



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Est-il possible de prédire la résistance aux
antifongiques lors d'un épisode de candidémie ?
Étude d'une cohorte prospective multicentrique**

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 2018 à 18 heures
au Pôle Recherche

Par Christopher NILÈS

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Daniel MATHIEU

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Boualem SENDID

Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Julien POISSY

Travail du Laboratoire LIRIC – Équipe 2 (UMR 995, INSERM)

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les
thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

Liste des abréviations

CLSI : Clinical and Laboratory Standards Institute

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

PCR : Polymerase Chain Reaction

CBP : Clinical breakpoint

eCOFF : Epidemiological cut-off value

CMI : Concentration minimale inhibitrice

SARM : *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline

OR : Odds ratio

IC95 : Intervalle de confiance à 95%

Table des matières

Résumé	13
Introduction	14
Méthodologie	21
I. Cohorte	21
II. Éthique	21
III. Inclusion des patients	21
IV. Données recueillies	22
V. Déroulement de l'étude.....	23
VI. Objectifs.....	23
VII. Statistiques	23
VIII. Financement	24
Résultats	25
I. Démographie	25
II. Description de la candidémie.....	26
III. Caractéristiques influençant la répartition des souches.....	28
IV. Profils de résistance	32
a. Profils de résistance d'après les règles du CLSI	33
b. Profils de résistance d'après les règles de l'EUCAST	34
c. Profils de CMI.....	35
d. Caractère adapté de l'antifongique	36
V. Influence de la colonisation.....	38
VI. Facteurs prédictifs de résistance	39
VII. Algorithme de prédiction du risque de résistance	42
Discussion	48
Conclusion	53
Références	54
Annexes	58

Résumé

Contexte : Les septicémies à *Candida* sont une problématique régulière en réanimation posant des problèmes sur le plan thérapeutique en partie liés aux délais de culture mais également à la recrudescence de résistance aux antifongiques. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'épidémiologie locale des candidémies et de rechercher les facteurs pouvant prédire la résistance aux antifongiques.

Méthodes : Les patients candidémiques sont issus de la cohorte multicentrique Allfun. Les données microbiologiques et la sévérité de l'infection ont été colligées. Le critère de jugement principal est la détermination des facteurs prédictifs de résistance aux antifongiques des souches de levure du genre *Candida* isolées des hémocultures, sur la base des définitions complémentaires du CLSI et de l'EUCAST. Des analyses multivariées ont été effectuées avec un seuil de significativité fixé à 0,05.

Résultats : 223 patients ont été inclus au sein du CHRU de Lille et du CHU Vaudois. La fréquence de résistance au fluconazole est faible (11,9%) chez les espèces non naturellement résistantes. L'utilisation de quinolones et la colonisation à *C. albicans* étaient des facteurs prédictifs d'une sensibilité conservée aux azolés (respectivement OR = 0,114 [0,014 – 0,902] ; p = 0,04 et OR = 0,288 [0,086 – 0,821] ; p = 0,039) alors que la colonisation à *C. glabrata* ou *C. krusei* étaient des facteurs prédictifs de la mise en évidence d'une espèce résistante au fluconazole sur l'hémoculture (respectivement, OR = 6,057 [2,316 – 60,821] ; p = 0,002 et OR = 16,488 [5,063 – 57,986] ; p = 0,0009). Seule la colonisation à *C. spp* ou *C. parapsilosis* était identifiée comme facteur de risque d'isoler une espèce résistante à la caspofungine sur l'hémoculture (respectivement, OR = 5,264 [2,101 – 7,021] ; p < 0,0001 et OR = 2,254 [1,231 – 3,278] ; p < 0,0001).

Conclusion : Il est possible de prédire le profil de sensibilité des souches responsables de candidémie en utilisant la colonisation, la pré-exposition, la présence d'un cathéter central et l'utilisation de quinolones les jours précédant la candidémie.

Introduction

Les infections fongiques sont une problématique courante dans les services hospitaliers et plus particulièrement en réanimation. Parmi les champignons capables d'induire une infection, la levure du genre *Candida* est celle que l'on rencontre le plus régulièrement en milieu hospitalier. Habituellement commensal des muqueuses digestive et vaginale, la levure du genre *Candida* est capable de moduler sa forme et l'expression des sucres et des protéines pariétales. Cela favorise une transition de l'état de colonisation à l'état d'invasion. Lorsque la levure occasionne une infection, celle-ci peut se présenter sous forme localisée cutanéomuqueuse, ou systémique. Le continuum colonisation-invasion se décrit donc schématiquement en quatre étapes ; 1) Colonisation 2) Invasion 3) Dissémination 4) Extravasation. En réanimation, l'incidence des candidémies est évaluée à 7/1000. Il est classiquement considéré que la sensibilité des hémocultures pour le diagnostic de candidose invasive est d'environ 50% [1], cette évaluation étant le fruit de séries autopsiques [2]. L'incidence des candidoses invasives est donc sous-évaluée par celle des candidémies.

Malgré tout, la fréquence de ces infections est en augmentation constante depuis deux décennies [3], du fait de l'utilisation de procédures de plus en plus invasives, des traitements immunosuppresseurs et des chimiothérapies anticancéreuses [4]. De nombreuses études ont permis d'identifier plusieurs facteurs de risque de développer une candidémie : la nutrition parentérale, la chirurgie abdominale, les brûlures importantes, l'immuno-dépression, les cathéters profonds et

la durée de séjour en soins intensifs de plus de 7 jours [5]. La morbidité et la mortalité liées à ces infections sont significativement plus élevées que celles liées à une bactériémie (30% de mortalité chez les patients bactériémiques contre 50% chez les patients candidémiques) [6]. Parmi les facteurs pronostiques majeurs sur lesquels il est possible d'intervenir, on retrouve le délai d'introduction du traitement antifongique adapté. En effet, si le traitement est débuté au-delà des premières 24 heures de la survenue de la candidémie, la mortalité est le double de celle relevée chez les patients ayant bénéficié précocement de l'antifongique [7], les chiffres étant pires en situation de choc septique.

La stratégie recommandée depuis plusieurs années [8] est donc d'éradiquer le foyer et de traiter le plus précocement possible les candidémies, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce. Le diagnostic formel d'infection tissulaire invasive à *Candida* est posé devant l'association de signes cliniques non spécifiques d'infection et de signes histologiques recueillis à partir de prélèvements de sites normalement stériles. La certitude diagnostique de la candidémie est établie à partir de la présence de la levure du genre *Candida* dans l'hémoculture. Du fait du manque de sensibilité des hémocultures mentionné plus haut, on peut estimer qu'un tiers à la moitié des candidoses invasives ne seront jamais diagnostiquées si on ne se fie qu'à cet examen. Par ailleurs, le délai médian de rendu de positivité d'une hémoculture excède 48 heures, auxquelles se rajoutent les 2 à 5 jours nécessaires à l'identification d'espèce et à la réalisation de l'anti-fongigramme [9]. Le fait d'attendre le résultat de l'hémoculture pour initier un traitement antifongique aboutit donc à un retard à l'introduction d'un traitement anti-fongique adapté. L'amélioration des techniques microbiologiques, notamment dans le domaine de la spectrométrie de masse [10,11], a permis de réduire en partie le délai d'identification d'espèce et a aussi amélioré la

fiabilité des résultats, mais le rendement global des hémocultures n'a pas été amélioré. Il est donc apparu nécessaire d'avoir recours à des approches diagnostiques alternatives. On peut citer la détection dans le sang circulant d'ADN de *Candida* par PCR, d'antigènes pariétaux (mannane et β -D-1,3-glucanes) ou d'association antigène-anticorps [12]. Ces biomarqueurs permettent d'envisager des approches thérapeutiques préemptives, en alternative aux approches probabilistes basées sur des scores cliniques, ou sur des approches empiriques peu performantes [13].

Depuis plus de dix ans, la répartition des espèces de levure du genre *Candida* s'est modifiée avec une nette diminution de *Candida albicans* au profit d'espèces non *albicans* [14]. Parmi elles, nous pouvons citer *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. krusei* qui représentent plus de 40% des espèces retrouvées dans les candidémies en unité de médecine intensive-réanimation [15]. Avec l'évolution de la répartition des espèces, la fréquence des résistances s'est majorée. En effet, *C. krusei* est naturellement résistante aux azolés et *C. glabrata* a une sensibilité diminuée aux azolés. Parallèlement, l'utilisation d'échinocandines induit une sélection de *C. glabrata* et *C. parapsilosis* [16]. Il est maintenant admis que le pourcentage croissant de résistance aux antifongiques est essentiellement le fait de *C. glabrata*, qui peut parfois présenter une résistance aux azolés et aux échinocandines [17]. La fréquence de résistance aux azolés est stable depuis plusieurs années, en revanche celle de la résistance aux échinocandines n'a de cesse de croître [18-20]. Dans les données issues d'une large étude de cohorte américaine, seulement 1% des souches de *C. albicans* présentaient une résistance, contre 12% pour les souches non *albicans* (20% pour *C. glabrata*) [21]. Certains auteurs ont essayé de mettre en évidence des paramètres pertinents pour différencier *C. albicans* des autres espèces afin d'adapter le traitement, sans succès [22]. Malheureusement, en dehors de l'identification de

l'espèce qui prend en moyenne 3 jours et qui peut faire défaut, aucun élément clinique ni biologique n'a pour l'instant été identifié comme pouvant prédire la sensibilité aux anti-fongiques. C'est la raison pour laquelle les stratégies actuelles de traitement de la candidose invasive préconisent un usage « empirique » d'échinocandines chez les patients en choc septique. C'est aussi la classe médicamenteuse pour laquelle il existe le moins d'effets secondaires majeurs. Les azolés sont un traitement de seconde ligne, si l'état du patient est stable et s'il n'a pas été exposé au préalable aux azolés ou s'il n'est pas colonisé par des espèces susceptibles d'être résistantes, ainsi qu'en désescalade [23,24] et dans certaines indications pour des raisons de biodisponibilité et de diffusion tissulaire. L'amphotéricine B s'utilise en remplacement des échinocandines s'il existe une intolérance [25,26].

La problématique des résistances est au cœur de l'échec thérapeutique. Il faut néanmoins différencier deux types de résistance. La résistance d'une part, retrouvée en l'absence d'exposition préalable à un antifongique. Elle concerne l'ensemble des souches de la même espèce, définissant un trait génétique constitutif. La résistance acquise, d'autre part, est secondaire à une exposition aux antifongiques exerçant une pression pouvant aboutir à la sélection de souches mutées résistantes. Cette dernière résistance ne concerne que certaines souches d'une espèce donnée. La résistance naturelle concerne essentiellement les azolés. Les quatre grands mécanismes de résistance aux antifongiques sont : 1) Altération du transport, 2) Modification moléculaire de la cible, 3) Utilisation de voies métaboliques compensatrices et 4) Constitution d'un biofilm. Il existe plusieurs méthodes d'étude de la sensibilité des souches aux antifongiques et les techniques de référence sont établies selon les règles respectivement américaines pour le CLSI et européennes pour l'EUCAST. La taille de l'inoculum et la richesse du

milieu sont différents d'une technique de référence à l'autre. La technique la plus couramment utilisée dans les centres hospitaliers français et notamment au CHRU de Lille est le Etest®. Ce test consiste à lire directement sur une bandelette mise au contact d'une culture fongique sur milieu gélosé la CMI de l'antifongique testé. Les résultats de cette technique sont corrélés aux méthodes de référence du CLSI [27].

Pour une espèce donnée et vis-à-vis d'un antifongique spécifique, il existe deux seuils :

- Le seuil clinique (CBP, pour « *clinical breakpoint* ») qui prend en compte les caractéristiques pharmacologiques de l'antifongique et les études mettant en évidence un lien entre CMI et succès thérapeutique. Il permet de définir trois catégories pour une souche donnée : sensible (S), intermédiaire (I) et résistante (R), en lien avec la probabilité de succès thérapeutiques en cas d'utilisation de l'antifongique aux bonnes posologies (respectivement probabilité élevée, incertaine, très faible).
- Le seuil épidémiologique (eCOFF pour « *epidemiological cut-off value* »). Celui-ci est défini pour une espèce donnée par l'étude de la distribution des CMIs au sein des isolats sauvages (aucune résistance secondaire ou mutation) comparée aux CMIs obtenues sur des isolats ayant acquis une mutation ou un autre mécanisme conférant une résistance à un antifongique. La limite supérieure des CMIs de la population sauvage définit l'eCOFF.

Bien que différents, ces deux seuils sont complémentaires. Le CBP permet d'évaluer la probabilité de réponse clinique alors que l'eCOFF permet de classer la souche isolée selon son caractère sauvage ou non sauvage.

En France, le centre national de référence des Mycoses invasives et antifongiques a établi (selon les recommandations EUCAST), après une période de surveillance de 7 années (2008 à 2015) que la prévalence de résistance aux antifongiques azolés est très faible chez *C. albicans* (inférieure à 0.01%) [28]. Il en est de même pour la résistance aux échinocandines. Concernant *C. parapsilosis*, on retrouve une sensibilité diminuée aux azolés dans 19.7% des cas contre 23.9% des cas pour *C. tropicalis*. En dehors du contexte d'une pression antifongique antérieure, il n'existe pas de souche sauvage de *C. albicans* avec une sensibilité diminuée aux échinocandines. En revanche, pour *C. parapsilosis*, la prévalence de résistance aux échinocandines est inquiétante, atteignant 51.7%. C'est dire l'impact que peut avoir l'espèce de *Candida* incriminée dans la survenue d'une candidose invasive sur le choix de la molécule antifongique. Plus important encore, le traitement doit être adapté aux données locales de répartition des espèces et de résistance.

Actuellement, la prise en charge au CHRU de Lille (et au CHU vaudois) tient compte des recommandations actualisées sur la prise en charge du sepsis et des facteurs de risque de développer une infection fongique invasive. En revanche, il n'existe pas de données épidémiologiques locales permettant de définir précisément les espèces susceptibles d'être rencontrées lors de candidémie. En particulier, l'utilisation croissante d'azolés entre 2005 et 2015 a conduit à une surveillance continue de la distribution des espèces de levure du genre *Candida* et de l'émergence des résistances [5]. Une mise à jour régulière des recommandations est d'autant plus justifiée que le coût des nouveaux antifongiques est dispendieux. Sans ces données épidémiologiques, le traitement antifongique n'est que partiellement adapté.

L'objectif de ce travail est de déterminer à partir d'une cohorte de patients les facteurs pouvant prédire la résistance des espèces aux différentes classes

d'antifongiques. Nous étudierons d'abord les données épidémiologiques locales concernant la répartition des souches de levure du genre *Candida*, leur profil de résistance et nous évaluerons le caractère adapté du traitement anti-fongique initié. Pour cela, nous confronterons les deux interprétations existantes des CMI en fonction des recommandations issues du CLSI et de celles issues de l'EUCAST (**Annexe I**).

Méthodologie

I. Cohorte

La cohorte de patients utilisée ici est extraite de la cohorte Allfun. Cette dernière est une cohorte prospective cas/témoins appariés multicentrique (Lille, réseau suisse Funginos), dont l'objectif principal est la caractérisation des polymorphismes génétiques prédisposant aux candidémies.

L'étude réalisée ici concerne l'ensemble des patients candidémiques (les « cas » de la cohorte) inclus sur Lille et Lausanne. La description de l'épidémiologie des souches isolées lors des épisodes candidémiques et de leur profil de résistance était un objectif secondaire prévu d'emblée.

II. Éthique

Un consentement éclairé écrit a été obtenu auprès de chaque patient, ou de son représentant légal en cas d'impossibilité d'exprimer son accord. Le projet Allfun a reçu un avis favorable par le Comité d'éthique local (Comité de Protection des Personnes, Nord-Ouest IV) le 8 janvier 2013 et a été déclaré sur clinicaltrials.gov (NCT 02841501).

III. Inclusion des patients

Afin d'analyser le critère de jugement principal, le nombre de sujets à inclure pour le projet Allfun est de 250 cas et 750 témoins. Le recrutement de patients a débuté

en mai 2013. Au 1^{er} octobre 2017, le nombre de patients « cas » inclus à Lille est de 154. À Lausanne, le nombre de patients cas « inclus » est de 69.

Les critères d'inclusion étaient :

- Homme ou femme âgés de plus de 18 ans au moment de la sélection,
- Consentement éclairé donné par écrit par le patient ou son représentant légal pour les malades incapables de donner leur consentement,
- Les cas étaient définis par le fait d'avoir au moins une hémoculture positive à levure du genre *Candida*.

Les critères d'exclusion étaient :

- Patient non assuré social,
- Absence de consentement pour participer à l'étude,
- Refus d'analyse des caractéristiques génétiques,
- Patient mineur.

IV. Données recueillies

En plus des hémocultures, lorsque cela était réalisable les patients bénéficiaient d'une évaluation de leur colonisation par écouvillonnage des sites bucco-pharyngés, nasal, anal, urinaire, gastrique, trachéo-bronchique, au pli de l'aîne et sous l'aisselle. Les sites étaient choisis en fonction de la possibilité de les prélever (site trachéal et intubation, site gastrique et sonde nasogastrique), à raison d'au moins 5 sites.

Les prélèvements adressés pour étude mycologique sont analysés dans le laboratoire de mycologie. Les hémocultures et les écouvillons sont ensemencés sur milieu de Sabouraud. Un antifongogramme est réalisé sur les souches

retrouvées sur les hémocultures par Etest®. L'interprétation des concentrations minimales inhibitrices est rendue par le laboratoire de mycologie selon les normes du CLSI.

V. Déroulement de l'étude

Les patients étaient inclus dans Allfun après une alerte du laboratoire auprès du clinicien en charge du patient en cas d'hémoculture positive à *Candida*. Les données étaient colligées dans un CRF électronique, fourni par le réseau Funginos.

VI. Objectifs

L'objectif principal est la détermination des facteurs prédictifs de résistance aux antifongiques des souches de levure du genre *Candida* isolées à partir des hémocultures.

Les objectifs secondaires sont la description de l'épidémiologie locale, l'observation des taux de résistances, l'évaluation des résistances en fonction de la pré-exposition ou non à un antifongique avant la candidémie, l'influence de la colonisation sur la répartition des souches de levure mais aussi sur la résistance.

VII. Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism V6 (San Diego, CA, USA) ainsi que Addinsoft XLSTAT 2016 : Data Analysis and Statistical Solution for Microsoft Excel (Paris, France). Les variables quantitatives sont présentées sous forme de médianes associées leur intervalle interquartile 25-75 (IQ₂₅₋₇₅) et sont analysées avec les tests de Mann-Whitney. La corrélation entre variables

qualitatives est évaluée par le test de Spearman. Les analyses par régression logistique multivariée sont précédées d'une analyse univariée et les variables retenues pour l'analyse multivariée étaient celles pour lesquelles $p < 0,2$. Les tests étaient bilatéraux. Un $p < 0,05$ est considéré comme statistiquement significatif.

VIII. Financement

Le projet Allfun a été subventionné par le « European Community's Seventh Framework Program (FP7-2007-2013) sous la désignation HEALTH-F2-2010-260338-Allfun.

Résultats

I. Démographie

Les caractéristiques démographiques sont présentées dans le **Tableau I**.

Le sex ratio est de 1 femme pour 2 hommes. La répartition entre secteur médical et chirurgical mais aussi entre secteur conventionnel et de soins critiques était homogène. La mortalité était faible bien que les candidémies fussent souvent associées à une infection sévère (26.5%).

Tableau I : Caractéristiques démographiques

	Patients candidémiques (n = 223)	
Âge (en années)	60,8 [51,6 – 70]	
Sexe	Masculin	148 (66,1)
	Féminin	75 (33,9)
Mode d'hospitalisation	Médical	106 (47,6)
	Chirurgical	117 (52,4)
Secteur	Conventionnel	100 (44,9)
	Soins critiques	123 (55,1)
Gravité (attribuable à la candidémie)	Sepsis	122 (54,5)
	Choc septique	59 (26,5)
Décès	26 (11,6)	

Les données liées au contexte clinique sont présentées dans le **Tableau II**. Plus de 30% des patients présentaient une dysfonction immunitaire, la plus fréquente était la présence d'un cancer. Les patients, dans leur majorité, étaient porteurs d'une voie veineuse centrale sans préjuger de leur secteur d'hospitalisation. La colonisation était fréquente. La pré-exposition anti-fongique est définie comme l'introduction d'un traitement anti-fongique dans les 30 jours ayant précédés la candidémie durant la même hospitalisation sans préjuger du caractère systématique

ou argumenté de son introduction. Cette pré-exposition concernait moins de 10% des patients.

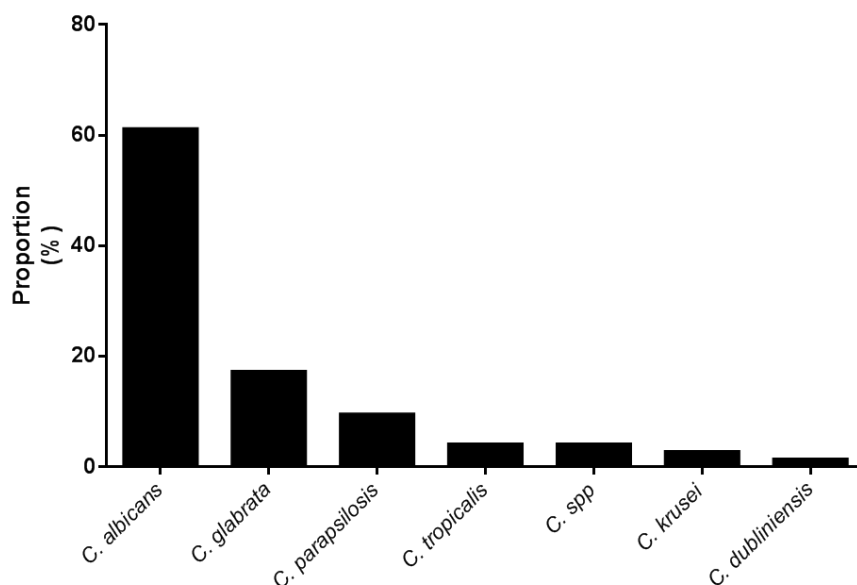
Tableau II : Caractéristiques cliniques

	Patients candidémiques (n = 223)
Chirurgie précédant la candidémie (%)	131 (58,7)
Immunodéficience (transplantation comprise) (%)	18 (8,1)
Cancer (%)	66 (29,6)
Neutropénie (%)	10 (4,5)
Présence d'un cathéter veineux central (%)	199 (89,2)
Colonisation (%)	50 (22,4)
Pré-exposition antifongique (%)	22 (9,9)

II. Description de la candidémie

La répartition des souches issues des hémocultures est présentée dans la **Figure 1**. *C. albicans* (137 souches, 61%) était l'espèce la plus fréquemment retrouvée dans les hémocultures, suivie de *C. glabrata* (38 souches, 17%) et de *C. parapsilosis* (21 souches, 10%). Les souches moins fréquentes étaient : *C. tropicalis* (9 souches, 4%), *C. spp* (9 souches, 4%), *C. krusei* (6 souches, 3%) et *C. dubliniensis* (3 souches, 1%). *C. spp* correspondait à l'ensemble des espèces autres que les 6 définies ici.

Le délai médian entre candidémie et introduction du traitement anti-fongique était de 2 [0 - 2] jours.



C.spp correspond à l'ensemble des autres espèces que celles référencées dans le graphique

Figure 1 : Répartition des souches de levure du genre *Candida* retrouvées dans les hémocultures

La durée médiane de rendu de positivité de l'hémoculture était de 2 [1 - 3] jours. Dans de rares cas (7%), le délai de rendu de positivité dépassait 4 jours mais n'excédait pas 7 jours (Annexe II A).

Le délai médian de rendu de l'identification après prélèvement de l'hémoculture était de 4 [3 - 5] jours et le délai médian de l'obtention de l'antifongogramme après prélèvement de l'hémoculture était de 5 [4 - 6] jours (Annexe II B et C). Dans 2 cas sur 223, le rendu de l'antifongogramme excédait une durée de 10 jours, du fait de difficultés d'identification.

Les délais d'identification étaient différents d'une espèce à l'autre (Figure 2). *Candida krusei* était l'espèce pour laquelle l'identification était la plus courte alors que les espèces *C. spp* étaient les plus lentement identifiées. Dans 50% des cas, l'identification de *C. albicans* nécessitait plus de 3 jours.

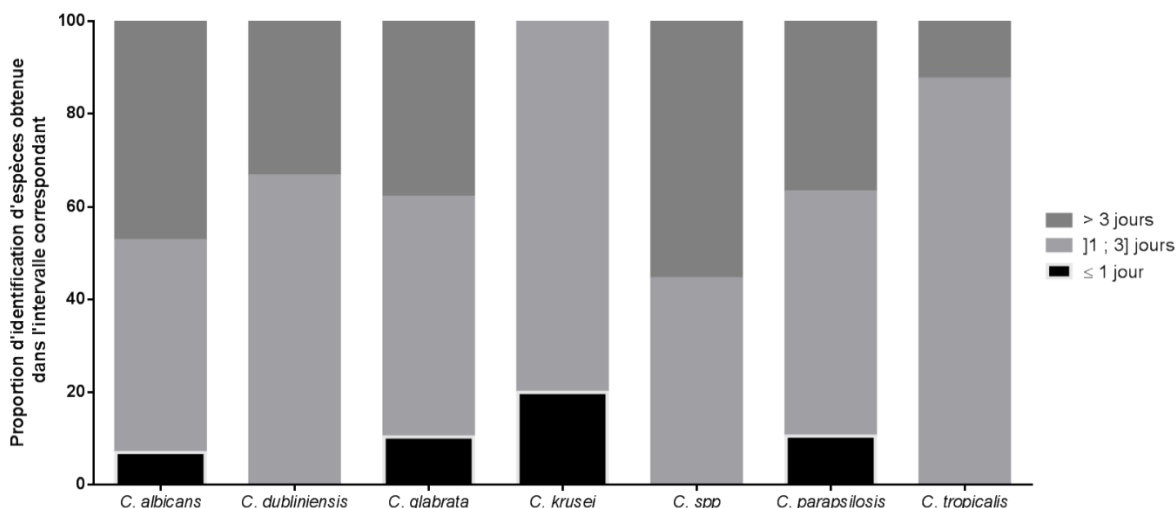


Figure 2 : Proportion de chacune des espèces identifiées dans les hémocultures, en fonction du délai de rendu des résultats.

III. Caractéristiques influençant la répartition des souches

La répartition des souches dépend de l'épidémiologie locale, de la colonisation et de la pression de sélection.

a. Secteur d'hospitalisation

La répartition des espèces selon le secteur d'hospitalisation est présentée dans la **Figure 3**. La répartition globale des espèces entre *C. albicans* et non *albicans* n'était pas différente entre le secteur médical et le secteur chirurgical ($p = 0,5146$). En revanche, *Candida krusei* était plus fréquemment retrouvé dans le secteur médical (5% vs 1% dans le secteur chirurgical). L'hospitalisation en secteur chirurgical exposait à une survenue plus fréquente de *C. parapsilosis* (12% vs 5% dans le secteur médical).

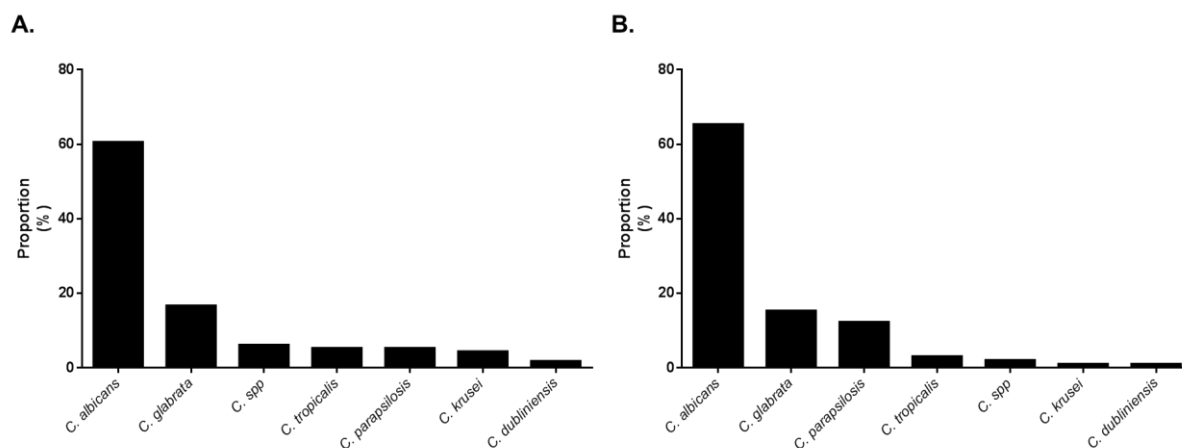


Figure 3 : Influence du mode d'hospitalisation sur la répartition des souches. **A.** Secteur médical. **B.** Secteur chirurgical.

b. Colonisation

La colonisation n'était pas renseignée pour 19 patients. Pour ceux chez lesquels elle était déterminée, elle était retrouvée dans 24,5% des cas (50 patients colonisés sur 204 patients explorés). Cent cinquante-quatre patients avec hémoculture positive ne présentaient pas de colonisation préalable. Les espèces colonisantes retrouvées étaient : *C. albicans* (80,4%), *C. glabrata* (13%), *C. krusei* (8,7%), *C. parapsilosis* (2,1%) et *C. tropicalis* (4,3%).

Dans 92% des cas l'espèce colonisante était identique à l'espèce retrouvée dans l'hémoculture. Il existait une corrélation forte entre les répartitions des souches issues des prélèvements définissant la colonisation et celles issues des hémocultures définissant la candidémie ($r = 0,9125$; $p < 0,0001$) (**Figure 4**).

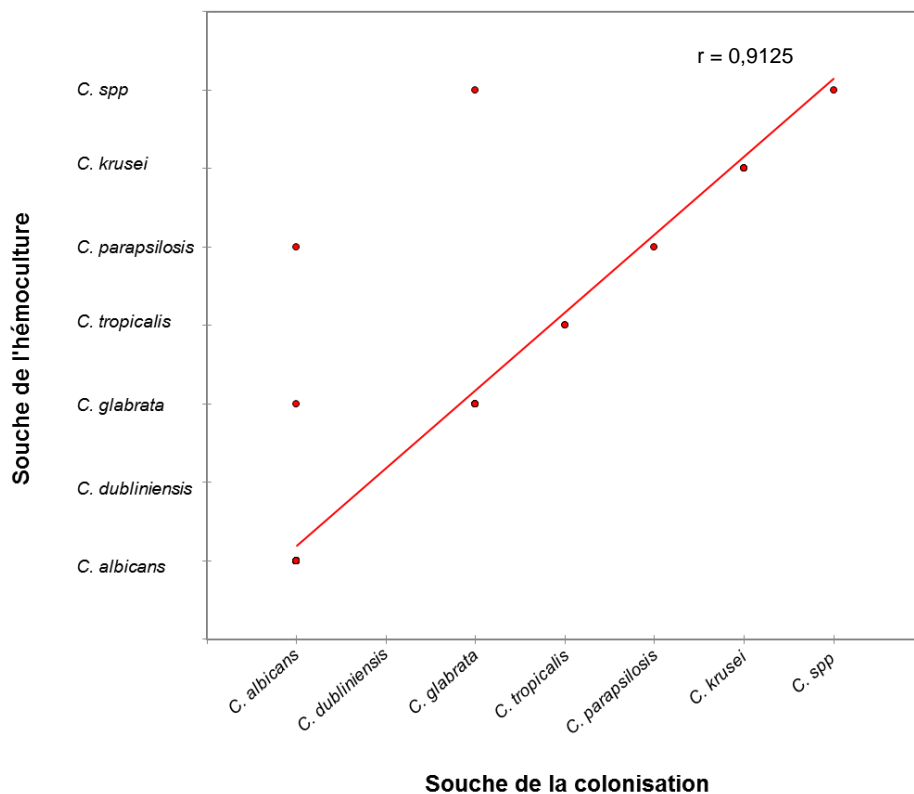


Figure 4 : Corrélation des souches issues des hémocultures et des souches colonisantes

Des différences non significatives étaient observées lorsque les répartitions des souches issues de la candidémie étaient comparées en fonction de la présence ou non d'une colonisation préalable (**Figures 5A** et **5B**). Les deux répartitions étaient différentes ($r = 0,6045$; $p = 0,094$). L'espèce *C. glabrata* était moins fréquente en cas de colonisation (12% vs 19% sans colonisation préalable) tout comme l'était l'espèce *C. parapsilosis* (2% vs 12% sans colonisation préalable). En revanche, l'espèce *C. krusei* était retrouvée plus fréquemment lorsqu'il existait une colonisation préalable (8% vs 1% sans colonisation préalable).

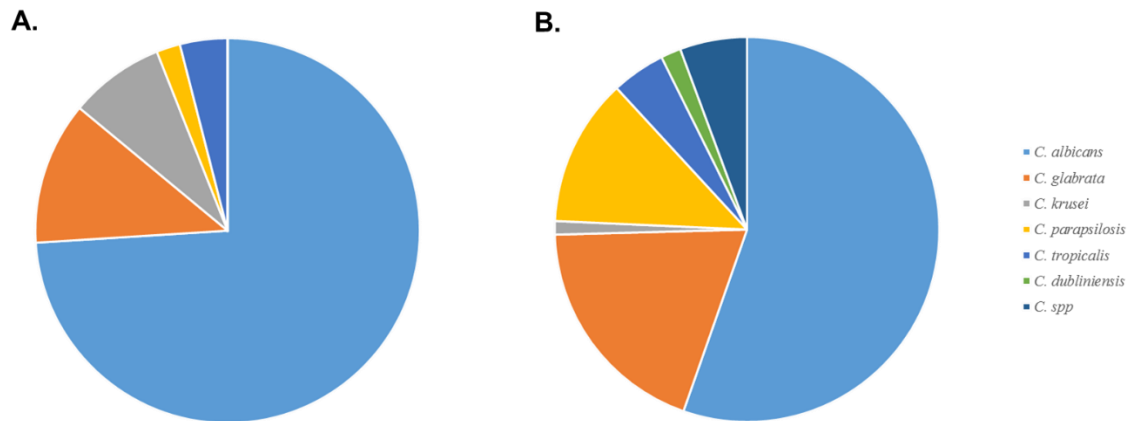


Figure 5 : Répartition des souches issues des hémocultures en fonction de la **A.** colonisation préalable ou de **B.** Absence de colonisation

c. Traitement antérieur pré-exposant

La pression de sélection a été évaluée par l'administration d'un traitement antifongique dans les quatre semaines avant la candidémie. Vingt-deux patients (9,1% de la population) ont bénéficié d'une pré-exposition antifongique. La pré-exposition modifiait la répartition des espèces mises en évidence dans les hémocultures (**Figures 6A** et **6B**), favorisant l'émergence de *C. krusei* (67% vs 3% des isolats chez les patients pré-exposés et non pré-exposés respectivement), au détriment de *C. albicans* (8% vs 61% des isolats). Parmi les patients ayant bénéficié d'une pré-exposition, il n'existait pas de *C. tropicalis* ni de *C. dubliniensis* parmi les souches issues des hémocultures.

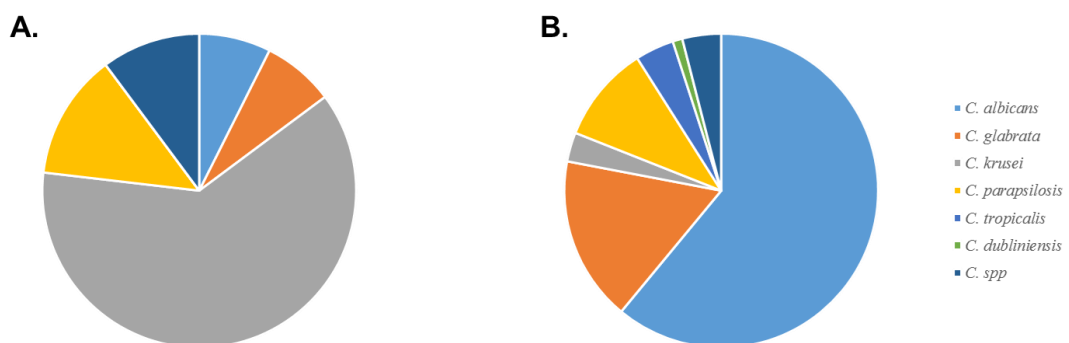


Figure 6 : Répartition des souches issues des hémocultures en fonction de la **A.** Pré-exposition ou de **B.** Absence de pré-exposition

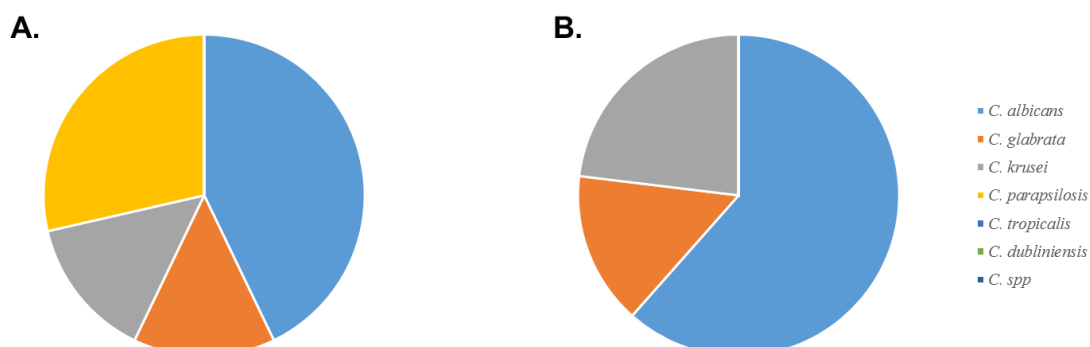


Figure 7 : Répartition des souches issues des hémocultures avec pré-exposition à différentes classes d'antifongiques. **A.** Pré-exposition aux échinocandines. **B.** Pré-exposition aux azolés.

La répartition des espèces variait avec la classe de l'anti-fongique administré avant la candidémie (**Figure 7**). Parmi les 22 patients ayant bénéficié d'une pré-exposition ; 10 patients ont reçu du fluconazole, 2 du posaconazole, 1 du voriconazole, 6 de la caspofungine, 1 de la micafungine, 1 de l'amphotéricine B liposomale et 1 un autre antifongique. Les échinocandines (**Figure 7A**) et les azolés (**Figure 7B**) induisent une pression de sélection sur les souches des hémocultures assez proche, favorisant l'émergence de *C. krusei*. En revanche, les échinocandines sélectionnent *C. parapsilosis* en plus.

IV. Profils de résistance

Les profils de résistance de chacune des espèces ont été évalués selon les recommandations de l'EUCAST et du CLSI. Chacune de ces recommandations fait l'objet d'un paragraphe.

a. Profils de résistance d'après les règles du CLSI

Parmi les souches issues des hémocultures, il existait deux souches de *C. albicans* résistantes à la caspofungine (2 souches sur 137) et une souche de sensibilité intermédiaire au fluconazole. *Candida glabrata* était fréquemment résistante aux azolés (32 souches résistantes au fluconazole sur 38 souches (84%) et 11 souches résistantes à l'itraconazole (28%)) et plus rarement à la caspofungine (1 souche, 3%). *Candida parapsilosis* présentait une résistance peu fréquente aux azolés (1 souche, 5%) et aux échinocandines (1 souche, 5%). Aucune souche de *Candida dubliniensis* n'exprimait de résistance.

Les résistances aux classes antifongiques des différentes espèces étaient peu modifiées selon les secteurs d'hospitalisation. En secteur médical, il existait une souche de *C. parapsilosis* résistante au posaconazole. En secteur chirurgical, seules *C. glabrata* et *C. parapsilosis* présentaient des CMI supérieures aux définitions CLSI des seuils de résistance (94% de souches résistantes au fluconazole et 40% à l'itraconazole pour *C. glabrata* et 8% de souches résistantes aux azolés et aux échinocandines pour *C. parapsilosis*).

La pré-exposition n'augmentait pas la fréquence de la résistance au fluconazole pour *C. glabrata* comparé à la population non pré-exposée de l'étude. Dans le groupe pré-exposé, les souches de *C. glabrata* issues des hémocultures étaient résistantes au fluconazole dans 67% des cas contre 85% des cas dans le groupe de patient non-exposés ($p = 0,4215$).

b. Profils de résistance d'après les règles de l'EUCAST

Parmi les souches issues des hémocultures, *C. tropicalis* était l'espèce ayant la plus grande proportion de souches non sauvages. Pour l'anidulafungine, 43% des souches de *C. tropicalis* (4 sur 9 souches) étaient des souches non sauvages. Pour les azolés, les souches non sauvages de *C. tropicalis* correspondaient respectivement à 22% pour le voriconazole, 40% pour l'itraconazole et 56% pour le posaconazole. Les isolats non sauvages de *C. parapsilosis* étaient peu fréquents et concernaient les résistances aux azolés et aux échinocandines (11% pour le posaconazole, 5% pour le voriconazole, le posaconazole, le fluconazole et la micafungine). Il existait des isolats de *C. albicans* susceptibles d'exprimer des résistances acquises notamment pour les échinocandines et plus spécifiquement pour l'anidulafungine (28%) et la micafungine (6%). Aucune souche de *Candida dubliniensis* n'exprimait de résistance acquise.

Les résistances aux classes antifongiques des différentes espèces étaient différentes selon les secteurs d'hospitalisation. En secteur chirurgical, il était observé une émergence de *C. parapsilosis* résistant aux azolés (respectivement 18% de souches non sauvages pour l'itraconazole, 8% pour le fluconazole, le posaconazole et le voriconazole) et à la micafungine (8% de souches non sauvages). Ce problème était de moindre importance en secteur médical où *C. parapsilosis* n'exprimait de résistance que pour le posaconazole (17% de souches non sauvages). En revanche, en secteur médical, il existait une proportion faible (6%) de mutants *C. glabrata* résistants au fluconazole mais une partie significative des souches de levure du genre *C. glabrata* était résistante aux échinocandines (13% à l'anidulafungine et 6% à la micafungine).

La pré-exposition facilitait la sélection de mutants *C. glabrata* résistants au fluconazole. Dans le groupe pré-exposé, les souches de *C. glabrata* issues des hémocultures étaient résistantes au fluconazole dans 50% des cas contre 0% des cas dans le groupe de patient non-exposés ($p = 0,0426$).

c. Profils de CMI

La préexposition aux antifongiques modifie la répartition des CMI au sein des espèces. La seule espèce ayant présenté des modifications statistiquement significatives de CMI entre pré-exposition et absence de pré-exposition est *C. glabrata* (**Tableau III**). Les CMI du posaconazole, du voriconazole et de l'itraconazole étaient statistiquement supérieures en cas de pré-exposition comparé à l'absence de pré-exposition (respectivement pré-exposition vs absence de pré-exposition pour le posaconazole, le voriconazole et l'itraconazole, 8 [2 - 8] mg.L⁻¹ vs 1 [0,5 - 1] mg.L⁻¹ ; $p = 0,0026$, 4 [2 - 4] mg.L⁻¹ vs 0,25 [0,12 - 0,5] mg.L⁻¹ ; $p = 0,004$ et 16 [16 - 16] mg.L⁻¹ vs 0,5 [0,5 - 0,5] mg.L⁻¹ ; $p = 0,0067$).

Tableau III : CMI en mg.L⁻¹ de *C. glabrata* aux différents antifongiques selon la pré-exposition. **A.** Pré-exposition **B.** Absence de pré-exposition

A.								
	Anidulafungine	Caspofungine	Micafungine	Fluconazole	Itraconazole	Posaconazole	Voriconazole	
Nombre d'échantillons	2	3	3	3	2	3	3	
Minimum	0,03	0,06	0,015	0	16	2	2	
25 ^{ème} percentile	0,03	0,06	0,015	0	16	2	2	
Médiane	0,031	0,06	0,015	32	16	8	4	
75 ^{ème} percentile	0,032	0,125	0,015	64	16	8	4	
Maximum	0,032	0,125	0,015	64	16	8	4	
B.								
	Anidulafungine	Caspofungine	Micafungine	Fluconazole	Itraconazole	Posaconazole	Voriconazole	
Nombre d'échantillons	26	33	28	33	23	29	30	
Minimum	0	0,015	0	0	0	0	0	
25 ^{ème} percentile	0,015	0,03	0,015	4	0,5	0,5	0,12	
Médiane	0,03	0,06	0,015	8	0,5	1	0,25	
75 ^{ème} percentile	0,0375	0,107	0,015	16	0,5	1	0,5	
Maximum	0,25	0,5	0,06	32	2	2	2	

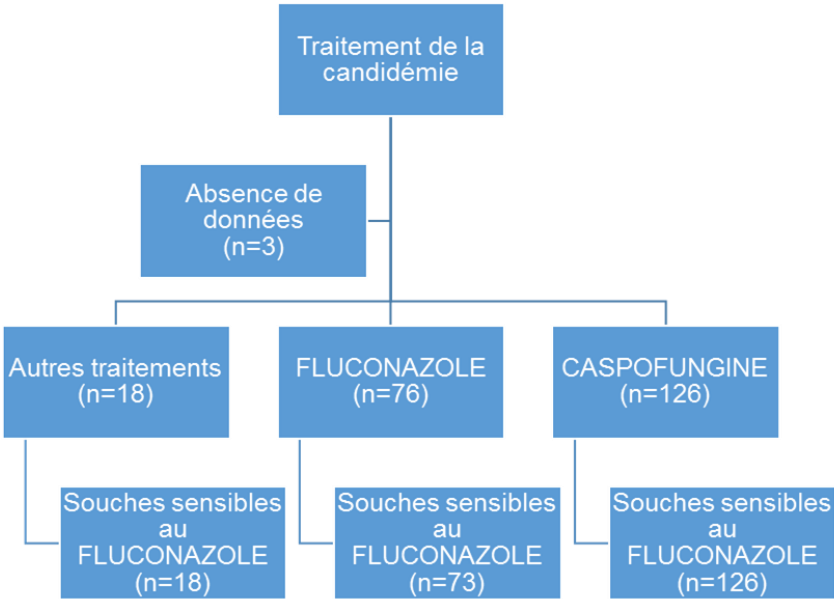
d. Caractère adapté de l'antifongique

Parmi les 220 patients ayant reçu un traitement antifongique identifié, la sensibilité au fluconazole a été évaluée selon le traitement initié : caspofungine (n = 126), fluconazole (n = 76) et autres traitements (n = 18). Les résultats sont présentés dans la **Figure 8**. Parmi les souches traitées par un autre antifongique que le fluconazole, il existait une haute sensibilité au fluconazole (100% pour les recommandations selon l'EUCAST et 79,2% pour les recommandations selon le CLSI). La résistance au fluconazole pour les souches traitées par fluconazole était faible (96% de sensibilité pour l'EUCAST, 81,6% de sensibilité pour le CLSI). Globalement, il existait un faible taux de résistance au fluconazole chez les souches traitées sans distinction du type d'antifongique (1,37% pour l'EUCAST et 18,8% pour le CLSI). En dehors de 4 souches de levure résistante à l'anidulafungine, les souches résistantes selon l'EUCAST étaient aussi considérées comme résistantes selon le CLSI.

Le taux de résistance à l'antifongique initié était de 9,5%. Les antifongiques pour lesquels il existait une résistance étaient : fluconazole (n=9), caspofungine (n=12), anidulafungine (n=1).

Les espèces résistantes étaient : *C. glabrata* (n=10), *C. spp* (n=5), *C. krusei* (n=2), *C. dubliniensis* (n=2) puis *C. albicans* (n=1), *C. parapsilosis* (n=1) et *C. tropicalis* (n=1).

A.



B.

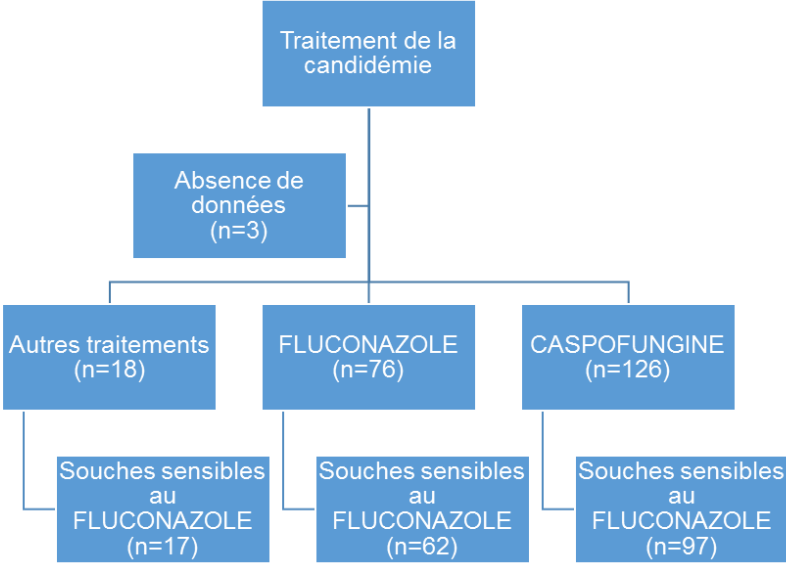


Figure 8 : Traitement des candidémies et sensibilité aux antifongiques. **A.** Sensibilité selon les recommandations de l’EUCAST **B.** Sensibilité selon les recommandations du CLSI

V. Influence de la colonisation

Étant donné le continuum entre colonisation et invasion et la corrélation statistiquement significative entre espèce colonisante et espèce infectante, l'influence d'une modification de la colonisation a été évaluée.

L'impact de l'utilisation d'une antibiothérapie dans les 15 jours précédant la candidémie sur la présence d'une colonisation a été détaillé dans le **Tableau IV**. L'analyse univariée mettait en évidence une association entre colonisation et utilisation de β -lactamines avec inhibiteur de β -lactamase ($p = 0,04$) et utilisation d'anti-SARM ($p = 0,032$). Cette association n'était pas confirmée par l'analyse multivariée.

Tableau IV : Influence des classes d'antibiotique sur la colonisation. Analyses uni et multivariées.

	Analyse univariée	Analyse multivariée		
	p	Odds ratio	IC95	p
β -lactamines sans inhibiteur de β -lactamase	0,342	-	-	-
β -lactamines avec inhibiteur de β -lactamase	0,040	1,887	[0,926 - 3,845]	0,080
Pénèmes	0,179	1,117	[0,534 - 2,335]	0,769
Anti-SARM	0,032	1,593	[0,808 - 3,141]	0,179
Anti-anaérobies	0,148	1,834	[0,707 - 4,757]	0,212
Aminosides	0,104	1,518	[0,739 - 3,117]	0,256
Quinolones	0,734	-	-	-

Les espèces colonisantes et celles retrouvées sur la culture du cathéter central ont également été explorées. Il existait une association statistiquement significative entre espèce colonisante et espèce retrouvée sur la culture du cathéter veineux central ($r = 0,795$; $p = 0,002$) (**Figure 9**).

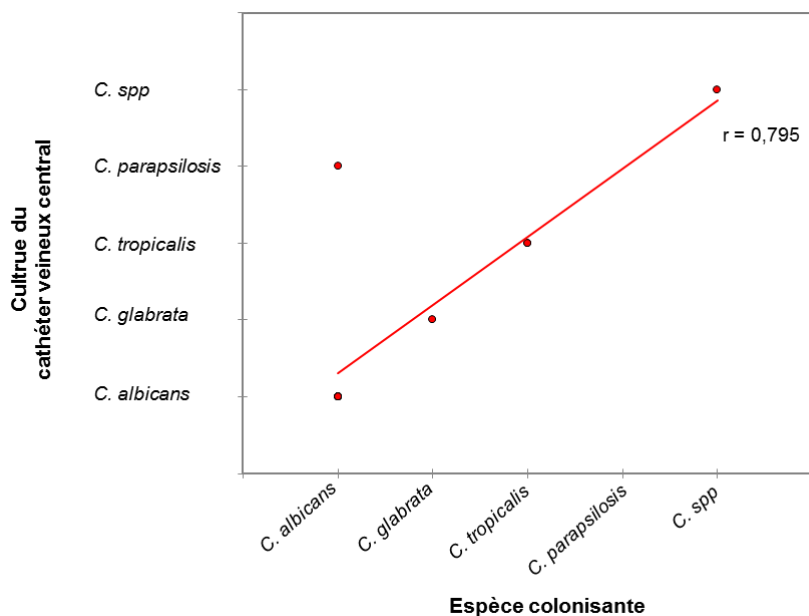


Figure 9 : Corrélation entre espèces colonisantes et culture de cathéter veineux central

VI. Facteurs prédictifs de résistance

Après avoir déterminé l'épidémiologie des candidémies, notre objectif était de rechercher les facteurs pouvant être associés à des souches résistantes aux traitements entrepris. La définition de souche résistante utilisée dans ce paragraphe correspond à la présence d'une résistance à l'antifongique évalué (fluconazole ou caspofungine), selon les recommandations du CLSI (n = 43). La définition d'une infection sévère repose sur les définitions anciennes du choc septique et du sepsis sévère selon Bone et al. [29].

Différents paramètres connus dans la littérature ont été inclus dans un modèle de régression logistique multivariée après analyse univariée. Les paramètres analysés et pouvant influencer la présence d'une résistance antifongique sont : une pré-exposition à un anti-fongique, la colonisation préalable à la candidémie, la présence d'un cathéter veineux central, l'utilisation d'une antibiothérapie dans les deux

semaines précédant l'inclusion, le retentissement important de la candidémie (infection sévère) et l'espèce de levure du genre *Candida* retrouvée lors d'une colonisation.

Les résultats pour la résistance au fluconazole sont présentés dans le **Tableau V**. Sur l'ensemble des souches issues des hémocultures, 37 étaient résistantes au fluconazole.

Tableau V : Analyse multivariée des paramètres d'influence sur la présence d'une souche résistante au fluconazole sur l'hémoculture

	Analyse univariée		Analyse multivariée		
	p	Odds ratio	IC95	p	
Pré-exposition à un antifongique	0,590	-			
Présence d'une colonisation	0,102	0,523	[0,084 - 3,250]	0,487	
Présence d'un cathéter veineux central	0,133	0,374	[0,020 - 6,840]	0,507	
Antibiothérapie dans les 15 jours précédents	0,222	0,515	[0,028 - 9,368]	0,654	
Souche isolée lors de la colonisation					
	<i>C. albicans</i>	0,035	0,005	[0 - 0,075]	< 0,0001
	<i>C. glabrata</i>	0,018	9,250	[1,411 - 60,646]	0,02
	<i>C. krusei</i>	0,0116	9,106	[0,804 - 45,621]	0,054
	<i>C. spp</i>	0,283	-		
	<i>C. parapsilosis</i>	0,158	0,064	[0,007 - 0,563]	0,013
	<i>C. tropicalis</i>	0,115	0,052	[0,002 - 1,362]	0,076
Infection sévère		0,305	-		

Bien que la présence d'une colonisation ne modifie pas le risque de retrouver une espèce résistante au fluconazole, la colonisation avec des espèces spécifiques était associée à la présence d'une résistance au fluconazole. La colonisation à *C. albicans* et à *C. parapsilosis* étaient des événements protecteurs quant à l'isolement d'une souche résistante dans l'hémoculture (respectivement OR = 0,005 [0 - 0,075] ; $p < 0,0001$ et OR = 0,064 [0,007 - 0,563] ; $p < 0,013$) alors que la colonisation à *C. glabrata* était associée à un sur-risque de retrouver une souche résistante au fluconazole dans l'hémoculture (OR = 9,250 [1,411 - 60,646] ; $p < 0,02$). Deux cents huit patients avaient bénéficié d'une antibiothérapie préalable. L'antibiothérapie administrée dans les 15 jours avant la survenue de la candidémie ne modifiait pas le risque d'isoler une souche résistante au fluconazole dans l'hémoculture. Néanmoins, les différentes classes d'antibiotique ont été explorées. Ces classes sont : β -

lactamines sans inhibiteur de β -lactamase, β -lactamines avec inhibiteur de β -lactamase, pénèmes, anti-SARM (*Staphylocoque aureus* résistant à la méticilline), anti-anaérobies, aminosides et quinolones. L'effet de ces différentes classes sur le risque d'isoler une souche résistante au fluconazole dans l'hémoculture a été évalué et est présenté dans le **Tableau VI**.

Tableau VI : Analyse multivariée de l'influence des classes d'antibiotiques sur l'isolement d'une souche résistante au fluconazole dans l'hémoculture

	Analyse univariée	Odds ratio	Analyse multivariée	p
	p		IC95	
β -lactamines sans inhibiteur de β -lactamase	0,340	-		
β -lactamines avec inhibiteur de β -lactamase	0,170	0,875	[0,417 - 1,839]	0,124
Pénèmes	0,063	1,111	[0,508 - 2,431]	0,069
Anti-SARM	0,100	0,844	[0,389 - 1,829]	0,185
Anti-anaérobies	0,159	0,828	[0,260 - 2,636]	0,102
Aminosides	0,098	1,063	[0,951 - 2,504]	0,059
Quinolones	0,049	0,114	[0,014 - 0,902]	0,040

L'utilisation de quinolones était significativement associée à une diminution du risque de retrouver une souche résistante au fluconazole dans l'hémoculture (OR = 0,114 [0,014 – 0,902] ; p = 0,04).

Les mêmes paramètres ont été évalués sur l'isolement dans l'hémoculture d'une souche résistante à la caspofungine. Les résultats sont présentés dans le **Tableau VII**. Parmi l'ensemble des paramètres seules deux espèces retrouvées lors de la colonisation avaient une influence sur le risque de retrouver une souche résistante à la caspofungine dans l'hémoculture. L'identification d'une colonisation à *C. parapsilosis* ou à *C. spp* augmentaient le risque de rencontrer une souche résistante à la caspofungine dans l'hémoculture (respectivement OR = 2,254 [1,231 – 3,278] ; p < 0,0001 et OR = 5,264 [2,101 - 7,021] ; p < 0,0001).

Tableau VII : Analyse multivariée des paramètres d'influence sur la présence d'une souche résistante à la caspofungine dans l'hémoculture

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	p	Odds ratio	IC95	p
Pré-exposition à un antifongique	0,022	1,132	[0,91 – 1,478]	0,178
Présence d'une colonisation	0,980	-	-	-
Présence d'un cathéter veineux central	0,337	-	-	-
Antibiothérapie dans les 15 jours précédents	0,700	-	-	-
Souche isolée lors de la colonisation				
<i>C. albicans</i>	0,711	-	-	-
<i>C. glabrata</i>	0,743	-	-	-
<i>C. krusei</i>	0,345	-	-	-
<i>C. spp</i>	< 0,0001	5,264	[2,101 – 7,021]	< 0,0001
<i>C. parapsilosis</i>	< 0,0001	2,254	[1,231 – 3,278]	< 0,0001
<i>C. tropicalis</i>	0,442	-	-	-
Infection sévère	0,889	-	-	-

Concernant l'association entre utilisation d'une antibiothérapie dans les 15 jours précédant la candidémie et la présence d'une souche résistante à la caspofungine, les résultats sont présentés dans le **Tableau VIII**.

Tableau VIII : Analyse multivariée de l'influence des classes d'antibiotiques sur l'isolement d'une souche résistante à la caspofungine dans l'hémoculture

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	p	Odds ratio	IC95	p
β-lactamines sans inhibiteur de β-lactamase	0,312	-	-	-
β-lactamines avec inhibiteur de β-lactamase	0,654	-	-	-
Pénèmes	0,738	-	-	-
Anti-SARM	0,400	-	-	-
Anti-anaérobies	0,960	-	-	-
Aminosides	0,385	-	-	-
Quinolones	0,970	-	-	-

Aucune antibiothérapie ne modifiait le risque de retrouver une souche résistante à la caspofungine.

VII. Algorithme de prédiction du risque de résistance

L'ensemble des facteurs connus avant le rendu de l'antifongigramme ont été évalués afin de proposer un algorithme permettant de prédire la résistance au fluconazole, en considérant l'identification de l'espèce de *Candida* responsable de la

candidémie. Les résultats sont présentés dans le **Tableau IX**. Sur l'ensemble des souches issues des hémocultures, 37 étaient résistantes au fluconazole.

Tableau IX : Analyse multivariée des paramètres influençant le risque de résistance au fluconazole des souches responsables de candidémie après identification de la souche

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	p	Odds ratio	IC95	p
Pré-exposition à un antifongique	0,590	-	-	-
Présence d'une colonisation	0,102	4,4	[0,283 – 8,166]	0,142
Présence d'un cathéter veineux central	0,133	1,248	[0,160 – 9,709]	0,832
Antibiothérapie dans les 15 jours précédents	0,222	-	-	-
Utilisation d'une quinolone	0,049	0,412	[0,041 – 1,136]	0,451
Souche isolée lors de la candidémie				
<i>C. albicans</i>	< 0,0001	0,072	[0 - 0,298]	0,007
<i>C. glabrata</i>	< 0,0001	32,077	[4,078 - 79,764]	0,004
<i>C. krusei</i>	0,01	62,337	[3,294 - 185,765]	0,002
<i>C. spp</i>	0,042	1,247	[0,699 - 6,440]	0,081
<i>C. parapsilosis</i>	0,094	1,326	[0,42 - 4,440]	0,873
<i>C. tropicalis</i>	0,258	-	-	-
Souche isolée lors de la colonisation				
<i>C. albicans</i>	0,035	0,288	[0,086 - 0,821]	0,039
<i>C. glabrata</i>	0,018	6,057	[2,316 - 60,821]	0,002
<i>C. krusei</i>	0,0116	16,488	[5,063 - 57,986]	0,0009
<i>C. spp</i>	0,283	-	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	0,158	0,984	[0,014 - 2,787]	0,903
<i>C. tropicalis</i>	0,115	0,797	[0,019 - 3,501]	0,906
Infection sévère	0,305	-	-	-

L'infection sévère n'était pas associée à la présence d'une souche résistante au fluconazole. Les espèces *C. krusei* et *C. glabrata* retrouvées dans les hémocultures étaient associées de façon significative à la présence d'une résistance (respectivement, OR = 62,337 [3,294 – 185,765] ; p = 0,002 et OR = 32,077 [4,078 – 79,764] ; p = 0,004). En revanche, ni la pré-exposition, ni la présence d'un cathéter veineux central n'étaient identifiées comme facteurs de risque significatifs. Il n'existait pas d'influence de l'antibiothérapie administrée préalablement sur la survenue d'une résistance, 7% des patients candidémiques ne bénéficiant pas d'antibiothérapie. L'administration de quinolones ne modifiait pas le risque d'isoler une souche résistante au fluconazole dans l'analyse multivariée.

La colonisation pouvait modifier le risque de retrouver une souche résistante au fluconazole. La colonisation à *C. albicans* était un facteur protecteur (OR = 0,288

[0,086 – 0,821] ; $p = 0,039$) alors que la colonisation à *C. glabrata* ou *C. krusei* était un facteur de risque d'isoler une espèce résistante au fluconazole sur l'hémoculture (respectivement, OR = 6,057 [2,316 – 60,821] ; $p = 0,002$ et OR = 16,488 [5,063 – 57,986] ; $p = 0,0009$).

Afin de synthétiser l'influence des paramètres précédemment décrits sur le risque d'isoler une souche systémique résistante au fluconazole, un arbre de classification et de régression a été réalisé (**Figure 10**). Il prend en compte les facteurs suivants : l'espèce de levure du genre *Candida* en cas de colonisation, la présence d'un cathéter central et l'utilisation dans les 15 jours précédant la candidémie de quinolones.

La colonisation était la première variable classante. Si l'espèce colonisante était *C. glabrata* ou *C. krusei*, la présence d'un cathéter central majorait le risque d'isoler une espèce résistante (90% des cas). En l'absence de colonisation, la présence d'un cathéter central induisait un sur-risque d'isoler une espèce résistante (17% des cas). Le recours à une quinolone dans les 15 jours précédant la candidémie était associée à une réduction de la fréquence d'isolement d'une souche résistante (1 souche résistante chez 30 patients ayant reçu des quinolones).

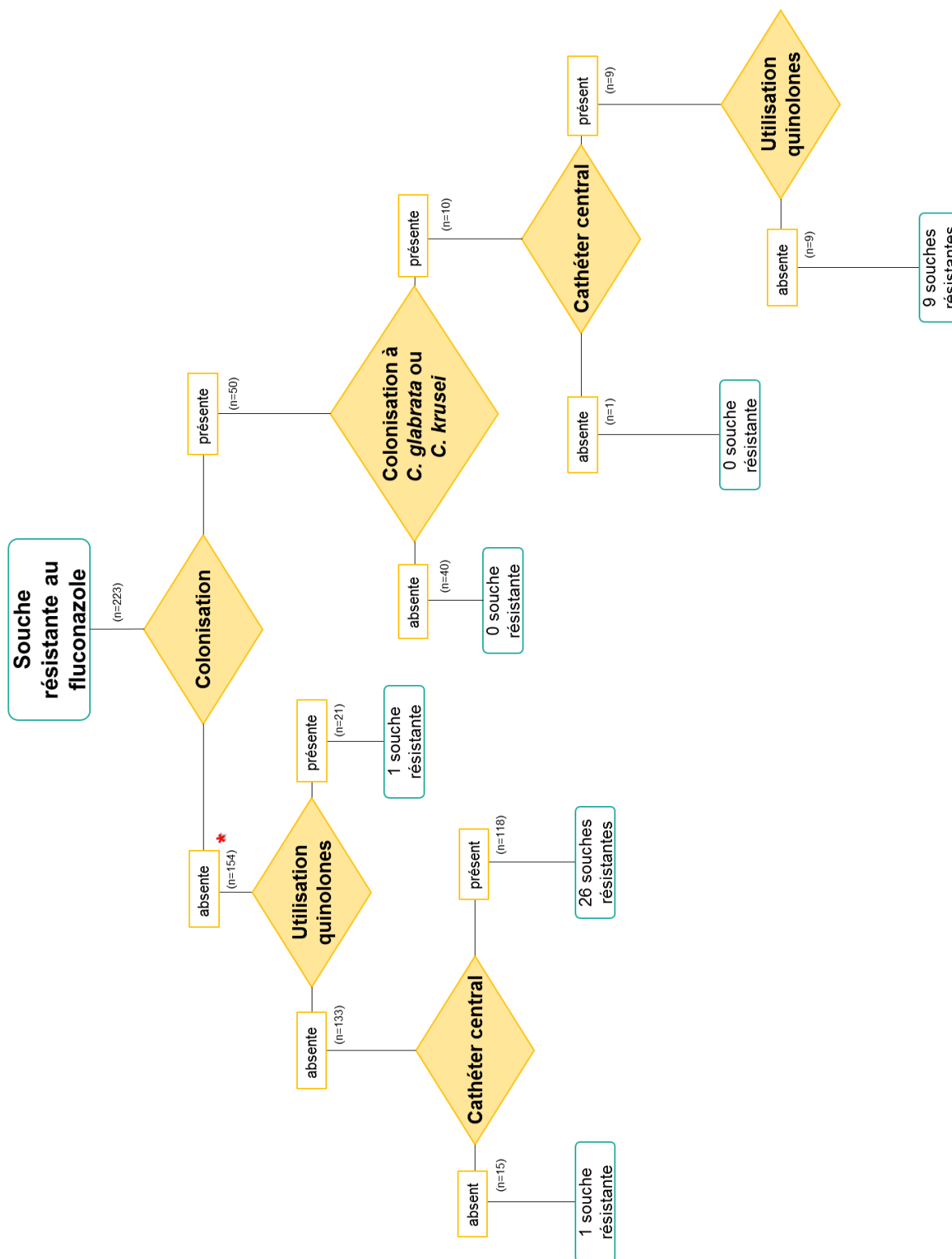


Figure 10 : Arbre de classification et de régression des paramètres influençant le risque d’isoler une souche résistante au fluconazole sur une hémoculture
 * l’absence ou la présence d’une colonisation manquait pour 19 patients

Le modèle de régression logistique uni- puis multivariée après identification de la souche responsable de la candidémie a été utilisé ici pour évaluer les facteurs pouvant influencer l'isolement de souche résistante à la caspofungine. Les résultats sont présentés dans le **Tableau X**. Il existait 8 souches résistantes à la caspofungine.

Tableau X : Analyse multivariée des paramètres influençant le risque de résistance à la caspofungine des souches retrouvées dans les hémocultures

	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	p	Odds ratio	IC95	p
Pré-exposition à un antifongique	0,022	4,833	[1,094 – 21,347]	0,038
Présence d'une colonisation	0,980	-	-	-
Présence d'un cathéter veineux central	0,337	-	-	-
Antibiothérapie dans les 15 jours précédents	0,700	-	-	-
β-lactamines sans inhibiteur de β-lactamase	0,312	-	-	-
β-lactamines avec inhibiteur de β-lactamase	0,654	-	-	-
Pénèmes	0,738	-	-	-
Anti-SARM	0,400	-	-	-
Anti-anaérobies	0,960	-	-	-
Aminosides	0,385	-	-	-
Quinolones	0,970	-	-	-
Souche isolée lors de la candidémie				
<i>C. albicans</i>	0,015	0,095	[0,017 – 0,541]	0,008
<i>C. glabrata</i>	0,626	-	-	-
<i>C. krusei</i>	0,806	-	-	-
<i>C. parapsilosis</i>	0,06	1,326	[0,42 – 4,440]	0,873
<i>C. tropicalis</i>	0,290	-	-	-
Souche isolée lors de la colonisation				
<i>C. albicans</i>	0,711	-	-	-
<i>C. glabrata</i>	0,743	-	-	-
<i>C. krusei</i>	0,345	-	-	-
<i>C. spp</i>	< 0,0001	5,264	[2,101 – 7,021]	< 0,0001
<i>C. parapsilosis</i>	< 0,0001	2,254	[1,231 – 3,278]	< 0,0001
<i>C. tropicalis</i>	0,442	-	-	-
Infection sévère	0,889	-	-	-

La présence d'une pré-exposition aux antifongiques était significativement associée à la présence d'une souche résistante à la caspofungine lors de la candidémie (OR = 4,833 [1,094 – 21,347] ; p = 0,038). Les espèces *C. spp* et *C. parapsilosis* retrouvées dans en cas de colonisation étaient associées de façon significative à la présence d'une résistance (respectivement, OR = 5,264 [2,101 – 7,021] ; p < 0,0001 et OR = 2,254 [1,231 – 3,278] ; p < 0,0001). La présence de *C. albicans* dans l'hémoculture était un facteur protecteur quant à l'isolement d'une souche résistante à la caspofungine dans l'hémoculture (OR = 0,095 [0,017 – 0,541] ; p = 0,008).

L'effectif était insuffisant pour réaliser un algorithme prédictif du risque d'isoler une souche résistante à la caspofungine à partir d'un arbre de classification et de régression.

Discussion

Cette étude, ancillaire de la cohorte Allfun dont ont été extraits 223 patients candidémiques, s'est intéressée d'une part à décrire l'épidémiologie des candidémies sur Lille et Lausanne, d'autre part à essayer de dégager des facteurs prédictifs de résistance, notamment aux azolés, lors d'un épisode de candidémie, de façon à éventuellement moduler le choix de la première ligne de traitement.

La distribution des espèces isolées dans les hémocultures montre que l'écologie de notre cohorte est proche de celles rapportées dans la littérature européenne avec une prédominance de *C. albicans*, qui représente largement plus de la moitié des espèces isolées, suivie de *C. glabrata* et de *C. parapsilosis* [14,15]. L'identification des espèces autres que *C. krusei* prenait fréquemment plus de 3 jours, délai potentiellement réduit par des techniques récentes mais peu employées comme la spectrométrie de masse [30,31]. Ce délai a tout intérêt à être optimisé car l'identification d'une espèce au profil connu de résistance naturelle peut déjà permettre d'adapter le traitement. La répartition des souches était modifiée par le secteur d'hospitalisation avec des espèces naturellement résistantes ou de sensibilité diminuée aux azolés dans le secteur médical (*C. krusei* et *C. glabrata*), alors qu'il était observé une recrudescence de *C. parapsilosis* en secteur chirurgical [32,33].

La colonisation modifiait également la répartition des souches avec une recrudescence de *C. krusei* et de *C. albicans* retrouvées dans les hémocultures en cas de colonisation préalable. L'espèce colonisante était fréquemment retrouvée sur la culture du cathéter

central orientant vers une effraction vasculaire responsable de la candidémie [34]. L'antibiothérapie n'influçait pas la colonisation. L'effet d'une antibiothérapie sur la colonisation a déjà été évalué, uniquement à l'admission des patients à l'hôpital [35].

La pré-exposition a un anti-fongique modifiait aussi la répartition des souches de candidémie au profit d'une recrudescence de *C. krusei*. L'exposition préalable aux échinocandines augmentait la fréquence de *C. parapsilosis* [16].

Les profils de résistance observés à partir des deux recommandations mettent en avant des résistances étendues sur les azolés et les échinocandines pour *C. parapsilosis*. Bien que la proportion de mutants résistants soit faible (5%), le retentissement clinique est notable avec une fréquence de résistance de 10% en milieu chirurgical. L'apparition d'une population non sauvage de *C. albicans* présentant une résistance aux échinocandines observée dans notre étude était peu décrite jusqu'à récemment [20]. L'hypothèse de la pré-exposition à une échinocandine a été évoquée afin d'expliquer cette nouvelle catégorie de résistance [36]. Dans notre cohorte, le patient présentant une candidémie liée à cette souche de *C. albicans* résistante aux échinocandines (selon les critères CLSI) avait effectivement été préalablement exposé à la caspofungine. La pré-exposition joue donc un rôle essentiel dans la définition des profils de résistance. La levure du genre *Candida glabrata* était celle dont la majoration des CMI était la plus importante, notamment pour les azolés lorsqu'il existait une pré-exposition [37].

Lorsqu'on s'intéresse au traitement initié pour la candidémie, on observe un taux de résistance proche de 10% avec une résistance à la caspofungine et aux échinocandines plus importante que celle au fluconazole d'autant plus que ces souches traitées par échinocandines étaient sensibles au fluconazole. *C. glabrata* était

l'espèce la plus fréquemment responsable d'une résistance au traitement initié suivie par *C. spp.* Parmi les patients traités par fluconazole (n=76) et pour lesquels la souche de la candidémie était résistante (n=14), 8 candidémies étaient dûes à *C. glabrata* [38] et 4 à *C. krusei*.

Devant la fréquence de plus en plus importantes de souches résistantes aux échinocandines, la sensibilité conservée au fluconazole des souches autres que *C. glabrata* et *C. krusei* ainsi que le caractère inapproprié du traitement initié dans 10% des cas, il était intéressant d'essayer de prédire la sensibilité de la levure responsable de la candidémie pour choisir d'emblée le traitement adapté.

La prédiction du risque d'isoler une espèce résistante au fluconazole dépendait de la présence d'une colonisation spécifique à *C. albicans*, *C. krusei* ou *C. glabrata* ou de l'identification sur l'hémoculture de ces trois espèces. On retrouvait aussi la présence d'un cathéter profond comme facteur de risque et le recours à des quinolones dans les 15 jours précédant la candidémie comme facteur protecteur. Récemment, il a été montré que les dérivés de l'ofloxacine étaient capables de moduler la biosynthèse de l'ergostérol et de diminuer l'expression du gène CRD-1 codant pour les pompes à efflux [39]. Ce mécanisme pourrait expliquer la diminution du risque d'isoler une espèce résistante au fluconazole lorsque des quinolones ont précédemment été utilisées.

La prédiction du risque d'isoler une espèce résistante aux échinocandines responsable de la candidémie dépendait de la présence d'une pré-exposition et de la colonisation ou de l'identification sur l'hémoculture de *C. parapsilosis* [40,41]. Une colonisation à *C. spp* était également un facteur de risque.

L'état septique du patient n'influçait aucune des deux prédictions.

Cette étude comporte des biais. Il s'agissait d'une étude de cohorte prospective multicentrique. L'analyse en sous-groupe des deux centres (Lille et Lausanne) n'a pas été possible devant les faibles effectifs vaudois.

Le principal facteur limitant de cette étude est le nombre de souches résistantes isolées dans les hémocultures. Le nombre réduit a probablement limité la puissance de l'étude, notamment pour les analyses par régression logistique. Les analyses en sous-groupes sur les différentes espèces de levure du genre *Candida* n'ont pas été possibles devant les faibles effectifs pour les espèces autres que *C. albicans*. Néanmoins, l'arbre de classification et de régression a permis de regrouper certaines espèces et ainsi d'augmenter la pertinence des résultats. Il faut confirmer ces données sur une cohorte de patients candidémiques plus importante.

Il est nécessaire de rester critique dans l'interprétation de ces résultats de résistance déterminés *in vitro* et dont les conséquences sont *in vivo*. Il existait deux candidémies traitées par un antifongique inadapté pour lequel la CMI dépassait le seuil de résistance (selon les recommandations CLSI) et pour lesquelles l'antifongique n'a pas été modifié. Aucun des deux patients n'est décédé.

À contre-courant des recommandations de la Surviving Sepsis Campaign où l'antifongique doit être adapté à l'état septique du patient et les échinocandines privilégiées, l'étude de l'épidémiologie locale met en évidence une recrudescence de résistance aux échinocandines ce qui devrait nous inciter à tempérer leur utilisation. L'identification rapide des espèces avec une potentielle résistance au fluconazole (*C. krusei*, *C. glabrata*) ou à la caspofungine (*C. parapsilosis*), l'intégration du secteur d'hospitalisation (*C. glabrata* en secteur médical et *C. parapsilosis* en secteur chirurgical), l'état de la colonisation, la présence d'un cathéter central, l'éventuelle pré-

exposition sont les éléments qui doivent faire corriger un traitement antifongique dès l'identification de l'espèce d'autant plus si l'évolution clinique n'est pas satisfaisante.

Conclusion

Au sein de notre cohorte, les candidémies restent majoritairement dues à l'espèce *C. albicans* avec un taux de résistance faible. L'épidémiologie locale et la recrudescence des résistances chez *C. glabrata* et *C. parapsilosis* rend la prise en charge des candidémies complexe notamment devant l'émergence de résistance aux échinocandines. Il est possible de prédire le profil de sensibilité des souches responsables de candidémie en utilisant la colonisation, la pré-exposition, la présence d'un cathéter central et l'utilisation de quinolones les jours précédant la candidémie. L'identification précoce de l'espèce responsable de la candidémie ou de l'espèce colonisante lorsqu'elle existe permettrait de proposer un traitement adapté tenant compte de l'épidémiologie locale. L'utilisation d'azolés est possible si l'espèce colonisante est *C. albicans*, l'utilisation d'azolés est recommandée si l'espèce colonisante est *C. parapsilosis* et l'utilisation d'échinocandines est recommandée si l'espèce colonisante est *C. glabrata*.

Références

1. Horvath LL, George BJ, Murray CK, Harrison LS, Hospenthal DR. Direct comparison of the BACTEC 9240 and BacT/ALERT 3D automated blood culture systems for candida growth detection. *J Clin Microbiol.* 2004;42(1):115-8.
2. Bodey GP. The emergence of fungi as major hospital pathogens. *J Hosp Infect.* 1988;11 Suppl A:411-26.
3. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis.* 2004;39(3):309-17.
4. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med.* 2015;373(15):1445-56.
5. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care.* 2011;1:37.
6. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis.* 2003;37(9):1172-7.
7. 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.* 2012;54(12):1739-46.
8. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18 Suppl 7:19-37.
9. Bognoux ME, Kac G, Aegerter P, d'Enfert C, Fagon JY, CandiRea Study G. Candidemia and candiduria in critically ill patients admitted to intensive care units in France: incidence, molecular diversity, management and outcome. *Intensive Care Med.* 2008;34(2):292-9.
10. Lacroix C, Gicquel A, Sendid B, Meyer J, Accoceberry I, Francois N, et al. Evaluation of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS) systems for the identification of *Candida* species. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(2):153-8.
11. Sendid B, Poissy J, Francois N, Mery A, Courtecuisse S, Krzewinski F, et al. Preliminary evidence for a serum disaccharide signature of invasive *Candida albicans* infection detected by MALDI Mass Spectrometry. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(1):88 e1-6.
12. Sendid B, Tabouret M, Poirot JL, Mathieu D, Fruit J, Poulain D. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies: useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol.* 1999;37(5):1510-7.

13. Calandra T, Roberts JA, Antonelli M, Bassetti M, Vincent JL. Diagnosis and management of invasive candidiasis in the ICU: an updated approach to an old enemy. *Crit Care*. 2016;20(1):125.
14. Tortorano AM, Dho G, Prigitano A, Breda G, Grancini A, Emmi V, et al. Invasive fungal infections in the intensive care unit: a multicentre, prospective, observational study in Italy (2006-2008). *Mycoses*. 2012;55(1):73-9.
15. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med*. 2009;37(5):1612-8.
16. 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;55(2):532-8.
17. 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;50(4):1199-203.
18. Wiederhold NP. Echinocandin Resistance in *Candida* Species: a Review of Recent Developments. *Curr Infect Dis Rep*. 2016;18(12):42.
19. 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;57(5):2380-2.
20. Fekkar A, Dannaoui E, Meyer I, Imbert S, Brossas JY, Uzunov M, et al. Emergence of echinocandin-resistant *Candida* spp. in a hospital setting: a consequence of 10 years of increasing use of antifungal therapy? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(9):1489-96.
21. 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*. 2012;55(10):1352-61.
22. Leroy O, Mira JP, Montravers P, Gangneux JP, Lortholary O, AmarCand Study G. Comparison of albicans vs. non-albicans candidemia in French intensive care units. *Crit Care*. 2010;14(3):R98.
23. Bailly S, Leroy O, Montravers P, Constantin JM, 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*. 2015;41(11):1931-40.
24. Jaffal K, Poissy J, Rouze A, Preau S, Sendid B, Cornu M, et al. De-escalation of antifungal treatment in critically ill patients with suspected invasive *Candida* infection: incidence, associated factors, and safety. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):49.

25. Jack L, Bal AM, Harte S, Collier A. International guidelines: the need to standardize the management of candidaemia. *Infect Dis (Lond)*. 2016;48(11-12):779-81.
26. Dellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A Users' Guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines. *Crit Care Med*. 2017;45(3):381-5.
27. Arendrup MC, Pfaller MA, Danish Fungaemia Study G. Caspofungin Etest susceptibility testing of *Candida* species: risk of misclassification of susceptible isolates of *C. glabrata* and *C. krusei* when adopting the revised CLSI caspofungin breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(7):3965-8.
28. Rapport sur les caractéristiques de la résistance de *Candida albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* aux antifongiques. Centre national des références mycoses invasives. 2016.
29. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med*. 1992;20(6):724-6.
30. Idelevich EA, Schule I, Grunastel B, Wullenweber J, Peters G, Becker K. Rapid identification of microorganisms from positive blood cultures by MALDI-TOF mass spectrometry subsequent to very short-term incubation on solid medium. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(10):1001-6.
31. Panda A, Ghosh AK, Mirdha BR, Xess I, Paul S, Samantaray JC, et al. MALDI-TOF mass spectrometry for rapid identification of clinical fungal isolates based on ribosomal protein biomarkers. *J Microbiol Methods*. 2015;109:93-105.
32. Pfaller MA, Diekema DJ, International Fungal Surveillance Participant G. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10 Suppl 1:11-23.
33. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ng KP, Colombo A, et al. Geographic and temporal trends in isolation and antifungal susceptibility of *Candida parapsilosis*: a global assessment from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol*. 2008;46(3):842-9.
34. Vena A, Bouza E, Valerio M, Padilla B, Pano-Pardo JR, Fernandez-Ruiz M, et al. Candidemia in non-ICU surgical wards: Comparison with medical wards. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185339.
35. Schulte DM, Sethi A, Gangnon R, Duster M, Maki DG, Safdar N. Risk factors for *Candida* colonization and Co-colonization with multi-drug resistant organisms at admission. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015;4:46.
36. Ruggero MA, Topal JE. Development of echinocandin-resistant *Candida albicans* candidemia following brief prophylactic exposure to micafungin therapy. *Transpl Infect Dis*. 2014;16(3):469-72.
37. Glockner A, Cornely OA. *Candida glabrata*--unique features and challenges in the clinical management of invasive infections. *Mycoses*. 2015;58(8):445-50.
38. Tumbarello M, Sanguinetti M, Trecarichi EM, La Sorda M, Rossi M, de Carolis E, et al. Fungaemia caused by *Candida glabrata* with reduced susceptibility to

fluconazole due to altered gene expression: risk factors, antifungal treatment and outcome. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(6):1379-85.

39. Shafreen RM, Muthamil S, Pandian SK. Inhibition of *Candida albicans* virulence factors by novel levofloxacin derivatives. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2014;98(15):6775-85.

40. Kabbara N, Lacroix C, Peffault de Latour R, Socie G, Ghannoum M, Ribaud P. Breakthrough *C. parapsilosis* and *C. guilliermondii* blood stream infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving long-term caspofungin therapy. *Haematologica.* 2008;93(4):639-40.

41. Pfeiffer CD, Garcia-Effron G, Zaas AK, Perfect JR, Perlin DS, Alexander BD. Breakthrough invasive candidiasis in patients on micafungin. *J Clin Microbiol.* 2010;48(7):2373-80.

Annexes

Annexe I : Tableau d'interprétation des concentrations minimales inhibitrices (CMI) en mg.L⁻¹ des différentes espèces de levure du genre *Candida*. **A.** Recommandations de l'EUCAST. **B.** Recommandations du CLSI.

A.

	<i>C. albicans</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. guilliermondii</i>		<i>C. spp</i>	
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >
Flucytosine	4	16	4	16	4	16	4	16	4	16	4	16	4	16
Amphotéricine B	1		1		1		1		1		1		1	
Anidulafungine	0,25	0,5	0,125	0,25	0,25	0,5	2	4	0,25	0,5	2	4		
Caspofungine	0,25	0,5	0,125	0,25	0,25	0,5	2	4	0,25	0,5	2	4		
Fluconazole	2	4	0,002	2			2	4	2	4	8		2	4
Itraconazole	0,125	0,5	0,125	0,5	0,125	0,5	0,125	0,5	0,125	0,5	0,125	0,5	0,125	0,5
Micafungine	0,25	0,5	0,06	0,125	0,25	0,5	2	4	0,25	0,5	2	4		
Posaconazole	0,125		2		0,5		0,25		1		0		1	
Voriconazole	0,125	0,5	1		0,5	1	0,125	0,5	0,125	0,5	0,25			

B.

	<i>C. albicans</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. guilliermondii</i>		<i>C. spp</i>	
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >
Amphotéricine B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	NC	NC
Anidulafungine	0.032	0.032	0.064	0.064	0.064	0.064	0.002	4	0.064	0.064	NC ²	NC ²	NC	NC
Caspofungine	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	NC ²	NC ²	NC	NC
Fluconazole	2	4	0.002	32	-	-	2	4	2	4	NC ²	NC ²	2	4
Isavuconazole	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
Itraconazole	0.064	0.064	NC ²	NC ²	NC ²	NC ²	0.125	0.125	0.125	0.125	NC ²	NC ²	NC	NC
Micafungine	0.016	0.016	0.032	0.032	NC ⁴	NC ⁴	0.002	2	NC ⁴	NC ⁴	NC ⁴	NC ⁴	NC	NC
Posaconazole	0.064	0.064	NC ²	NC ²	NC ²	NC ²	0.064	0.064	0.064	0.064	NC ²	NC ²	NC	NC
Voriconazole	0.125 ⁵	0.125 ⁵	NC	NC	NC	NC	0.125 ⁵	0.125 ⁵	0.125 ⁵	0.125 ⁵	NC ²	NC ²	NC	NC

NC : Non connu

¹ : Les seuils épidémiologiques de *C. spp* ont été déterminés sur la base des paramètres PK/PD et sont indépendants des distributions de CMI des espèces spécifiques. Ils ne sont utilisables que pour les levures ne possédant pas de seuils épidémiologiques spécifiques.

² : Les seuils épidémiologiques pour ces espèces sont en général plus élevés que ceux de *C. albicans*.

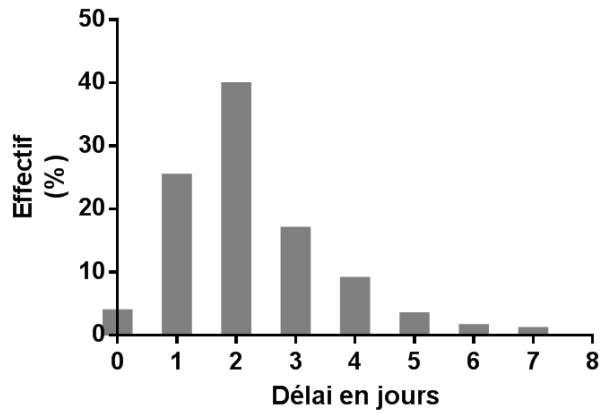
³ : Les isolats sensibles à l'anidulafungine et à la micafungine doivent être considérés comme sensibles à la caspofungine jusqu'à ce que des seuils épidémiologiques soient établis. De même, les isolats de *C. parapsilosis* intermédiaires à l'anidulafungine et à la micafungine doivent être considérés comme intermédiaires à la caspofungine. Les seuils épidémiologiques de l'EUCAST ne sont pas encore établis pour la caspofungine à cause de variations inter-laboratoires significatives sur la définition des CMI de la caspofungine.

⁴ : Les CMIs de *C. tropicalis* sont une à deux double dilutions plus élevées que celles de *C. albicans* et *C. glabrata*. Les CMIS de *C. krusei* sont trois double dilutions plus élevées que celles de *C. albicans* tout comme pour celles de *C. guilliermondii*, huit double dilutions plus élevées. Il n'existe pas de preuves suffisantes pour définir la susceptibilité à la micafungine au sein de la population sauvage de ces espèces.

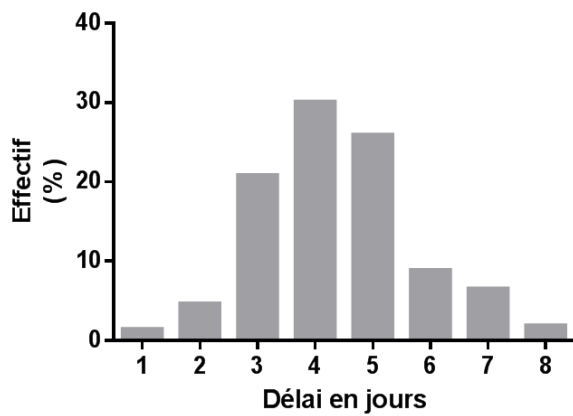
⁵ : Les souches avec des valeurs de CMI supérieures au seuil S/I (sensible/intermédiaire) sont rares ou non décrites. L'identification et les tests de susceptibilité antifongique sur ce type de souches doit être répété et si les tests sont confirmés, ces souches doivent être envoyées dans un laboratoire de référence. Jusqu'à ce que des arguments concernant la réponse clinique de ces souches avec une CMI supérieure au seuil actuel de résistance soient établis, ces souches doivent être considérées comme résistantes.

Annexe II : Répartition des délais de rendu. **A.** de positivité de l'hémoculture. **B.** de l'identification de l'espèce sur l'hémoculture. **C.** de l'antifongigramme. Le point de départ de l'abscisse correspond au prélèvement de l'hémoculture

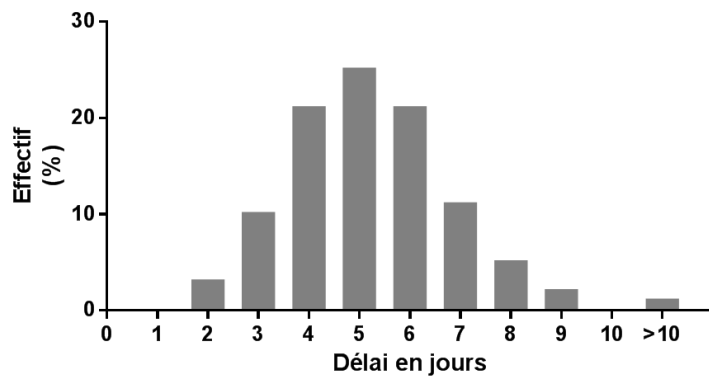
A.



B.



C.



AUTEUR : NILÈS Christopher

Date de Soutenance : 18 juin 2018

Titre de la Thèse :

Est-il possible de prédire la résistance aux antifongiques lors
d'un épisode de candidémie ?

Étude d'une cohorte prospective multicentrique

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : Réanimation

DES + spécialité : Anesthésie-Réanimation

Mots-clés : candidémie, résistance, colonisation, identification

Résumé :

Introduction : Les septicémies à *Candida* sont une problématique régulière en réanimation et posent des problèmes sur le plan thérapeutique en partie liés aux délais de culture mais également à la recrudescence de résistance aux antifongiques.

Objectif : Évaluer l'épidémiologie locale des candidémies et rechercher les facteurs pouvant prédire la résistance aux antifongiques.

Méthodes : Les patients candidémiques sont issus de la cohorte multicentrique Allfun. Les données microbiologiques et la sévérité de l'infection ont été colligées. L'analyse des résistances se fonde sur les définitions complémentaires du CLSI et de l'EUCAST. Des analyses multivariées ont été effectuées avec un seuil de significativité fixé à 0,05.

Résultats : 223 patients ont été inclus au sein du CHRU de Lille et du CHU Vaudois. La fréquence de résistance au fluconazole est faible (11,9%) chez les espèces non naturellement résistantes. L'utilisation de quinolones et la colonisation à *C. albicans* étaient des facteurs prédictifs d'une sensibilité conservée aux azolés (respectivement OR = 0,114 [0,014 – 0,902] ; p = 0,04 et OR = 0,288 [0,086 – 0,821] ; p = 0,039) alors que la colonisation à *C. glabrata* ou *C. krusei* étaient des facteurs prédictifs d'une sensibilité diminuée (respectivement, OR = 6,057 [2,316 – 60,821] ; p = 0,002 et OR = 16,488 [5,063 – 57,986] ; p = 0,0009). Seule la colonisation à *C. spp* ou *C. parapsilosis* était identifiée comme facteur de risque d'isoler une espèce résistante à la caspofungine sur l'hémoculture (respectivement, OR = 5,264 [2,101 – 7,021] ; p < 0,0001 et OR = 2,254 [1,231 – 3,278] ; p < 0,0001).

Conclusion : Il est possible de prédire le profil de sensibilité des souches responsables de candidémie en utilisant la colonisation, la pré-exposition, la présence d'un cathéter central et l'utilisation de quinolones les jours précédant la candidémie.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Daniel MATHIEU

Assesseurs : Monsieur le Professeur Boualem SENDID
Monsieur le Professeur Éric KIPNIS

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Julien POISSY