



HAL
open science

Épidémiologie des infections invasives à candida, la consommation d'antifongiques et son impact sur la résistance au centre hospitalier universitaire d'Amiens

Pierre-Yves Macq

► To cite this version:

Pierre-Yves Macq. Épidémiologie des infections invasives à candida, la consommation d'antifongiques et son impact sur la résistance au centre hospitalier universitaire d'Amiens. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-02064239

HAL Id: dumas-02064239

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02064239>

Submitted on 11 Mar 2019

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2018

N°2018- 46

**EPIDEMIOLOGIE DES INFECTIONS INVASIVES A CANDIDA, LA
CONSOMMATION D'ANTIFONGIQUES ET SON IMPACT SUR LA RESISTANCE AU
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE D'AMIENS**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLÔME D'ETAT)

SPECIALITE ANESTHESIE-REANIMATION

Présentée et soutenue publiquement

Le 14 Juin 2018 par

M. Pierre-Yves Macq

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Docteur Jérémie GARNIER

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB

Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE

Monsieur le Docteur Charles SABBAGH

Monsieur le Docteur Taieb CHOUAKI

Sommaire

Remerciements	4
Liste des abréviations.....	13
I) Introduction	15
1) Epidémiologie des candidoses invasives.....	15
2) Physiopathologie des infections fongiques à Candida spp.	16
a) Rôle du germe	16
b) Rôle de l'hôte	18
3) Epidémiologie des candidémies	19
4) Epidémiologie des péritonites à Candida spp.....	19
5) Consommation d'antifongiques	21
6) Résistances actuelles aux azolés et aux échinocandines	21
7) Objectifs de l'étude.....	23
II) Matériel et méthodes	24
1) Schéma de l'étude.....	24
2) Recrutement des patients	24
3) Recueil des données	24
4) Analyse statistique	26
III) Résultats	27
1) Inclusions	27
2) Caractéristiques des patients	28
3) Résultats mycologiques	29
4) Traitement antifongique	31
5) Profils de résistances	32
6) Consommation d'antifongiques sur la structure et évolution des résistances.....	33
a) Consommation d'antifongiques sur le CHU d'Amiens 2012-2015	33

b)	Evolution des CMI50 et CMI90 du C.Albicans	34
c)	Evolution des CMI50 et CMI90 du C.Glabrata	35
d)	Evolution des CMI50 et CMI90 du C.Parapsilosis.....	36
e)	Evolution des CMI50 et CMI90 du C.Krusei.....	37
f)	Evolution des CMI50 et CMI90 du C.Tropicalis.....	37
7)	Evolution.....	38
a)	Mortalité brute.....	38
b)	Mortalité en fonction du traitement	41
c)	Mortalité en fonction du germe	42
IV)	Discussion	44
V)	Conclusion	49
VI)	Bibliographie.....	50
	Annexes	56
	Résumé	58

Remerciements

À mon Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Hervé DUPONT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anesthésie-Réanimation)

Vice-Doyen et Assesseur du 2ème cycle

Chef du service de Réanimation Polyvalente

Chef du Pôle Anesthésie-Réanimations

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger mon travail.

Je vous remercie pour tous les enseignements dont j'ai bénéficié tout au long de mon internat.

Merci également pour votre disponibilité et vos conseils tout au long de ce travail.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À mon Maître,

Monsieur le Professeur Emmanuel LORNE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Anesthésie-réanimation)

Chef du Service d'Anesthésie

Co-Chef du pôle bloc opératoire

,

Je vous remercie pour le temps que vous m'avez consacré tout au long de ma formation en

Anesthésie-Réanimations.

Pour l'honneur et le plaisir de vous avoir présent dans ce jury, soyez assuré de ma

reconnaissance et de mon profond respect.

À mon Maître,

Monsieur le Professeur Yazine MAHJOUB

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Anesthésiologie, réanimation, médecine d'urgence

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

Je te remercie pour l'encadrement, l'encouragement et l'aide dont j'ai bénéficié au cours de mon passage en réanimation chirurgicale. Ta rigueur scientifique et ton accessibilité sont un exemple pour moi.

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

À mon Maître,

Monsieur le Docteur Charles SABBAGH

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

(Chirurgie digestive)

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

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

À mon Maître,

Monsieur le Docteur Tayeb CHOUAKI

Praticien Hospitalier

(Parasitologie – Mycologie)

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

Je te remercie d'avoir systématiquement répondu à toutes mes questions et d'avoir approfondi mes connaissances en mycologie. Merci de m'avoir orienté dans mon travail.

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

À mon Maître et Directeur de Thèse,

Monsieur le Docteur Jérémie GARNIER

Praticien Hospitalier

(Anesthésie-réanimation)

Tu m'as fait l'honneur de m'encadrer et de m'orienter pour ce travail.

Je te remercie de l'encadrement dont j'ai bénéficié au bloc d'urgence et au bloc pédiatrique. Ta vision de ce qu'est le travail d'anesthésiste et la rigueur que tu t'obliges à avoir pour améliorer ta pratique pour le plus grand bien de tes patients est un exemple pour moi.

Sois assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A l'équipe médicale de Beauvais, avec le Dr Richecoeur, le Dr Combo, Romain et Nathalie, merci de m'avoir permis de faire mes premières armes sous votre encadrement. Ce premier contact avec la réanimation polyvalente restera un excellent souvenir.

A toute l'équipe paramédicale de la réanimation du CH de Beauvais, merci pour votre professionnalisme, votre efficacité et votre bonne humeur.

A toute l'équipe paramédicale du bloc du CH de Compiègne, vous m'avez enseigné avec patience et professionnalisme les bases de l'anesthésie.

A toute l'équipe médicale et paramédicale de la réanimation cardio-thoracique et vasculaire, merci pour l'accompagnement auprès de ces patients si particuliers.

A Monsieur le Dr Abou Arab, merci de m'avoir transmis ton amour pour l'hémodynamique et pour ta folie dynamique et stimulante !

A Madame le Dr Badoux, merci pour ton infinie gentillesse et ton encadrement en réanimation et au bloc.

A Madame le Dr Malaquin, merci pour ton encadrement, j'ai beaucoup appris à tes côtés. Ta rigueur dans la prise en charge de tes patients est un exemple pour moi.

A Messieurs les Dr Ammenouche et Airapetian, merci pour votre sympathie, votre encadrement et votre envie de partager vos connaissances.

A l'équipe paramédicale de réanimation chirurgicale, qui m'a supporté pendant mes premières gardes en tant que chef. Je prends toujours autant de plaisir à travailler avec vous.

A Monsieur le Dr Hinard, tu m'as appris que le plus important dans notre prise en charge, c'est de garder son calme et qu'au final ça passe. Merci pour ton encadrement, mon passage au bloc d'urgence reste un super souvenir.

A Anne-Sophie, la plus féministe des anesthésistes mamans de Bretagne. Merci pour ton amitié au cours de ce long parcours. On garde contact surtout !

A Florent, mon plus grand rival en ce qui concerne les jeux de mots de qualité. Je te remercie pour ton amitié qui a rendu agréables beaucoup de journées de stage. J'espère que l'on aura encore l'occasion de travailler ensemble. Promis on va se le boire ce verre en terrasse...

A Marie Anaïs, Chloé, Alexis, Charles, Romain, Caroline, Lin et Otilie (oui maintenant c'est officiel), clairement la meilleure promotion d'internes d'anesthésie réanimation jamais observée (même en double aveugle). Travailler avec vous a toujours été un plaisir.

A ceux de la promo plus jeune avec qui j'ai pu bosser, Loic, Lina, David, Céline, Guillaume, Lucie, Elodie, Dimitri, Alexandre, Pierre et Clément, avec qui j'ai partagé les joies de l'anesthésie, de la réanimation ou juste d'un repas à l'open space. Bon courage pour la suite !

A Mathieu Carpentier, le plus pédiatre et courtois des réanimateurs adultes. Je garde un très bon souvenir de notre stage ensemble. J'espère avoir encore le plaisir de travailler avec toi. Sinon on ira boire un verre !

A tous mes anciens co-internes devenus chefs, Julien, Marie, Matthieu, Stéphane, Léonie... merci pour votre compagnonnage, votre sympathie et d'avoir supporté mon humour (mais respectueux de votre illustre statut...).

A toutes les IADEs du CHU d'Amiens, pour tous les petits trucs et astuces que vous m'avez appris et qui font le sel de notre pratique de l'anesthésie.

A Madame Gabrielle Peripolli, pour ta porte toujours ouverte et ta gentillesse.

A Antoine Cense et Benoit Prouveur, les 2 colocataires de l'extrême. Vous avez rendu mes longues années à la fac agréables. Je garderai un souvenir impérissable de nos multiples soirées au CBA, de nos LAN interminables et même de nos trop rares révisions. On n'a plus l'appartement mais heureusement il nous reste l'amitié.

A Sanglier, le plus dingue des psychiatres et ami de surcroît. Merci pour toutes nos soirées. Tu es clairement la seule personne avec qui je partage un tatouage.

A Rémi, merci pour ton soutien au cours de notre externat. Notre objectif finalement commun et ton amitié m'ont permis de tenir les 2 dernières années de préparation à l'ENC. Cette traversée du GR20 reste un souvenir génial et j'espère qu'on aura quand même l'occasion de se recroiser.

A Estelle, Camille, Guillaume, Gwen, Margaux, Paul et Thibault, merci pour votre soutien au cours de nos trop nombreuses et longues sessions à la BU et aux bons moments passés autour d'un café en pause. De co-bosseurs à amis, ça reste de très bon souvenir.

A Florian et Audrey, les meilleurs voisins du monde et amis. C'est toujours une joie de vous voir passer.

A Xavier, Maxence et Cyril, mes plus vieux amis, presque de la famille. Je ne compte plus tous les supers souvenirs que l'on a partagé ensemble. Je vous remercie pour votre fidélité.

A mes parents, un grand merci pour votre soutien à toute épreuve depuis que je suis né. Merci de m'avoir permis de grandir à l'abri du besoin qu'il soit matériel ou moral. Vous restez des modèles pour moi et j'espère transmettre à mes enfants toutes les valeurs que vous m'avez vous-même transmises. Je suis heureux de partager avec vous chaque moment fort de ma vie.

A Jean, Elisabeth, Antoine, Stéphanie et Clément, merci pour toutes les années en famille que l'on a partagées. Les bon jours comme les mauvais, mais toujours soudés. J'ai hâte de voir ce que l'avenir nous réserve.

A mes grands-parents, oncles, tantes, cousins et cousines, merci pour tous les bons moments partagés et tous ceux à venir !

A ma belle-famille, merci de m'avoir toujours bien accueilli dans votre famille. Chaque Maredsous me va droit au cœur !

A Elliott, tu as transformé ma vie en lui donnant une saveur et un sens nouveau. Il y a eu un avant et un après. Merci pour toutes les joies que tu m'offres chaque jour. Tu es avec ton frère ma plus grande fierté. Je t'aime mon fils.

A Victor, au même titre que ton frère, tu donnes du sens à ma vie et du bonheur. Chacun de tes progrès est une fête. Tu es avec ton frère ma plus grande fierté. Je t'aime mon fils.

A Anne-Céline, merci d'être à mes côtés tous les jours depuis notre rencontre et de colorer ma vie. Merci pour tous les moments que l'on a partagés. Tout est mieux et plus beau à tes côtés. Merci pour ton soutien dans les moments difficiles. Merci de m'avoir donné deux magnifiques enfants. A notre avenir mon cœur, je t'aime.

Liste des abréviations

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CI : Candidose Invasive

CMI : Concentration Moyenne Inhibitrice

COMAI : COMmission des Anti-Infectieux

DDJ/1000JH : Dose Définie Journalière pour 1000 Journée d'Hospitalisation

IFI : Infections Fongiques Invasives

IMC : Indice de Masse Corporelle

SAP: Secretary Aspartyl Protease

VPN : Valeur Prédictive Négative

VPP : Valeur Prédictive Positive

SPP : Species Pluralis

1) Introduction

1) *Epidémiologie des candidoses invasives.*

En se basant sur les nombreuses études épidémiologiques publiées dans le monde, on constate un nombre croissant d'infections fongiques invasives. En effet, les agents fongiques étaient responsables de 17 % des sepsis recensés à travers le monde lors de la première enquête «EPIC» réalisée en 1994 par Vincent JL [1], contre 19% lors de la seconde en 2007 [2].

Dans le cadre des Infections Fongiques Invasives (IFI), les germes les plus fréquemment retrouvés actuellement sont du genre *Candida* bien que ce ratio soit en cours de diminution. Ainsi entre 1980 et 1990, Jarvis WR met en évidence que 72,1% des IFI sont des Candidoses Invasives (CI) [3]. Entre 2000 et 2010, une étude épidémiologique de Bitar, réalisée dans 95% des structures hospitalières françaises, ne montre plus que 43,4% de CI dans les IFI [4].

On regroupe sous le terme de candidoses invasives les IFI liées à *Candida species pluralis (spp)*. Elles sont classées habituellement soit en candidémie isolée, caractérisée par la présence de levures du genre *Candida spp* dans une hémoculture [5] soit en candidoses profondes définies par l'existence d'un ou plusieurs foyers infectieux profonds liés à *Candida spp*. Il peut s'agir notamment d'abcès intra-abdominaux, ostéoarticulaires ou pleuraux. Ils sont à différencier de la présence de levures au niveau de sites habituellement stériles tels que les urines et les voies respiratoires, qui ne doivent pas être considérés comme le signe d'une IFI. Ces CI peuvent être accompagnées aussi dans 50% des cas d'hémocultures positives [6], voire 68% dans la cohorte AMARCAND2 de 2013 [7].

Le *Candida spp* le plus souvent retrouvé en soins intensifs entre 2002 et 2010 en France d'après O. Lortholary est le *Candida albicans* avec une fréquence de 56%. En cas de non *albicans*, le *C.glabrata* est majoritaire à 18,6%, suivi par le *C.parapsilosis* avec 11,5%, puis le *C.tropicalis* avec 9.3 % le *C.krusei* avec 2,9% et enfin le *C.kefyr* avec 1,8% [8]. Le nombre de CI à *C.albicans* monte à 69,9 % dans la cohorte AMARCAND2 [7] en soins intensifs en France. A noter que dans les études américaines et du Sud de l'Europe, la proportion de *C.albicans* diminue, avec une fréquence variant entre 45,4 et 50%, au profit de l'augmentation des *C.glabrata* [9, 10, 11].

En ce qui concerne la mortalité globale, M. McNeil montre qu'entre 1980 et 1997, les IFI passent de la 10ème cause de mortalité à la 7ème aux Etats Unis [12]. En 2007, selon Pfaller, les patients atteints de CI auraient une mortalité estimée à 33.9% [13]. On se rapproche de 45,9 % dans l'étude AMARCAND 1 en 2009 [14]. On retrouve aussi une mortalité à 31,3% dans une méta analyse d'essais contrôlés randomisés avec 1915 patients évaluant l'efficacité des échinocandines, qui incluait uniquement des patients recevant un traitement a priori adapté [15]. Le diagnostic de CI est compliqué et, devant l'absence de signes cliniques spécifiques, plusieurs scores de risques ont été créés. Les plus souvent cités sont l'indice de colonisation de Pittet et al. [16], le « Candida score » de Leon et al. [17] et le « Peritonitis score » de Dupont et al. [18].

2) Physiopathologie des infections fongiques à *Candida spp.*

a) Rôle du germe

Le *Candida spp* est une levure non capsulée, non pigmentée et aérobie. Elle peut être retrouvée sous trois aspects morphologiques. La forme blastospore ou blastoconidie qui correspond à une forme ovalaire, mesurant de 2 à 4 µm, plus ou moins bourgeonnante. La forme pseudomycélium ou pseudo hyphe mesurant de 500 à 600 µm de longueur et de 3 à 5 µm de largeur, composée d'un assemblage de cellules mises bout à bout simulant un filament mycélien. Et pour le *C.albicans* la forme mycélium ou hyphe [19].

La CI est le résultat du passage des levures du genre *Candida* d'un état de germe commensal à celui de pathogène virulent. Cette transition résulte de l'expression de différents facteurs de virulence, eux-mêmes favorisés par des modifications environnementales mais aussi potentialisées par le développement d'une réponse immunitaire inappropriée de l'hôte. On retrouve 4 étapes principales : la colonisation, l'adhésion, l'invasion et la dissémination [20].

1. Colonisation

La première condition nécessaire à la CI est la colonisation. Dans plus de 90% des CI, les souches sont identiques à celles des souches isolées du tube digestif des patients (*C.albicans*, *C.glabrata*, *C.krusei* et *C.tropicalis*), ce qui est en faveur de l'origine endogène de l'infection [18]. Elles sont à distinguer des CI secondaires à une effraction cutanée, par exemple suite à la pose d'un cathéter, où l'on va identifier plus volontiers des germes comme le *C.parapsilosis* [20].

2. Adhésion

L'adhésion est permise par les Secretory Aspartyl Protease (SAP), enzymes produites par le *Candida*, qui attaquent les mucines sécrétées par le tube digestif de l'hôte et qui permettent à la levure d'adhérer à la paroi épithéliale. Cette capacité d'adhésion et d'activité des SAP n'est pas influencée par le pH expliquant la grande variété de réservoirs du *Candida* que sont les muqueuses buccales, intestinales et vaginales, où le pH peut varier de 5 à 8 [19]. La paroi complexe du *Candida* est constituée principalement par les mannanes qui composent un réseau fibrillaire dense à la surface de la paroi et par les β -glucanes qui forment le squelette fibrillaire de la paroi [20]. C'est en étant glycolysé entre autres par les β mannosyltransférases que ces composés glycaniques et protéiques vont jouer un rôle dans l'adhésion. Cette étape est aussi fortement facilitée par la filamentation qui augmente la surface de contact entre le germe et la paroi [20].

3. Invasion

La filamentation, qui est activée par une modification de l'environnement immédiat du germe (pH, température...), permet aussi l'invasion en favorisant l'endocytose par les cellules épithéliales qui se fera en détournant les transporteurs cellulaires de la cellule hôte par mimétisme moléculaire [20]. L'importance de la virulence due à la filamentation est confirmée par le fait que les souches de *C.albicans* délétées en INT1, gène codant pour la filamentation, perdent leur capacité d'adhésion aux cellules épithéliales expérimentales [21].

4. Dissémination

Le *Candida* va sécréter une matrice extracellulaire polysaccharidique, le biofilm, qui va ensuite mûrir et être recouvert d'une couche polymérique. Celui-ci va permettre au *Candida* de résister aux agressions physicochimiques, de favoriser une coopération métabolique entre les individus et une régulation communautaire de l'expression des gènes. L'un de ces modes de communication est le Quorum-Sensing, faisant intervenir une signalisation moléculaire sous la dépendance de la densité cellulaire. Celui de *Candida* fait appel principalement à deux molécules: le farnésol et le tyrosol. De manière schématique, le tyrosol va stimuler positivement la synthèse de biofilm et la filamentation. Et le farnésol va inhiber la synthèse de biofilm et la transition blastoconidie-hyphe, favorisant ainsi la dispersion de blastoconidies à partir d'un biofilm mature permettant ainsi la dissémination hématogène puis l'excavation dans diverses localisations de l'organisme du patient [22].

b) Rôle de l'hôte

L'hôte va avoir un rôle, lui aussi capital, dans le processus pathologique, puisqu'il est nécessaire pour avoir une CI que les défenses de l'organisme soit déséquilibrées. Ainsi 63 % des CI de l'étude AMARCAND 1 étaient diagnostiquées chez des patients en réanimation. Ces patients présentaient donc un déséquilibre important dans la balance pro/anti-inflammatoire, les exposant à un état d'immunodépression relative secondaire. Ce mécanisme est déjà impliqué dans notre compréhension actuelle de la physiopathologie du sepsis et du choc septique [22].

Les autres facteurs de risque de développer une CI les plus fréquents sont, pour les facteurs de risque majeurs: la neutropénie, l'existence d'un cathéter veineux central, l'antibiothérapie antérieure, une chirurgie récente, principalement digestive et une insuffisance rénale. Les facteurs de risque mineurs sont une corticothérapie, un traitement par antihistaminiques de type anti-H2, un âge extrême, la nutrition parentérale totale, la diarrhée, le sondage urinaire, la ventilation mécanique et la gravité de la maladie [23].

3) Epidémiologie des candidémies

Les candidémies sont définies par la présence d'au moins une hémoculture positive à *Candida spp.* [24]. Dans l'étude EPIC 2, elles représentent 6,9 cas pour 1000 admissions en unité de soins intensifs avec une mortalité de 42,6% contre 29,3% et 25,3% dans le cas de bactériémie respectivement à gram négatif et gram positif [25]. Une étude espagnole de 2013 montre 8,1 nouveaux cas par an pour 100000 habitants [11]. En France, le *C.albicans* est l'espèce prédominante avec 57,1% contre 70 % au niveau Européen (EPIC 2), suivie par *C.glabrata* avec 20%, *C.parapsilosis* et *tropicalis* avec 9,1% chacun, *C.krusei* avec 3% et *C.kefyr* avec 1,7% [8].

La mortalité dépasse même les 50 % chez les patients candidémiques dans l'observation française en soins intensifs de Lortholaris et al entre 2002 et 2010 [8] pour arriver à 60% dans l'étude de Colombo et al en 2014 sur une cohorte brésilienne [26].

On note une différence de mortalité selon les études en fonction de l'espèce de *Candida* impliquée. Il semblerait que le *C.krusei* soit associé à moins bon pronostic et *C.parapsilosis* au meilleur pronostic [15, 28].

Les facteurs de mortalité sont l'âge, le cathéter artériel, les espèces de *Candida*, la préexposition à la caspofungine et l'absence de traitement antifongique au moment des hémocultures [8, 26, 28]. Tandis que les facteurs protecteurs qui en ressortent sont l'ablation du cathéter central [29], un traitement précoce [30] et l'utilisation d'échinocandines.

La candidémie représente aussi un enjeu économique puisque les patients adultes atteints ont des coûts hospitaliers plus élevés de 39 331 \$ et des séjours plus longs de 10,1 jours [31]. Pour un surcoût global de 300 millions de \$ par an aux USA [29].

4) Epidémiologie des péritonites à *Candida spp.*

La candidose péritonéale correspond à un prélèvement abdominal positif à *Candida spp* [33]. Cela représente entre 3% [31] et 37,1 % [35] des péritonites communautaires, entre 4% [34] et 20,5% [36] des péritonites postopératoires, et 32% [37] à 44 % [38] des péritonites tertiaires, qui

correspondent à des infections abdominales persistantes malgré un traitement bien conduit. Selon Montravers et al, elle représente 71% des patients atteints d'une CI en soins intensifs [39].

Les différentes espèces retrouvées dans ce cas étaient surtout le *C.albicans* à 74%, puis dans l'ordre le *C.glabrata* avec 10%, le *C.parapsilosis* avec 8%, le *C.parapsilosis* avec 8%, le *C.tropicalis* avec 4%, le *C.krusei* avec 1% et enfin les autres avec 3% [43]. Dans une étude de 2015 réalisée dans 13 hôpitaux dans le monde, sur 460 candidoses péritonéales, 14 % d'entre elles étaient associées à une infection concomitante bactérienne [40].

La candidose péritonéale entraîne une mortalité allant de 27% à 38,7%, et même jusqu'à plus de 60% si il existait un choc septique associé [40]. La présence d'un *Candida spp* dans une infection post-opératoire augmente les risques de mortalité avec un risque relatif de 4,28 [41]. Les autres facteurs de mortalité qui ressortent sont un score de gravité élevé APACHE II, une détresse respiratoire et une porte d'entrée sus-mésocolique [42]. Cela engendre aussi une augmentation de la durée de séjour, de la durée de ventilation mécanique et du nombre de ré interventions chirurgicales [43]. Le « Peritonitis score » de Dupont a été réalisé devant la nécessité de débiter un traitement avant le résultat des prélèvements. Il comprend quatre items : le sexe féminin, la perforation sus-mésocolique, l'état de choc peropératoire et l'antibiothérapie de plus de 48h. Si le score est égal ou supérieur à 3, le patient est à risque d'avoir une péritonite à *Candida* avec une sensibilité de 84%, une spécificité de 50%. Les Valeurs Prédictives Positives (VPP) et Négatives (VPN) étaient respectivement de 67% et 72%, et la précision globale était de 71% [18]. Ce score a aussi montré un intérêt supérieur au *Candida* score sur la cohorte AMARCAND 2 [44].

Un autre score prédictif peut aussi être utilisé pour exclure une candidose intra-abdominale et ainsi éviter l'initiation d'un traitement antifongique. Il est néanmoins plus adapté aux infections moins graves que pour les scores publiés précédemment. Développé par Dupont et al, il comprend quatre items : un état de choc peropératoire, une durée de séjour préopératoire supérieure à 48 h, une péritonite généralisée et une perforation intestinale sus-mésocolique. Pour un score supérieur ou égal à 3, la spécificité est de 0,84, la sensibilité de 0,6 et la VPN est de 0,90. Un score inférieur à 3 permet d'éliminer une péritonite à levures et de ne pas débiter le traitement [45].

5) Consommation d'antifongiques

Le traitement des infections fongiques repose à l'heure actuelle sur l'utilisation de quatre types de molécules, agissant sur trois mécanismes cellulaires. La 5-fluorocytosine, un analogue des bases pyrimidiques, inhibe la croissance fongique en perturbant la synthèse protéique et la réplication de l'Acide DésoxyriboNucléique (ADN). Les antifongiques polyéniques et azolés agissent au niveau de l'ergostérol, principal composant de la membrane plasmique des champignons ou de sa voie de biosynthèse. Enfin, les échinocandines (caspofungine, micafungine et anidulafungine) perturbent la synthèse de la paroi fongique en inhibant une enzyme responsable de la synthèse de certains polysaccharides pariétaux [46].

Actuellement, il est recommandé de traiter par échinocandines les CI puis de rétrograder par du fluconazole après récupération du spectre de résistance aux antifongiques. Il est acceptable de commencer par le fluconazole en cas de sepsis non grave ou d'absence de risque de résistance (principalement l'utilisation antérieure d'un traitement par un azolé) [24].

Une étude de 2012 réalisée dans 169 unités de soins intensifs en France et en Belgique a montré que 7,5% des patients hospitalisés ont reçu un traitement antifongique. Il s'agissait de fluconazole à 60%, de caspofungine à 24%, de voriconazole à 8% ou d'amphotéricine B liposomale à 5%. Il est intéressant de noter que sur 154 patients ayant reçu un traitement, seuls 54 avaient une infection prouvée [47]. Une étude française de P.Massanet incluant 1502 patients en réanimation en 2014 retrouve des résultats assez similaires [48].

6) Résistances actuelles aux azolés et aux échinocandines

Les mécanismes de résistance aux azolés sont variés et peuvent être répartis en quatre grands groupes : une modification de la cible (la 14-alpha-déméthylase) par mutation du gène codant pour l'enzyme [49], une surproduction de la cible par différents mécanismes [50], un phénomène d'efflux par surproduction de transporteurs [42] entraînant une diminution de la concentration intracellulaire de l'antifongique et enfin une altération d'autres étapes de la voie de synthèse de l'ergostérol [37].

Concernant la résistance aux échinocandines, le seul mécanisme démontré de la résistance acquise est la présence de mutations au niveau des gènes FKS qui codent pour la cible de cette classe d'antifongiques, le beta-1-3-D-glucane synthase. Au niveau du gène FKS, les mutations responsables de la résistance sont confinées dans deux courtes séquences qui codent chacune pour 9 acides aminés [43].

Pour déterminer les résistances, on détermine la Concentration Moyenne Inhibitrice (CMI) de chaque antifongique pour chaque espèce de *Candida*. Ces CMI sont réalisées par différentes techniques de dilution comme la méthode du Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI), qui est la méthode de référence et la méthode de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), des techniques de diffusions en gélose comme L'E-test et des techniques de micro dilution comme le Sensititre yeastOne [53]. Ces CMI permettent d'établir, la CMI50, la CMI90 et l'Epidemiological Cutoff Values (ECOFF). Ils correspondent respectivement aux valeurs de CMI qui englobent 50%, 90% et les 95% des CMI testées d'une souche à un antifongique donné [51]. La CMI50 correspondant à la CMI d'une souche sauvage et la CMI90 et l'ECOFF permettent de définir l'émergence de résistance [49, 55]. Ces valeurs font partie des paramètres en complément des données de pharmacocinétique, de pharmacodynamie (PK/PD) et des données in vivo utilisées pour la définition des seuils de sensibilité cliniques et représentent un indicateur sensible de l'émergence de résistance microbiologique dans les études de surveillance épidémiologique [55]. Actuellement, les ECOFFs ont été déterminés pour de nombreuses espèces de *Candida* et de nombreux antifongiques, par le Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) [56] aux USA, soit par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) en Europe [57].

Les seuils cliniques de sensibilité utilisables dans notre pratique clinique au CHU d' Amiens en 2018, actuellement basés sur ceux du CLSI 2017 [58], sont résumés dans l'*annexe 1*.

L'observatoire des levures en Ile-de-France entre 2002 et 2010 montre qu'à l'état sauvage les *C.albicans* et *kefyr* présentent une grande sensibilité à tous les antifongiques. Le *C.glabrata* et le *C.krusei* possèdent une résistance naturelle au fluconazole et souvent aux autres azolés. Et pour finir le *C.parapsilosis* possède une sensibilité diminuée à la caspofungine. Un petit nombre d'isolats de chaque espèce avait cependant des profils atypiques justifiant la détermination des CMI lorsque les patients avaient eu une exposition à un antifongique avant la fongémie [59].

Effectivement, ce même recueil met en évidence une modification importante de la répartition des espèces de *Candida* en cas d'exposition préalable au fluconazole avec des CI à *C.glabrata* passant de 17% à 31%. De même, pour la caspofungine avec des populations de patients présentant une CI à *C.parapsilosis* qui passaient de 11% à 31% et à *C.glabrata* passant de 17% à 37% [59].

Devant l'augmentation de souches résistantes aux azolés, Luis Ostrosky-Zeichner met en évidence neuf facteurs de risque dans le but d'établir un score de risque. Il s'agit de laps de temps entre l'admission et l'introduction des azolés, la survenue d'une infection à *C.glabrata* ou *krusei*, la présence d'une pathologie hématologique maligne, la présence d'une maladie thromboembolique veineuse, une nutrition entérale, une intubation en dehors d'une intervention, une ventilation mécanique et l'utilisation d'autres antifongiques [60].

7) Objectifs de l'étude

Etant données la gravité et la fréquence des infections fongiques à *Candida*, et particulièrement des candidémies et des péritonites, et devant la modification des résistances résultant de la pression de sélection de nos antifongiques, il nous semblait important de nous intéresser à ces infections dans notre hôpital ainsi qu'à la consommation d'antifongiques afin d'évaluer son impact sur la résistance des *Candida spp*.

L'objectif principal de l'étude était donc d'étudier l'épidémiologie des infections invasives à *Candida* au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) d'Amiens, en comparant les patients ayant présenté une candidémie, ceux ayant développé une péritonite à *Candida spp* et ceux ayant eu une autre localisation de candidose systémique.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la consommation d'antifongiques et les profils de résistance de nos *Candida spp*, afin de mieux connaître l'écologie mycologique des lieux, d'adapter nos traitements et d'améliorer nos pratiques.

II) Matériel et méthodes

1) Schéma de l'étude

Cette étude épidémiologique monocentrique rétrospective a été réalisée au CHU d'Amiens, sur une période de six ans entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2015, en collaboration avec le laboratoire de mycologie.

2) Recrutement des patients

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

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient les patients âgés de plus de 18 ans, ayant eu un prélèvement profond positif à *Candida spp* entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2015.

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

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

3) Recueil des données

Le recueil des données a porté sur :

- les données démographiques : l'âge, le poids, la taille, l'Indice de Masse Corporelle (IMC), le sexe et les principaux antécédents

- les données mycologiques : le site de l'infection et le ou les germes identifiés

- les thérapeutiques : le traitement antifongique instauré initialement. Le traitement a été considéré comme inadapté si le germe est résistant à l'antifongique initial ou si aucun traitement n'a été utilisé.

- les scores de gravité : le score IGS 2 [61], le score APACHE II [62], le score SOFA [63], le score de Charlson [64]

- l'évolution du patient : la durée de séjour, la mortalité, l'hospitalisation en réanimation et la présence d'un état de choc.

Les patients ont ensuite été séparés en trois groupes :

- les patients ayant eu au moins une hémoculture positive ont été classés dans le groupe « Candidémie » [24]

- les patients ayant eu au moins un prélèvement intra-abdominal revenu positif à *Candida* ont été classés dans le groupe « Péritonite à *Candida* » [33]

- les patients ayant eu au moins un prélèvement profond, d'un site normalement stérile, revenu positif à *Candida* et n'appartenant pas aux deux groupes précédents ont été classés dans le groupe « Autres localisations » [24]

Nous avons ensuite récupéré l'ensemble des résistances des souches de *Candida spp* qui ont été prélevées au cours de l'hospitalisation des patients ayant présenté une CI et avons récupéré chaque profil de résistance pour le fluconazole, le voriconazole, l'amphotéricine B et la caspofungine. Les résistances ont été définies en fonction de leur CMI par la méthode Sensititre yeastOne [53]. Les profils de résistance ont été ensuite classés en sensibles, intermédiaires et résistants selon leurs CMI d'après les breakpoints utilisés par le CHU d'Amiens sur la base de données du CLSI [47, 66].

Pour finir, nous avons récupéré auprès de la COMmission des Anti-Infectieux (COMAI) notre consommation d'antifongiques par classe et par année entre le 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2015. La CMI90 et la CMI50 ont été déterminées en répartissant les CMI des souches de *Candida* par espèce, regroupées entre les années 2010-2011, 2012-2013 et 2014-2015 et par antifongique en prenant les 2 valeurs englobants 50% puis 90 % des CMI.

4) Analyse statistique

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

Les trois groupes de patients ont été comparés par le test de χ^2 et par deux tests d'analyse de variance, le test de anova si la variable était paramétrique et le test de de kruskal wallis si elle était non paramétrique. La survie a été comparée par une courbe actuarielle de Kaplan-Meier avec un test de Log Rank.

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

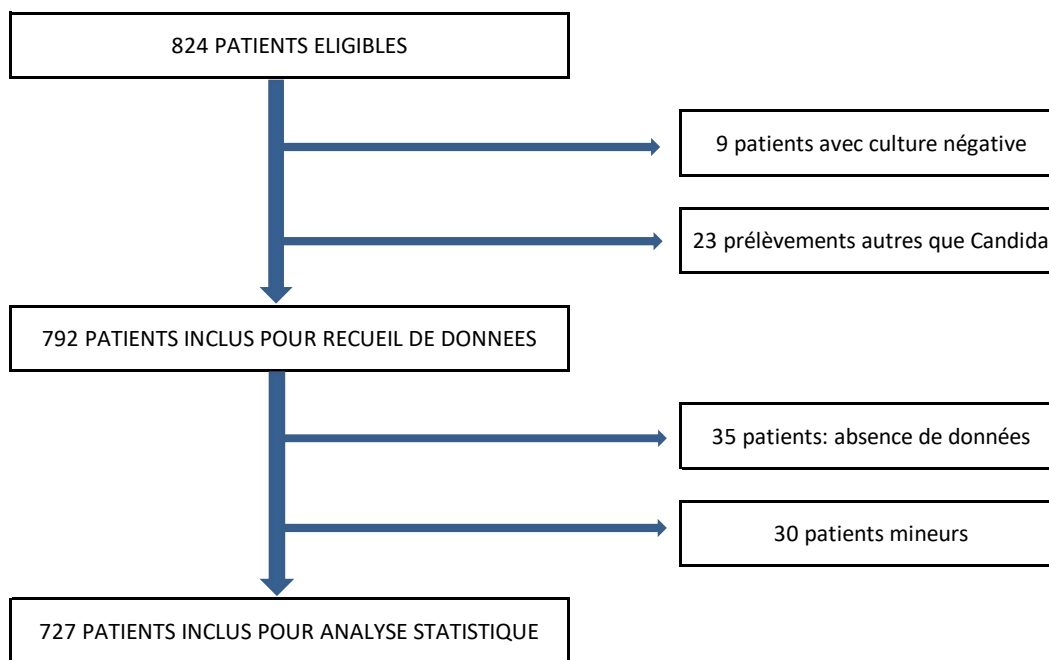
Les valeurs de $p < 0.05$ ont été considérées comme significatives.

III) Résultats

1) Inclusions

Entre le 1er janvier 2010 et le 31 décembre 2015, 824 patients ont eu un prélèvement d'un site profond, normalement stérile, mis en culture et revenant positif à levures. Parmi ces patients, 9 avaient une culture définitive négative et 23 étaient infectés par un germe autre que *Candida* (*Cryptococcus spp* et *Aspergillus spp*). Sur les 792 patients restants, 30 ont été exclus parce qu'ils étaient des patients de pédiatrie ou de néonatalogie et 35 autres ont été exclus car il était impossible de retrouver les données cliniques. Le diagramme de flux est présenté dans la figure 1.

Figure 1 : Diagramme de flux



2) Caractéristiques des patients

Au total, 727 patients ayant une candidose systémique ont été inclus dans cette étude.

Sur les 727 patients, 423 étaient des hommes (58,1 %). 208 avaient une candidémie isolée (28,6 %), 440 une péritonite à *Candida* (60,4 %) et 79 une autre localisation (11,0 %).

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population de l'étude avec test d'Anova.

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

	Candémie (n=208)	Péritonite (n=440)	Autres localisations (n=79)	P
Âge	60,7 ± 16,3	60 ± 17,5	58,4 ± 16,6	0,578
IMC (kg/m ²)	26,2 ± 7,4	26,8 ± 7,9	25,7 ± 6,7	0,474
Poids (kg)	74,1 ± 20,6	75,1 ± 23,5	73,4 ± 23,1	0,858
Taille (m)	1,68 ± 0,1	1,66 ± 0,14	1,71 ± 0,1	0,015
Durée de séjour (j)	36 ± 33,5	34,3 ± 36,3	43,7 ± 46,9	0,115
Charlson	3,68 ± 2,9	3,3 ± 2,9	3 ± 2,7	0,115
IGS II	44,25 ± 22,4	37,3 ± 20,8	35,4 ± 18,8	0,000
SOFA	6,8 ± 5,42	5,3 ± 4,7	5,6 ± 4,9	0,003
APACHE II	18,8±10,8	14,38±9,9	15,58 ± 9,6	0,000
<i>Motif d'hospitalisation</i>				
<i>Médecine</i>	124 (59,6%)	62 (14,1%)	20 (25,3%)	
<i>chirurgie programmée</i>	22 (29,8%)	326 (74,1%)	40 (50,6%)	
<i>Chirurgie urgente</i>	62 (10,6%)	52 (11,8%)	19 (24,1%)	

Il y avait significativement plus d'hommes dans la population globale avec 422 patients (58,1%) (p=0,02). La durée de séjour était comparable entre les groupes avec une durée moyenne de 35,81 jours (+/- 36,1). Pour les scores de gravité, l'IGS II avait une moyenne de 39,10 (+/-

21,39), le score SOFA à l'hospitalisation des patients avait une moyenne de 5,78 (+/- 4,9) et le score de Charlson avait une moyenne de 3,36 (+/- 2,88).

Parmi le groupe « Autres localisations », on retrouvait dans l'ordre de fréquence : liquides pleuraux (28), prélèvements ostéoarticulaires (14), prélèvements médiastinaux et valvulaires (13), prélèvements cutanés profonds (10), matériels prothétiques vasculaires (6), prélèvements oculaires (4), abcès rénal (1) et abcès cérébral (1).

521 patients (71,6 %) étaient chirurgicaux contre 206 (28,4 %) médicaux. 465 (63,9 %) patients ont été hospitalisés au moins une partie de leur séjour dans un service de réanimation. 325 (44,6 %) patients présentaient un état de choc nécessitant l'utilisation de catécholamines.

3) Résultats mycologiques

Au total 148 (20,4%) patients avaient une culture polymicrobienne. Il y avait significativement plus de péritonites dans ces cas avec 108 (73%) patients contre 26 (17,6%) pour le groupe candidémie et 14 (9,5%) dans celui des autres localisations (p=0,01).

Sur 875 souches isolées, il y avait 525 (60,0%) *C.albicans*, 123 (14,1%) *C.glabrata*, 69 (7,9%) *C.tropicalis*, 52 (5,9%) *C.parapsilosis*, 29 (3,3%) *C.krusei* et enfin 77 (8,8%) souches diverses. On y retrouve le *C.kefyr* à 3,2%, le *C.lusitaniae* à 1,6%, le *C.guillermondii* à 0,9%, le *Geotrichum spp* à 0,7%, le *Saccharomyces cerevisiae* à 0,7%, le *C.inconspicua* à 0,5%, le *C.famata* à 0,3%, le *C.norvegensis* à 0,2%, le *C.pulcherrima* à 0,2%, le *C.metapsilosis* à 0,1%, le *C.pararugosa* à 0,1% et enfin le *C.sphaerica* à 0,1%.

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

Tableau 2 : Répartition des germes selon la localisation de l'infection avec test khi².

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

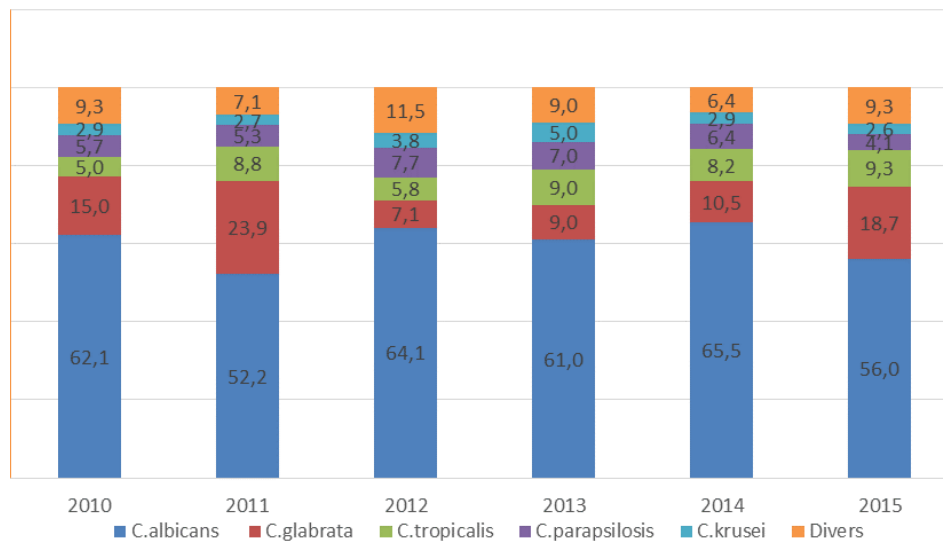
	Candémie (n=232)	Péritonite (n=548)	Autres localisations (n=95)	P
<i>C.albicans</i>	135 (58,2%)	331 (60,4%)	61 (64,2%)	0,000
<i>C.glabrata</i>	30 (12,9%)	87 (15,9%)	5 (5,3%)	
<i>C.tropicalis</i>	17 (7,3%)	42 (7,7%)	10 (10,5%)	
<i>C.parapsilosis</i>	28 (12,1%)	16 (2,9%)	8 (8,4%)	
<i>C.krusei</i>	7 (3,0%)	18 (3,3%)	3 (3,2%)	
<i>Divers</i>	15 (6,5%)	54 (9,9%)	8 (8,4%)	

On pouvait noter une majorité de *C.albicans* quelle que soit la localisation de façon très significative (p=0,000). Le *C.glabrata* était plus souvent retrouvé au niveau des péritonites à 71,3%. De même que le *C.tropicalis* et le *C.krusei* étaient respectivement associés à une péritonite dans 60,8 % et 64,3 % des cas. Enfin le *C.parapsilosis* était associé dans 53,8% des cas à une candidémie.

Il n'a pas été montré de différence significative dans la répartition des germes selon les différentes années (p=0,116). Cette répartition est représentée la figure 2.

Figure 2 : Répartition des candida par espèces et par année.

Les valeurs sont exprimées en pourcentage.



4) Traitement antifongique

En ce qui concerne le traitement antifongique, entre 2010 et 2015, 287 (39,5%) patients ont reçu comme traitement initial des échinocandines avec dans 88,5% des cas de la caspofungine. 222 (30,5%) patients avaient reçu des azolés qui étaient dans 94% du fluconazole. 6 (0,8%) patients ont été traités en première intention par de l'amphotéricine B. Et 212 patients (29,2 %) n'avaient pas reçu de traitement. Dans le cadre des candidémies et des péritonites, l'utilisation d'une échinocandine a été préférée dans respectivement 42,3% et 40,5% des cas (p=0,02). Le tableau 4 résume l'utilisation des différents traitements antifongiques initiaux.

Tableau 4: Répartition des traitements antifongiques reçus selon la localisation de l'infection par *Khi2*. Les valeurs sont exprimées en valeurs réelles ($n = (\%)$).

	Candémie (n=232)	Péritonite (n=548)	Autres localisations (n=95)	P
<i>Amphotericine B</i>	4 (1,9%)	1 (0,2%)	1 (1,3%)	
<i>Echinocandines</i>	88 (42,3%)	178 (40,5%)	21 (26,6%)	
<i>Caspofugine</i>	79	155	19	
<i>mycalfungine</i>	6	10	2	
<i>Anidulafungine</i>	3	13	0	0,02
Azols	68 (32,7%)	124 (28,2%)	30 (38,0%)	
<i>Fluconazole</i>	63	122	27	
<i>voriconazole</i>	5	2	3	
Aucun	48 (23,1%)	137 (31,1%)	27 (34,2%)	

Sur les 875 souches, 290 (33,1%) étaient associées à un traitement inadapté ($p=0,000$). Le *C.krusei* pour 18 souches (64,3%) et le *C.glabrata* avec 59 souches (48,4%) étaient les 2 espèces de *Candida* les plus souvent associées à un traitement inadapté.

5) Profils de résistances

Nous avons pu récupérer 656 profils de résistances. On note que sur l'ensemble des 47 (7,2%) germes résistant au fluconazole 25 (53,2%) étaient des *C.krusei* et 7 (14,9%) des *C.glabrata*. Sur les 7 (1,1%) germes résistants à la caspofungine on avait 2 *C.glabrata*, 1 *C.krusei*, 1 *C.Tropicalis* et 3 *Geotricum spp*. Sur les 61 souches intermédiaires aux échinocandines, 53 (86,9%) étaient des *C.glabrata*. Enfin sur les 18 souches résistantes à l'amphotéricine B, 6 (33,3%) appartenait au genre *C.glabrata* et 10 (55,6%) aux souches autres.

Les profils de résistance des souches sont récapitulés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Répartition des germes selon la localisation de l'infection avec test khi².

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

	Sensible	Intermédiaire	Résistant	P
<i>C.albicans</i>				
<i>Casposfungine</i>	391 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<i>Fluconazole</i>	378 (96,7%)	10 (2,6%)	3 (0,8%)	
<i>Amphotéricine B</i>	389 (61,3%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
<i>C.glabrata</i>				
<i>Casposfungine</i>	46(45,5%)	53 (52,5%)	2 (2%)	
<i>Fluconazole</i>	0 (0,0%)	94 (93,1%)	7 (6,9%)	
<i>Amphotéricine B</i>	95 (15,0%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
<i>C.tropicalis</i>				
<i>Casposfungine</i>	50 (98,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
<i>Fluconazole</i>	48 (94,1%)	2 (3,9%)	1 (2,0%)	0,000
<i>Amphotéricine B</i>	50 (98,0%)	0 (0,0%)	1 (2,0%)	
<i>C.parapsilosis</i>				
<i>Casposfungine</i>	38 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<i>Fluconazole</i>	34 (89,5%)	1 (2,6%)	3 (7,9%)	
<i>Amphotéricine B</i>	38 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<i>C.krusei</i>				
<i>Casposfungine</i>	17 (64,4%)	8 (30,8%)	1 (3,8%)	
<i>Fluconazole</i>	1 (3,8%)	0 (0,0%)	25 (96,2%)	
<i>Amphotéricine B</i>	25 (96,2%)	0 (0,0%)	1 (3,8%)	

6) Consommation d'antifongiques sur la structure et évolution des résistances

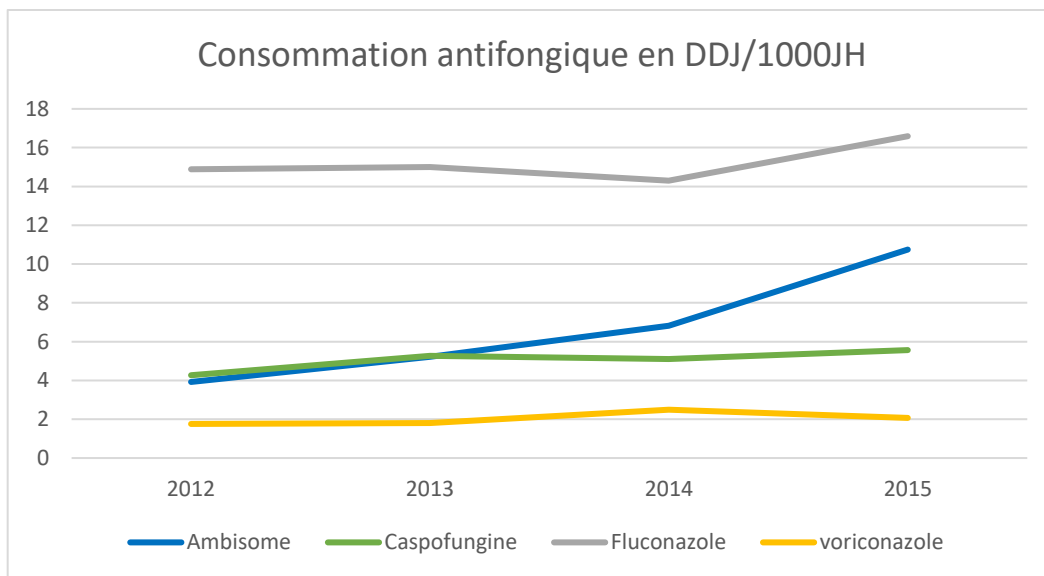
a) Consommation d'antifongiques sur le CHU d'Amiens 2012-2015

La consommation sur le CHU d'Amiens entre 2012 et 2015 pour l'ambisome, la casposfungine, le fluconazole et le voriconazole est reportée dans le tableau 5 et est représentée par la figure 3.

Tableau 5 : Evolution de la consommation d'antifongiques sur le CHU d'Amiens en 2012 et 2015 en Dose Définie Journalière pour 1000 Journées d'Hospitalisation (DDJ/1000JH)

	2012	2013	2014	2015
AMBISOME	3,923	5,221	6,817	10,747
CASPOFUNGINE	4,27	5,27	5,108	5,564
FLUCONAZOLE	14,89	15,004	14,299	16,591
VORICONAZOLE	1,758	1,808	2,492	2,492

Figure 3 : Evolution de la consommation d'antifongiques sur le CHU d'Amiens en 2012 et 2015 en (DDJ/1000JH)

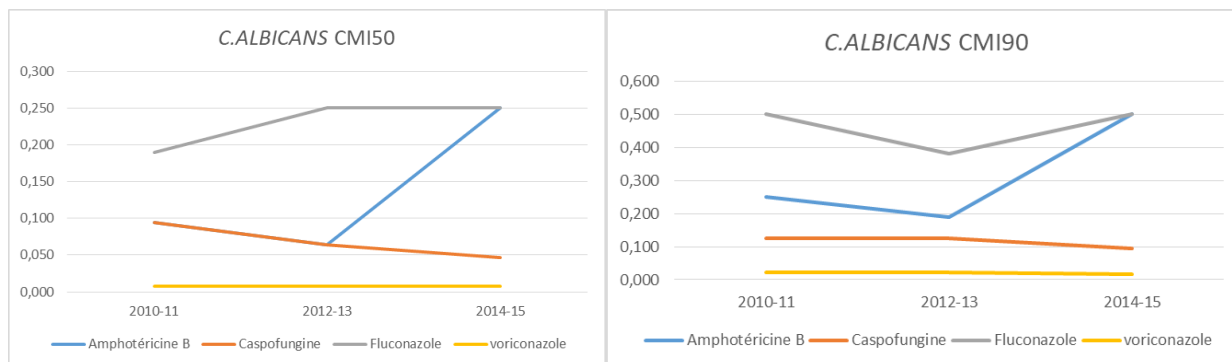


La consommation de caspofungine a été multipliée par 1,2 en 4 ans. De même, la consommation en amphotéricine B a été multipliée par 2,73, celle du voriconazole par 1,18 et enfin celle du fluconazole par 1,11.

b) Evolution des CMI50 et CMI90 du *C.albicans*

L'évolution des CMI50 et CMI90 du *C.albicans* regroupées en 2010-2011, 2012-2013 et 2014-2015 sont représentées par la figure 4

figure 4 : Evolution CMI50 et CMI90 *C.albicans* entre 2010 et 2015 (en µg/ml)

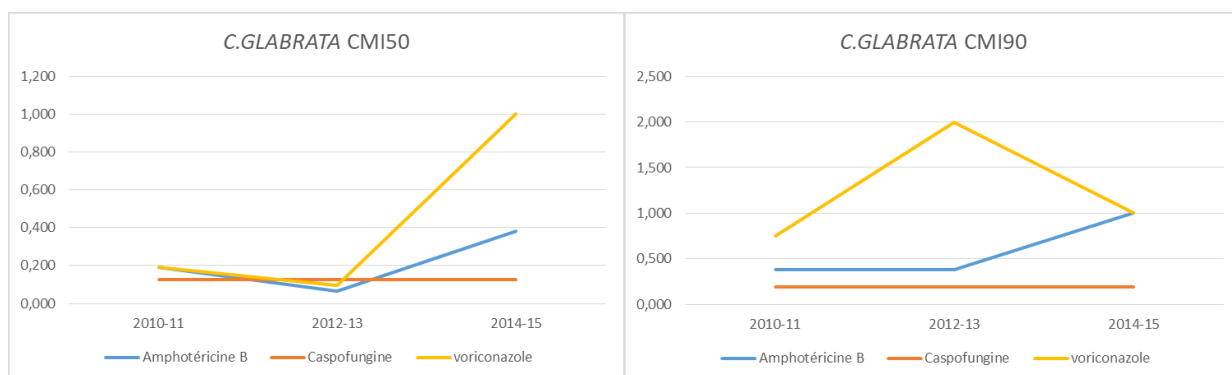


Entre 2010 et 2015 La CMI50 du fluconazole pour le *C.albicans* augmente de 0,190 µg/ml à 0,250 µg/ml, celle de l'amphotéricine B augmente de 0,094 µg/ml à 0,250 µg/ml. Tandis que la CMI50 de la caspofungine diminue de 0,094 µg/ml à 0,047 µg/ml. En ce qui concerne les CMI90 seule celle de l'amphotéricine B augmentait, passant de 0,250 µg/ml à 0,500 µg/ml.

c) Evolution des CMI50 et CMI90 du *C.glabrata*

L'évolution des CMI50 et CMI90 du *C.glabrata* regroupées en 2010-2011, 2012-2013 et 2014-2015 sont représentées par la figure 5

Figure 5 : Evolution CMI50 et CMI90 *C.glabrata* entre 2010 et 2015

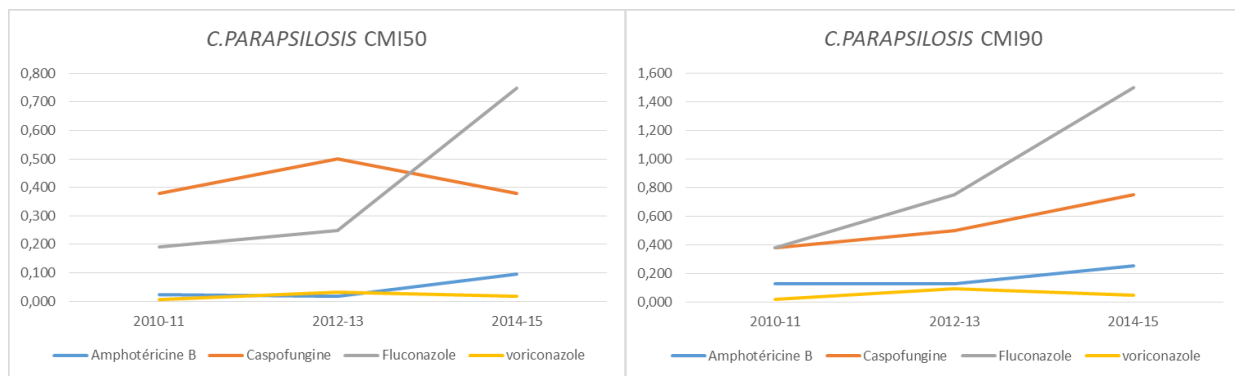


Entre 2010 et 2015 la CMI50 du voriconazole pour le *C.glabrata* augmentait de 0,190 µg/ml à 1,000 µg/ml et celle de l'amphotéricine B de 0,190 à 0,380 µg/ml. Les CMI90 passaient pour l'amphotéricine B de 0,380 à 1,000 µg/ml et pour le voriconazole de 0,750 à 1,000 µg/ml avec un pic à 2,000 µg/ml en 2012-2013.

d) Evolution des CMI50 et CMI90 du *C.parapsilosis*

L'évolution des CMI50 et CMI90 du *C.parapsilosis* regroupées en 2010-2011, 2012-2013 et 2014-2015 est représentée par la figure 6

Figure 6 : Evolution CMI50 et CMI90 *C.parapsilosis* entre 2010 et 2015

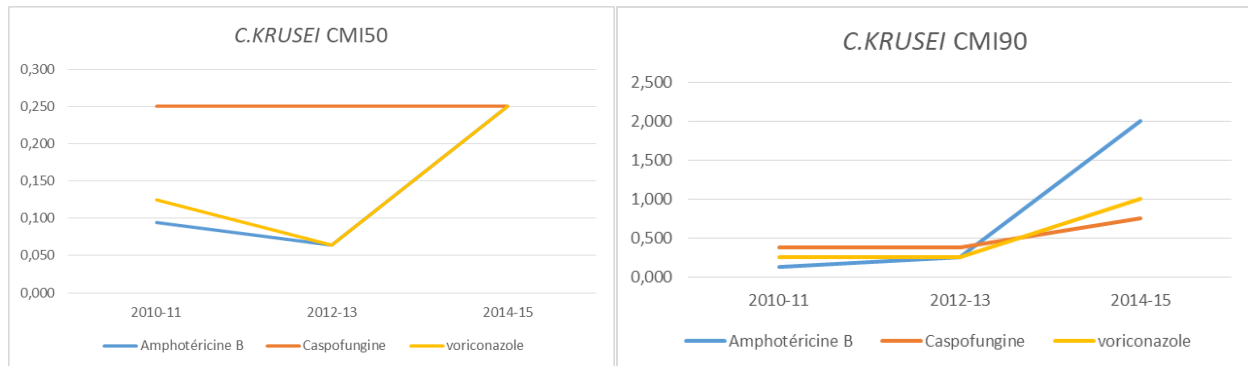


De 2010 à 2015, la CMI50 du fluconazole pour le *C.parapsilosis* augmentait de 0,190 µg/ml à 0,750 µg/ml et celle de l'amphotéricine B de 0,023 à 0,094 µg/ml. Les CMI90 passaient pour le fluconazole de 0,380 à 0,750 µg/ml, pour la caspofungine de 0,380 à 0,750 µg/ml et pour l'amphotéricine B de 0,125 à 0,250 µg/ml.

e) Evolution des CMI50 et CMI90 du *C.krusei*

L'évolution des CMI50 et CMI90 du *C.krusei* regroupées en 2010-2011, 2012-2013 et 2014-2015 est représentée par la figure 7.

Figure 7 : Evolution CMI50 et CMI90 *C.krusei* entre 2010 et 2015 (en $\mu\text{g/ml}$)

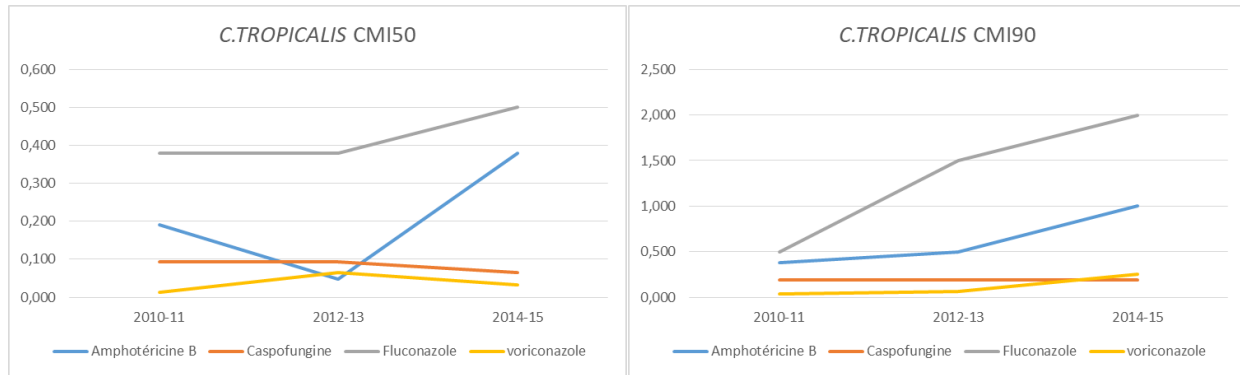


De 2010 à 2015, la CMI50 de l'amphotéricine B pour le *C.krusei* augmentait de 0,094 $\mu\text{g/ml}$ à 0,250 $\mu\text{g/ml}$, celle du voriconazole de 0,125 à 0,250 $\mu\text{g/ml}$. Les CMI90 augmentaient pour l'amphotéricine B de 0,125 à 2,000 $\mu\text{g/ml}$, pour le voriconazole de 0,380 à 1,000 $\mu\text{g/ml}$ et pour la caspofungine de 0,380 à 0,750 $\mu\text{g/ml}$.

f) Evolution des CMI50 et CMI90 du *C.tropicalis*

L'évolution des CMI50 et CMI90 du *C.tropicalis* regroupées en 2010-2011, 2012-2013 et 2014-2015 est représentée par la figure 8.

Figure 8 : Evolution CMI50 et CMI90 du *C.tropicalis* entre 2010 et 2015 (en µg/ml)



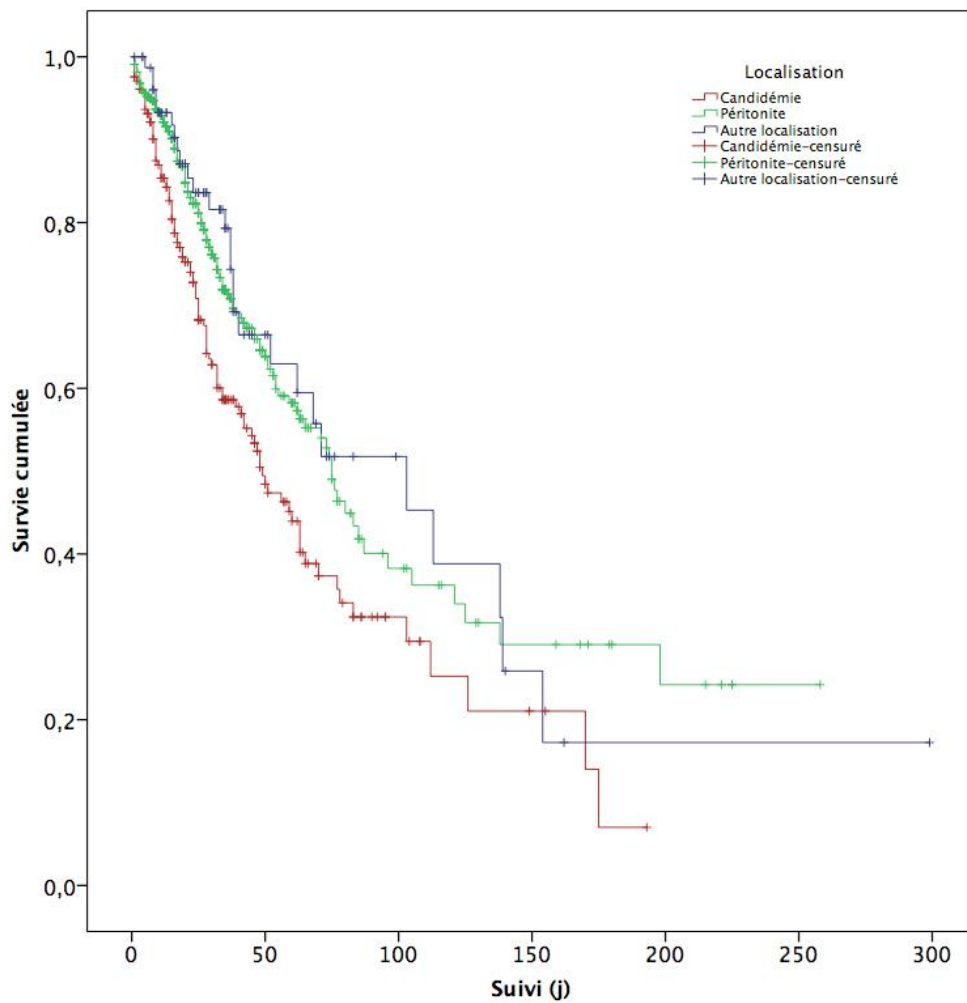
La CMI50 de l'amphotéricine B pour le *C.tropicalis* augmentait de 0,190 µg/ml à 0,380 µg/ml et celle du fluconazole de 0,380 à 0,500 µg/ml. Les CMI90 passaient pour l'amphotéricine B de 0,380 à 1,000 µg/ml et pour le fluconazole de 0,500 à 2,000 µg/ml.

7) Evolution

a) Mortalité brute

En tout, 255 (35,1%) patients sont morts au cours de l'étude. Les patients atteints d'une candidémie mourraient significativement plus avec 100 (48,1%) décès contre 128 (29,1%) dans les péritonites et 27 (34,2%) dans les autres localisations. La courbe de survie de Kaplan-Meier avec un Log Rank à 12,798 (p=0,002) est décrite dans la figure 9

Figure 9 : Courbe de survie de Kaplan-Meier comparant la survie cumulée des patients selon la localisation



On avait aussi une différence de mortalité significative chez les patients médicaux avec 44,2% de décès contre 31,3% en cas d'admission pour chirurgie en urgence et 32,3% si la chirurgie était programmée ($p=0,005$).

Il n'y avait pas de différence significative de mortalité selon les années ($p=0,742$). L'évolution des patients est récapitulée dans le tableau 12.

Tableau 12 : Evolution de la population de l'étude.

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

	Candémie (n=208)	Péritonite (n=440)	Autres localisations (n=79)	P
<i>Durée de séjour (j)</i>	35,9 ± 33,5	34,3 ± 36,3	43,7 ± 36,9	0,115
<i>Durée de traitement (j)</i>	14,4 ± 18,6	10,9 ± 12,2	19,2 ± 33,0	0,078
<i>Hospitalisation en Réanimation</i>	119 (57,2%)	288 (65,6%)	58 (73,4%)	0,021
<i>Mortalité</i>	100 (48,1%)	128 (29,1%)	27 (34,2%)	0,002

Après analyse multivariée par modèle de Cox, la localisation « Candidémie » a été retrouvée comme indépendamment associée à la mortalité. La gravité, évaluée pour un score APACHE II supérieure à 15, l'existence de comorbidités, définies par un score de Charlson supérieur à 3 et également le fait de ne pas avoir reçu de traitement antifongique étaient aussi associés à la mortalité. Les Hazards ratio ajustés et les intervalles de confiance sont résumés dans le tableau 13.

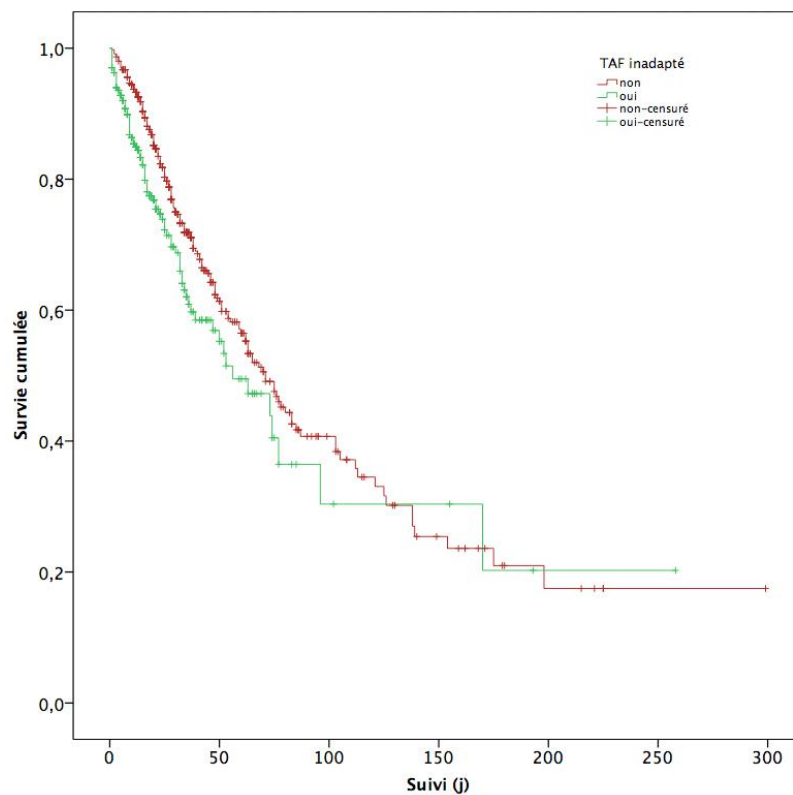
Tableau 13 : Facteurs indépendamment associés au pronostic des patients après analyse multivariée par modèle de Cox. **HR** : Hazards Ratio ajustés, **IC 95%** : intervalle de confiance à 95 %.

	HR	IC 95 %	p
Localisation			
<i>autres localisations</i>	1		
<i>candidémies</i>	1,569	[1,015 ; 2,426]	0,043
<i>péritonites</i>	1,053	[0,689 ; 1,612]	0,810
Traitement			
<i>Echinocandines</i>	1		
<i>Pas de traitement</i>	2,56	[1,746 ; 3,676]	0,000
<i>Azols</i>	1,155	[0,830 ; 1,607]	0,392
Gravité			
<i>APACHE II > 15</i>	2,656	[1,967 ; 3,156]	0,000
<i>Charlson > 3</i>	1,898	[1,473 ; 2,447]	0,000

b) Mortalité en fonction du traitement

Une analyse de survie a été réalisée en fonction du traitement reçu par le patient, s'il était adapté ou inadapté. Il en ressort une mortalité augmentée en cas de traitement inadapté avec un test de Log Rank à 5,425 ($p=0,020$). La courbe de survie de Kaplan-Meier est représentée sur la figure 10.

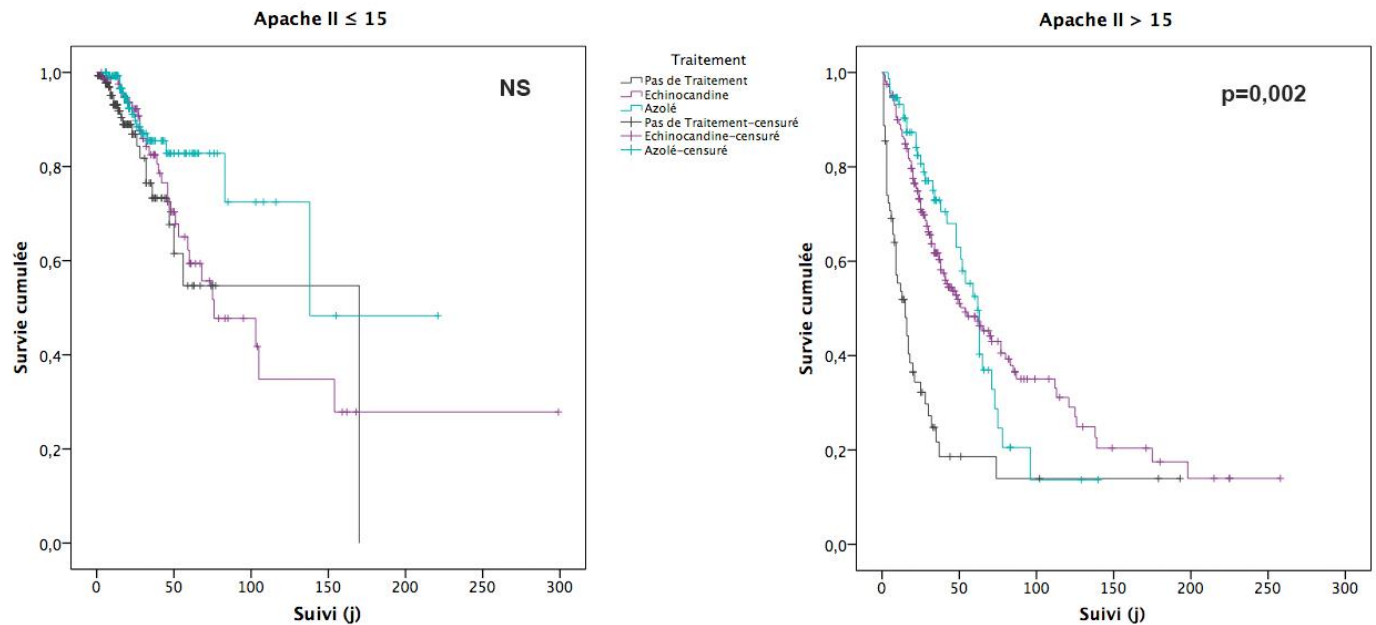
Figure 10 : Courbes de survie de Kaplan-Meier comparant la survie cumulée des patients selon un traitement inadapté ou non.



Une analyse statistique de survie a également été réalisée par type de traitement en excluant de l'analyse les 6 patients ayant reçu de l'amphotéricine B. Le score APACHE II a été utilisé pour stratifier les données en deux groupes selon la gravité des patients : un groupe avec un score APACHE II inférieur ou égal à 15 et un groupe avec un score APACHE II supérieur à 15. La survie

était meilleure pour les patients recevant un traitement par échinocandine si APACHE II était supérieur à 15 ($p=0,002$) mais la différence n'était plus significative en cas de score APACHE II inférieur à 15. Ces deux courbes de survies de Kaplan-Meier sont représentées sur la figure 11.

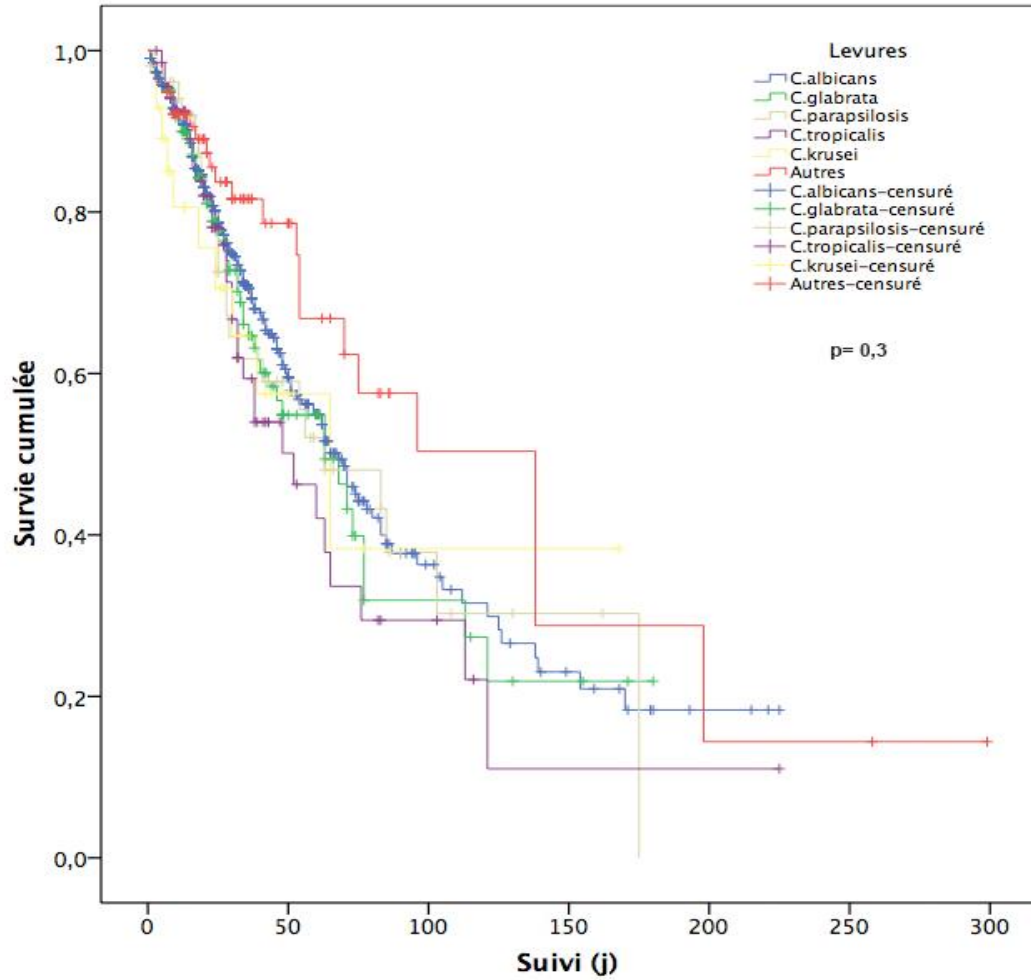
Figure 11 : Courbes de survie de Kaplan-Meier comparant la survie cumulée des patients selon le traitement en fonction d'un score APACHE II inférieur ou égal à 15 et un score supérieur à 15.



c) Mortalité en fonction du germe

L'analyse de la survie selon les germes ne montrait pas de différence de mortalité entre les patients avec un test de Log Rank à 6,069 ($p=0,3$). La courbe de survie de Kaplan-Meier est décrite dans la figure 11.

Figure 11 : Courbes de survie de Kaplan-Meier comparant la survie cumulée des patients selon les germes



Il n'y avait pas de différence de mortalité entre les patients monomicrobiens et polymicrobiens ($p=0,326$).

IV) Discussion

Cette étude, au CHU d'Amiens, a montré que malgré l'amélioration de notre prise en charge, la CI reste associée à une forte mortalité.

La première limite de notre étude vient de son caractère rétrospectif. Effectivement, 35 patients n'ont pas pu être inclus dans l'analyse statistique pour cause d'absence de données. Nous avons réduit au maximum ces limites en basant notre recueil de données sur l'ensemble des prélèvements mycologiques profonds du CHU entre janvier 2010 et décembre 2015. Cela nous permet de minimiser ce biais de sélection en omettant un minimum de CI et on obtient ainsi 727 patients sur ces six années.

Notre taux de décès global était de 35,1%, ce qui est plus élevé que la mortalité prédite par nos scores de gravité qui étaient de 16 pour le score APACHE II associés à une mortalité de 23.5% et 23% pour un IGSII moyen de 39. Dans l'étude de Pfaller et al en 2007, la mortalité des CI était de 33,9% [13] et de 31,4% dans la méta analyse de Andes et al [15]. Elle était plus élevée dans d'autres études avec 45,9% de décès dans AMARCAND 2 [7] ou 50% dans l'étude de Leon et al [17], mais qui étaient toutes centrées sur des populations en soins intensifs avec des patients probablement plus graves ou plus immunodéprimés. Pour notre part, nous avons inclus l'ensemble des patients quel que soit leur secteur d'hospitalisation ou leur score de gravité.

La durée d'hospitalisation ne variait pas de manière significative en fonction de la localisation avec en moyenne 35,8 jours. Nous ne pouvons pas déterminer à quel point la CI a augmenté cette durée mais on retrouve des prolongations de séjours d'une dizaine de jours dans la littérature [28]. De plus, EPIC Vincent JL et al associent la durée d'hospitalisation et le risque de développer une CI [2].

Le nombre de CI à *C.albicans* dans l'étude était, toute localisation confondue, de 60% et n'était pas significativement différente entre 2012 et 2015. Cette valeur variait entre 58,2% pour les CI péritonéales et 64,2% pour les autres localisations. Le *C.glabrata* avec 14,1% est le second germe le plus fréquent. Ces valeurs sont cohérentes avec les pourcentages retrouvés dans d'autres études européennes et françaises [47, 14, 63]. Elles diffèrent des études américaines de Kevin NG ou de Pfaller et al, où les pourcentages de CI à *C.albicans* sont respectivement de 47% [10] et 50%

[9] au profit des *C.glabrata* qu'on retrouve avec une fréquence respective de 29% et 19%. De même, dans l'étude prospective Espagnole de Puig-Asensio, le *C.albicans* avait une incidence plus faible avec 45,4%, suivie par *C.parapsilosis* avec 24,9% [11].

On ne notait pas de différence significative de mortalité en fonction de l'espèce impliquée dans la CI après test de Log Rank. Alors que Andes et al [15] et Horn et al [67] semblaient montrer, avec des cohortes plus conséquentes, un pronostic plus favorable avec le *C.parapsilosis* et plus défavorable avec le *C.krusei*. Cela pourrait s'expliquer par une résistance naturelle au fluconazole pour le *C.krusei* [46], molécule qui reste encore largement prescrite [8]. Et le *C.parapsilosis*, espèce commensale de la peau, est plus volontiers associé à des candidémies par colonisation de cathéter veineux central [20]. L'ablation de ce dernier semble être un traitement efficace [29]. Notre étude a probablement manqué de puissance pour faire ressortir cette différence.

Nous avons 232 (31,9%) cas de candidémies dans notre étude. Il est assez difficile de comparer cette valeur au reste de la littérature car la définition de candidémie peut varier selon les études. Ainsi, une péritonite associée à une hémoculture positive pourra être retenue comme étant une candidémie. Nous avons, de notre côté, fait le choix de ne sélectionner pour ce groupe que les candidémies isolées. On retrouve des valeurs pouvant fluctuer entre 39,5% dans l'étude de Leroy et al [14] à 77,9 % de candidémies chez Horn et al [68].

Notre de taux de mortalité était plus élevé en cas de candidémie avec 48,1%. Ce qui est comparable au 42,6% de l'étude EPIC II et au 50% dans l'observation française en soins intensifs de Lortholaris entre 2002 et 2010 [8].

Le *C.glabrata* était le second germe le plus présent au niveau des candidémies avec un taux de 12,9%, ce qui correspond à ce que l'on peut retrouver dans la littérature avec l'étude de Renaudat et al sur les candidémies en Île-de-France entre 2002 et 2010 [59].

Dans notre étude, on retrouvait 440 (60,5%) Candidoses péritonéales. Cela se rapproche des 71% cités par Montravers et al [41], sachant que son travail ne concernait que des patients chirurgicaux. Notre proportion élevée de péritonites est bien corrélée avec notre taux de patients chirurgicaux qui était de 71,6 %. Sachant que les patients chirurgicaux étaient associés dans 73,7% des cas à une candidose péritonéale. Dans cette catégorie, la mortalité était de 29,1%. On retrouve un taux semblable avec 27% dans le travail multicentrique européen de Bassetti et al [40]. C'est moins que chez Montravers et al, où on retrouvait une mortalité en soins intensifs de 38% [41] ou

chez Dupont et al avec 52% [42]. Mais là encore, seuls 65,6% de nos péritonites étaient hospitalisées en réanimation.

Nos péritonites présentaient une écologie légèrement différente de celle de la littérature européenne récente. Effectivement, on retrouvait 58% de *C.albicans*, 12,9% de *C.glabrata*, 12,1% de *C.parapsilosis*, 7,3% de *C.tropicalis* et 3,0% de *C.krusei*. Alors que Bassetti et al trouvaient 64% de *C.albicans*, 16% de *C.glabrata* et en 3^{ème} position 7% de *C.tropicalis* [40]. Tandis que Montravers et al trouvaient 63% de *C.albicans*, 22% de *C.glabrata* et en 3^{ème} position 9% de *C.krusei* tandis que le *C.parapsilosis* n'arrivait qu'en 5^{ème} position avec 3%. Cette différence peut s'expliquer en partie par le fait que l'on reprenait l'ensemble des prélèvements des patients ayant une candidose péritonéale même s'ils n'étaient pas en lien avec la péritonite. Par exemple, on retrouvait 44 (9,5%) patients avec une hémoculture associée aux prélèvements péritonéaux et dans lesquelles on retrouve 9 des 28 *C.parapsilosis* présents dans cette population. Les 2 études précédemment citées ne prenaient en compte que les prélèvements abdominaux.

En ce qui concerne le traitement antifongique, 39,5% patients avaient reçu comme traitement initial des échinocandines, 30,5% patients avaient reçu des azolés et 29,2% n'avaient pas reçu de traitement. En comparaison, Lortholary et al, dans leur recueil entre 2002 et 2010, montraient une consommation d'échinocandines inférieure qui variait entre 19,1% et 26,2% et une consommation de fluconazole entre 55,4% et 59,9%. Par contre, seuls 6,9% des CI n'avaient pas reçu de traitement [8]. Dans la méta analyse de Andes et al, la consommation d'échinocandines était montée jusqu'à 45% [15], mais cette étude ne prenait pas en compte les patients non traités. Une plus grande consommation d'échinocandines est cohérente avec les recommandations européennes dans les CI graves, le fluconazole étant encore indiqué en cas d'infection non sévère [24]. On pourrait expliquer le nombre important de patients non traités par l'aspect rétrospectif de l'étude et par le fait que certains prélèvements aient pu revenir après la sortie du patient ou de son décès. Il faut noter que, après analyse par modèle de Cox, l'absence de traitement augmentait de façon indépendante la mortalité avec un Hazard Ratio de 2,56 (p=0,000).

Nous nous sommes intéressés à l'impact du choix du traitement sur la survie. Pour les patients les plus graves avec un score APACHE II supérieur à 15, on notait de façon significative une meilleure survie pour les patients traités par échinocandines. Ce n'était plus le cas chez les patients avec un APACHE II inférieur à 15. Cela pourrait s'expliquer par l'effet fongicide des

échinocandines par rapport à celui fongistatique des azolés [48], la plus grande part de résistance aux azolés, que ce soit par la modification de la fréquence du type de *Candida* [8, 59] mais aussi par l'augmentation du nombre de résistances aux azolés [39]. Cette constatation va dans le sens de la méta analyse de Andes et al [15] mais n'a pas été confirmée dans des observatoires plus récents, notamment dans l'étude AMARCAND 2 et l'observatoire d'Île-de-France [69].

On remarque que le fait de ne pas avoir reçu de traitement adapté était significativement lié à un taux de survie plus faible. Concrètement, sur 875 souches, 290 (33,1%) étaient associées à un traitement inadapté. Les 206 patients n'ayant pas reçu de traitement étaient évidemment considérés comme ayant un traitement inadapté. Le *C.krusei* pour 18 souches et le *C.glabrata* pour 59 souches étaient les 2 espèces les plus souvent associées à un traitement inadapté. Le *C.krusei* parce qu'il présente une résistance naturelle au fluconazole et le *C.glabrata* par sa faculté à développer plus de résistances aux échinocandines et au fluconazole [39, 54, 46].

Nous n'avons pas pu récupérer la consommation d'antifongiques sur le CHU d'Amiens entre 2010 et 2011, seules les années entre 2012 et 2015 étaient mises à la disposition par la COMAI. Nous avons essayé de voir si la variation de notre consommation d'antifongiques avait un impact sur la sensibilité globale des souches responsables des CI chez nos patients en fonction des années. Nous avons rassemblé les souches par tranche de 2 ans pour augmenter la sensibilité de la CMI50 et de la CMI90 de chaque souche. On pouvait remarquer que la consommation en caspofungine n'a fait qu'augmenter en 4 ans en étant multipliée par 1,2. De même, la consommation en amphotéricine B a été multipliée par 2,73, celle du voriconazole par 1,18 et enfin celle du fluconazole seulement par 1,11. Cette évolution semble suivre celle de la France quand on se réfère au rapport du réseau Rea-Raisin [70, 71].

Les fréquences de nos résistances variaient peu par rapport à la littérature. L'observatoire d'Île-de-France de 2002 à 2010 trouvait une grande sensibilité à tous les antifongiques testés pour les isolats de *C.albicans*, une sensibilité diminuée au fluconazole et souvent aux autres azolés pour le *C.glabrata*, une résistance intrinsèque au fluconazole et sensibilité diminuée aux autres azolés pour le *C.krusei* et, enfin, une sensibilité diminuée à la caspofungine pour le *C.parapsilosis* [59]. En ce qui concerne le *C.parapsilosis*, la totalité de nos 38 souches étaient sensibles à la caspofungine, ce qui ne va pas dans le sens de l'étude précédemment citée, mais on remarque une

évolution de la CMI90 de cette molécule entre 2010 et 2015 passant 0,380 à 0,750 µg/ml, ce qui irait dans le sens de l'émergence de résistances aux échinocandines.

En ce qui concerne l'évolution des CMI 50 et CMI 90, notre étude était limitée par le nombre finalement assez faible de souches une fois réparties par espèces. Seul le *C.albicans* maintenait plus d'une centaine de souches par tranche de 2 années. Les CMI50 et 90 du *C.albicans* ne semblaient pas varier entre 2010 et 2015 sauf au niveau de l'amphotéricine B avec une CMI50 passant de 0,094 à 0,250 et d'une CMI90 qui augmentait de 0,250 à 0,500. Cela coïncidait avec l'amphotéricine B dont la consommation a très fortement augmenté entre 2012 et 2015. On note une tendance à l'augmentation globale des CMI 50 et 90 pour les *C.krusei* et *parapsilosis* et une augmentation des CMI 50 et 90 pour le voriconazole et l'amphotéricine B pour *C.glabrata*. De même elles semblaient augmenter de façon importante pour l'amphotéricine B et le fluconazole. Malgré nos limites évoquées précédemment, l'évolution de ces CMI semblent indiquer le risque de l'émergence de plus en plus régulière de résistances et ce surtout pour le *C.krusei*, le *C.glabrata* et le *C.parapsilosis*. On retrouve cette problématique dans la littérature surtout dans le cas d'une pré-exposition aux antifongiques qui ferait augmenter l'incidence de ces souches plus fréquemment résistantes dans le cadre d'une CI [59, 8, 39].

V) Conclusion

La candidose invasive reste une maladie grave avec un taux de mortalité supérieur à celui prédit par nos scores de gravité. La candidémie est la localisation au pronostic le plus défavorable. Le *C.albicans* est toujours de loin l'espèce majoritaire dans cette pathologie et semble rester stable au fil des années. La classe des échinocandines est la plus utilisée avant les azolés. Les échinocandines améliorent la survie des patients les plus graves. Cette tendance devrait se poursuivre devant l'augmentation des résistances aux azolés et les recommandations de bonnes pratiques. Le *C.glabrata* et le *C.krusei* sont les espèces qui développent le plus de résistances. Un traitement inadapté était indépendamment associé à un facteur de surmortalité. Un score de gravité APACHE II supérieur à 15 et un score de comorbidité de type Charlson supérieur à 3 étaient aussi indépendamment des facteurs de surmortalité.

Il serait probablement intéressant d'améliorer la gestion des antifongiques au CHU d'Amiens au vu de ces données, en optimisant la prescription d'échinocandines en première intention dans les candidoses graves et ce, le plus précocement possible avant même la récupération des résultats mycologiques et d'ensuite rétrograder nos traitements.

La présence des résistances émergentes pour toutes les espèces, et principalement pour le *C.glabrata*, le *C.parapsilosis* et le *C.krusei*, rend nécessaire la réalisation systématique d'un antifongigramme dans le cadre d'une candidose invasive.

Il serait aussi intéressant de refaire le point sur l'évolution des ECOFFs en se basant sur la totalité des prélèvements du CHU pour se faire une meilleure idée de l'impact de la consommation d'antifongiques sur l'évolution des CMI au CHU d'Amiens.

VI) Bibliographie

1. Vincent J-L, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin M-H, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. *Jama*. 1995;274(8):639–644.
2. 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;302(21):2323–2329.
3. Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis*. 1995;20(6):1526–1530.
4. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. Population-Based Analysis of Invasive Fungal Infections, France, 2001–2010. *Emerg Infect Dis*. juill 2014;20(7):1163-9.
5. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *Campion EW*, éditeur. *N Engl J Med*. 8 oct 2015;373(15):1445-56.
6. Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Bassetti M, Vincent J-L. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Crit Care (Internet)*. déc 2016 (cité 12 janv 2018);20(1). Disponible sur: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1313-6>
7. Bailly S, Leroy O, Montravers P, Constantin J-M, Dupont H, Guillemot D, et al. Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data. *Intensive Care Med*. nov 2015;41(11):1931-40.
8. The French Mycosis Study Group, Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). *Intensive Care Med*. sept 2014;40(9):1303-12.
9. Ng K, Schorr C, Reboli AC, Zanotti S, Tsigrelis C. Incidence and mortality of sepsis, severe sepsis, and septic shock in intensive care unit patients with candidemia. *Infect Dis*. 3 août 2015;47(8):584-7.
10. Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M. The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis*. mai 2012;73(1):45-8.
11. 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*. avr 2014;20(4):O245-54.

12. McNeil MM, Nash SL, Hajjeh RA, Phelan MA, Conn LA, Plikaytis BD, et al. Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980–1997. *Clin Infect Dis.* 2001;33(5):641–647.
13. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin Microbiol Rev.* 1 janv 2007;20(1):133-63.
14. Leroy O, Gangneux J-P, Montravers P, Mira J-P, Gouin F, Sollet J-P, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006): *Crit Care Med.* mai 2009;37(5):1612-8.
15. 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.* 15 avr 2012;54(8):1110-22.
16. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* déc 1994;220(6):751-8.
17. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system (« *Candida* score ») for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization. *Crit Care Med.* mars 2006;34(3):730-7.
18. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots J-M. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis?*: *Crit Care Med.* mars 2003;31(3):752-7.
19. Sudbery PE. The germ tubes of *Candida albicans* hyphae and pseudohyphae show different patterns of septin ring localization. *Mol Microbiol.* juill 2001;41(1):19-31.
20. Poissy J. Physiopathologie des candidoses invasives. *Réanimation.* mai 2015;24(3):318-27.
21. Finkel JS, Mitchell AP. Genetic control of *Candida albicans* biofilm development. *Nat Rev Microbiol.* févr 2011;9(2):109-18.
22. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med.* 29 août 2013;369(9):840-51.
23. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(11):685–702.
24. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 16 déc 2015;civ933.
25. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent J-L. *Candida* bloodstream infections in intensive care units: Analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study*: *Crit Care Med.* avr 2011;39(4):665-70.

26. Colombo AL, Guimarães T, Sukienik T, Pasqualotto AC, Andreotti R, Queiroz-Telles F, et al. Prognostic factors and historical trends in the epidemiology of candidemia in critically ill patients: an analysis of five multicenter studies sequentially conducted over a 9-year period. *Intensive Care Med.* oct 2014;40(10):1489-98.
27. Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, Azie N, Meier-Kriesche H-U, Quan S-P, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004–2008. *Diagn Microbiol Infect Dis.* déc 2012;74(4):323-31.
28. Almirante B, Rodriguez 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.* 1 avr 2005;43(4):1829-35.
29. Garnacho-Montero J, Diaz-Martin A, Garcia-Cabrera E, Ruiz Perez de Pipaon M, Hernandez-Caballero C, Lepe-Jimenez JA. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in Candida spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother.* 1 janv 2013;68(1):206-13.
30. 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.* 15 juin 2012;54(12):1739-46.
31. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The Epidemiology and Attributable Outcomes of Candidemia in Adults and Children Hospitalized in the United States: A Propensity Analysis. *Clin Infect Dis.* 1 nov 2005;41(9):1232-9.
32. Neoh CF, Slavin M, Chen SC-A, Stewart K, Kong DCM. Echinocandins in the treatment of candidaemia and invasive candidiasis: clinical and economic perspectives. *Int J Antimicrob Agents.* mars 2014;43(3):207-14.
33. 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.* déc 2013;39(12):2092-106.
34. Montravers P, Lepape A, Dubreuil L, Gauzit R, Pean Y, Benchimol D, et al. Clinical and microbiological profiles of community-acquired and nosocomial intra-abdominal infections: results of the French prospective, observational EBIIA study. *J Antimicrob Chemother.* avr 2009;63(4):785-94.
35. Lee S-C, Fung C-P, Chen H-Y, Li C-T, Jwo S-C, Hung Y-B, et al. Candida peritonitis due to peptic ulcer perforation: incidence rate, risk factors, prognosis and susceptibility to fluconazole and amphotericin B. *Diagn Microbiol Infect Dis.* sept 2002;44(1):23-7.
36. de Ruiter J, Weel J, Manusama E, Kingma WP, van der Voort PHJ. The epidemiology of intra-abdominal flora in critically ill patients with secondary and tertiary abdominal sepsis. *Infection.* déc 2009;37(6):522-7.

37. Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC. Tertiary Peritonitis: Clinical Features of a Complex Nosocomial Infection. *World J Surg.* 1 févr 1998;22(2):158-63.
38. Chromik AM, Meiser A, Hölling J, Sülberg D, Daigeler A, Meurer K, et al. Identification of Patients at Risk for Development of Tertiary Peritonitis on a Surgical Intensive Care Unit. *J Gastrointest Surg.* juill 2009;13(7):1358-67.
39. Montravers P, Mira J-P, Gangneux J-P, Leroy O, Lortholary O. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect.* juill 2011;17(7):1061-7.
40. 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.* sept 2015;41(9):1601-10.
41. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, Veber B, Auboyer C, Blin P, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis*: *Crit Care Med.* mars 2006;34(3):646-52.
42. Dupont H. Predictive Factors of Mortality Due to Polymicrobial Peritonitis With *Candida* Isolation in Peritoneal Fluid in Critically Ill Patients. *Arch Surg.* 1 déc 2002;137(12):1341.
43. Riché FC, Dray X, Laisné M-J, Matéo J, Raskine L, Sanson-Le Pors M-J, et al. Factors associated with septic shock and mortality in generalized peritonitis: comparison between community-acquired and postoperative peritonitis. *Crit Care.* 2009;13(3):R99.
44. Dupont H, Montravers P, Gangneux J-P, Azoulay E, Constantin J-M, Lortholary O, et al. Suspicion de péritonite à *Candida* dans l'étude AMARCAND II : peut-on prédire les patients qui vont avoir une culture positive ? *Anesth Réanimation.* sept 2015;1:A215-6.
45. Dupont H, Guilbart M, Ntoubas A, Perquin M, Petiot S, Regimbeau J-M, et al. Can yeast isolation be predicted in complicated secondary non-postoperative intra-abdominal infections? *Crit Care Lond Engl.* 27 févr 2015;19:60.
46. Dannaoui É. Résistance des *Candida* aux antifongiques : détection et mécanismes. *Rev Francoph Lab.* mars 2013;2013(450):71-7.
47. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, Lortholary O, Stahl J-P, Francois A, et al. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection*: *Crit Care Med.* mars 2012;40(3):813-22.
48. Massanet P, Jung B, Molinari N, Villiet M, Moulaire V, Roch-Torreilles I, et al. Traitements antifongiques en réanimation au cours des infections fongiques invasives documentées ou suspectées. *Ann Fr Anesth Réanimation.* avr 2014;33(4):232-9.
49. Sanglard D, Coste A, Ferrari S. Antifungal drug resistance mechanisms in fungal pathogens from the perspective of transcriptional gene regulation. *FEMS Yeast Res.* nov 2009;9(7):1029-50.

50. Morio F, Loge C, Besse B, Hennequin C, Le Pape P. Screening for amino acid substitutions in the *Candida albicans* Erg11 protein of azole-susceptible and azole-resistant clinical isolates: new substitutions and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis.* avr 2010;66(4):373-84.
51. Cannon RD, Lamping E, Holmes AR, Niimi K, Baret PV, Keniya MV, et al. Efflux-Mediated Antifungal Drug Resistance. *Clin Microbiol Rev.* 1 avr 2009;22(2):291-321.
52. Perlin DS. Resistance to echinocandin-class antifungal drugs. *Drug Resist Updat.* juin 2007;10(3):121-30.
53. Abbes S, Trabelsi H, Amouri I, Sallemi H, Nej S, Fatma C, et al. Methods for studying the in vitro susceptibility of *Candida* spp. to antifungals. *Ann Biol Clin (Paris).* 201211-12;(6):635–642.
54. Morio F, Le Pape P. Résistance de *Candida* spp. aux antifongiques. 2014.
55. Pfaller MA, Espinel-Ingroff A, Canton E, Castanheira M, Cuenca-Estrella M, Diekema DJ, et al. Wild-Type MIC Distributions and Epidemiological Cutoff Values for Amphotericin B, Flucytosine, and Itraconazole and *Candida* spp. as Determined by CLSI Broth Microdilution. *J Clin Microbiol.* juin 2012;50(6):2040-6.
56. Rex JH, Clinical and Laboratory Standards Institute, éditeurs. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: approved standard. 3rd ed. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards; 2008. 25 p. (Documents / Clinical and Laboratory Standards Institute).
57. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope W. EUCAST technical note on the EUCAST definitive document EDef 7.2: method for the determination of broth dilution minimum inhibitory concentrations of antifungal agents for yeasts EDef 7.2 (EUCAST-AFST)*. *Clin Microbiol Infect.* juill 2012;18(7):E246-7.
58. Alexander BD, Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antifungal susceptibility testing of yeasts. 2017.
59. Renaudat C, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Fontanet A, Bretagne S, Lortholary O, et al. Candidémies en Île-de-France : données de l'Observatoire des levures (2002-2010). :4.
60. Ostrosky-Zeichner L, Harrington R, Azie N, Yang H, Li N, Zhao J, et al. A Risk Score for Fluconazole Failure among Patients with Candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* mai 2017;61(5):e02091-16.
61. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA.* 22 déc 1993;270(24):2957-63.
62. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* oct 1985;13(10):818-29.

63. Vincent J-L, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study*. *Crit Care Med.* févr 2006;34(2):344-53.
64. Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* févr 2001;37(2):337-42.
65. Pfaller MA, Diekema DJ, Andes D, Arendrup MC, Brown SD, Lockhart SR, et al. Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: Integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. *Drug Resist Updat.* juin 2011;14(3):164-76.
66. Pfaller MA, Andes D, Arendrup MC, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Alexander BD, et al. Clinical breakpoints for voriconazole and *Candida* spp. revisited: review of microbiologic, molecular, pharmacodynamic, and clinical data as they pertain to the development of species-specific interpretive criteria. *Diagn Microbiol Infect Dis.* juill 2011;70(3):330-43.
67. 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.* 15 juin 2009;48(12):1695-703.
68. Horn DL, Fishman JA, Steinbach WJ, Anaissie EJ, Marr KA, Olyaei AJ, et al. Presentation of the PATH Alliance® registry for prospective data collection and analysis of the epidemiology, therapy, and outcomes of invasive fungal infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* déc 2007;59(4):407-14.
69. Charles P-E, Large A, Quenot J-P, Dalle F. Épidémiologie des candidoses invasives en France. *Réanimation.* mai 2016;25(S2):37-43.
70. Alfandari S, Bertrand X, Boussat S, Crémieux A, Dumartin C, Giard M, et al. Réseau ATB Raisin Résultats 2012. :109.
71. Alfandari S, Bertrand X, Boussat S, Crémieux A, Dugravot L, Dumartin C, et al. Réseau ATB Raisin Résultats 2013. :116.

Annexes

Annexe 1 Breakpoint des sensibilités par souche et par espèce

Antifongique	Espèce	Interprétation en fonction des CMI (µg/mL)			
		Sensible	Intermédiaire	Sensible dose dépendant	Résistant
Anidulafungine	<i>C. albicans</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
	<i>C. glabrata</i>	≤0.12	0.25	-	≥0.5
	<i>C. guilliermondii</i>	≤2	4	-	≥8
	<i>C. krusei</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	4	-	≥8
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
Caspofungine	<i>C. albicans</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
	<i>C. glabrata</i>	≤0.12	0.25	-	≥0.5
	<i>C. guilliermondii</i>	≤2	4	-	≥8
	<i>C. krusei</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	4	-	≥8
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
Micafungine	<i>C. albicans</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
	<i>C. glabrata</i>	≤0.06	0.12	-	≥0.25
	<i>C. guilliermondii</i>	≤2	4	-	≥8
	<i>C. krusei</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	4	-	≥8
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.25	0.5	-	≥1
Voriconazole	<i>C. albicans</i>	≤0.12	0.25-0.5	-	≥1
	<i>C. glabrata</i>	-	-	-	-
	<i>C. krusei</i>	≤0.5	1	-	≥2
	<i>C. parapsilosis</i>	≤0.12	0.25-0.5	-	≥1
	<i>C. tropicalis</i>	≤0.12	0.25-0.5	-	≥1
Fluconazole	<i>C. albicans</i>	≤2	-	4	≥8
	<i>C. glabrata</i>	-	-	≤32	≥64
	<i>C. krusei</i>	-	-	-	-
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	-	4	≥8
	<i>C. tropicalis</i>	≤2	-	4	≥8

Résumé

Epidémiologie des infections invasives à *Candida*, la consommation d'antifongiques et son impact sur la résistance au Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Introduction: la Candidose Invasive (CI) est une infection grave dont l'incidence augmente chez les patients immunodéprimés ou en réanimation malgré l'amélioration de leur prise en charge. L'objectif de cette étude était d'abord de comparer les patients présentant une CANDidémie (CAND), une Péritonite à Candida (PC) ou une CI d'Autre Localisation (AL). Puis d'analyser la consommation d'antifongiques et l'évolution des résistances.

Méthodologie: une étude épidémiologique monocentrique rétrospective a été réalisée pour tous les patients ayant eu un prélèvement profond positif à Candida au CHU d'Amiens de janvier 2010 à décembre 2015. Le recueil de données a porté sur la démographie, les scores de gravité, l'évolution clinique, la résistance des germes, les antifongiques et leur consommation annuelle entre 2012 et 2015. Ces données ont ensuite été comparées en fonction de la localisation de l'infection.

Résultats: 727 patients ont été inclus: 208 (28,6%) avaient une CAND, 440 (60,4%) une PC et 79 (11,0%) une AL. 60% des 875 souches étaient des *C.Albicans*, 14,1% des *C.glabrata*, 7,9% des *C.tropicalis*, 5,9% des *C.Parapsilosis*, 3,3% des *C.krusei* et 8,8% appartenaient à d'autres espèces. La répartition des germes ne variait pas selon les années ($p=0,742$). Les CAND étaient associées à 100 (48,1%) décès contre 128 (29,1%) dans les PC et 27 (34,2%) pour les AL ($p=0,002$). La survie était meilleure avec un traitement adapté ($p=0,020$). Il n'y avait pas de différence de mortalité en fonction des germes ($p = 0,3$).

Conclusion: La CI reste associée à un pronostic vital défavorable. La candidémie, l'absence de traitement, la gravité initiale et les comorbidités sont associées à une plus grande mortalité. La consommation croissante d'antifongiques semble associée à une augmentation des résistances.

Mots clés: Epidémiologie, candidémie, péritonite à levures, mortalité, complications, antifongique, résistance.

Abstract

Epidemiology of invasive *Candida* infections, the consumption of antifungals and its impact on resistance at the Amiens University Hospital Center

Introduction: Invasive Candidiasis (IC) is a serious infection with an increasing incidence in immunocompromised or intensive care despite improved management. The objective of this study was first to compare patients with CANDidemia (CAND), Candida Peritonitis (CP) or an IC of Other Localization (OL). Then analyze the consumption of antifungals and the evolution of resistance.

Methodology: A retrospective monocentric epidemiological study was carried out for all patients who had a deep positive Candida sampling at the CHU Amiens from January 2010 to December 2015. The data collection focused on demography, severity clinical scores, resistance of germs, antifungals and their annual consumption between 2012 and 2015. These data were then compared according to the location of the infection.

Results: 727 patients were included: 208 (28.6%) had CAND, 440 (60.4%) had a CP, and 79 (11.0%) had OL. 60% of the 875 strains were *C.Albicans*, 14.1% *C.Glabrata*, 7.9% *C.Tropicalis*, 5.9% *C.Parapsilosis*, 3.3% *C.Krusei* and 8.8% belonged to other species. Spread distribution did not vary by year ($p = 0.742$). CANDs were associated with 100 (48.1%) deaths compared to 128 (29.1%) in the CP and 27 (34.2%) for the OL ($p = 0.002$). Survival was better with appropriate treatment ($p = 0.020$). There was no difference in mortality depending on the germs ($p = 0.3$).

Conclusion: IC remains associated with an unfavorable vital prognosis. Candidemia, absence of treatment, initial severity and comorbidities are associated with increased mortality. The increasing consumption of antifungals seems associated with an increase in resistance.

Key words: Epidemiology, candidemia, yeast peritonitis, mortality, complications, antifungal, resistance.