais des mutants résistants ont été isolés rapidement après l'initiation du traitement et même chez des patients naïfs de tout traitement par une échinocandine dans des contextes de forte incidence, suggérant une possible transmission croisée entre les patients hospitalisés (207),(208).

Au CHU de Bordeaux, sur les 4 années de l'étude, 5 isolats de *Candida spp* sur les 308 testés (1,62%) sont résistants aux 3 échinocandines : 1 isolat de *C. albicans*, 1 isolat de *C. parapsilosis*, 2 isolats de *C. glabrata* (provenant de la même patiente) et 1 isolat de *C. guillermondii*. Un séquençage nucléotidique des régions HS1 et HS2 a été réalisé pour 4 des 5 isolats (Thèse de Célia Couzigou). La mutation la plus fréquemment décrite, et qui touche la sérine en 5ème position du HS1, a été retrouvée chez la souche de *C. albicans* (S645P-Fks1p, mutation homozygote) et les 2 souches de *C. glabrata* (S629P-Fks1p). Chez la souche de *C. parapsilosis*, la mutation I1380T, substitution d'une isoleucine en position 11380 par une thréonine, à proximité immédiate du HS2 et qui à notre connaissance n'a jamais été décrite, a été identifiée.

Trois des 4 patients infectés par un isolat résistant ont été pré-exposés aux échinocandines dans les 30 jours précédents l'épisode de candidémie. Concernant la patiente qui a développé les 2 épisodes à *C. glabrata* traités par amphotéricine B liposomale nous n'avons pas retrouvé de notion d'un traitement antérieur par une échinocandine dans le dossier informatisé sur DXCARE. Il est intéressant de souligner que ces 4 patients étaient tous atteints d'une hémopathie maligne (leucémies myéloïdes, hémoglobinurie paroxystique nocturne, AREB type 2) et neutropéniques au moment de l'épisode de candidémie. Deux des 4 patients sont décédés dans les 30 jours.

Dans notre série, 2 autres isolats l'un de *C. glabrata* et l'autre de *C. parapsilosis* sont résistants *in vitro* à une seule échinocandine (caspofungine et anidulafungine respectivement). En effet, certaines

mutations *FKS* peuvent se traduire par des niveaux de résistance *in vitro* différents vis à vis des 3 échinocandines (209), mais ces mutants « molécule spécifique » sont extrêmement rares (210).

La résistance *in vitro* à la caspofongine ou la présence d'une mutation dans le gène *FKS* sont rapportés comme des facteurs de risque indépendant d'échec thérapeutique dans la plupart des études (126), (128),(211),.

La pré-exposition à une échinocandine a également été associée à un échec du traitement des infections invasives à *C. glabrata* (126),(211) et impliquée comme facteur de risque indépendant dans une étude (127). Ainsi une CMI élevée dans un contexte de pré-exposition à une échinocandine est apparu comme un marqueur efficace pour détecter les mutations *FKS* chez *C. glabrata* et prédire avec précision la réponse au traitement (128).

Pour les infections dues à des espèces autres que *C. glabrata*, et pour la corrélation entre les CMIs de l'anidulafungine et de la micafungine et la réponse au traitement, les données sont limitées.

Dans notre étude, bien qu'une seule et même mutation n'ait été détectée chez les 2 isolats de *C. glabrata* provenant de la même patiente, ils présentent des valeurs de CMIs différentes. Pour le premier isolat les CMIs sont peu élevées (0,5 mg/L pour la micafungine, et 1 mg/L pour la caspofungine et l'anidulafungine), alors que le second isolat responsable d'un nouvel épisode de candidémie 2 mois après le premier présente des CMIs très élevées (> 32 mg/l) pour les 3 échinocandines mais également pour le fluconazole le voriconazole (256 mg/L et 2 mg/L respectivement). Cela suggère l'existence d'autres mutations situées en dehors des régions étudiées (HS des gènes FKS) ou d'autres mécanismes de résistance associés.

Ces dernières années, comme nous l'avons évoqué dans les généralités, la proportion des souches *C. glabrata* multi-résistantes ou MDR, c'est à dire résistantes à au moins 2 classes d'antifongiques, augmente. *Candida glabrata* a été associé de manière significative à une pré-exposition au fluconazole et, lorsqu'il est à l'origine d'une infection invasive, un traitement par une échinocandine sans désescalade est rapidement instauré (65),(74). Dans ce contexte d'exposition prolongée à des antifongiques à plus large spectre, il n'est pas surprenant que cette espèce soit particulièrement susceptible de devenir MDR. Cependant, d'autres mécanismes pourraient contribuer à la sur-représentation de *C. glabrata* parmi les souches de *Candida spp* MDR. En premier lieu, dans une étude très récente Healey *et al*. (212) qui ont étudié 357 souches de *C. glabrata* dont 23,2% étaient résistantes au fluconazole, 4,2% aux échinocandines et 9,5% résistantes à la fois aux fluconazole et aux échinocandines (souches MDR), ont montré que 65% des souches résistances au fluconazole et 62% des souches MDR présentaient une mutation dans le gène MSH2 qui code pour une protéine de réparation de l'ADN de type MMR (mismatch repair). En effet, les mutations dans des gènes de réparation de l'ADN de la famille des MMR et DSBR (double-strand break repair) conduisent à une instabilité génétique se traduisant par un risque accru d'acquérir plus rapidement une résistance au

fluconazole, aux échinocandines et à l'amphotéricine B (212). Ces résultats peuvent également permettre d'expliquer pourquoi la résistance de *C. glabrata* aux échinocandines dans certaines études a été associée à une exposition antérieure au fluconazole, bien que les cibles médicamenteuses et les mécanismes de résistance soient complètement différents (208). Deuxièmement, Jensen *et al.* (213) ont rapporté un taux élevé d'isolats de *C. glabrata* résistant aux échinocandines dans la microflore orale des patients traités pendant plus de 7 jours par une échinocandine pour une candidémie et Shields *et al.* ont rapporté une prévalence élevée de résistance parmi les isolats de *C. glabrata* responsables de candidose intra-abdominale (154),(213).

La multi-résistance semble également plus fréquemment impliquer des espèces qui comme *C. glabrata* sont intrinsèquement moins sensibles au fluconazole, en particulier *C. guillermondii* et *C. auris* (204),(214) même si elle peut survenir occasionnellement après une exposition antifongique chez des espèces normalement sensibles, notamment *C. albicans*, *C. kefyr* et *C. lusitaniae* (205),(215),(216). Dans notre série, l'autre isolat MDR est un *C. guillermondii*.

Toutes ces données suggèrent que la large utilisation des antifongiques, des concentrations sous-thérapeutiques en antifongique aux sites d'infection et/ou de colonisation, la séquestration de l'antifongique dans la matrice de biofilms formés au niveau des muqueuses ou des dispositifs intra-abdominaux et/ou un contrôle sous optimal de la source de l'infection notamment pour les infections survenant sous traitement peuvent faciliter la sélection d'isolats résistants.

Les résistances à l'amphotéricine B qui sont dues à un phénomène de disparition de la cible (blocage par mutation de la voie de biosynthèse de l'ergostérol, puis remplacement de l'ergostérol par d'autres stérols « viables ») sont exceptionnelles. Il est intéressant de noter que l'amphotéricine B conserve une très bonne activité *in vitro* puisque les CMIs pour les 306 isolats testés sont $\leq$ 1 mg/L. Cette sensibilité de 100% à l'amphotéricine B est importante parce que, bien que cette molécule ne soit plus indiquée en première intention pour le traitement des candidémies dans la plupart des cas depuis l'arrivée de nouveaux antifongiques au profil de tolérance plus favorable (217), elle constitue une alternative thérapeutique notamment pour les isolats résistants aux azolés et/ou aux échinocandines.

Ainsi, il apparaît clairement que le choix de l'antifongique initial administré dès la positivité de l'hémoculture, qui ne peut pas être guidé par la sensibilité *in vitro* aux antifongiques nécessitant en général 48 heures de plus, doit se baser sur l'identification précise et rapide de l'espèce de *Candida* en cause mais également sur l'existence ou non d'une pré-exposition du patient aux antifongiques.

Dans notre étude, les épisodes de candidémie ont été traités en première intention essentiellement par une échinocandine (65,66%), principalement la caspofungine, ou du fluconazole (23,17%). Les échinocandines sont recommandées en première ligne dans le traitement des candidoses invasives (74) et environ 60% des candidémies sont traitées par cette classe d'antifongique (165).

Sur les 38 isolats de *Candida spp* responsables d'un épisode de candidémie alors que le patient était déjà sous antifongique (n = 38 épisodes), 8 (21%) étaient résistants dont 3/16 (18,75%) à la casponfungine et 5/19 (26,3%) au fluconazole alors que les patients étaient respectivement traités par la caspofungine ou le fluconazole.

Sur la période de l'étude, nous rapportons un taux de mortalité globale à 30 jours de 33,3% comparable à ceux rapportés dans d'autres études (163),(164). Comme cela a déjà été décrit dans d'autres études, parmi les facteurs influençant le taux de mortalité, on retrouve :

- un âge avancé supérieur à 65 ans (mortalité de 60,5 %) (218),(120) ;
- l'espèce de *Candida* impliqué (21),(164),(192),(219), *C. parapsilosis/C.tropicalis* et *C. glabrata* étant associés respectivement aux taux de mortalité les plus faibles (notamment en Médecine) et les plus élevés (notamment en Réanimation), tandis que d'autres ont trouvé un taux de mortalité accru chez les patients infectés par *C. tropicalis* ou *C.* krusei ;
- la sévérité de la maladie sous-jacente (pathologie maligne, neutropénie, greffe hépatique, score APACHE II élevé …) (220) ou le service d'hospitalisation, comme on le trouve ici chez les patients hospitalisés en Réanimation (51,19%) (21),(218). En effet, en analyse univariée dans notre série les épisodes de candidémies survenues chez les patients hospitalisés en réanimation sont significativement associés à la présence de cathéters, à une dialyse, à un prélèvement des hémocultures sur matériel, à une colonisation à *Candida spp.* ou à un décès à 30 jours après le diagnostic de candidémie (Tableau 17).

D'autres facteurs que nous n'avons pas retrouvés ou pu étudiés ont été associés à une diminution de la mortalité : l'ablation du cathéter (221), la prise d'un antifongique (222) et le délai précoce d'initiation du traitement (80),(120),(121),(164), l'administration d'une échinocandine comme traitement de première intention (120) ou le contrôle adéquat de la source de l'infection (41).

Dans notre série, en Réanimation 69,86% des épisodes de candidémie ont été traités par une échinocandine et 23,28% par un azolé, alors qu'il y a quelques années le fluconazole était plus fréquemment prescrit (165),(192). Ainsi, en 2007, au CHU de Bordeaux le taux de mortalité globale était de 35,3% et atteignait 52% dans les services de Réanimation et le principal antifongique prescrit chez les patients candidémiques était le fluconazole (51,5%), suivi de la caspofungine (18,5%) et de l'amphotéricine B (16,2%) (FUNGIZONE® ou AMBISOME®) et 13,8% des patients recevaient des bithérapies antifongiques (données non montrées).

Malgré l'utilisation croissante des échinocandines et la publication de plusieurs recommandations pour la prise en charge des candidémies pendant la période de notre étude, le taux de mortalité globale notamment chez les patients de réanimation reste élevé. Dans l'étude de Lortholary *et al.* (21)

menée chez 1206 patients hospitalisés en USI dans 24 hôpitaux de la région parisienne de 2002 à 2010, les taux de mortalité globale à 30 jours et précoce (< 8 jours) sont élevés et ont même augmenté de façon significative entre le début et la fin de l'étude (de 41,5% 56 ,9% et de 28,7% à 38,8% respectivement). Dans cette étude, les facteurs de risque indépendants de décès à 30 jours étaient l'âge, la présence d'un cathéter artériel, l'espèce de *Candida* impliquée, une pré-exposition à la caspofungine et surtout l'absence de mise en œuvre d'un traitement antifongique chez les patients pour lesquels la positivité de l'hémoculture était connue avant le décès, facteur qui a également impacté la mortalité précoce.

Dans notre série, 10,38% des épisodes (n = 27) n'ont pas été traités (12 en Réanimation et 10 en Médecine) et pour 18,88% épisodes (n = 44) le traitement a été instauré dans un délai supérieur à 48 heures (15 en Réanimation et 16 en Médecine). Si le taux de mortalité était significativement plus élevé en Réanimation, il était à l'inverse significativement plus faible en Médecine (24,69%). Lorthalary *et al.* émettent l'hypothèse qu'au cours du temps (comme démontré dans plusieurs études), d'une part les patients hospitalisés en USI sont de plus en plus graves (223),(224) et que d'autre part même si le nombre de sepsis sévères augmente de plus en plus de patients survivent maintenant à une septicémie bactérienne (225),(226) et sont donc d'avantage exposés au risque d'une candidémie potentiellement mortelle.

Le caractère rétrospectif de cette étude et la taille modeste de notre cohorte peuvent être considérées comme des limites qui ne nous ont pas permis de déterminer la mortalité attribuable ou l'impact du délai d'initiation du traitement antifongique sur la mortalité. Par ailleurs toutes les données n'étaient pas toujours disponibles et certaines n'ont pas pu être recueillies de manière rétrospective comme par exemple la présence d'une nutrition parentérale, d'une sonde urinaire ou d'une ventilation mécanique, facteurs de risque fréquemment décrits dans la littérature (164) ou comme le retrait ou non du cathéter après la positivité de l'hémoculture à *Candida spp.* D'autres données manquaient de précision comme la nature des traitements immunosuppresseurs ou le type de traitement antifongique administré (prophylactique, empirique ou autre ?) chez les patients ayant développé une candidémie sous traitement.

L'objectif de cette étude était d'établir l'épidémiologie locale et les caractéristiques des candidémies et malgré ses limites, elle constitue une base de données intéressante pour le suivi de l'épidémiologie des candidémies au CHU de Bordeaux. Il semble en effet indispensable de poursuivre la surveillance épidémiologique des infections invasives à *Candida spp* afin de détecter rapidement toute modification de l'épidémiologie et de la sensibilité aux antifongiques de ces pathogènes responsables d'une lourde morbi-mortalité. Cette étude plaide pour la réalisation systématique d'un antifongigramme pour toutes les souches isolées de sites normalement stériles (sang, sites profonds)

en particulier chez les patients récemment exposés aux azolés ou aux échinocandines mais également pour les souches isolées de sites de colonisation en cas d'échec thérapeutique ou d'un mauvais contrôle de la source de l'infection. Le diagnostic des infections à *Candida* résistantes aux antifongiques est essentiel au succès de la prise en charge des patients atteints de ces infections. La mise en place de programmes de bon usage des antifongiques grâce à une concertation entre les cliniciens et mycologues est essentielle pour mieux appréhender les changements de distribution des espèces de *Candida spp* et limiter l'émergence de la multi-résistance en réduisant les traitements antifongiques inutiles.

BIBLIOGRAPHIE
ANNEXE
INDEX DES FIGURES ET DES TABLEAUX

BIBLIOGRAPHIE

1. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Bennett J, Kullberg B-J. Deeply invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2002 Dec;16(4):821–35.

2. 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. 2009 Mar 1;48(5):503–35.

3. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. N Engl J Med. 2015 Oct 8;373(15):1445–56.

4. Pappas PG. Invasive candidiasis. Infect Dis Clin North Am. 2006 Sep;20(3):485–506.

5. Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, Mira J-P, Gouin F, Sollet J-P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive Candida infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). Crit Care Med. 2009 May;37(5):1612–8.

6. Ascioglu S, Rex JH, Pauw B de, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. Clin Infect Dis. 2002 Jan 1;34(1):7–14.

7. D. Poulain. Physiopathologie et diagnostic des candidoses systémiques. Lett Infect. 2000 May 5;15:182–90.

8. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2001 Dec 15;33(12):1959–67.

9. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. Ann Intensive Care. 2011 Sep 1;1:37.

10. Magalhães YC, Bomfim MRQ, Melônio LC, Ribeiro PCS, Cosme LM, Rhoden CR, et al. Clinical significance of the isolation of Candida species from hospitalized patients. Braz J Microbiol. 2015 Mar 31;46(1):117–23.

11. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. Lancet Infect Dis. 2003 Nov;3(11):685–702.

12. Develoux M, Bretagne S. Candidoses et levuroses diverses. EMC-Mal Infect. 2005;[articles 8-602-A-10]:1–15.

13. 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. 2005 Mar;31(3):393–400.

14. Marco F, Lockhart SR, Pfaller MA, Pujol C, Rangel-Frausto MS, Wiblin T, et al. Elucidating the origins of nosocomial infections with Candida albicans by DNA fingerprinting with the complex probe Ca3. J Clin Microbiol. 1999 Sep;37(9):2817–28.

15. Gow NAR, van de Veerdonk FL, Brown AJP, Netea MG. Candida albicans morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. Nat Rev Microbiol. 2012 Feb;10(2):112–22.

16. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. Curr Opin Crit Care. 2010 Oct;16(5):445–52.

17. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chiller TM, et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of Candida resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. PloS One. 2015;10(3):e0120452.

18. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. Emerg Infect Dis. 2014 Jul;20(7):1149–55.

19. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, et al. Incidence of bloodstream infections due to Candida species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. J Clin Microbiol. 2004 Apr;42(4):1519–27.

20. Bitar D, Lortholary O, Dromer F, Coignard B, Che D. Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendance. Bull Épidémiologique Hebd. 2013;12–13(16 avril):109–14.

21. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). Intensive Care Med. 2014 Sep;40(9):1303–12.

22. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2004 Aug 1;39(3):309–17.

23. 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. 2011 Apr;39(4):665–70.

24. Gürcüoğlu E, Akalın H, Ener B, Ocakoğlu G, Sınırtaş M, Akçağlar S, et al. Nosocomial candidemia in adults: Risk and prognostic factors. J Mycol Médicale J Med Mycol. 2010 Dec;20(4):269–78.

25. 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 EUROBACT International Cohort Study. Intensive Care Med. 2012 Dec;38(12):1930–45.

26. 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. 2009 Dec 2;302(21):2323–9.

27. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruef C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2004 Feb 1;38(3):311–20.

28. Méan M, Marchetti O, Calandra T. Bench-to-bedside review: Candida infections in the intensive care unit. Crit Care Lond Engl. 2008;12(1):204.

29. Quenot J-P, Binquet C, Kara F, Martinet O, Ganster F, Navellou J-C, et al. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort EPISS study. Crit Care Lond Engl. 2013 Apr 25;17(2):R65.

30. Kao AS, Brandt ME, Pruitt WR, Conn LA, Perkins BA, Stephens DS, et al. The epidemiology of candidemia in two United States cities: results of a population-based active surveillance. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1999 Nov;29(5):1164–70.

31. Gradel KO, Schønheyder HC, Arpi M, Knudsen JD, Ostergaard C, Søgaard M. The Danish Collaborative Bacteraemia Network (DACOBAN) database. Clin Epidemiol. 2014;6:301–8.

32. 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. 2014 Mar 27;370(13):1198–208.

33. Hobson RP. The global epidemiology of invasive Candida infections—is the tide turning? J Hosp Infect. 2003 Nov;55(3):159–68.

34. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. Ther Clin Risk Manag. 2014;10:95–105.

35. Talarmin J-P, Boutoille D, Tattevin P, Dargère S, Weinbreck P, Ansart S, et al. Épidémiologie des candidémies : étude observationnelle prospective d'un an dans l'Ouest de la France. Médecine Mal Infect. 2009 Dec;39(12):877–85.

36. Tukenmez Tigen E, Bilgin H, Perk Gurun H, Dogru A, Ozben B, Cerikcioglu N, et al. Risk factors, characteristics, and outcomes of candidemia in an adult intensive care unit in Turkey. Am J Infect Control. 2017 Mar 27;

37. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V, et al. Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2007 Apr;26(4):271–6.

38. 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. 2011 Sep;49(9):3300–8.

39. Marín Martínez EM, Aller García AI, Martín-Mazuelos E. [Epidemiology, risk factors and in vitro susceptibility in candidaemia due to non-Candida albicans species]. Rev Iberoam Micol. 2016 Dec;33(4):248–52.

40. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2006 Jul;25(7):419–25.

41. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Trucchi C, Cecilia T, et al. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. Intensive Care Med. 2014 Jun;40(6):839–45.

42. 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. 2014 Apr;20(4):O245-254.

43. Giuliano S, Guastalegname M, Russo A, Falcone M, Ravasio V, Rizzi M, et al. Candida endocarditis: systematic literature review from 1997 to 2014 and analysis of 29 cases from the Italian Study of Endocarditis. Expert Rev Anti Infect Ther. 2017 Sep;15(9):807–18.

44. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Scarparo C, Antonelli M, et al. A multicenter multinational study of abdominal candidiasis: epidemiology, outcomes and predictors of mortality. Intensive Care Med. 2015 Sep;41(9):1601–10.

45. Ha YE, Peck KR, Joo E-J, Kim SW, Jung S-I, Chang HH, et al. Impact of first-line antifungal agents on the outcomes and costs of candidemia. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jul;56(7):3950–6.

46. Trouvé C, Blot S, Hayette M-P, Jonckheere S, Patteet S, Rodriguez-Villalobos H, et al. Epidemiology and reporting of candidaemia in Belgium: a multi-centre study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2016 Nov 17;

47. De Francesco MA, Piccinelli G, Gelmi M, Gargiulo F, Ravizzola G, Pinsi G, et al. Invasive Candidiasis in Brescia, Italy: Analysis of Species Distribution and Antifungal Susceptibilities During Seven Years. Mycopathologia. 2017 Jun 8;

48. Tedeschi S, Tumietto F, Giannella M, Bartoletti M, Cristini F, Cioni G, et al. Epidemiology and outcome of candidemia in internal medicine wards: A regional study in Italy. Eur J Intern Med. 2016 Oct;34:39–44.

49. Richardson M, Lass-Flörl C. Changing epidemiology of systemic fungal infections. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2008 May;14 Suppl 4:5–24.

50. Das I, Nightingale P, Patel M, Jumaa P. Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia: experience in a tertiary referral center in the UK. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2011 Nov;15(11):e759-763.

51. Enoch DA, Ludlam HA, Brown NM. Invasive fungal infections: a review of epidemiology and management options. J Med Microbiol. 2006 Jul;55(Pt 7):809–18.

52. Guinea J, Zaragoza Ó, Escribano P, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Sánchez-Reus F, et al. Molecular identification and antifungal susceptibility of yeast isolates causing fungemia collected in a population-based study in Spain in 2010 and 2011. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(3):1529–37.

53. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of Candida Species to Fluconazole and Voriconazole as Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion. J Clin Microbiol. 2010 Apr 1;48(4):1366–77.

54. Lockhart SR, Iqbal N, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Bolden CB, et al. Species identification and antifungal susceptibility testing of Candida bloodstream isolates from population-based surveillance studies in two U.S. cities from 2008 to 2011. J Clin Microbiol. 2012 Nov;50(11):3435–42.

55. Nucci M, Queiroz-Telles F, Tobón AM, Restrepo A, Colombo AL. Epidemiology of opportunistic fungal infections in Latin America. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2010 Sep 1;51(5):561–70.

56. Nucci M, Queiroz-Telles F, Alvarado-Matute T, Tiraboschi IN, Cortes J, Zurita J, et al. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. PloS One. 2013;8(3):e59373.

57. Bassetti M, Molinari MP, Mussap M, Viscoli C, Righi E. Candidaemia in internal medicine departments: the burden of a rising problem. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2013 Jun;19(6):E281-284.

58. Bassetti M, Merelli M, Righi E, Diaz-Martin A, Rosello EM, Luzzati R, et al. Epidemiology, species distribution, antifungal susceptibility, and outcome of candidemia across five sites in Italy and Spain. J Clin Microbiol. 2013 Dec;51(12):4167–72.

59. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007 Jan;20(1):133–63.

60. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Bretagne S, Dromer F, et al. The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. Intensive Care Med. 2017 Mar 20;

61. Playford EG, Marriott D, Nguyen Q, Chen S, Ellis D, Slavin M, et al. Candidemia in nonneutropenic critically ill patients: risk factors for non-albicans Candida spp. Crit Care Med. 2008 Jul;36(7):2034–9.

62. Dimopoulos G, Ntziora F, Rachiotis G, Armaganidis A, Falagas ME. Candida albicans versus non-albicans intensive care unit-acquired bloodstream infections: differences in risk factors and outcome. Anesth Analg. 2008 Feb;106(2):523–529, table of contents.

63. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg D, et al. Factors associated with candidemia caused by non-albicans Candida species versus Candida albicans in the intensive care unit. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2008 Apr 15;46(8):1206–13.

64. Ullmann AJ, Cornely OA, Donnelly JP, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: developing European guidelines in clinical microbiology and infectious diseases. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Dec;18 Suppl 7:1–8.

65. 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. 2012 Dec;18 Suppl 7:19–37.

66. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Dec;18 Suppl 7:9–18.

67. Arendrup M, Horn T, Frimodt-Møller N. In vivo pathogenicity of eight medically relevant Candida species in an animal model. Infection. 2002 Oct;30(5):286–91.

68. Vaz C, Sampaio P, Clemons KV, Huang Y-C, Stevens DA, Pais C. Microsatellite multilocus genotyping clarifies the relationship of Candida parapsilosis strains involved in a neonatal intensive care unit outbreak. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011 Oct;71(2):159–62.

69. 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. 2012 Mar 15;205(6):934–43.

70. 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. 2014 Sep 8;5:4675.

71. Johnson MD, Plantinga TS, van de Vosse E, Velez Edwards DR, Smith PB, Alexander BD, et al. Cytokine gene polymorphisms and the outcome of invasive candidiasis: a prospective cohort study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2012 Feb 15;54(4):502–10.

72. Kullberg B-J, van de Veerdonk F, Netea MG. Immunotherapy: a potential adjunctive treatment for fungal infection. Curr Opin Infect Dis. 2014 Dec;27(6):511–6.

73. Hoffmann JA, Kafatos FC, Janeway CA, Ezekowitz RA. Phylogenetic perspectives in innate immunity. Science. 1999 May 21;284(5418):1313–8.

74. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Executive Summary: Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15;62(4):409–17.

75. 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. 2013 May;56(9):1284–92.

76. 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. 2005 Sep;49(9):3640–5.

77. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2006 Jul 1;43(1):25–31.

78. 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. 2006 Jun;34(6):1589–96.

79. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar J-R, Soufir L, et al. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2006 Apr 15;42(8):1118–26.

80. 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. 2012 Jun;54(12):1739–46.

81. Fernández-Ruiz M, Puig-Asensio M, Guinea J, Almirante B, Padilla B, Almela M, et al. *Candida tropicalis* bloodstream infection: incidence, risk factors and outcome in a population-based surveillance. J Infect. 2015 Sep;71(3):385–94.

82. 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. 2014 Apr;20(4):O245-254.

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. 2012 Mar;40(3):813–22.

84. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, Reboli A, Betts R, Barron MA, et al. MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2014 May;58(9):1219–26.

85. Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA, Merz WG, Pelz RK, Lipsett PA, et al. The association between anatomic site of Candida colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. Diagn Microbiol Infect Dis. 2006 Aug;55(4):293–301.

86. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. Ann Surg. 1994 Dec;220(6):751–8.

87. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, et al. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. Crit Care Med. 2004 Dec;32(12):2443–9.

88. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the 'Candida score' for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. Crit Care Med. 2009 May;37(5):1624–33.

89. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ('Candida score') for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. Crit Care Med. 2006 Mar;34(3):730–7.

90. Bougnoux M-E, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon J-Y, CandiRea Study Group. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. Intensive Care Med. 2008 Feb;34(2):292–9.

91. Azoulay E, Timsit J-F, Tafflet M, de Lassence A, Darmon M, Zahar J-R, et al. Candida colonization of the respiratory tract and subsequent pseudomonas ventilator-associated pneumonia. Chest. 2006 Jan;129(1):110–7.

92. Eggimann P, Pittet D. Candida colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. Intensive Care Med. 2014;40(10):1429–48.

93. Leroy G, Lambiotte F, Thévenin D, Lemaire C, Parmentier E, Devos P, et al. Evaluation of 'Candida score' in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study. Ann Intensive Care. 2011 Nov 30;1:50.

94. Gaspar GG, Menegueti MG, Auxiliadora-Martins M, Basile-Filho A, Martinez R. Evaluation of the predictive indices for candidemia in an adult intensive care unit. Rev Soc Bras Med Trop. 2015 Feb;48(1):77–82.

95. Khlif M, Sellami H, Sellami A, Makni F, Cheikhrouhou F, Chelly H, et al. Detection and identification of Candida sp. by PCR in candidemia diagnosis. J Mycol Médicale J Med Mycol. 2007 Dec;17(4):256–60.

96. Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E, Lortholary O, Richardson M, et al. β-Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2012 Mar 1;54(5):633–43.

97. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C, Third European Conference on Infections in Leukemia Group. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. Crit Care Lond Engl. 2010;14(6):R222.

98. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2014 Apr;20 Suppl 3:76–98.

99. Sims CR, Jaijakul S, Mohr J, Rodriguez J, Finkelman M, Ostrosky-Zeichner L. Correlation of clinical outcomes with β-glucan levels in patients with invasive candidiasis. J Clin Microbiol. 2012 Jun;50(6):2104–6.

100. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. β-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2011 Mar 15;52(6):750–70.

101. Bassetti M, Marchetti M, Chakrabarti A, Colizza S, Garnacho-Montero J, Kett DH, et al. A research agenda on the management of intra-abdominal candidiasis: results from a consensus of multinational experts. Intensive Care Med. 2013 Dec;39(12):2092–106.

102. León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. Intensive Care Med. 2014 Jun;40(6):808–19.

103. Mohr JF, Sims C, Paetznick V, Rodriguez J, Finkelman MA, Rex JH, et al. Prospective survey of (1→3)-beta-D-glucan and its relationship to invasive candidiasis in the surgical intensive care unit setting. J Clin Microbiol. 2011 Jan;49(1):58–61.

104. Posteraro B, De Pascale G, Tumbarello M, Torelli R, Pennisi MA, Bello G, et al. Early diagnosis of candidemia in intensive care unit patients with sepsis: a prospective comparison of (1→3)-β-D-glucan assay, Candida score, and colonization index. Crit Care Lond Engl. 2011;15(5):R249.

105. Del Bono V, Delfino E, Furfaro E, Mikulska M, Nicco E, Bruzzi P, et al. Clinical performance of the (1,3)-β-D-glucan assay in early diagnosis of nosocomial Candida bloodstream infections. Clin Vaccine Immunol CVI. 2011 Dec;18(12):2113–7.

106. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Ubeda A, Loza A, et al. Value of β-D-glucan and Candida albicans germ tube antibody for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions. Intensive Care Med. 2012 Aug;38(8):1315–25.

107. Tissot F, Lamoth F, Hauser PM, Orasch C, Flückiger U, Siegemund M, et al. β-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Nov 1;188(9):1100–9.

108. Hanson KE, Pfeiffer CD, Lease ED, Balch AH, Zaas AK, Perfect JR, et al. β-D-glucan Surveillance with Preemptive Anidulafungin for Invasive Candidiasis in Intensive Care Unit Patients: A Randomized Pilot Study. PLOS ONE. 2012 août;7(8):e42282.

109. Martín-Mazuelos E, Loza A, Castro C, Macías D, Zakariya I, Saavedra P, et al. β-D-Glucan and Candida albicans germ tube antibody in ICU patients with invasive candidiasis. Intensive Care Med. 2015 Aug;41(8):1424–32.

110. Poissy J, Sendid B, Damiens S, Ichi Ishibashi K, François N, Kauv M, et al. Presence of Candida cell wall derived polysaccharides in the sera of intensive care unit patients: relation with candidaemia and Candida colonisation. Crit Care Lond Engl. 2014 Jun 29;18(3):R135.

111. Pemán J, Zaragoza R, Quindós G, Alkorta M, Cuétara MS, Camarena JJ, et al. Clinical factors associated with a Candida albicans Germ Tube Antibody positive test in Intensive Care Unit patients. BMC Infect Dis. 2011 Mar 9;11:60.

112. Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Valerio M, Alonso R, Martos C, Guinea J, et al. Candida biomarkers in patients with candidaemia and bacteraemia. J Antimicrob Chemother. 2015 Aug;70(8):2354–61.

113. Held J, Kohlberger I, Rappold E, Busse Grawitz A, Häcker G. Comparison of (1→3)-β-d-Glucan, Mannan/Anti-Mannan Antibodies, and Cand-Tec Candida Antigen as Serum Biomarkers for Candidemia. J Clin Microbiol. 2013 Apr;51(4):1158–64.

114. Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Valerio M, Vena A, Guinea J, Bouza E. Combination of Candida biomarkers in patients receiving empirical antifungal therapy in a Spanish tertiary hospital: a potential role in reducing the duration of treatment. J Antimicrob Chemother. 2015 Nov;70(11):3107–15.

115. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol. 2011 Feb;49(2):665–70.

116. Nguyen MH, Wissel MC, Shields RK, Salomoni MA, Hao B, Press EG, et al. Performance of Candida real-time polymerase chain reaction, β-D-glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2012 May;54(9):1240–8.

117. Fortún J, Meije Y, Buitrago MJ, Gago S, Bernal-Martinez L, Pemán J, et al. Clinical validation of a multiplex real-time PCR assay for detection of invasive candidiasis in intensive care unit patients. J Antimicrob Chemother. 2014 Nov;69(11):3134–41.

118. Chang S-S, Hsieh W-H, Liu T-S, Lee S-H, Wang C-H, Chou H-C, et al. Multiplex PCR system for rapid detection of pathogens in patients with presumed sepsis - a systemic review and meta-analysis. PloS One. 2013;8(5):e62323.

119. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, Garey KW, Alangaden GJ, Vazquez JA, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2015 Mar 15;60(6):892–9.

120. 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. 2012 Apr;54(8):1110–22.

121. Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, et al. Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. Crit Care Med. 2014 Jun;42(6):1423–32.

122. Schuster MG, Edwards JE, Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. Ann Intern Med. 2008 Jul 15;149(2):83–90.

123. Bruyère R, Quenot J-P, Prin S, Dalle F, Vigneron C, Aho S, et al. Empirical antifungal therapy with an echinocandin in critically-ill patients: prospective evaluation of a pragmatic Candida score-based strategy in one medical ICU. BMC Infect Dis. 2014 Jul 11;14:385.

124. Playford EG, Lipman J, Kabir M, McBryde ES, Nimmo GR, Lau A, et al. Assessment of clinical risk predictive rules for invasive candidiasis in a prospective multicentre cohort of ICU patients. Intensive Care Med. 2009 Dec;35(12):2141–5.

125. Timsit J-F, Azoulay E, Cornet M, Gangneux J-P, Jullien V, Vésin A, et al. EMPIRICUS micafungin versus placebo during nosocomial sepsis in Candida multi-colonized ICU patients with multiple organ failures: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2013 Nov 21;14:399.

126. 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. 2013 Jun;56(12):1724–32.

127. Beyda ND, John J, Kilic A, Alam MJ, Lasco TM, Garey KW. FKS mutant Candida glabrata: risk factors and outcomes in patients with candidemia. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2014 Sep 15;59(6):819–25.

128. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Updike CL, Clancy CJ. Caspofungin MICs correlate with treatment outcomes among patients with Candida glabrata invasive candidiasis and prior echinocandin exposure. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Aug;57(8):3528–35.

129. Walker B, Powers-Fletcher MV, Schmidt RL, Hanson KE. Cost-Effectiveness Analysis of Multiplex PCR with Magnetic Resonance Detection versus Empiric or Blood Culture-Directed Therapy for Management of Suspected Candidemia. J Clin Microbiol. 2016 Mar;54(3):718–26.

130. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. N Engl J Med. 1994 Nov 17;331(20):1325–30.

131. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2002 Dec 19;347(25):2020–9.

132. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, Pappas PG, Viscoli C, Rex JH, et al. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet Lond Engl. 2005 Oct 22;366(9495):1435–42.

133. Kuse E-R, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. Lancet Lond Engl. 2007 May 5;369(9572):1519–27.

134. Pappas PG, Rotstein CMF, Betts RF, Nucci M, Talwar D, De Waele JJ, et al. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2007 Oct 1;45(7):883–93.

135. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. N Engl J Med. 2007 Jun 14;356(24):2472–82.

136. Reboli AC, Shorr AF, Rotstein C, Pappas PG, Kett DH, Schlamm HT, et al. Anidulafungin compared with fluconazole for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis caused by Candida albicans: a multivariate analysis of factors associated with improved outcome. BMC Infect Dis. 2011 Sep 30;11:261.

137. Eschenauer GA, Carver PL, Lin S-W, Klinker KP, Chen Y-C, Potoski BA, et al. Fluconazole versus an echinocandin for Candida glabrata fungaemia: a retrospective cohort study. J Antimicrob Chemother. 2013 Apr;68(4):922–6.

138. Ruhnke M, Paiva JA, Meersseman W, Pachl J, Grigoras I, Sganga G, et al. Anidulafungin for the treatment of candidaemia/invasive candidiasis in selected critically ill patients. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2012 Jul;18(7):680–7.

139. Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, Patterson TF, Reinhardt J, Chin-Hong P, et al. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. BMC Infect Dis. 2014 Feb 21;14:97.

140. Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L, Perfect JR, Rex JH. Combination antifungal therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2004 Mar;48(3):693–715.

141. Sinnollareddy M, Peake SL, Roberts MS, Lipman J, Roberts JA. Using pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimise dosing of antifungal agents in critically ill patients: a systematic review. Int J Antimicrob Agents. 2012 Jan;39(1):1–10.

142. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2003 May 15;36(10):1221–8.

143. Oude Lashof AML, Donnelly JP, Meis JFGM, van der Meer JWM, Kullberg BJ. Duration of antifungal treatment and development of delayed complications in patients with candidaemia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2003 Jan;22(1):43–8.

144. Nucci M, Anaissie E, Betts RF, Dupont BF, Wu C, Buell DN, et al. Early removal of central venous catheter in patients with candidemia does not improve outcome: analysis of 842 patients from 2 randomized clinical trials. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2010 Aug 1;51(3):295–303.

145. Horn DL, Ostrosky-Zeichner L, Morris MI, Ullmann AJ, Wu C, Buell DN, et al. Factors related to survival and treatment success in invasive candidiasis or candidemia: a pooled analysis of two large, prospective, micafungin trials. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2010 Feb;29(2):223–9.

146. Brass EP, Edwards JE. Should the guidelines for management of central venous catheters in patients with candidemia be changed now? Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2010 Aug 1;51(3):304–6.

147. 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. 2011 Feb;55(2):532–8.

148. Shah DN, Yau R, Lasco TM, Weston J, Salazar M, Palmer HR, et al. Impact of prior inappropriate fluconazole dosing on isolation of fluconazole-nonsusceptible Candida species in hospitalized patients with candidemia. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jun;56(6):3239–43.

149. Park S, Kelly R, Kahn JN, Robles J, Hsu M-J, Register E, et al. Specific Substitutions in the Echinocandin Target Fks1p Account for Reduced Susceptibility of Rare Laboratory and Clinical Candida sp. Isolates. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Aug 1;49(8):3264–73.

150. Arendrup MC, Perlin DS. Echinocandin resistance: an emerging clinical problem? Curr Opin Infect Dis. 2014 Dec;27(6):484–92.

151. Klotz U, Schmidt D, Willinger B, Steinmann E, Buer J, Rath P-M, et al. Echinocandin resistance and population structure of invasive Candida glabrata isolates from two university hospitals in Germany and Austria. Mycoses. 2016 May;59(5):312–8.

152. Bougnoux M-E, Dannaoui E, Accoceberry I, Angoulvant A, Bailly E, Botterel F, et al. Multicenter Comparison of the Etest and EUCAST Methods for Antifungal Susceptibility Testing of Candida Isolates to Micafungin. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Aug;60(8):5088–91.

153. 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. 2012 Apr;50(4):1199–203.

154. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Clancy CJ. Abdominal candidiasis is a hidden reservoir of echinocandin resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Dec;58(12):7601–5.

155. Siri L, Legarraga P, García P, González T, Rabagliati R. [Clinical and epidemiological changes of candidemia among adult patients from 2000 to 2013]. Rev Chil Infectologia Organo Of Soc Chil Infectologia. 2017 Feb;34(1):19–26.

156. Wang H, Liu N, Yin M, Han H, Yue J, Zhang F, et al. The epidemiology, antifungal use and risk factors of death in elderly patients with candidemia: a multicentre retrospective study. BMC Infect Dis. 2014 Nov 25;14:609.

157. Veen SQ van, Claas ECJ, Kuijper EJ. High-Throughput Identification of Bacteria and Yeast by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry in Conventional Medical Microbiology Laboratories. J Clin Microbiol. 2010 Mar 1;48(3):900–7.

158. Ghosh AK, Paul S, Sood P, Rudramurthy SM, Rajbanshi A, Jillwin TJ, et al. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry for the rapid identification of yeasts causing bloodstream infections. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Apr;21(4):372–8.

159. Dhiman N, Hall L, Wohlfiel SL, Buckwalter SP, Wengenack NL. Performance and cost analysis of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for routine identification of yeast. J Clin Microbiol. 2011 Apr;49(4):1614–6.

160. Pfaller MA, Castanheira M, Diekema DJ, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Comparison of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and Etest methods with the CLSI broth microdilution method for echinocandin susceptibility testing of Candida species. J Clin Microbiol. 2010 May;48(5):1592–9.

161. Pfaller MA, Diekema DJ. Progress in antifungal susceptibility testing of Candida spp. by use of Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. J Clin Microbiol. 2012 Sep;50(9):2846–56.

162. 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. 2013 Aug;19(8):E343-353.

163. Tadec L, Talarmin J-P, Gastinne T, Bretonnière C, Miegeville M, Le Pape P, et al. Epidemiology, risk factor, species distribution, antifungal resistance and outcome of Candidemia at a single French hospital: a 7-year study. Mycoses. 2016 May;59(5):296–303.

164. Bassetti M, Merelli M, Ansaldi F, de Florentiis D, Sartor A, Scarparo C, et al. Clinical and therapeutic aspects of candidemia: a five year single centre study. PloS One. 2015;10(5):e0127534.

165. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2012 Nov 15;55(10):1352–61.

166. Arias S, Denis O, Montesinos I, Cherifi S, Miendje Deyi VY, Zech F. Epidemiology and mortality of candidemia both related and unrelated to the central venous catheter: a retrospective cohort study. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2017 Mar;36(3):501–7.

167. Sasso M, Roger C, Sasso M, Poujol H, Barbar S, Lefrant J-Y, et al. Changes in the distribution of colonising and infecting Candida spp. isolates, antifungal drug consumption and susceptibility in a French intensive care unit: A 10-year study. Mycoses. 2017 Jul 31;

168. Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. Candida bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). Int J Antimicrob Agents. 2011 Jul;38(1):65–9.

169. Candidémies en Ile-de-France : données de l'Observatoire des levures (2002-2010). | Base documentaire | BDSP [Internet]. [cited 2017 Oct 21]. Available from: http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/470515/

170. Meyer E, Geffers C, Gastmeier P, Schwab F. No increase in primary nosocomial candidemia in 682 German intensive care units during 2006 to 2011. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2013 Jun 13;18(24).

171. Caira M, Candoni A, Verga L, Busca A, Delia M, Nosari A, et al. Pre-chemotherapy risk factors for invasive fungal diseases: prospective analysis of 1,192 patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia (SEIFEM 2010-a multicenter study). Haematologica. 2015 Feb;100(2):284–92.

172. Cornely OA, Gachot B, Akan H, Bassetti M, Uzun O, Kibbler C, et al. Epidemiology and outcome of fungemia in a cancer Cohort of the Infectious Diseases Group (IDG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC 65031). Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2015 Aug 1;61(3):324–31.

173. Pagano L, Dragonetti G, Cattaneo C, Marchesi F, Veggia B, Busca A, et al. Changes in the incidence of candidemia and related mortality in patients with hematologic malignancies in the last ten years. A SEIFEM 2015-B report. Haematologica. 2017 Oct;102(10):e407–10.

174. 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. 2016 Aug 15;63(4):e1–60.

175. Prigitano A, Cavanna C, Passera M, Ossi C, Sala E, Lombardi G, et al. CAND-LO 2014-15 study: changing epidemiology of candidemia in Lombardy (Italy). Infection. 2016 Dec;44(6):765–80.

176. Luzzati R, Cavinato S, Giangreco M, Granà G, Centonze S, Deiana ML, et al. Peripheral and total parenteral nutrition as the strongest risk factors for nosocomial candidemia in elderly patients: a matched case-control study. Mycoses. 2013 Nov;56(6):664–71.

177. Guastalegname M, Russo A, Falcone M, Giuliano S, Venditti M. Candidemia Subsequent to Severe Infection Due to Clostridium difficile: Is There a Link? Clin Infect Dis [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2017 Oct 14];(57/5). Available from: http://paperity.org/p/42773222/candidemia-subsequent-to-severe-infection-due-to-clostridium-difficile-is-there-a-link

178. Russo A, Falcone M, Fantoni M, Murri R, Masucci L, Carfagna P, et al. Risk factors and clinical outcomes of candidaemia in patients treated for Clostridium difficile infection. Clin Microbiol Infect. 2015 May 1;21(5):493.e1-493.e4.

179. Papadimitriou-Olivgeris M, Spiliopoulou A, Fligou F, Manolopoulou P, Spiliopoulou I, Vrettos T, et al. Association of KPC-producing Klebsiella pneumoniae colonization or infection with Candida isolation and selection of non-albicans species. Diagn Microbiol Infect Dis. 2014 Nov;80(3):227–32.

180. Ramos-Martínez A, Vicente-López N, Sánchez-Romero I, Padilla B, Merino-Amador P, Garnacho-Montero J, et al. Epidemiology and prognosis of candidaemia in elderly patients. Mycoses. 2017 Aug 23;

181. Guinea J. Global trends in the distribution of Candida species causing candidemia. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2014 Jun;20 Suppl 6:5–10.

182. Falagas ME, Roussos N, Vardakas KZ. Relative frequency of albicans and the various non-albicans Candida spp among candidemia isolates from inpatients in various parts of the world: a systematic review. Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis. 2010 Nov;14(11):e954-966.

183. Arendrup MC, Bruun B, Christensen JJ, Fuursted K, Johansen HK, Kjaeldgaard P, et al. National surveillance of fungemia in Denmark (2004 to 2009). J Clin Microbiol. 2011 Jan;49(1):325–34.

184. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, Hachem R, Rolston KV, Raad II, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. Cancer. 2009 Oct 15;115(20):4745–52.

185. Chen C-Y, Huang S-Y, Tsay W, Yao M, Tang J-L, Ko B-S, et al. Clinical characteristics of candidaemia in adults with haematological malignancy, and antimicrobial susceptibilities of the isolates at a medical centre in Taiwan, 2001-2010. Int J Antimicrob Agents. 2012 Dec;40(6):533–8.

186. Dufresne SF, Marr KA, Sydnor E, Staab JF, Karp JE, Lu K, et al. Epidemiology of Candida kefyr in patients with hematologic malignancies. J Clin Microbiol. 2014 Jun;52(6):1830–7.

187. Guinea J. Global trends in the distribution of Candida species causing candidemia. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2014 Jun;20 Suppl 6:5–10.

188. Al DF et. Drug-Resistant Candida glabrata Infection in Cancer Patients - Volume 20, Number 11—November 2014 - Emerging Infectious Disease journal - CDC. [cited 2017 Oct 15]; Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/20/11/14-0685_article

189. Tan BH, Chakrabarti A, Li RY, Patel AK, Watcharananan SP, Liu Z, et al. Incidence and species distribution of candidaemia in Asia: a laboratory-based surveillance study. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2015 Oct;21(10):946–53.

190. Dalle F, Lafon I, L'ollivier C, Ferrant E, Sicard P, Labruère C, et al. A prospective analysis of the genotypic diversity and dynamics of the Candida albicans colonizing flora in neutropenic patients with de novo acute leukemia. Haematologica. 2008 Apr;93(4):581–7.

191. 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. 2012 Dec;74(4):323–31.

192. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2009 Jun 15;48(12):1695–703.

193. Blanchard E, Lortholary O, Boukris-Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Dromer F, Guillemot D, et al. Prior Caspofungin Exposure in Patients with Hematological Malignancies Is a Risk Factor for Subsequent Fungemia Due to Decreased Susceptibility in Candida spp.: a Case-Control Study in Paris, France. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Nov 1;55(11):5358–61.

194. Fournier P, Schwebel C, Maubon D, Vesin A, Lebeau B, Foroni L, et al. Antifungal use influences Candida species distribution and susceptibility in the intensive care unit. J Antimicrob Chemother. 2011 Dec;66(12):2880–6.

195. Pfaller MA. Antifungal drug resistance: mechanisms, epidemiology, and consequences for treatment. Am J Med. 2012 Jan;125(1 Suppl):S3-13.

196. Sanglard D, Odds FC. Resistance of Candida species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. Lancet Infect Dis. 2002 Feb;2(2):73–85.

197. Morio F, Pagniez F, Besse M, Gay-andrieu F, Miegeville M, Le Pape P. Deciphering azole resistance mechanisms with a focus on transcription factor-encoding genes TAC1, MRR1 and UPC2 in a set of fluconazole-resistant clinical isolates of Candida albicans. Int J Antimicrob Agents. 2013 Nov;42(5):410–5.

198. Coste A, Selmecki A, Forche A, Diogo D, Bougnoux M-E, d'Enfert C, et al. Genotypic Evolution of Azole Resistance Mechanisms in Sequential Candida albicans Isolates. Eukaryot Cell. 2007 Oct;6(10):1889–904.

199. Castanheira M, Deshpande LM, Davis AP, Rhomberg PR, Pfaller MA. Monitoring Antifungal Resistance in a Global Collection of Invasive Yeasts and Molds: Application of CLSI Epidemiological Cutoff Values and Whole-Genome Sequencing Analysis for Detection of Azole Resistance in Candida albicans. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Oct;61(10).

200. WHO. Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance. [Internet]. 2014 Jun [cited 2017 Oct 29] p. 62–4. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1

201. Panackal AA, Gribskov JL, Staab JF, Kirby KA, Rinaldi M, Marr KA. Clinical Significance of Azole Antifungal Drug Cross-Resistance in Candida glabrata. J Clin Microbiol. 2006 May;44(5):1740–3.

202. Barchiesi F, Orsetti E, Osimani P, Catassi C, Santelli F, Manso E. Factors related to outcome of bloodstream infections due to Candida parapsilosis complex. BMC Infect Dis. 2016 Aug 9;16:387.

203. Diekema DJ, Messer SA, Boyken LB, Hollis RJ, Kroeger J, Tendolkar S, et al. In vitro activity of seven systemically active antifungal agents against a large global collection of rare Candida species as determined by CLSI broth microdilution methods. J Clin Microbiol. 2009 Oct;47(10):3170–7.

204. Marcos-Zambrano LJ, Gómez-Perosanz M, Escribano P, Bouza E, Guinea J. The novel oral glucan synthase inhibitor SCY-078 shows in vitro activity against sessile and planktonic Candida spp. J Antimicrob Chemother. 2017 Jul 1;72(7):1969–76.

205. Perlin DS. Mechanisms of echinocandin antifungal drug resistance. Ann N Y Acad Sci. 2015 Sep;1354:1–11.

206. Lackner M, Tscherner M, Schaller M, Kuchler K, Mair C, Sartori B, et al. Positions and numbers of FKS mutations in Candida albicans selectively influence in vitro and in vivo susceptibilities to echinocandin treatment. Antimicrob Agents Chemother. 2014 Jul;58(7):3626–35.

207. Lewis JS, Wiederhold NP, Wickes BL, Patterson TF, Jorgensen JH. Rapid emergence of echinocandin resistance in Candida glabrata resulting in clinical and microbiologic failure. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Sep;57(9):4559–61.

208. Vallabhaneni S, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Beldavs ZG, et al. Epidemiology and Risk Factors for Echinocandin Nonsusceptible Candida glabrata Bloodstream Infections: Data From a Large Multisite Population-Based Candidemia Surveillance Program, 2008–2014. Open Forum Infect Dis [Internet]. 2015 Dec 14;2(4). Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4677623/

209. Arendrup MC, Perlin DS, Jensen RH, Howard SJ, Goodwin J, Hope W. Differential in vivo activities of anidulafungin, caspofungin, and micafungin against Candida glabrata isolates with

and without FKS resistance mutations. Antimicrob Agents Chemother. 2012 May;56(5):2435–42.

210. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Cumbie R, Driscoll E, Pasculle AW, et al. Rate of FKS Mutations among Consecutive Candida Isolates Causing Bloodstream Infection. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Dec;59(12):7465–70.

211. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Kwa AL, Cheng S, Du C, et al. The Presence of an FKS Mutation Rather than MIC Is an Independent Risk Factor for Failure of Echinocandin Therapy among Patients with Invasive Candidiasis Due to Candida glabrata. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Sep;56(9):4862–9.

212. Healey KR, Zhao Y, Perez WB, Lockhart SR, Sobel JD, Farmakiotis D, et al. Prevalent mutator genotype identified in fungal pathogen Candida glabrata promotes multi-drug resistance. Nat Commun. 2016 Mar 29;7:11128.

213. Jensen RH, Johansen HK, Søes LM, Lemming LE, Rosenvinge FS, Nielsen L, et al. Posttreatment Antifungal Resistance among Colonizing Candida Isolates in Candidemia Patients: Results from a Systematic Multicenter Study. Antimicrob Agents Chemother. 2016 Mar 1;60(3):1500–8.

214. Vallabhaneni S, Kallen A, Tsay S, Chow N, Welsh R, Kerins J, et al. Investigation of the First Seven Reported Cases of Candida auris, a Globally Emerging Invasive, Multidrug-Resistant Fungus-United States, May 2013-August 2016. Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg. 2017 Jan;17(1):296–9.

215. Fekkar A, Meyer I, Brossas JY, Dannaoui E, Palous M, Uzunov M, et al. Rapid Emergence of Echinocandin Resistance during Candida kefyr Fungemia Treatment with Caspofungin. Antimicrob Agents Chemother. 2013 May;57(5):2380–2.

216. Asner SA, Giulieri S, Diezi M, Marchetti O, Sanglard D. Acquired Multidrug Antifungal Resistance in Candida lusitaniae during Therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2015 Dec;59(12):7715–22.

217. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Nagy E, Dobiasova S, et al. Candida krusei, a Multidrug-Resistant Opportunistic Fungal Pathogen: Geographic and Temporal Trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. J Clin Microbiol. 2008 Feb;46(2):515–21.

218. Hirano R, Sakamoto Y, Kudo K, Ohnishi M. Retrospective analysis of mortality and Candida isolates of 75 patients with candidemia: a single hospital experience. Infect Drug Resist. 2015 Jul 8;8:199–205.

219. Gupta A, Gupta A, Varma A. Candida glabrata candidemia: An emerging threat in critically ill patients. Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med. 2015 Mar;19(3):151–4.

220. Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. Am J Med. 1998 Mar;104(3):238–45.

221. Raad I, Hanna H, Boktour M, Girgawy E, Danawi H, Mardani M, et al. Management of Central Venous Catheters in Patients with Cancer and Candidemia. Clin Infect Dis. 2004 Apr 15;38(8):1119–27.

222. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol. 2005 Apr;43(4):1829–35.

223. Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). Chest. 2011 Nov;140(5):1223–31.

224. Williams TA, Ho KM, Dobb GJ, Finn JC, Knuiman MW, Webb S a. R. Changes in case-mix and outcomes of critically ill patients in an Australian tertiary intensive care unit. Anaesth Intensive Care. 2010 Jul;38(4):703–9.

225. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. Crit Care Med. 2013 May;41(5):1167–74.

226. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis*. Crit Care Med. 2014 Mar;42(3):625–31.

ANNEXE : FICHES DE NOTIFICATION DES CAS DE CANDIDEMIE 2012 ET 2015

Recueil données fongémies CHU Bordeaux

NOM - Prénom :..... **Date naissance** : ..../..../.....
Service : ..... Tel :..... Date d'entrée : ..../..../.....
Interlocuteur :.....

Origine de l'hémoc *(périph, KT ou autre)* : .....
Date et heure de l'hémoc : .....
Espèce(s) isolée(s) : .....
Délai de positivité : .....

Etiquette n° échant.

Date et n° échantillon de tous autres prélèvements positifs (cartographie...) :

Date	Prélèvement	N° échantillon	Espèce(s) isolée(s)

Motif d'hospitalisation et clinique :
.....
Maladie sous-jacente : .....
☐ Fièvre depuis le : .....
Facteurs de risque de mycose profonde :
☐ cathéter : ..... ☐ antibiothérapie : .....
☐ dialyse ☐ chirurgie : ..... ☐ néoplasie : .....
☐ neutropénie : ..... ☐ hémopathie : ..... ☐ GVH sévère
☐ corticothérapie : ..... ☐ chimiothérapie : ..... ☐ transplantation : .....
☐ immunosuppresseurs : ..... ☐ autres : .....
Porte d'entrée : ..... certaine ☐ probable ☐ possible ☐ inconnue ☐

Sérologie Candida *demandée le* : ..... *prélevée le* : ..... *n° échant.* : .....

Traitement antifongique

Antifongique	Début	Fin	Posologie

Si non traité, pourquoi :.....

Evolution sous traitement : .....
Décès à 30 jours : ☐ OUI ☐ NON

Formulaires RC fongémies 12/01/2012

Recueil données fongémies CHU Bordeaux

NOM - Prénom :..... **Date naissance** : ..../..../.....

Service : ..... Tel :..... Date d'entrée : ..../..../.....

Interlocuteur :.....

Origine de l'hémoc *(périph, KT ou autre)* : .....

Date et heure de l'hémoc : .....

Espèce(s) isolée(s) : .....

Délai de positivité : .....

Etiquette n° échant.

Patient colonisé à levure ? ☐ Oui ☐ Non

Site colonisé					
Espèce(s)					

Motif d'hospitalisation et clinique :

.....

Maladie sous-jacente : .....

☐ Fièvre depuis le : .....

Facteurs de risque de mycose profonde :

☐ cathéter : ..... ☐ antibiothérapie : .....

☐ dialyse ☐ chirurgie : .....

☐ néoplasie : ☐ **cancer digestif (test détection EPICANKDIG)**

☐ hémopathie : .....

☐ autre : .....

☐ neutropénie : ..... ☐ GVH sévère

☐ corticothérapie : ..... ☐ chimiothérapie : ..... ☐ transplantation : .....

☐ immunosuppresseurs : ..... ☐ autres : .....

Porte d'entrée : ..... certaine ☐ probable ☐ possible ☐ inconnue ☐

Traitement concomitants : ☐ **5-FU (test détection EPICAN5FU)**

☐ **Antirétroviraux (test détection EPICANARV): .....**

Sérologie Candida *demandée le* : ..... *prélevée le* : ..... *n° échant.* : .....

Traitement antifongique

Antifongique	Début	Fin	Posologie

Si non traité, pourquoi :.....

Evolution sous traitement : .....

Décès à 30 jours : ☐ OUI ☐ NON

Formulaires RC fongémies 15/12/2015

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : Pathogénie des candidoses invasives 14
Figure 2 : Algorithme de prise en charge des hémocultures positives au CHU de Bordeaux 22
Figure 3 : Distribution des espèces de *Candida spp* en fonction de l'antifongique utilisé en prophylaxie et la durée de la prophylaxie 36
Figure 4 : Répartition des épisodes de candidémies multiples et à plusieurs espèces 46
Figure 5 : Répartition des épisodes de candidémie (n = 295) au CHU de Bordeaux du 30 avril 2012 au 30 mars 2016 en fonction du service d'hospitalisation 47
Figure 6 : Répartition des épisodes de candidémie (n= 295) dans les 4 grands types de services définis (Réanimation, Chirurgie, Hématologie-Oncologie, Médecine) au CHU de Bordeaux du 30 avril 2012 au 30 mars 2016 48
Figure 7 : Nombre d'épisodes de candidémie survenus au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 avril 2016 (n = 295 + 6 épisodes) 49
Figure 8 : Incidence de survenue des candidémies pour 1000 hospitalisation à temps complet au CHU de Bordeaux en fonction des services pour la période 1er janvier 2013 au 30 mars 2016 50
Figure 9 : Distribution des espèces de Candida isolées d'hémocultures entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 au CHU de Bordeaux (n= 309 isolats) 55
Figure 10 : Distribution au cours du temps des espèces de Candida isolées d'hémocultures au CHU de Bordeaux (n = 309 isolats) 56
Figure 11 : Distribution des espèces de Candida isolées d'hémocultures dans les services de médecine entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 122 isolats) 57
Figure 12 : Distribution des espèces de Candida isolées d'hémocultures dans les services de réanimations entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 107 isolats) 57
Figure 13 : Distribution des espèces de Candida isolées d'hémocultures dans les services de chirurgie entre entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 41 isolats) 58
Figure 14 : Distribution des espèces de Candida isolées d'hémocultures dans les services d'hématologie et oncologie entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 39 isolats) 58
Figure 15 : Distribution des espèces de *Candida* isolées d'hémocultures dans le service d'Hématologie (adultes) entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 18 isolats) 59
Figure 16 : Distribution des espèces de *Candida* responsables de candidémie en fonction du sexe des patients au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 309 isolats) 61
Figure 17 : Distribution des espèces de *Candida* responsables de candidémie en fonction de l'âge des patients au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 avril 2016 (n = 309 isolats) 62
Figure 18 : Distribution des espèces de *Candida* responsables de candidémie chez les patients présentant (n = 257 isolats) et ne présentant pas (n = 15 isolats) une voie veineuse (périphérique ou centrale) au CHU de Bordeaux du 30 avril 2012 au 30 mars 2016 63
Figure 19 : Evolution à 30 jours en fonction du délai de mise en route d'un traitement antifongique (n =233 épisodes de candidémies) 69
Figure 20 : Part des différents antifongiques administrés en première ligne dans la prise en charge des candidémies au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 avril 2016 (n = 233 épisodes) 70
Figure 21 : Part des différents antifongiques administrés en première ligne après la positivité des hémocultures en fonction de l'espèce de Candida isolée (n = 244 isolats) au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 avril 2016 71
Figure 22 : Part des différents antifongiques administrés en première ligne dans la prise en charge des candidémies en fonction du type de service au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 avril 2016 (n = 233 épisodes) 72
Figure 23 : Part des différents antifongiques administrés avant le diagnostic de la candidémie au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 avril 2016 (n = 38 épisodes) 73

Figure 24 : Part des différents antifongiques administrés avant le diagnostic de la candidémie en fonction du type de service au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 avril 2016 (n = 38 épisodes) 73
Figure 25 : Espèces de Candida responsable de la candidémie chez les patients sous traitement antifongique au moment du diagnostic au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 avril 2016 74
Figure 26 : Evolution à 30 jours après l'épisode de candidémie au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016 (n = 276 patients, 295 candidémies) 75

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : Spectre des manifestations cliniques des infections à *Candida spp*. 9
Tableau 2 : Principales espèces de *Candida* impliquées en pathologie humaine 12
Tableau 3 : Principaux facteurs de risques de candidose invasive 16
Tableau 4 : Caractéristiques des essais cliniques randomisés et contrôlés pour le traitement des candidoses invasives 33
Tableau 5 : Nombre d'hospitalisations complètes entre 2012 au 2016 au CHU de Bordeaux..... 42
Tableau 6 : Valeurs seuils critiques d'interprétation clinique (Clinical breakpoints = BPs) pour les azolés et les échinocandines adaptés à l'espèce et définis par le CLSI 44
Tableau 7 : Valeurs seuils épidémiologiques (ECVs) établis pour chaque espèce de *Candida* spp à l'aide de la technique de référence M27-S4 de microdilution en milieu liquide du CLSI 45
Tableau 8 : Caractéristiques des patients et facteurs de risque par épisodes de candidémie (n=295 épisodes) 51
Tableau 9 : Comparaison des épisodes de candidémie en fonction de la présence ou non d'une porte d'entrée digestive entre le 30 avril 2012 et 30 mars 2016 (n = 250 épisodes) 53
Tableau 10 : Distribution des espèces de *Candida* (n=309 isolats) en fonction des caractéristiques des patients, du service d'hospitalisation et des facteurs de risque 60
Tableau 11 : Distribution des espèces de Candida responsables de candidémie en fonction de la colonisation sous jacente au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 avril 2016 (n = 170 isolats) 64
Tableau 12 : Sensibilité *in vitro* aux antifongiques des isolats de *Candida spp* (n=308) 65
Tableau 13 : CMI des espèces résistantes aux échinocandines pour les autres antifongiques selon le service clinique 67
Tableau 14 : Mortalité globale à 30 jours en fonction de l'espèce responsable de la candidémie au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 avril 2016 (n = 272 *Candida spp*., 259 candidémies)..... 75
Tableau 15 : Analyse univariée des possibles facteurs de risque de décès au cours des épisodes de candidémie (n=259) 76
Tableau 16 : Comparaison en fonction de l'âge (> ou ≤ 65ans) des épisodes de candidémies entre le 30 avril 2012 et 30 mars 2016 (n = 295 épisodes) 77
Tableau 17 : Comparaison des épisodes de candidémies en fonction de l'hospitalisation ou non dans un service de réanimation entre le 30 avril 2012 et 30 mars 2016 (n = 295 épisodes)..... 78

RESUME

Ce travail rapporte les résultats d'une étude rétrospective épidémiologique de l'ensemble des épisodes de candidémie survenus au CHU de Bordeaux entre le 30 avril 2012 et le 30 mars 2016. Un total de 295 épisodes correspondant à 309 isolats de *Candida spp* et concernant 276 patients ont pu être analysés. L'incidence globale est de 0,64 épisode pour 1000 admissions. Avec 35% des cas diagnostiqués, les services de réanimation sont les plus concernés, alors que ceux d'Hématologie adulte ne totalisent que 6,1% des cas. La présence d'un cathéter intravasculaire, une antibiothérapie large spectre, une colonisation (≥ 2 sites), une chirurgie récente notamment digestive et un âge ≥ 65 ans sont les facteurs de risque les plus retrouvés. *Candida albicans* reste l'espèce majoritaire mais 52,43 % des épisodes sont dus à des espèces *non albicans*. La prévalence de *C. tropicalis* et celle des espèces rares semble en augmentation. La distribution des espèces varie significativement en fonction du service d'hospitalisation, de l'âge, du sexe et de la pathologie sous-jacente. Même si la prévalence de la résistance *in vitro* aux antifongiques est faible, 15,6% des *C. tropicalis* sont de sensibilité diminuée ou résistants au fluconazole, 43,4% des *C. glabrata* (provenant pour moitié de patients de réanimation) présentent une résistance croisée aux azolés, 2 des 5 *Candida spp* résistants aux 3 échinocandines provenant de patients pré-exposés à ces antifongiques, le sont également aux azolés. Malgré l'utilisation croissante des échinocandines (prescrites en première intention dans 65,66% des épisodes), la publication de plusieurs recommandations pour la prise en charge des candidémies, le taux de mortalité globale à 30 jours est de 33,3% et est significativement augmenté en cas d'âge avancé, de candidémie à *C. glabrata* ou d'hospitalisation en réanimation. Une candidémie à *C. tropicalis* ou à *C. parapsilosis* ou l'hospitalisation dans un service de Médecine sont associés à un meilleur pronostic.
Mots clés : Etude rétrospective, épidémiologie, CHU de Bordeaux, *Candida spp*, candidémie, facteurs de risque, prise en charge thérapeutique, sensibilité aux antifongiques.

ABSTRACT

This work reports the results of a retrospective epidemiological study of all the episodes of candidemia which occurred at the Bordeaux University Hospital Centre between April 30, 2012 and March 30, 2016. A total of 295 episodes corresponding to 309 isolates of *Candida spp* and concerning 276 patients was analyzed. The overall incidence is 0.64 episode per 1000 admissions. With 35% of the diagnosed cases, UTI are the most concerned department, while the adult Hematology department only accounts 6.1% of cases. The presence of an intravascular catheter, a broad-spectrum antibiotic therapy, colonization (≥ 2 sites), recent surgery particularly digestive and age > 65 years are the most found risk factors. *Candida albicans* remains the main specie but 52.43% of the episodes are caused by non-*albicans* species. Prevalence of *C. tropicalis* and rare species seems to be increasing. Distribution of species varies significantly depending on the hospitalization service, age, sex and underlying pathology. Although the prevalence of *in vitro* susceptibility to antifungals is low, 15.6% of *C. tropicalis* have decreased susceptibility or are resistant to fluconazole, 43.4% of *C. glabrata* (whom half comes from UTI patients) show cross-resistance to azoles, and 2 of 5 *Candida spp* resistant to 3 echinocandins from echinocandins pre-exposed patients are also resistant to azoles. Despite the increasing use of echinocandins (prescribed as first-line therapy in 65.66% of episodes) and several recommendations for candidemia management, the overall 30-day mortality rate is 33.3% and is significantly increased in case of advanced age, candidemia with *C. glabrata* or hospitalization in intensive care unit. Candidemia with *C. tropicalis* or *C. parapsilosis* or hospitalization in a medical department is associated with a better prognosis.
Key words: Retrospective study, epidemiology, Bordeaux University Hospital Center, *Candida spp*, candidemia, risk factors, therapeutic management, susceptibility to antifungals.