



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Fongémie à levure et hémopathie maligne
Une étude rétrospective au CHU de LILLE

Présentée et soutenue publiquement le 12/10/2022 à 16 h
au Pôle Recherche
par **Nicolas TAAR**

JURY

Président :

Madame la Professeure Karine FAURE

Assesseurs :

Madame la Docteure Céline BERTHON

Monsieur le Docteur Camille CORDIER

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Serge ALFANDARI

AVERTISSEMENT

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

LIENS D'INTERÊT

Le candidat et le Directeur de thèse déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec le travail présenté.

ABRÉVIATIONS

5-FC	5-Fluoro-Cytosine
BLSE	Bêta-Lactamases à Spectre Etendu
CHS	Candidose Hépato-Splénique
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CNRMA	Centre national de référence des Mycoses invasives et antifongiques
CRP	C-Reactive-Protein
CSH	Cellule Souche Hématopoïétique
CVC	Cathéter veineux central
ECIL	European Conference on Infections in Leukemia
ECMO	Extra Corporeal Membrane Oxygenation
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
ESCMID	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
EUCAST	European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
GVH	Graft Versus Host
HR	Hasard Ratio
ICCA	Intellispace Critical Care and Anesthesia
IDSA	Infectious Disease Society of America
IFI	Infection Fongique Invasive
IRIS	Immune Reconstitution Inflammatory Syndrom
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KT	Cathéter
LAL	Leucémie Aigüe Lymphoïde
LAM	Leucémie Aigüe Myéloïde
LBA	Lavage Broncho-Alvéolaire

LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
LMNC	Leucémie Myelo-Monocytaire Chronique
MCO	Médecine-Chirurgie-Obstetrique
MOLIS	Modular Open Laboratory Information Systems
ODL	Observatoire Des Levures
PAC	Port-A-Cathéter
PCR	Polymerase Chain Reaction
PNN	Polynucléaires Neutrophiles
RESSIF	Réseau de Surveillance des Infections Fongiques
SMD	Syndrome Myélo-Dysplasique
SIDA	Syndrome d'Immuno-Déficiencie Acquis
T2MR	T2 Magnetic Resonance
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par Emission de Positons
UFC	Unité Formant Colonie
VVC	Voie Veineuse Centrale
VIH	Virus de l'Immunodéficiencie Humaine

INTRODUCTION

Rationnel :

La fongémie est définie par la présence de champignons, le plus souvent une levure, dans le sang circulant, authentifiée par une ou plusieurs hémocultures positives.

Une levure est un champignon microscopique, unicellulaire, se multipliant par bourgeonnement à partir de matière organique.

En 2019, 72,5 % des souches de levures envoyées au Centre National de Référence des Mycoses invasives et Antifongiques (CNRMA) provenaient d'hémocultures (1).

En France, entre 2012 et 2018, on comptait plus de 5000 épisodes de fongémie dont 14 % survenaient chez des patients d'hématologie selon les données du Réseau de Surveillance des Infections Fongiques (RESSIF)(2).

Les fongémies touchent plus volontiers les patients de réanimation, d'onco-hématologie et de chirurgie avec une morbi-mortalité très élevée.

L'immunodépression, notamment par défaillance de la réaction immunitaire innée via les polynucléaires neutrophiles, les monocytes-macrophages, les cytokines/chemokines et les barrières épithéliales/muqueuses, participent à leur survenue.

Le pronostic est conditionné par la rapidité d'instauration d'un traitement antifongique et par la stérilisation de la source infectieuse.

Par exemple, l'infection d'un cathéter par un champignon impose son retrait dans les plus brefs délais.

Parmi les levures rencontrées en mycologie médicale, *Candida spp*, avec ses nombreuses espèces, reste un des principaux agents infectieux responsable d'infections fongiques chez l'immunodéprimé comme chez l'immunocompétent.

Le spectre clinique varie de l'infection superficielle cutanéomuqueuse à l'atteinte invasive avec potentielle dissémination depuis le compartiment sanguin vers l'œil, le système nerveux central, les poumons, le foie, la rate et le système ostéo-articulaire.

C. albicans est l'espèce responsable de la majorité de ces infections, superficielles comme profondes (3–5).

On dénombre plus d'une centaine d'espèces de *Candida*, bien que seulement une vingtaine soient pathogènes pour l'homme.

La fongémie à *Candida*, donc la présence de levures de *Candida* dans le sang circulant définit ainsi la candidémie.

En contexte nosocomial, *Candida spp* se situe au quatrième rang des micro-organismes identifiés dans les hémocultures (6).

La fréquence des infections à *C. albicans* a régulièrement diminué au cours des 10 dernières années au profit d'espèces non *albicans* telles *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. krusei*.

L'incidence globale des candidémies reste néanmoins stable dans le temps.

On remarque également une incidence croissante de souches de *Candida non albicans* résistants aux azolés avec l'usage de la prophylaxie antifongique dans les services à risque, notamment d'hématologie.

D'autres levures, sont plus rarement responsables d'infections invasives, disséminées et potentiellement mortelles chez les patients immunodéprimés.

On citera *Rhodotorula*, *Malassezia*, *Sacharomyces*, *Geotrichum*, *Trichosporon* et les *Cryptococcoses*.

La figure 1 représente les « concentrations critiques » des principales espèces de *Candida* aux différents antifongiques, avec les concentrations minimales inhibitrices (CMI) correspondantes, permettant en pratique courante au laboratoire de rendre un phénotype « sensible », « intermédiaire » ou « résistant » des souches (7).

Antifungal agent	MIC breakpoint (mg/L)																			
	<i>Candida albicans</i>			<i>Candida dubliniensis</i>		<i>Candida glabrata</i>		<i>Candida krusei</i>		<i>Candida parapsilosis</i>		<i>Candida tropicalis</i>		<i>Candida guilliermondii</i>		<i>Cryptococcus neoformans</i>		Non-species related breakpoints for <i>Candida</i> ¹		
	S ≤	R >	ATU	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	
Amphotericin B	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Anidulafungin	0.03	0.03				0.06	0.06	0.06	0.06	4	4	0.06	0.06	IE ²	IE ²	-	-	IE	IE	
Caspofungin	Note ³	Note ³				Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	IE ²	IE ²	-	-	IE	IE	
Fluconazole	2	4		2	4	0.001 ⁴	16	-	-	2	4	2	4	IE ²	IE ²	IE	IE	2	4	
Isavuconazole	IE	IE		IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	
Itraconazole	0.06	0.06		0.06	0.06	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.125	0.125	0.125	0.125	IE ²	IE ²	IE	IE	IE	IE	
Micafungin	0.016	0.016	0.03			0.03	0.03	IE ⁵	IE ⁵	2	2	IE ⁵	IE ⁵	IE ⁵	IE ⁵	-	-	IE	IE	
Posaconazole	0.06	0.06		0.06	0.06	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.06	0.06	0.06	0.06	IE ²	IE ²	IE	IE	IE	IE	
Voriconazole⁶	0.06 ⁷	0.25 ⁷		0.06 ⁷	0.25 ⁷	IE	IE	IE	IE	0.125 ⁷	0.25 ⁷	0.125 ⁷	0.25 ⁷	IE ²	IE ²	IE	IE	IE	IE	

Figure 1 : Spectre d'activité des antifongiques sur les espèces de *Candida* (EUCAST 2020)

Les mécanismes de résistance des levures aux antifongiques sont variables, on peut citer, la modification de la cible, l'altération du transport, l'utilisation de voies métaboliques compensatrices et la constitution d'un biofilm (8).

Les données de surveillance de l'observatoire des levures d'Ile-de-France (ODL) réalisé sur 17 années (2004-2019) ont montré qu'il existait seulement 0,4 % des isolats de *C. albicans* résistant aux azolés (fluconazole et voriconazole) prescrits habituellement en pratique médicale.

La résistance de *C. albicans* aux échinocandines (mycafugine et caspofungine) restant rarissime.

Sans pression antifongique antérieure, il n'existait pas de souches sauvages de *C. albicans* ayant une sensibilité diminuée à la caspofungine (1).

La résistance au fluconazole et au voriconazole concerne un faible pourcentage des isolats de *C. parapsilosis* (en moyenne 5,8% et 8,4% respectivement), avec des variations selon les années.

On rappellera que le complexe parapsilosis est intrinsèquement de sensibilité diminuée ou résistant aux échinocandines.

Concernant *C. tropicalis*, on note une prévalence variable de la résistance aux azolés (fluconazole et voriconazole) selon les années, avec une tendance globale à la baisse.

De plus, les isolats de *C. tropicalis* résistants à la caspofungine sont extrêmement rares (1).

La prévalence de la résistance de *C. glabrata* aux échinocandines reste faible (2,1%)(1).

Des données américaines rapportent un taux d'incidence de *C. glabrata* résistant au fluconazole de 11 à 13 % (9).

Une autre étude américaine à grande échelle (4 états américains entre 2012 et 2016 sur 3500 candidémies) rapportait une proportion *C. glabrata* résistant au fluconazole de 8,6 % (10).

Autres levures :

-Rhodotorula : levure commensale et cosmopolite, responsables d'infections superficielles comme profondes.

Les facteurs de risques d'infections invasives sont la neutropénie et la présence d'un cathéter veineux central (4).

-Malassezia : levure commensale et cosmopolite de la flore cutanée, responsable d'infections superficielles. Exceptionnellement pourvoyeuse de fongémies chez le patient immunodéprimé sous nutrition parentérale (4).

-Saccharomyces : levure commensale et cosmopolite, utilisée dans l'industrie pharmaceutique et alimentaire lors de procédés de fermentation (pain, vin, bière).

Saccharomyces cerevisiae est l'espèce la plus connue.

Les facteurs de risque les plus décrits sont l'immunodépression et le port de dispositif intravasculaire.

La diffusion du tube digestif vers le sang (fongémie) s'effectue lors d'un déséquilibre de la flore digestive (chimiothérapie, antibiothérapie à large spectre) (4,11,12).

-Geotrichum : levure ubiquitaire, filamenteuse, environnemental et présent dans l'alimentation (produits laitiers).

Également commensale des voies aériennes et du tube digestif de l'homme.

G. capitatum est l'espèce la plus fréquemment rencontrée.

Responsable d'infections post-traumatique chez l'immunocompétent et d'infections invasives chez l'immunodéprimé (pneumonie, fongémie) (4,13).

-Trichosporon : levure environnementale, présent dans le milieu extérieur (sol, eau) et commensale (flore cutanée et tube digestif) de l'Homme.

Le passage à l'état pathogène est favorisé par la rupture des barrières naturelles (peau et muqueuses) et par l'immunodépression.

Trichosporon asahii est le plus fréquemment retrouvé dans les infections invasives.

Les hémopathies malignes et les patients de chirurgie sont parmi les plus touchés (4,14,15).

-Cryptococcus : levure encapsulée et ubiquitaire dont l'espèce la plus fréquente est *C. neoformans*, la contamination de l'homme se fait via l'inhalation de poussières à partir de l'environnement.

Le champignon a un tropisme pour le système nerveux central et le poumon et se rencontre principalement chez le patient immunodéprimé (VIH stade SIDA, transplantation d'organe, corticothérapie)(4).

Facteurs de risque :

Les facteurs de risque de candidémies sont bien connus.

On citera la neutropénie d'autant plus si elle est profonde et prolongée, l'exposition à une corticothérapie et/ou une antibiothérapie à large spectre, une chirurgie abdominale lourde, la colonisation à *Candida*, la présence d'un cathéter veineux central associé ou non à une nutrition parentérale, une insuffisance rénale aiguë, d'autant plus si une épuration extra rénale est nécessaire (16).

Un séjour prolongé en soins intensifs/réanimation est également un facteur de risque de candidémie (16).

Parmi les facteurs de risques ci-dessus, la neutropénie reste l'élément le plus important. Les patients atteints d'hémopathie maligne sont, du fait de leur pathologie et de par les thérapeutiques anti-cancéreuses introduites, particulièrement exposés à ce risque infectieux.

Les chimiothérapies ont pour effets secondaires une toxicité médullaire. Cette dernière est l'effet recherché lors du conditionnement préalable aux greffes de cellules souches hématopoïétiques (CSH).

La nécessité d'un accès vasculaire fiable et sécurisée (par chambre implantable, ou autre cathéter veineux central), est indispensable à l'administration intraveineuse de ces molécules afin d'éviter nécrose cutanée et veino-toxicité.

Cependant la présence de ces cathéters provoque effraction cutanée et vasculaire, majorant ainsi le risque infectieux, bactérien en premier lieu et fongique dans une moindre mesure. La présence d'un cathéter vasculaire favorise ainsi bactériémie et fongémie.

Infections fongiques invasives (IFI) :

En France, entre 2012 et 2018, les fongémies représentaient la première cause d'IFI en population générale, suivies par les pneumocystoses et les aspergilloses invasives (2).

Parmi les agents fongiques responsables d'IFI, la mucormycose présente la plus forte mortalité, suivies par les fongémies et ensuite par les aspergilloses (2).

En hématologie, les infections à champignons filamenteux sont les IFI les plus fréquentes avec une prédominance de l'aspergillose invasive (2,17).

Le diagnostic de ces infections a toujours été difficile, Il est le plus souvent porté sur un faisceau d'arguments cliniques, radiologiques et microbiologiques.

Les sociétés savantes ont proposé en 2008 une première classification des IFI selon des critères d'hôte, clinico-radiologique et microbiologiques (18), révisée et actualisée par la suite, la dernière mise à jour datant de 2019 par Donnelly et al (19–21).

On distingue ainsi selon les critères ci-dessus les IFI prouvées, probables et possibles :

Une IFI est dite prouvée lorsque l'on identifie l'agent fongique pathogène (examen direct, culture, histologie, PCR) lors d'un prélèvement d'un site stérile (sang, LCR, œil).

Dans le cadre des fongémies à levure, une hémoculture positive suffit ainsi à définir une IFI prouvée que le patient soit ou non immunodéprimé.

Une IFI est dite probable lorsqu'elle réunit un critère d'hôte, un critère clinico-radiologique et un critère microbiologique. Pour les candidoses invasives, les biomarqueurs considérés sont : le beta-D-glucane s'il y a deux tests positifs et le T2MR.

Une IFI est dite possible lorsqu'elle réunit un critère d'hôte et un critère clinico-radiologique sans argument microbiologique pertinent.

On distingue également les IFI émergentes sous traitement :

Définies comme des infections à champignons survenant chez des patients en cours de traitement par antifongique, que ce soit à visée prophylactique ou curative.

La durée minimale d'exposition médicamenteuse retenue dans la littérature est d'au moins trois jours (22–25).

Il existe également une entité clinico-pathologique particulière :

La candidose disséminée chronique ou candidose hépatosplénique (CHS) est une complication infectieuse rare, pouvant s'apparenter à un syndrome de reconstitution immunitaire (IRIS).

Elle se rencontre principalement chez les patients sortant d'une période de neutropénie prolongée après traitement d'une leucémie aigüe, plus rarement de lymphomes et n'ayant pas de prophylaxie antifongique(26).

Elle se manifeste par la présence de lésions micro-nodulaires hépatiques et/ou spléniques, attestée par l'imagerie (IRM surtout), le TEP-TDM pouvant avoir un intérêt dans le suivi des patients et notamment pour guider l'arrêt du traitement antifongique (27).

Le diagnostic biologique est difficile, les hémocultures sont le plus souvent négatives, la biopsie guidée est rarement contributive, les biomarqueurs fongiques sériques peuvent avoir un intérêt dans ce contexte (26)

Actuellement, les sociétés savantes européennes et américaines (IDSA et ESCMID) recommandent l'utilisation d'amphotéricine B liposomale ou d'échinocandines en première ligne thérapeutique avec une durée de traitement de 3 à 6 mois (20,28), quelques séries suggèrent un bénéfice de la corticothérapie sur les symptômes et la réponse inflammatoire (29).

Méthodes diagnostiques :

La documentation microbiologique par hémoculture reste la pierre angulaire du diagnostic, permettant de mettre en évidence l'agent pathogène.

Il est essentiel de les répéter en optimisant le volume de sang prélevé et en privilégiant les flacons dédiés à la recherche d'agents fongiques.

La sensibilité des hémocultures dans le diagnostic microbiologique d'une fongémie à *C. albicans* varie entre 50 et 75 %, le seuil de détection étant estimé à 1 UFC/ml.

Cependant, cette sensibilité est moins bonne dans les fongémies à *Candida non albicans*. Leur délai de positivité est long et peut varier de 1 à >7 jours selon les espèces, les flacons utilisés (aérobie, anaérobie, mycosis) et les laboratoires (20,21)

Les biomarqueurs fongiques tels les B-D-Glucanes, les antigènes mannane et les anticorps anti-*Candida*, se recherchent dans le sérum et peuvent s'avérer utile pour améliorer la performance diagnostique des fongémies.

-Beta-D-Glucanes :

Composant naturel et constituant polysaccharidique majeur de la paroi de nombreux champignons. Ce composant est libéré et circule dans le sang des patients atteints d'infections fongiques invasives à *Candida* et *Aspergillus* ainsi que dans les pneumocystoses, Il peut également être détecté lors d'infections fongiques invasives à *Saccharomyces*, *Fusarium*, *Trichosporon*, et *Histoplasma capsulatum*.

Des faux positifs sont décrits lors de bactériémies, d'hémodialyse sur membrane de cellulose, de l'utilisation de compresses chirurgicales, d'une chirurgie digestive, d'injection d'albumine, d'immunoglobulines intraveineuses ou de bêta lactamines (amoxicilline-acide clavulanique, pipéracilline/tazobactam) (30).

Selon les études et le contexte, la sensibilité et la spécificité de ce test restent très variables, bien que les performances diagnostiques semblent néanmoins augmenter après deux tests consécutifs.

Le consensus international ne valide d'ailleurs sa pertinence diagnostique que lorsque deux tests reviennent positifs.

Sa valeur prédictive négative est probablement l'une de ses caractéristiques les plus intéressantes (31).

-Antigène mannane :

Le mannane est une molécule libérée lors du renouvellement de la paroi fongique et peut être détecté dans le sang lors de l'infection.

Elle est spécifique du genre *Candida spp*, d'apparition précoce au cours de l'infection, mais ne reste que transitoirement dans le sang.

La recherche du mannane se faisant principalement dans le sérum, par la méthode immunoenzymatique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)(21).

Néanmoins, son recours dans les IFI n'est pas repris dans les dernières recommandations internationales, contrairement aux B-D-glucanes, du fait de ses faibles performances diagnostiques (19).

-Anticorps anti-*Candida* :

La technique principalement utilisée aujourd'hui est la méthode immuno-enzymatique ELISA.

La cinétique d'apparition des anticorps est tardive et durable.

L'interprétation de la détection d'anticorps peut être délicate, notamment chez les sujets immunodéprimés qui présentent de faibles taux d'anticorps (par exemple, chez les neutropéniques), et pour les patients immunocompétents, car un résultat positif ne permet pas de distinguer entre une colonisation et une infection.

De plus, du fait du caractère commensal du *Candida spp*, la présence d'anticorps est possible chez le porteur sain, y compris à des taux élevés (21).

Tout comme l'antigène mannane, du fait de ses faibles performances diagnostiques, les Ac anti-*candida* ne sont pas intégrés dans l'algorithme diagnostique des dernières recommandations internationales (19).

Il est cependant intéressant de souligner que rechercher simultanément antigène et anticorps anti-*Candida* augmente les performances diagnostiques des fongémies (32).

La combinaison de ces deux marqueurs a été reprise dans les recommandations de l'European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) de 2010 pour le diagnostic précoce des candidoses hépato-spléniques avec un intérêt dans leur suivi et aurait une meilleure sensibilité que les B-D-glucanes seuls (26,32), par contre, elle n'est pas dans les recommandations pédiatriques de l'ECIL datant de 2020 (33)

Il faut rappeler que dans ce contexte chronique, les hémocultures sont le plus souvent négatives.

-T2MR ou T2*candida* :

Outil prometteur, il s'agit d'un test de diagnostic moléculaire par résonance magnétique permettant (en 4 heures environ) de détecter à partir du sang total des patients les principales espèces de *Candida* retrouvés en pathologie humaine, à savoir *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* et *C. glabrata*.

Cependant, ce test ne peut faire la distinction entre *C. albicans* et *C. tropicalis* ainsi qu'entre *C. krusei* et *C. glabrata*.

Les performances diagnostiques de ce test varient ainsi selon l'espèce. La sensibilité et spécificité globales du test sont de 91 et 98,1 % respectivement.

Cependant, il y a peu d'études de cohortes dans la littérature et son utilisation ne permet pas d'obtenir une culture et par conséquent un antifongogramme (34).

-Biologie moléculaire :

Les PCR pan-fongique ou spécifiques d'agents fongiques sont intéressantes lorsque les marqueurs ci-dessus ne suffisent pas à poser le diagnostic.

La PCR *Candida* sérique peut avoir un intérêt dans le diagnostic précoce des candidémies et dans le suivi quantitatif de l'infection.

Cependant, il n'existe pas de recommandations ni d'harmonisation sur son utilisation pratique et ces techniques ne sont pas disponibles dans tous les centres hospitaliers.

Justificatif de l'étude :

L'épidémiologie fongique est en perpétuelle évolution depuis ces dix dernières années, l'augmentation de l'incidence des candidémies à *Candida non albicans* au détriment des *C. albicans*, avec augmentation des résistances des non *albicans* aux antifongiques en est un des meilleurs exemples.

L'utilisation de la prophylaxie par azolés depuis les années 2000, dans les services d'hématologie a fortement diminué le risque fongique mais en contrepartie a participé à ces modifications écologiques.

La complexité de prise en charge diagnostique et thérapeutique des fongémies à levure, (principalement représenté par les candidémies) ainsi que leur morbi-mortalité élevée dans la population d'hématologie maligne, mérité qu'on s'y intéresse.

Notre étude, en s'intéressant à la prise en charge au CHU de LILLE permettra de faire un état des lieux des pratiques et de les comparer aux dernières recommandations nationales comme internationales.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agissait d'une étude observationnelle, descriptive, monocentrique et rétrospective de 2011 à 2021 sur le site du CHU de LILLE.

L'objectif principal de notre étude était la mesure de la mortalité à J14 de l'évènement étudié, ici la fongémie à levure.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- La mesure de la mortalité toutes causes à M1 et M6 de la fongémie
- L'étude de l'épidémiologie des fongémies à levures
- La description des co-infections microbiennes
- L'analyse des biomarqueurs fongiques avant, pendant et après une fongémie à levure
- La description des complications de la fongémie, dont les candidoses hépato-spléniques jusqu'à six mois après le diagnostic.

Les patients adultes pris en charge pour une hémopathie maligne entre 2011 et 2021 et ayant au moins une hémoculture positive à levure ont été inclus.

Les patients pour lesquels le diagnostic de fongémie était posé en réanimation n'ont été inclus que si l'hémoculture se positivait dans les 48 premières heures d'hospitalisation (au-delà, il y avait un risque de confusion avec une fongémie acquise en réanimation sur un acte invasif).

Les données biologiques (paramètres microbiologiques, toxicologique, biochimiques et hématologiques) ont été obtenues via le logiciel MOLIS (CompuGroup Medical) utilisé dans le centre de biologie-pathologie au CHU de LILLE.

Les données cliniques des services d'hématologie ont été obtenues via le logiciel Sillage et par consultation manuelle des archives manuscrites des dossiers de patients.

Les données de réanimation ont été obtenues via le logiciel de gestion clinique de l'hôpital Sillage (SIB), ainsi que le logiciel de gestion spécifique aux services de réanimation IntelliSpace Critical Care and Anesthesia (ICCA, Philips).

Le diagnostic de fongémie était posé par la présence d'au moins une hémoculture positive à levure, prélevée sur sang périphérique ou sur cathéter central.

La date de survenue de l'évènement était fixée au jour de prélèvement de la première hémoculture positive, le service où était réalisé ce prélèvement était noté.

La première hémoculture négative était considérée comme la première hémoculture stérile, la présence d'une bactérie dans l'hémoculture n'était pas considérée comme stérile d'un point de vue mycologique (la croissance bactérienne étant plus rapide et pouvant inhiber celle des levures).

La mortalité à J14 a été considérée comme attribuable à la fongémie.

Les mortalités à M1 et M6 ont été recueillies mais reflètent plus la gravité de la maladie hématologique sous-jacente que celle de la fongémie.

Toutes les espèces de *Candida spp* ont été incluses, de même que les levures n'appartenant pas au genre *Candida*. La résistance des levures aux principaux antifongiques a également été recherchée.

Les dates et heures de transmission de l'information du laboratoire vers le service étaient retrouvées via Molis ou via les dossiers manuscrits/informatisés des services cliniques.

Le délai de rendu de l'antifongogramme était retrouvé via ce même logiciel.

Dans notre étude, une « fongémie émergente sous traitement » était définie comme une fongémie apparaissant sous traitement antifongique, qu'il soit à visée prophylactique ou curative.

Nous considérons une durée minimale d'exposition à l'antifongique d'au moins 3 jours pour retenir ce diagnostic.

Une co-infection à micro-organisme non levuriforme était définie comme une infection survenant parallèlement à l'événement principal, dans les jours précédant ou suivant la fongémie :

-Les co-infections bactériennes étaient représentées par les bactériémies.

-Une co-infection à *Aspergillus* était recherchée, et cela, indépendamment de sa localisation anatomique.

Les données démographiques (âge, sexe) épidémiologiques (comorbidités cardiaques, pulmonaires, hépatiques, néphrologiques et/ou endocrinologiques) étaient rapportées.

Le statut du patient vis-à-vis de son hémopathie maligne était détaillé, hémopathie lymphoïde ou myéloïde, mature ou immature, aiguë ou chronique, active ou en rémission (partielle ou complète), en cours de traitement spécifique (chimiothérapie, thérapie ciblée). Également la réalisation éventuelle d'une greffe (allogreffe ou autogreffe) de CSH ainsi qu'une éventuelle réaction du greffon contre l'hôte (GVH) dans le cas des patients allogreffés.

Les données biologiques comprenaient des paramètres biochimiques, la CRP (en mg/L), l'albumine (en g/L) au moment du diagnostic de fongémie.

Les données hématologiques, incluaient le taux de leucocytes/polynucléaires neutrophiles (en Giga/L) pendant l'épisode, ainsi que la durée de la neutropénie au moment de l'évènement.

La neutropénie était définie par un taux de PNN (polynucléaires neutrophiles) inférieur à 1,5 G/L.

Les facteurs de risques de candidémies suivants étaient recherchés :

L'hospitalisation antérieure notamment en soins intensifs, la nutrition parentérale, l'exposition à une corticothérapie et/ou une antibiothérapie à large spectre dans le mois précédent, une chirurgie digestive récente, la colonisation à levures (prélèvements d'urines, de selles, de sécrétions broncho-pulmonaires, et/ou de matériel étranger positif à levures sans critères clinico-biologique d'infection patente).

La présence d'un cathéter central quelle que soit sa nature, picc-line, port à cathéter (PAC), voie veineuse centrale (VVC), cathéter tunnélisé, cathéter spécifique à la dialyse et/ou au support nutritionnel (nutriKT).

Les paramètres infectieux au diagnostic de fongémie tels que la fièvre (définie comme une température > ou égale à 38 °C), la porte d'entrée, l'origine communautaire ou nosocomiale (à partir de 48 h d'hospitalisation) de la fongémie étaient analysées.

Le choc septique était défini comme la nécessité d'administrer des amines vasopressives, le sepsis comme une défaillance respiratoire et/ou hémodynamique et/ou nécessitant un remplissage vasculaire sans adjonction d'amines vasopressives.

Concernant les biomarqueurs fongiques :

T2MR et PCR *Candida* sérique lorsque réalisées au moment de la fongémie étaient notées en positif/négatif/invalidé.

Nous avons analysé les résultats des B-D-glucanes, des antigènes mannane et des anticorps anti-*Candida*, deux semaines avant le diagnostic, deux semaines et un mois après, ainsi qu'au moment du diagnostic.

Les unités de mesures étaient en pg/ml pour les B-D-Glucanes et les mannanes et en UA/ml pour les anticorps.

Les seuils biologiques étaient les suivants :

- Seuil de positivité des B-D-glucanes à partir de 80 pg/ml, négatif si inférieur à 60 pg/ml, équivoque/douteux entre 60 et 80 pg/ml.
- Seuil de positivité des anticorps à partir de 10 UA/ml, négatif entre 0 et 5 UA/ml, équivoque/douteux entre 5 et 10 UA/ml.
- Seuil de positivité de l'Ag mannane à partir de 125 pg/ml, négatif si inférieur à 62,5 pg/ml, et équivoque/douteux entre 62,5 et 125 pg/ml.

Concernant les thérapeutiques anti-infectieuses :

Les dates d'introduction, de fin, des différents antifongiques systémiques (azolés, polyènes, échinocandines), étaient relevées ainsi que leurs effets secondaires et leur utilisation antérieure dans un but curatif ou prophylactique.

Était également pris en compte le traitement complémentaire non médicamenteux tels l'ablation de cathéter ou la chirurgie.

Les complications précoces et tardives de la fongémie étaient prises en compte :

- La présence d'une localisation secondaire si le bilan d'extension montre un foyer infectieux qui n'était pas présent avant ou lors du diagnostic de fongémie.
- La récurrence de la fongémie était définie comme la réapparition d'hémocultures positives à levures après l'obtention initiale de leur négativité et était mesurée jusqu'à 6 mois après l'épisode.
- Le statut hématologie était mesuré à 6 mois de l'épisode afin de regarder l'impact de la fongémie sur le pronostic hématologique.

ETHIQUE :

Les patients suivis dans le service des maladies du sang du CHU de Lille avaient consenti à l'utilisation des données médicales les concernant au début de leur prise en charge.

Le projet d'étude a été enregistré auprès du site de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) en tant que projet de recherche type MR004 (recherches n'impliquant pas la personne humaine, études ou évaluations dans le domaine de la santé).

La délégation de recherche clinique du CHU de LILLE a été consultée et informée des tenants et aboutissants du projet de sa phase initiale jusqu'à son aboutissement.

Une demande a été faite auprès du comité d'éthique d'infectiologie et est toujours en cours.

ANALYSE STATISTIQUE :

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel R (v 4.1.).

Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages.

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'interquartile (25ème et 75ème percentiles) dans le cas contraire.

La normalité des distributions a été testée par un test de Shapiro-Wilk et vérifiée graphiquement par des histogrammes.

Les facteurs de risque associés à la mortalité à J14 ont été testés par modèle de Cox univarié. Les hazard ratio et leurs intervalles de confiance à 95% obtenus à partir de ce modèle ont été reportés dans les tableaux comme taille d'effet.

Les hypothèses de proportionnalité des risques et de log-linéarité ont été vérifiées à l'aide de l'analyse des résidus de Schoenfeld et de Martingale.

Un modèle de Cox multivarié a été réalisé sur les variables sortant significatives en univarié au seuil de 0.2 en ajustant sur le type de chimiothérapie et sur le statut bactériémique. Tous les tests statistiques ont été réalisés avec un risque de première espèce bilatéral de 5%.

RESULTATS

POPULATION :

Nous avons identifié 70 patients entre 2011 et 2021 ayant présenté une fongémie.
Le suivi des patients a été réalisé à partir du diagnostic de fongémie et jusqu'à 6 mois après l'épisode. Le suivi à 6 mois était possible pour 68 des 70 patients.
Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1 :

Caractéristiques épidémiologiques	(n=70)
Sexe masculin (n [%])	46 (65,7 %)
Age (années, médiane [quartiles])	61 [47 ;68]
Service (Hématologie) (n [%])	65 (92,9 %)
Comorbidités (n [%])	
Cardiopathie	17 (24,3 %)
Néphropathie*	12 (17,1 %)
Hépatopathie	1 (1,4 %)
Diabète**	14 (20 %)
Maladie pulmonaire chronique	10 (14,3 %)
Hémopathies ***	
Type (n [%])	
Lymphome B	20 (27,7 %)
Lymphome T	7 (9,6 %)
Lymphome autre****	2 (2,8 %)
Leucémie aigüe myéloïde	17 (23,6 %)
Leucémie aigüe lymphoïde	7 (9,7 %)
Leucémie myéloïde chronique	1 (1,4 %)
Leucémie lymphoïde chronique	3 (4,2 %)
Leucémie autre*****	3 (4,2 %)
Myélome multiple	4 (5,6%)
Waldenström	1 (1,4 %)
Syndrome myélodysplasique	3 (4,2 %)
Myélofibrose *****	3 (4,2%)
Aplasie médullaire idiopathique	1 (1,4 %)
Statut (n [%])	
Traitement hématologique en cours	64 (91,4%)
Rémission partielle	8 (11,4%)
Rémission complète	10 (14,3 %)
Greffe de cellules souches (n [%])	
Allogreffe en cours	19 (27,1%)
Dont réaction de greffon contre l'hôte°	8 (11,4 %)
Autogreffe en cours	6 (8,6 %)
Chimiothérapie (n [%])	
Intensive	34 (48,6 %)

Peu intensive	16 (22,9 %)
Induction de LA	10 (14,3 %)
Consolidation de LA	1 (1,4 %)

Fongémie à levure

Facteurs de risques (n [%])	
Hospitalisation antérieure ^{oo}	57 (81,4 %)
Chirurgie digestive	7 (10 %)
Corticothérapie	46 (65,7%)
Colonisation à levures	35 (50 %)
Nutrition parentérale	7 (10 %)
Antibiothérapie antérieure	68 (97,1 %)
Cathéter (n [%]) ^{ooo}	65 (92,9 %)
Port à cathéter (PAC)	29 (43,3 %)
Cathéter tunnélisé	16 (23,9 %)
Voie veineuse centrale	8 (11,9 %)
Picc-line	10 (14,9 %)
Cathéter de dialyse	1 (1,5 %)
Cathéter de nutrition (nutriKT)	1 (1,5 %)
Cathéter autre	2 (3 %)

Acquisition (n [%])

Nosocomiale	61 (87,2 %)
-------------	-------------

Porte d'entrée (n [%])^{oooo}

Cathéter	41 (52,6 %)
Digestive	18 (23 %)
Urinaire	4 (5,1 %)
Pulmonaire	4 (5,1 %)
Peau et tissus mous	1 (1,3 %)
Inconnue	10 (12,9 %)

Co-infection (n [%])

Bactériémie ^{ooooo}	30 (42,8 %)
Aspergillus	4 (5,7 %)

Données cliniques et biologiques

Fièvre (n [%])	60 (87 %)
Température (médiane [quartiles])	38,9 [38,5 ;39,3]
Albumine g/L (moyenne [écart-type])	27,6 [6,15]
PNN <1,5 G/L / <0,5 / <0,1 (n [%])	45/ 42 / 33 (64,3% / 60% /47,1%)
Leucocytes (médiane [quartiles])	0,59 [0,03 ;4,67]
CRP mg/L (médiane [quartiles])	118,5 [53,5 ;197,5]
Durée de neutropénie (médiane [quartiles])	5 [0 ;12]

*Dont 3 dialysés au long cours (4,3 %)

**Dont 2 diabètes compliqués

*** 72 hémopathies pour 70 patients (un patient ayant un SMD et une LAL, et un patient ayant un lymphome et une leucémie myélo-monocytaire chronique)

**** Lymphome non B non T

***** Un sarcome myéloïde et deux leucémies myélo-monocytaire chronique

***** Une myélofibrose primitive et deux myélofibroses secondaire à une maladie de VAQUEZ

° 8 GVH sur 19 patients ayant une allogreffe (42,1% des allogreffés ont fait une GVH)

°° Dont 17 hospitalisations (24,3 %) en soins intensifs

°°° Parmi 70 patients, 65 patients avaient au moins un cathéter veineux central en place. Nous avons un total de 67 dispositifs vasculaires (un patient avait en parallèle une voie veineuse centrale, un cathéter de dialyse et un cathéter tunnélisé).

°°°° Certains patients présentaient plus d'une source infectieuse potentiellement responsable de la fongémie

°°°°° 30 patients avaient une bactériémie concomitante à la fongémie

°°°°°° Durée de neutropénie en jours

Tableau 1 : Caractéristiques des patients d'hématologie fongémiques à levures (2011-2021)

La médiane d'âge des patients était de 61 ans avec une prédominance d'homme (sex-ratio H/F =1,9) et il y avait relativement peu de comorbidités autres qu'hématologiques. L'hémoculture initiale était prélevée dans plus de 90 % des cas dans un service d'hématologie clinique. Soixante patients (87 %) étaient fébriles au moment du diagnostic avec une température médiane de 38,9 °C.

Statut hématologique :

On retrouvait 72 hémopathies pour 70 patients, deux patients étant suivis pour deux hémopathies différentes (SMD/LAL et lymphome/LMNC).

La *figure 2* représente l'ensemble des hémopathies de notre étude.

Les hémopathies les plus représentées étaient les lymphomes B (27,7 %) suivies par les leucémies aiguës myéloïdes (23,6 %).

Dix patients étaient en rémission complète et 8 en rémission partielle de leurs hémopathies au moment du diagnostic de fongémie.

Plus de 90 % des patients bénéficiaient d'un traitement hématologique spécifique (chimiothérapie, thérapie ciblée, greffe de CSH).

La chimiothérapie intensive étant représentée par une ou plusieurs molécules, délivrés à haute dose et dont les toxicités et effets secondaires sont très importants pour les patients.

La chimiothérapie peu intense était représentée par une ou plusieurs molécules dont les doses, les effets secondaires et les toxicités induites sont plus faibles que la précédente.

Parmi ces 64 patients ayant un traitement spécifique de leur hémopathie au moment de la fongémie :

- 24 patients étaient en première ligne thérapeutique
- 16 en seconde ligne
- 11 en troisième ligne

- 6 en quatrième ligne
- 4 en cinquième ligne
- 1 en sixième ligne
- 1 en septième ligne
- 1 en neuvième ligne

Les hémopathies nécessitant une allogreffe de CSH dans le cadre de leur prise en charge étaient les suivantes :

- LAM (4)
- Lymphome B (3)
- Myélofibrose (3)
- SMD (2)
- LAL (2)
- Lymphome T (2)
- Sarcome myéloïde (1)
- LMNC (1)
- LMC (1)

Soit 19 patients en cours d'allogreffe (dont 8 compliqués de GVH) au moment de la fongémie

Les hémopathies nécessitant une autogreffe dans le cadre de leur prise en charge étaient les suivantes :

- Lymphome B (3)
- Myélome (3)

Repartition des hémopathies

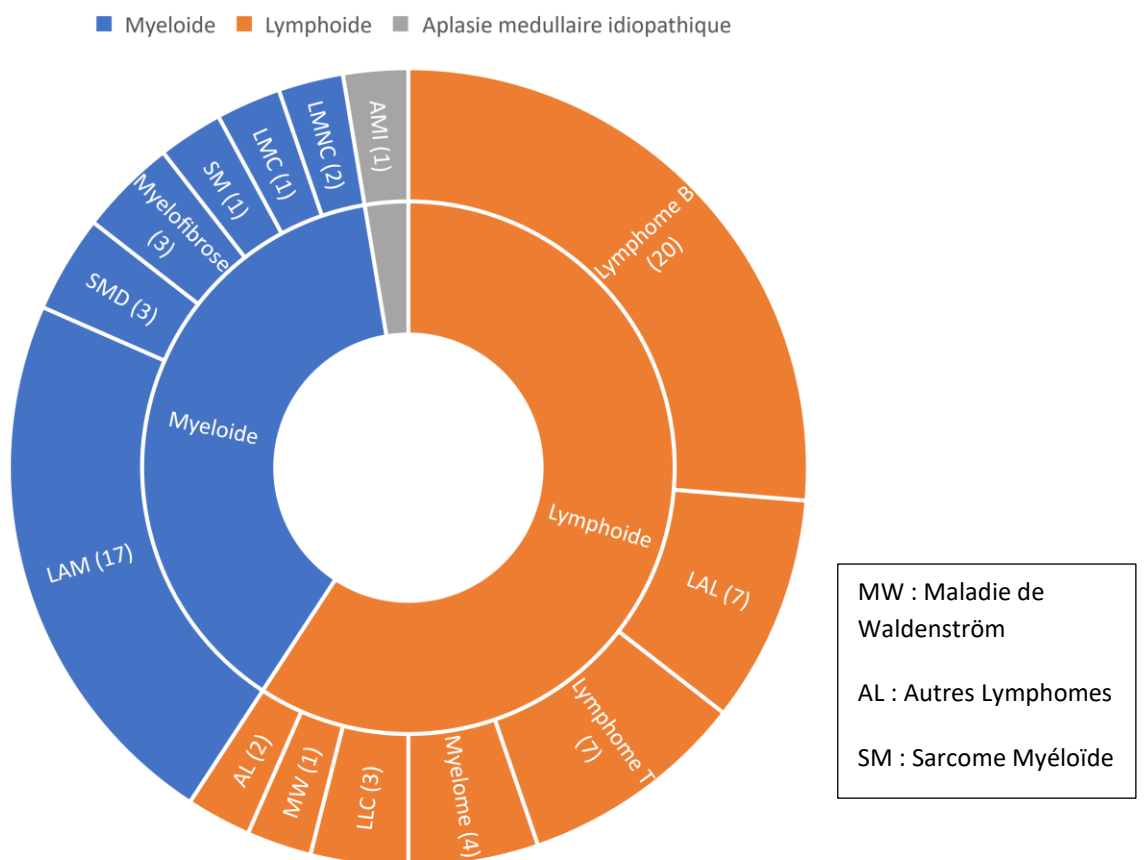


Figure 2 : Répartition des hémopathies de notre étude

Facteurs de risque :

La quasi-totalité des patients (97%) avaient bénéficié d'une antibiothérapie à large spectre dans le mois précédant la fongémie.

Soixante-cinq patients avaient un cathéter central au moment de la fongémie avec une prédominance de PAC puis de cathéter tunnelisé.

Une corticothérapie systémique était administrée chez 65 % des patients dans le mois précédent.

Un patient sur deux était colonisé à levure.

Il y avait peu de patients ayant subi une chirurgie digestive dans les 3 derniers mois (10 %) ou étant sous nutrition parentérale (10%).

La profondeur de la neutropénie était hétérogène selon les patients et avec une durée médiane de 5 jours de neutropénie au moment du diagnostic.

Porte d'entrée :

On notait une prédominance de source infectieuse liée au cathéter (52%) suivie du tube digestif (23%) avec une acquisition nosocomiale dans 87% des cas de fongémie.

Certains patients présentaient plus d'une source infectieuse potentiellement responsable de la fongémie, en effet :

- 6 patients dont la source pouvait être cathéter et tube digestif
- 1 patient dont la source pouvait être cathéter et tractus urinaire
- 1 patient dont la source pouvait être tube digestif et tractus urinaire

RESULTAT PRINCIPAL :

Le *tableau 2* présente les résultats de mortalité toutes causes à J14, M1 et M6.

La mesure de notre objectif principal, à savoir la mortalité à J14 des fongémies était de 22,86%.

Mortalité	J14	M1	M6
Vivants	54/70	47/70	26/70
Décès	16/70	23/70	42/70
Inconnue	0/70	0/70	2/70
Taux de mortalité (%)	22,86 %	32,85 %	61,76 %

Tableau 2 : Mortalité des patients fongémiques à J14, M1 et M6 du diagnostic (70 patients)

Sont représentés sur la *figure 3*, la répartition des fongémies et des décès (à J14 de la fongémie) selon les années (2011-2021) :

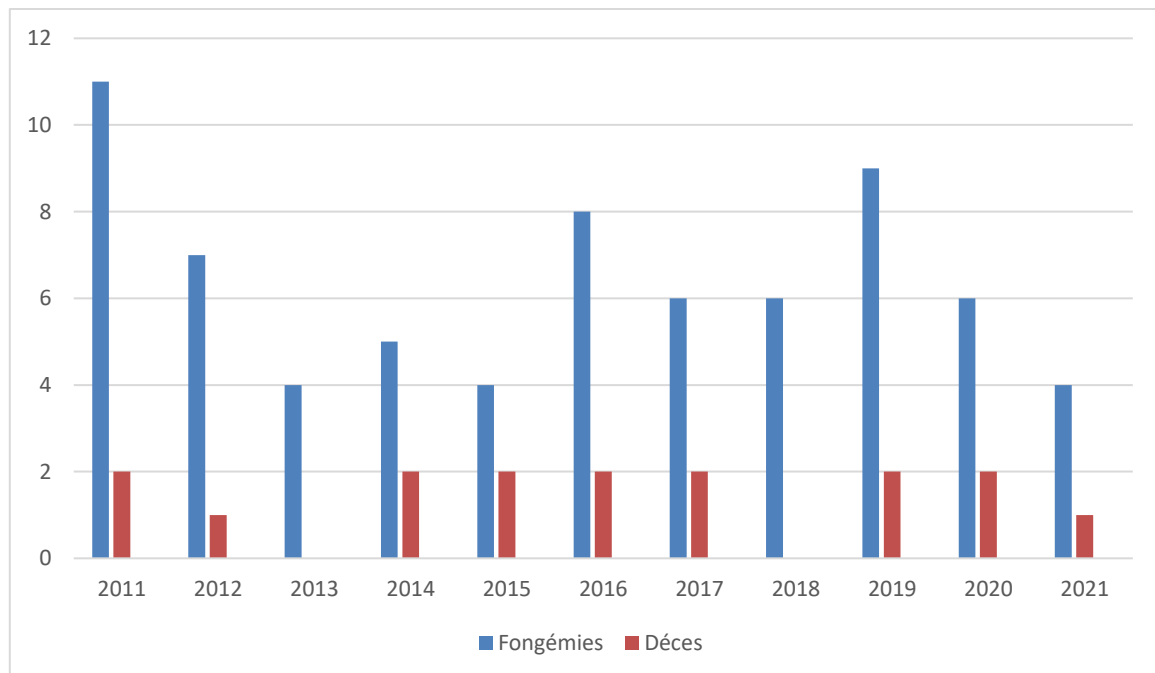


Figure 3 : Répartition entre les 70 fongémies et les décès à J14 (2011-2021)

A 6 mois de la fongémie et concernant le suivi de leur hémopathie, on notait que : sur les 31 patients toujours vivants, 13 étaient en rémission complète, 6 en rémission partielle et 9 patients n'étaient pas en rémission. Le statut hématologique n'était pas obtenu chez 3 patients devant des données manquantes (dont 2 perdues de vue).

Analyse statistique :

Les facteurs de mortalité à J14 ont été analysés en analyse univariée et sont présentés *tableau 3*.

La mortalité choisie étant celle mesurée à J14 (objectif principal).

Les variables significatives en analyse univariée au seuil de 0.05 étaient l'âge > 65 ans, l'hypoalbuminémie < 30 g/l et la chimiothérapie intensive, bien que l'induction de leucémie aigüe, seule, ne le soit pas.

Age et hypoalbuminémie étaient associés à une mortalité plus élevée alors que la chimiothérapie intensive apparaissait comme facteur protecteur de mortalité (HR à 0,47 et $p= 0,042$).

La consolidation de leucémie aigüe ne pouvant être analysé devant une proportion trop faible ($n= 1$)

	HR	IC95	p
Ablation du cathéter	0.88	[0.44 – 1.75]	0.717
Fongémie émergente	0.87	[0.43 – 1.77]	0.705
<i>C. albicans</i>	0.60	[0.26 – 1.37]	0.228
Résistance au fluconazole	1.49	[0.73 – 3.05]	0.271
Transfert en réanimation	1.56	[0.91 – 2.77]	0.106
Sexe masculin	1.02	[0.54 – 1.95]	0.938
CRP	1.00	[0.99 – 1.01]	0.255
Sepsis	1.10	[0.54 – 2.25]	0.796
Choc septique	1.56	[0.56 – 4.40]	0.397
Allogreffe	0.74	[0.36 – 1.51]	0.406
Albumine (< 30 g/L)	2.54	[1.29 – 4.98]	0.006
Délai d'introduction ATF	1.09	[0.79 – 1.50]	0.587
Prophylaxie antifongique	0.90	[0.47 – 1.74]	0.758
Rémission			
Partielle	0.37	[0.11 – 1.22]	0.104
Complète	0.62	[0.24 – 1.59]	0.322
Age > 65 ans	2.10	[1.12 – 3.89]	0.019
Bactériémie concomitante	1.50	[0.81 – 2.75]	0.196
GVH	0.46	[0.12 – 1.77]	0.258
Leucémies aiguës (LAM et LAL)	0.86	[0.44 – 1.65]	0.642
Lymphomes B	0.96	[0.49 – 1.87]	0.900
Taux PNN < 0,1 G/L	0.67	[0.36 – 1.23]	0.195
Cardiopathie	0.58	[0.27 – 1.25]	0.164
Chimiothérapie intensive	0.47	[0.23 – 0.97]	0.042
Chimiothérapie peu intense	1.24	[0.57 – 2.69]	0.579
Induction LA	0.92	[0.39 – 2.19]	0.852
Consolidation LA			NA

Tableau 3 : Analyse univariée des facteurs de risque de mortalité à J14

Une analyse multivariée ajustée sur la chimiothérapie (intense/peu intense et pas de chimiothérapie) ainsi que sur la bactériémie concomitante a inclus les variables ayant une valeur de $p < 0,2$ en univariée.

Il faut souligner que l'analyse de la variable « bactériémie concomitante » ci-dessous a été ajusté uniquement sur le paramètre « chimiothérapie » dans l'analyse multivariée.

Trois facteurs apparaissent comme significatifs en multivarié (*tableau 4*) :

L'hypoalbuminémie <30 g/L, l'âge > 65 ans et le transfert en réanimation.

	HR	IC95	p
Transfert en réanimation	2.84	[1.50 – 5.40]	0.001
Albumine < 30 g/L	2.36	[1.17 – 4.76]	0.016
Age > 65 ans	1.96	[1.05 – 3.67]	0.036
Bactériémie concomitante	1.11	[0.57 – 2.18]	0.743
Taux de PNN < 0,1 G/L	0.75	[0.38 – 1.51]	0.423
Cardiopathie	0.62	[0.28 – 1.34]	0.221

Tableau 4 : Analyses multivariées des facteurs de risque de mortalité à J14

MICROBIOLOGIE :

Il a été identifié 70 patients ayant présenté une fongémie avec un total de 72 levures :

- 30 *C. albicans* (41,6%)
- 15 *C. glabrata* (20,8%)
- 7 *C. parapsilosis* (9,7%)
- 7 *C. tropicalis* (9,7%)
- 3 *C. krusei* (4,2%)
- 2 *C. orthopsilosis* (2,8%)
- 2 *Geotrichum* (2,8%)
- 1 *C. kefyr* (1,4%)
- 1 *C. guillermondi* (1,4%)
- 1 *C. utilis* (1,4%)
- 1 *Malassezia* (1,4%)
- 1 *Trichosporon* (1,4%)
- 1 *Rhodoturela* (1,4%)

Il a été identifié deux co-infections à levures :

un patient avec *C. albicans*/*Rhodoturela* et un patient avec *C. albicans*/*C. tropicalis*.

Si l'on se concentre uniquement sur les candidémies (67 espèces de *Candida spp* sur 72 levures pour 70 épisodes de fongémies), l'on obtient en termes de proportion :

- C. albicans* (45 %)
- C. glabrata* (22 %)
- C. parapsilosis* (10 %)
- C. tropicalis* (10 %)
- C. krusei* (4 %)
- C. orthopsilosis* (3 %)
- C. kefyr* (2 %)
- C. guillermondi* (2 %)
- C. utilis* (2 %)

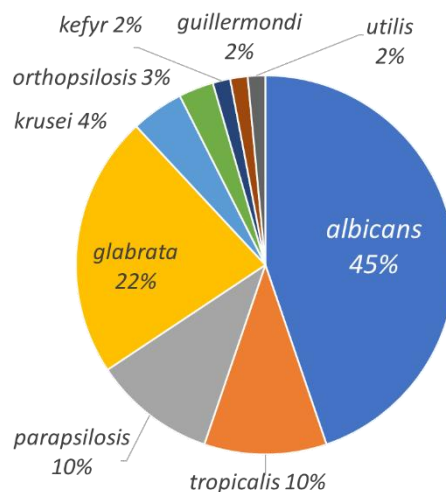


Figure 4a : Répartition des espèces de *Candida* (67 espèces de *Candida spp* pour 72 levures identifiées chez 70 patients)

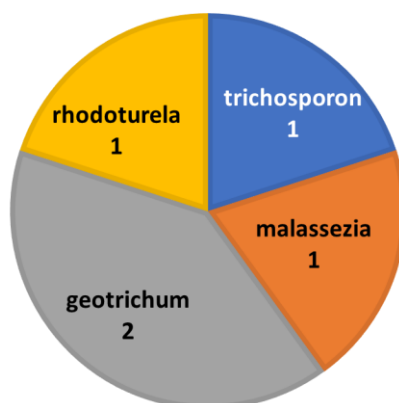


Figure 4b : Répartition des espèces fongiques minoritaires (5 levures identifiées chez 70 patients sur 72 levures au total)

Nous avons observé une proportion très élevée de bactériémies concomitantes aux fongémies (chez 30 patients soit 42,8 %).

Les espèces retrouvées aux hémocultures étaient les suivantes :

- Escherichia coli* (8)
- Staphylococcus epidermidis* (7)
- Staphylococcus aureus* (3)
- Enterococcus faecium* (3)
- Pseudomonas aeruginosa* dont 1 XDR (2)
- Klebsiella pneumoniae* BLSE (1)
- Serratia marcescens* (1)
- Streptococcus mitis* (1)
- Enterobacter cloacae* (1)
- Campylobacter jejuni* (1)
- Micrococcus luteus* (1)
- Enterococcus faecalis* (1)

Les pathogènes pouvant faire évoquer une contamination (*Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis* et *Micrococcus luteus*) ont été retrouvés sur plusieurs hémocultures et sur des séries différentes.

Il n'y a par contre eu que peu de co-infections fongiques avec quatre aspergillooses invasives.

ANTIFONGIGRAMMES :

Les profils des 69 antifongigrammes obtenus sur 72 souches de levures sont détaillés ci-dessous :

Sensible :

Trente-neuf souches multi-sensibles : 29 *C. albicans*, 6 *C. parapsilosis*, 2 *C. tropicalis*, 1 *C. glabrata* et 1 *C. kefir*.

Intermédiaire :

Quatorze souches de sensibilité intermédiaire à l'itraconazole :

1 *Geotrichum*, 2 *C. orthopsilosis*, 1 *C. utilis*, 4 *C. glabrata*, 3 *C. tropicalis*, 1 *C. albicans*, 1 *C. krusei* et 1 *C. guillermondi*.

Cinq souches de sensibilité intermédiaire au fluconazole : 2 *C. glabrata*, 1 *C. krusei*, 1 *C. parapsilosis* et 1 *C. utilis*.

Deux souches de sensibilité intermédiaire au voriconazole : 2 *C. glabrata*.

Une souche de sensibilité intermédiaire au 5 FC : 1 *C. krusei*.

Résistant :

Quatorze souches résistantes au fluconazole : 1 *C. orthopsilosis*, 1 *C. tropicalis*, 2 *C. krusei* et 10 *C. glabrata*.

Onze souches résistantes à l'itraconazole : 10 *C. glabrata* et 1 *C. tropicalis*.

Huit souches résistantes au posaconazole : 7 *C. glabrata* et 1 *C. tropicalis*.

Sept souches résistantes au voriconazole : 6 *C. glabrata* et 1 *C. tropicalis*.

Trois souches résistantes au 5FC : 3 *C. tropicalis*.

Deux souches résistantes à la caspofungine : 2 *Geotrichum*.

Aucune souche résistante à la mycafungine.

Aucune souche résistante à l'anidulafungine.

Aucune souche résistante à l'amphotéricine B.

Non réalisable / non catégorisable :

Trois souches n'avaient pas d'antifongogramme valide.

La souche de *Trichosporon* avait un antifongogramme valide, mais il n'y avait pas de seuils de références microbiologiques pour catégoriser si la souche était sensible, résistante ou intermédiaire aux antifongiques.

Les antifongogrammes des souches de *Rhodoturela* et *Malassezia* n'étaient pas obtenus après culture.

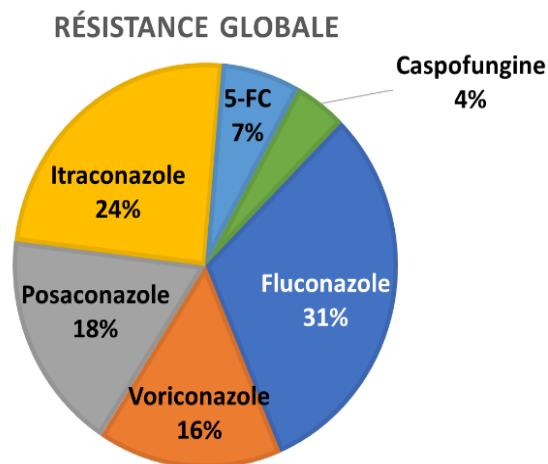


Figure 5 : *Resistance des levures (n=69) aux antifongiques*

EXPOSITION AUX ANTIFONGIQUES :

L'on retrouvait l'utilisation d'antifongique à visée curative dans les 3 derniers mois chez 12 patients.

L'on retrouvait l'utilisation de prophylaxie antifongique dans les 3 derniers mois chez 23 des 70 patients de l'étude.

Notons que les prophylaxies utilisées étaient surtout représentées par le fluconazole (chez des allogreffés ayant un faible niveau de risque d'aspergillose invasive) et le voriconazole, rarement par le posaconazole.

Les hémopathies concernées par cette prophylaxie étaient les suivantes :

-9 LAM (4 allogreffés sans GVH)

-3 Myelofibroses (3 allogreffés sans GVH)

- 3 LAL (2 allogreffes et 1 GVH)
- 3 Lymphomes B (3 allogreffes et 1 GVH)
- 2 SMD (2 allogreffes et 1 GVH)
- 1 LMC (1 allogreffe et 1 GVH)
- 1 Sarcome myéloïde (1 allogreffe et 1 GVH)
- 1 LLC

16 patients allogreffés (dont 5 avec une GVH) en avaient donc bénéficié au cours des 3 derniers mois.

Il n'y avait pas eu de prophylaxie antifongique chez les patients autogreffés.

Parmi les 23 patients ayant bénéficié d'une prophylaxie antifongique, 5 étaient en rémission complète, 5 en rémission partielle et 13 n'étaient pas en rémission au moment de la fongémie.

Prophylaxie antifongique dans les 3 derniers mois	Antifongique curatif dans les 3 derniers mois	Fongémie survenant sous traitement antifongique
23/70 (32,9 %)	12/70 (17,1 %)	17/70 (24,3 %)

Tableau 5 : Exposition antérieure des patients aux antifongiques avant fongémie

FONGEMIES EMERGENTES SOUS TRAITEMENT :

On retrouvait 17 fongémies « émergentes sous traitement » sur 70 épisodes, soit 24,3% des fongémies à levures.

Les hémopathies lors de ces fongémies émergentes se composaient de :

- LAM (n= 5) (1 allogreffe)
- LAL (n= 3) (2 allogreffes et 1 GVH)
- Lymphomes B (n= 3) (3 allogreffes et 1 GVH)
- Myélofibroses (n= 2) (2 allogreffes)
- Lymphome T (n= 1) (allogreffe et GVH)
- LMC (n= 1) (Allogreffe et GVH)
- SMD (n= 1) (allogreffe)
- LLC (n= 1)

11 patients allogreffés (4 GVH) ont ainsi subi une fongémie émergente à levure.

Les antifongiques utilisés dans un but prophylactique ou curatif AVANT le diagnostic de fongémie (et utilisé jusqu'au moment où l'hémoculture était positive à levure) étaient les suivants :

- Voriconazole (8)
- Fluconazole (5)
- Amphotericine B (2)
- Posaconazole (1)
- Caspofungine (1)

L'épidémiologie microbienne se composait de :

- C. glabrata* (8)
- C. tropicalis* (2)
- C. albicans* (1)
- C. krusei* (1)
- C. parapsilosis* (1)
- C. orthopsilosis* (1)
- C. guilliermondi* (1)

Geotrichum (1)
Malassezia (1)

En termes de résistance microbiologique, l'on retrouvait :

- une souche de *C. glabrata* de profil intermédiaire au voriconazole
- deux souches de *C. glabrata* résistants au voriconazole
- une souche de *C. glabrata* résistant au posaconazole
- une souche de *C. parapsilosis* de profil intermédiaire au fluconazole
- une souche de *Geotrichum* résistant à la caspofungine
- une souche de *C. krusei* résistant au fluconazole
- une souche de *C. orthopsilosis* résistant au fluconazole
- une souche de *Malassezia* sans antifongogramme (le patient était sous voriconazole)

Huit souches n'étaient donc pas ou imparfaitement couvert par le traitement antifongique préalable à la fongémie, une seule souche n'avait pas d'antifongogramme.

Cependant, huit souches de levures étaient bien couvertes par l'antifongique, les antifongiques utilisés alors étaient le fluconazole (2), le voriconazole (4) et l'amphotéricine B (2).

Quatre dosages de voriconazole avaient été obtenus, les autres antifongiques n'ayant pas été dosés, l'on retrouvait deux dosages efficaces et deux sous-dosages de voriconazolémie.

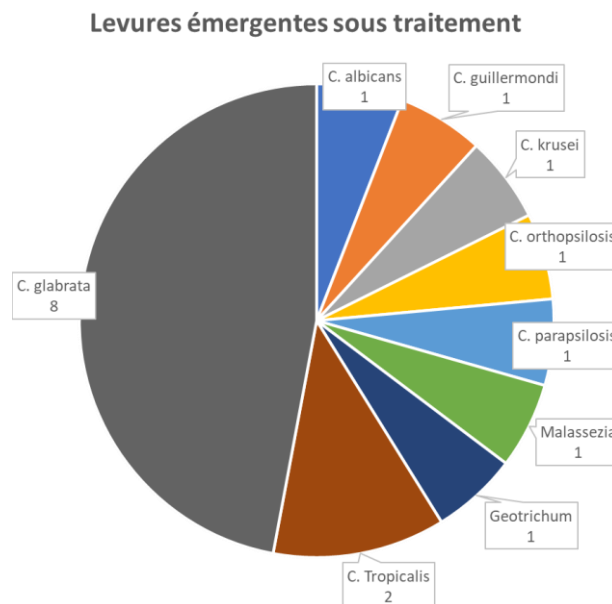


Figure 6a : *Epidémiologie des fongémies émergentes sous traitement (n=17)*

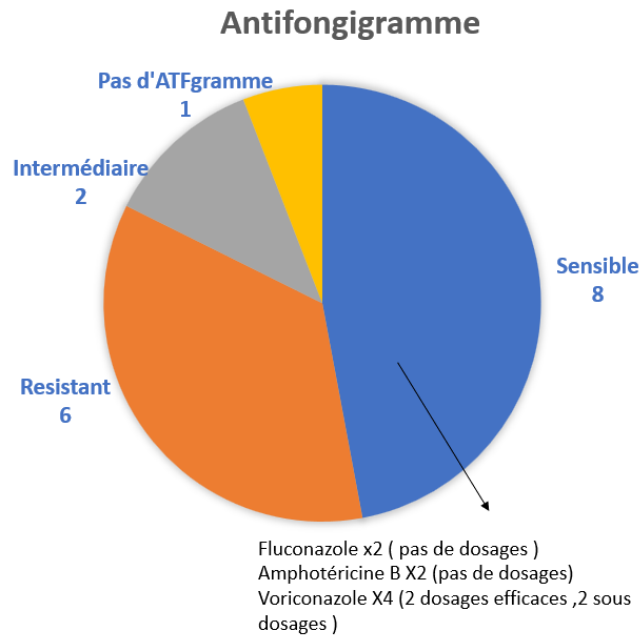


Figure 6b : Résistance des fongémies émergentes sous traitement (n=17)

BIOMARQUEURS FONGIQUES :

Les résultats des biomarqueurs fongiques ont été résumés dans le *tableau 6*, les périodes mesurées étaient deux semaines avant le diagnostic de fongémie, au moment du diagnostic et entre deux semaines à un mois après.

Les tests ont été classés selon quatre catégories : positif, négatif, non réalisé et équivoque/douteux.

Les valeurs minimum, maximum et médian des tests positifs ont été rapportées également.

Seulement un test T2*candida* a été réalisé chez un patient et était revenu positif.

Aucune PCR *candida* sérique n'a été réalisée.

B-D-glucanes	S-2	Diagnostic	S+2	M1
Non réalisé	43	23	42	48
Positif	3	24	15	12
Taux Minimum	143	87	88	129
Taux Maximum	1224	557	2026	5000
Taux Médian	213	256,5	220	213,5
Négatif	23	23	13	9
Equivoque/douteux	1	0	0	1

Ac anti-Candida	S-2	Diagnostic	S+2	M1
Non réalisé	47	19	43	49
Positif	3	6	8	5
Taux Minimum	11	12	15	15
Taux Maximum	42	36	80	80
Taux Médian	16	14,5	30,5	66
Négatif	15	37	16	11
Equivoque/douteux	5	8	3	5

Ag mannane	S-2	Diagnostic	S+2	M1
Non réalisé	48	21	45	49
Positif	0	6	4	6
Taux Minimum	-	206	376	136
Taux Maximum	-	2500	2390	2500
Taux Médian	-	289,5	480	431,5
Négatif	22	42	20	15
Equivoque/douteux	0	1	1	0

Tableau 6 : Cinétique des marqueurs fongiques des 70 patients (en nombre de tests bruts)

NB : Les taux minimums, maximums et médians des biomarqueurs correspondent uniquement aux tests positifs

ANTIFONGIQUE ET TRAITEMENT COMPLEMENTAIRE :

On pouvait diviser notre population en deux groupes de patients :

-Les patients n'ayant pas de traitement antifongique au moment du diagnostic (n= 53). L'antifongique de première intention était la caspofungine chez 42 des 53 patients, puis l'amphotéricine B (n=3) et le fluconazole (n=3).

On peut noter un cas où l'échinocandine de première intention était remplacée par la mycafungine devant une rupture de stock de caspofungine.

-Les patients (n= 17) ayant déjà un traitement antifongique au moment du diagnostic (depuis au moins 3 jours pour un autre motif thérapeutique) et rentrant dans la catégorie des fongémies émergentes sous traitement.

Après information d'une hémoculture positive à levure, le relais antifongique était majoritairement orienté vers la caspofungine (n = 13) puis vers l'amphotéricine B (n= 3). Seule exception, un patient sous voriconazole dont le traitement n'était pas modifié après positivité de l'hémoculture.

La caspofungine était donc l'antifongique de première intention pour 55 des 70 patients (78%).

Les deux figures ci-dessous résument ces deux groupes de patients :

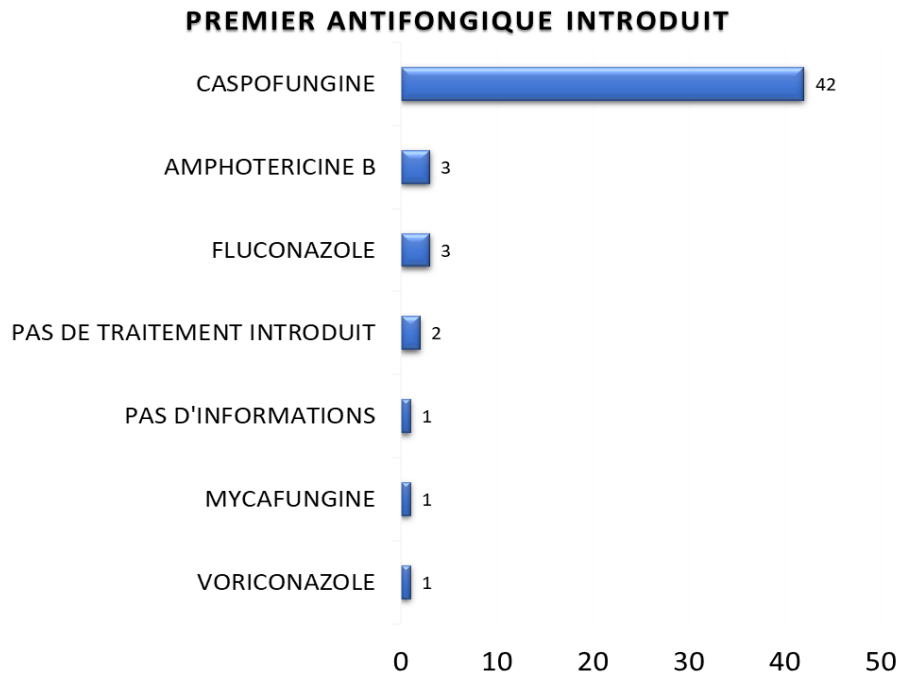


Figure 7a : Premier antifongique introduit par patient (après information d'une hémoculture positive à levure) (n = 53)

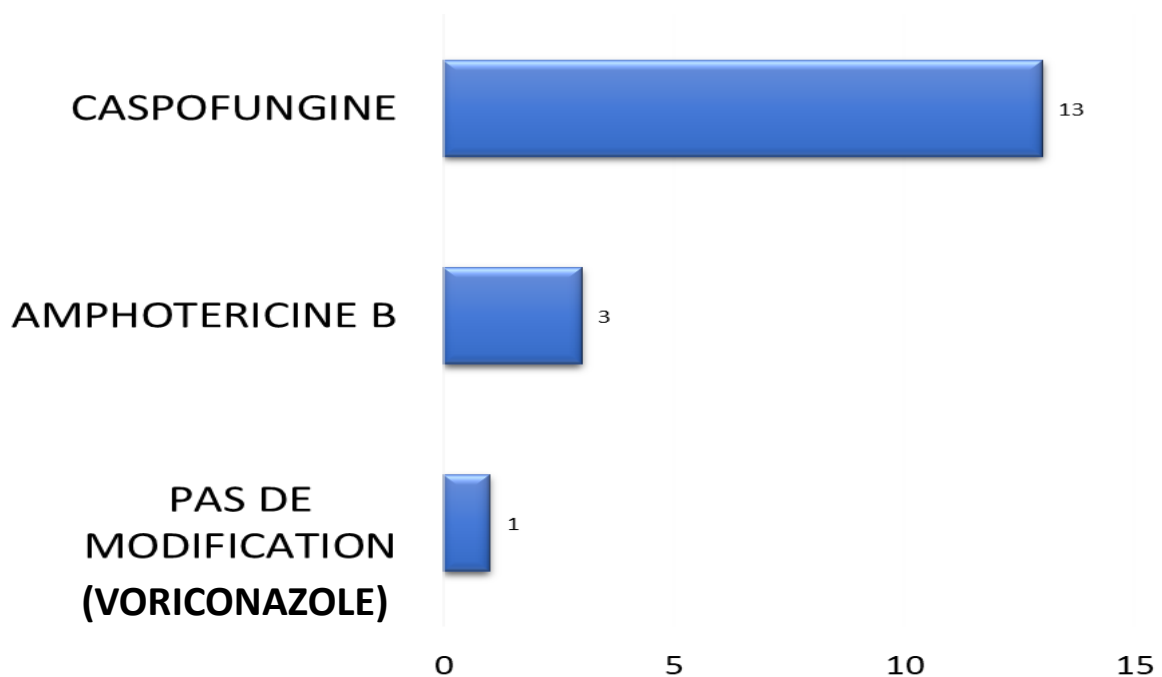


Figure 7b : Relais antifongique introduit par patient (après information d'une hémoculture positive à levure) (n= 17)

Les effets secondaires des antifongiques sont représentés dans le graphique suivant. Seule l'encéphalopathie était imputable au voriconazole, les autres effets secondaires étaient tous associés à l'utilisation de la caspofungine.

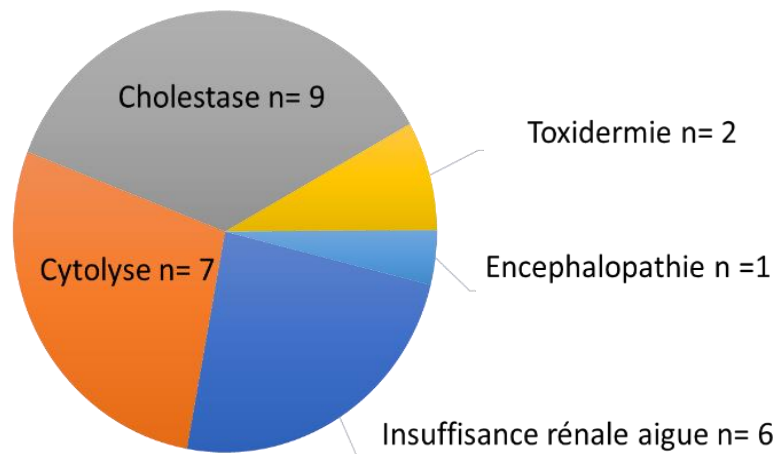


Figure 8 : Effets secondaires des antifongiques utilisés dans le traitement de la fongémie

En dehors du traitement antifongique, 72 % des patients (50/70) ont bénéficié de l'ablation de leur cathéter central et un patient du traitement chirurgical de la source infectieuse (responsable de la fongémie).

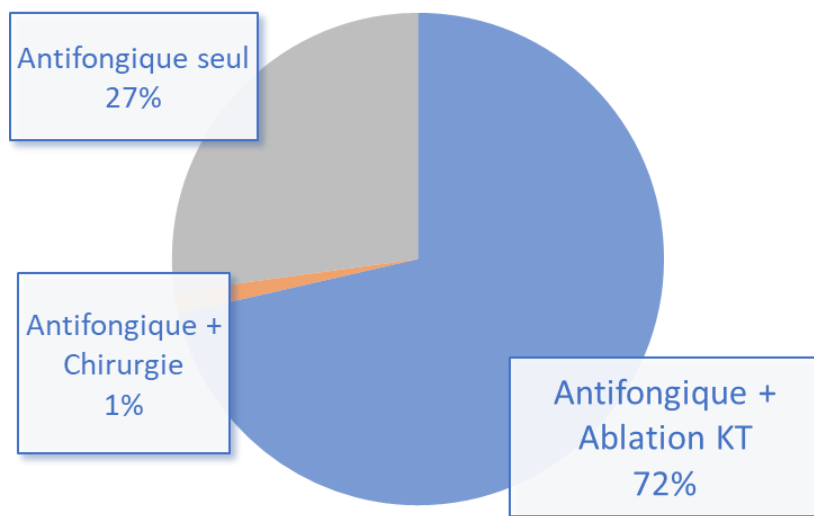


Figure 9 : Traitement non médicamenteux (n= 70 patients)

COMPLICATIONS :

Gravité initiale :

Un sepsis (au sens de la définition de 2016) était présent chez 16 patients et un choc septique chez 6.

Un transfert en réanimation/soins intensifs a été effectué pour 27 patients, s'ajoutant aux 3 patients déjà hospitalisés en réanimation (<48h) au moment du diagnostic.

Evolution :

Suite à cet épisode de fongémie, l'on constatait pour l'ensemble des patients (tous services compris) qu'un transfert était effectué soit vers un autre service de MCO (52,8%) soit vers leur domicile (25,7%).

On notait cinq récurrences de fongémies jusqu'à un mois après le diagnostic initial et deux récurrences supplémentaires entre 1 et 6 mois.

Complications secondaires :

On constatait chez 12 patients des complications secondaires dans les premières semaines suivant l'épisode de fongémie. Était retrouvé 2 endocardites infectieuses, 4 rétinites, 2 candidoses hépato-spléniques et 4 embolies septiques (sans endocardite associée). A 6 mois de la fongémie, une candidose hépato-splénique était toujours diagnostiquée chez 2 patients.

Un patient ayant un diagnostic de CHS au début de la prise en charge ainsi qu'à M6, un patient n'ayant un diagnostic qu'à M6 et un patient ayant un diagnostic au début de prise en charge, mais absent à M6.

C. albicans était l'agent causal de la fongémie chez tous les patients ayant un diagnostic de CHS.

DELAIS :

Nous avons rapporté de nombreuses informations entre le jour du prélèvement de la première hémoculture (positive) et différentes variables :

L'appel du laboratoire au clinicien, la date de la première hémoculture négative, la date de positivité de l'automate, l'obtention de l'antifongogramme, l'introduction de l'antifongique, le décès, l'ablation du cathéter, le transfert en soins intensifs et la sortie du service.

Le délai médian d'introduction de l'antifongique était de 1 jour (pour un délai moyen de 37 heures).

Le délai médian de positivité pour *C. albicans* était de 30,6 heures (pour un délai moyen de 38,3 heures) et de 63,1 heures pour *C. glabrata* (pour un délai moyen de 56,7 heures).

DELAIS	Médiane	Minimum	Maximum
Prélèvement HC / appel du laboratoire* (Heures)	36,35	14,71	103,95
1 ^{ère} HC positive / 1 ^{ère} hémoculture négative ** (Heures)	72,50	12,35	934,38
Prélèvement HC / introduction de l'antifongique *** (Jours)	1	0	5
Prélèvement HC / décès **** (Jours)	23,5	1	164
Prélèvement HC / traitement complémentaire (non médicamenteux) ° (Jours)	3	1	24
Prélèvement HC / transfert soins intensif °° (Jours)	3	0	53
Prélèvement HC / sortie du MCO °°° (Jours)	9,5	0	125
Prélèvement HC / positivité de l'automate VIRTUO °°°° (Jours)	1,27	0,53	3,96
Prélèvement HC / antifongogramme définitif °°°°° (Jours)	6	3	17

*40 dossiers analysables sur 70 patients

** 60 dossiers analysables sur 70 patients

*** 44 dossiers sur 70 analysés

**** 42 décès analysés jusqu'à M6

° 51 patients ont bénéficié d'un traitement complémentaire (50 ont eu l'ablation de leur cathéter et un patient d'une prise en charge chirurgicale)

°° 27 transferts en réanimation

°°° 70 dossiers analysables

°°°° 34 dossiers analysables sur 70 patients

°°°°° 69 antifongogrammes analysables (2 ATFgramme non obtenus et 1 ATFgramme non catégorisable)

Tableau 7 : Mesure des différents délais de notre étude

DISCUSSION

Mortalité :

Le principal résultat de notre étude est que la mortalité attribuable à J14 des candidémies chez des patients d'onco-hématologie est de 22,9%.

Il peut être difficile de se comparer à d'autres équipes, le délai d'évaluation de la mortalité variant de 5 à 30 jours. J14 nous a semblé raisonnable pour considérer qu'il s'agissait d'une mortalité attribuable compte tenu des limites d'une étude rétrospective.

Notre mortalité observée est proche de celle rapportée en population générale, ou il est décrit une mortalité globale de 10 à 47% et une mortalité attribuable précoce de 10 à 20% (20), cette dernière restant stable au cours des dernières années (35). C'est par contre plutôt moins élevé que la mortalité décrite chez des patients d'hématologie qui peut dépasser 40 % à M1 malgré l'apport de nouveaux antifongiques (36,37).

Durant la période de notre étude, il n'y a pas eu de changement majeur de la politique antifongique de notre service, hormis l'apparition des nouveaux triazolés mais dont le spectre d'activité sur *Candida* est peu différent des molécules plus anciennes.

Tous facteurs de risque confondus, cela reflète probablement la mise en route rapide d'un antifongique dans l'algorithme de prise en charge des patients fébriles dans notre service.

Le taux de mortalité globale de 32,85 % à 1 mois rejoint celui d'études similaires (38,39).

La mortalité à 6 mois dans notre étude est très élevée, avoisinant les 62 %, traduisant la gravité de la pathologie hématologique sous-jacente.

Parmi une vingtaine de facteurs de risques de mortalité évalués en analyse univariée, trois, un âge > 65 ans, une hypoalbuminémie <30 g/L et une chimiothérapie intensive étaient significatifs en analyse univariée. L'âge est un facteur identifié dans d'autres études (40,41), l'hypoalbuminémie traduit une dénutrition et est associé à un pronostic défavorable au cours des cancers (42,43). La chimiothérapie intensive était un facteur protecteur de mortalité. Cela peut apparaître comme contre-intuitif. Le traitement intensif a pour objectif une mise en rémission et cela traduit possiblement un meilleur état sous-jacent et une prise en charge plus agressive d'éventuelles complications.

D'autres facteurs de risque, identifiés dans la littérature, étaient non significatifs : admission en réanimation (36,44), neutropénie (44) bactériémie concomitante (45), hémopathie maligne, néoplasie sous-jacente, pré-exposition aux antifongiques (fluconazole et échinocandines), non prescription d'antifongiques malgré une hémoculture positive (40), insuffisance rénale aiguë et recours à l'hémodialyse (45,46), résistance au fluconazole (36,47), non ablation du cathéter (36,38,39). L'imputabilité de l'espèce de *Candida* sur la mortalité diffère selon les études (40,40). De nombreux auteurs ont démontré que la mortalité est corrélée à la fois à la rapidité d'instauration des antifongiques adéquats et au contrôle de la source de l'infection (20,39,40).

Notre étude manquait de puissance pour certains de ces facteurs de risque. Traitement rapide de la fongémie et ablation du cathéter étaient si fréquents que leur impact ne peut être évalué.

En analyse multivariée, seuls 3 éléments étaient significatifs de manière indépendante. L'âge et l'hypoalbuminémie restaient significatifs après ajustement sur l'intensité de la chimiothérapie, mais il apparaissait également le transfert en réanimation.

Microbiologie fongique :

L'élément principal est que *C. albicans* bien qu'étant l'espèce la plus fréquente (42%) est responsable de moins de la moitié des épisodes.

On observe depuis les années 2000 une augmentation de l'incidence des fongémies à *Candida non albicans* (principalement *C. glabrata*) au détriment des fongémies à *C. albicans*, principalement en lien avec une pré-exposition aux antifongiques (40).

L'ODL, sur plus de 4000 candidémies entre 2002 et 2016, retrouvait 47,5 % de *C. albicans* (45% dans notre étude), 17 % de *C. glabrata* (22 % dans notre étude), 8,5 % de *C. tropicalis* (10 % dans notre étude) et des proportions faibles, mais similaires de *C. krusei* et *C. kefyr* (1).

Le RESSIF, sur 5000 fongémies de 2012 à 2018 chez des immunodéprimés de toutes causes, trouvait une prédominance de *C. albicans* (54,5 %), puis de *C. glabrata* (18,5 %), *C. parapsilosis* (13,6 %), *C. tropicalis* (8,2%), *C. krusei* (3,4%), et *C. kefyr* (1,8%) avec des proportions stables dans le temps (2).

Ces données de l'ODL et du RESSIF ne sont pas spécifiques des patients d'hématologie, mais sont fortement comparables aux nôtres, probablement lié à l'hétérogénéité des hémopathies recrutées dans notre étude.

La proportion de *C. albicans* et *C. glabrata* de notre étude est similaire à celle retrouvée dans une étude britannique (48), alors qu'une étude Grecque retrouvait une prédominance de *C. parapsilosis* suivie de *C. tropicalis* puis *C. albicans* et *C. glabrata*.(49).

C. glabrata se retrouve en seconde position (après *C. albicans*) dans l'épidémiologie microbienne des fongémies en Amérique du Nord et en Europe du Nord, et cette tendance s'accroît notamment en hématologie (2,17,38,40).

L'augmentation de l'incidence de *C. tropicalis* se retrouve surtout dans la région Asie-pacifique, où il constituerait 20 à 45 % des isolats et serait plus associé aux hémopathies malignes, notamment les leucémies aiguës (23,50–52).

Il n'y a eu que 2 co-infections fongiques et 5 levures n'étaient pas du *Candida*, traduisant le faible risque associé à ces espèces.

Résistance :

Le résultat principal est que sur 69 souches évaluables, 19 (28 %), n'étaient pas sensibles au fluconazole, 4 % aux échinocandines. Et aucune à l'amphotéricine B.

Les souches résistantes ou intermédiaires au fluconazole étaient des *Candida non albicans*, principalement *C. glabrata*, et la moitié était aussi I ou R au posaconazole et au voriconazole.

Les deux levures résistantes à la caspofungine avaient une résistance naturelle (*Geotrichum*).

Ceci concorde avec les données récentes de l'ODL, du RESSIF et des rapports d'activité du CNRMA (1,2)

C. glabrata est l'espèce de *Candida spp* ayant le risque de résistance le plus élevée, avec une capacité de développer des hauts niveaux de résistance, notamment après exposition aux azolés (47).

Cela rejoint les données d'épidémiologie fongique liée à l'exposition aux antifongiques (azolés principalement) avec une diminution des souches de *C. albicans* au profit de souches *non albicans* ayant une résistance aux azolés (47).

Fongémies émergentes sous traitement :

La problématique des IFI émergentes sous traitement, est apparue avec l'avènement des prophylaxies antifongiques dans les années 2000 dans les services d'hématologie.

La prophylaxie par triazolés, principalement posaconazole et voriconazole, cherchait à prévenir le risque d'aspergillose invasive plus que celui de candidémie (53).

Parmi nos 70 fongémies, 17 (24 %) survenaient sous antifongiques (prophylactique ou curatif).

Dans la littérature, on retrouve une proportion (en hématologie maligne) variable selon les pays et les études entre 37 et 53 % (23–25,51).

Cette différence avec notre étude pouvant s'expliquer par l'hétérogénéité des pathologies hématologiques et une faible proportion de patients allogreffés.

Sur 16 souches avec antifongigramme, 8 montraient une sensibilité à l'antifongique utilisé, généralement (82%) un azolé, et, sur 4 patients avec un dosage sérique de voriconazole, 2 étaient sous dosés.

L'espèce fongique la plus représentée était *C. glabrata* chez 8 des 17 patients.

Cela est cohérent avec les données nord-américaines où *C. glabrata* domine dans les candidémies émergentes chez les patients exposés aux azolés (54,55).

Cela contraste cependant avec les données d'Asie-Pacifique (Chine, Singapour, Taiwan, Inde) où l'espèce la plus retrouvée dans les candidémies émergentes en hématologie maligne est *C. tropicalis* (23,51).

La physiopathologie des fongémies émergentes sous traitement est complexe et ne dépend pas seulement de la résistance microbiologique. Un sous-dosage sérique de l'antifongique, un inoculum trop important, un non-contrôle de la source infectieuse (rétention d'un cathéter ou abcès profond non drainé) peuvent intervenir.

La neutropénie de plus de 5 jours, la corticothérapie et la présence d'un cathéter central font également partie des facteurs de risque (23).

Dans notre étude, 60 % des patients étaient neutropéniques (PNN < 0,5 G/L) au moment de la fongémie, une corticothérapie avait été utilisée chez 66 % des patients dans les 30 derniers jours, et 93 % avaient un cathéter central.

Biomarqueurs fongiques :

B-D-glucane et couple Ag/Ac *Candida* ont été largement réalisés, particulièrement au moment de la fongémie.

L'utilisation des Ag mannane et des Ac anti-*candida* est peu informative avant, pendant et après la fongémie, avec un très faible nombre de tests positifs, concordant avec son absence des dernières recommandations diagnostiques internationales les plus récentes (19).

Ces tests sont surtout utilisés en Europe et très peu aux États-Unis, ce qui peut limiter l'extrapolation de nos données à des études non européennes (32).

Le B-D-glucane n'est positif qu'une fois sur deux au moment du diagnostic microbiologique de fongémie.

PCR *candida* sérique et T2*candida*, tests récents, onéreux, et en cours de positionnement, n'ont quasiment pas été utilisés.

Infections simultanées :

Le nombre très élevé de bactériémies simultanées (n=30) est une des surprises de notre étude. Les patients avaient aussi plusieurs facteurs de risque connus de bactériémie : cathéter, corticothérapie, chimiothérapie et neutropénie (16). La quasi-totalité avait reçu une antibiothérapie le mois précédant la fongémie, exposant à un risque de résistance bactérienne et de sélection fongique.

Ces bactériémies sont détectées sur les hémocultures et les patients ont tous une antibiothérapie initiée avant, ou en même temps que l'antifongique. Si les moyens de diagnostic rapide (PCR, T2MR) sont utilisés à l'avenir, il faudra penser à conserver une antibiothérapie le temps de retour des hémocultures.

Il n'y a eu que 4 aspergillooses simultanées. Cela peut être grâce aux prophylaxies plus actives sur les moisissures. C'est peut-être aussi lié au fait que si aspergillose et candidémie ont des facteurs de risque communs, les aspergillooses surviennent plus tardivement.

Porte d'entrée :

Plus de la moitié des candidémies étaient liées à un cathéter central, alors que le tube digestif représentait moins d'un quart des cas.

La part des candidémies liées aux cathéters, et les conséquences que cela entraîne sur l'ablation du cathéter ont longtemps été discutées, une idée prévalente étant qu'il y avait surtout des candidémies par translocation digestive (20). Notre étude montre bien qu'il s'agit avant tout d'infections associées aux soins, en grande partie liées aux cathéters. Une étude Grecque en 2014 retrouvait jusqu'à 50 % de candidémies liées aux cathéters chez les patients d'hématologie maligne (49).

Il n'est pas toujours aisé de déterminer la porte d'entrée infectieuse des candidémies hormis pour *C. parapsilosis* qui est fortement associé au cathéter, cependant ce dernier n'était pas majoritaire dans notre étude.

Notre cohorte comportait 19 patients allogreffés dont 8 avaient une GVH, la GVH peut favoriser l'apparition de lésions digestive et ainsi le risque de translocation fongique.

L'ablation du cathéter fait partie des recommandations de l'IDSA quel que soit l'agent fongique retrouvé (20) et son maintien semble associé à un pronostic défavorable (45,50). Cela a été effectué chez 50 de nos 70 patients (71 %) dans un délai médian de 3 jours. Dans une étude Française, chez les patients hors réanimation, le délai d'ablation était de 5 jours chez les patients décédés et de 2 jours sur les survivants, la différence n'étant pas significative (46). Dans notre série, l'ablation n'a pas été effectuée chez certains patients du fait d'une thrombopénie profonde ou de la survenue d'un décès précoce.

Le délai d'ablation le plus tardif (après la fongémie) était de 24 jours, lié à une période d'aplasie prolongée.

L'ablation rapide du cathéter central est recommandée chez les patients atteints de fongémie bien qu'il ne soit pas systématiquement la porte d'entrée (20).

Complications :

Les complications secondaires de la fongémie étaient retrouvées chez 12 patients. Ceci peut s'expliquer par un décès précoce ou des données manquantes. La plupart des patients ont bénéficié d'une échographie cardiaque, d'un fond d'œil, d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien et d'une échographie-doppler sur le trajet du cathéter, tout du moins dans les premières semaines après la fongémie.

Nous n'avons retrouvé que deux candidoses hépato splénique à 6 mois de suivi.

Les CHS sont plus fréquentes au cours des leucémies aiguës (26,56), qui ne représentaient qu'environ un tiers de la cohorte. Les deux cas sont survenus chez des patients ayant un myélome et une aplasie médullaire idiopathique, pathologies donnant peu de CHS. Les deux cas étaient dus à *C. albicans*.

Antifongiques curatifs :

Une échinocandine, quasi toujours de la caspofungine était le traitement de première intention dans 78 % des cas. Cela suit le protocole local basé sur les recommandations de l'IDSA et de l'ECIL. L'amphotéricine B était la seconde molécule, utilisée en cas de co-infection prouvée ou suspectée.

Dans le cas des fongémies émergentes sous traitement, lorsque le diagnostic de fongémie était connu, le relais vers la caspofungine était réalisé chez 13 des 17 patients.

Pour les patients non exposés aux antifongiques au moment de la fongémie, la caspofungine était utilisée en première ligne chez 42 des 53 patients.

Les effets secondaires étaient principalement hépatiques (cytolyse et cholestase) liés à l'utilisation de la caspofungine, concordant avec les données pharmacologiques déjà connues (57).

Délais :

Les hémocultures fongiques ont la réputation de pousser lentement sur les milieux bactériens (21). Or, dans notre étude, on retrouve un délai médian de pousse de 30,5 heures (pour un délai moyen de 37,5 heures) avec un maximum de 4 jours. Ce délai n'était retrouvé que pour la moitié de nos dossiers (34/70) via l'automate VIRTUO du laboratoire de microbiologie.

Dans la littérature, ce délai de positivité varie entre 1 et > 7 jours selon les espèces isolées (20).

Le délai médian de positivité pour *C. albicans* était de 30,6 heures (pour un délai moyen de 38,3 heures) et de 63,1 heures pour *C. glabrata* (pour un délai moyen de 56,7 heures) ce qui concorde avec la littérature (6).

La traçabilité de l'appel, qui n'est informatisée que depuis quelques années, a été obtenue pour 40/70 dossiers. La médiane entre prélèvement et appel dans le service était rapide, de 36,3 heures.

La mise en route d'un antifongique était aussi extrêmement rapide, le délai médian étant de 1 jour (pour un délai moyen de 37 heures), soit un délai médian plus rapide que celui de la positivité des hémocultures.

Ce délai médian d'introduction d'un antifongique dans la littérature varie entre 1 et 2 jours (46).

Limites :

Notre étude comprend des limites :

Tout d'abord, c'est une étude rétrospective. Il y a donc des biais d'information et de déclaration dans la consultation des dossiers manuscrits et des comptes rendus d'hospitalisation (données manquantes ou incomplètes). La prescription et l'administration des médicaments en hématologie n'est pas informatisée. Il y a ainsi un risque de données manquantes, d'erreur dans la retranscription, et d'imprécision sur les heures d'administration. Ce n'est pas le cas en réanimation, mais cela ne concerne que quelques

patients. Cependant, les données de biologie médicale sont informatisées et fiable (toxicologie, microbiologie, hématologie, biochimie) excepté les premières années pour la traçabilité des appels téléphoniques dans les services.

Ensuite, l'étude s'étend de 2011 à 2021, avec des prises en charges hématologiques et infectiologiques évolutives rendant la population hétérogène. Toutefois, si des facteurs de risque de candidémie ont pu évoluer, au niveau thérapeutique, les stratégies pour les candidoses invasives sont restées stables. La seule évolution notable concerne les biomarqueurs qui sont moins recherchés en dépistage systématique.

Par ailleurs, l'étude est monocentrique, ne portant que sur le CHU de LILLE, ce qui limite la généralisation de nos résultats. Cette spécificité est renforcée par la collaboration ancienne entre hématologues et infectiologues permettant d'optimiser les prises en charges infectieuses, situation n'existant pas dans tous les centres.

Enfin, notre population comprend un nombre limité de patients (70 patients), réduisant ainsi la puissance statistique de l'étude.

Malgré ces limites, il nous semble que notre étude descriptive apporte des enseignements utiles. Sur le plan curatif, il semble difficile d'améliorer une prise en charge déjà adaptée et rapide. Il peut cependant être possible d'améliorer la prévention des candidémies liées aux cathéters centraux en revoyant les procédures de pose, d'entretien et de surveillance de ces dispositifs invasifs, ainsi que le diagnostic rapide des candidémies à l'aide des nouvelles technologies.

CONCLUSION

Notre étude confirme les données existantes sur l'écologie fongique, la résistance aux antifongiques, les traitements et la lourde morbi-mortalité des candidémies chez les patients d'hématologie.

Elle renforce la notion de porte d'entrée fréquemment lié à un cathéter veineux central.

Elle retrouve un taux très élevé de bactériémies concomitantes.

Elle mesure une fréquence élevée de fongémies émergentes sous traitement antifongique et fait se poser la question des causes d'un tel échec.

Elle conforte la stratégie de prise en charge thérapeutique choisie par le CHU de LILLE.

Elle interroge sur les points à améliorer pour diminuer la létalité de ces infections.

REFERENCES

1. Rapport annuel d'activité -2019 - Centre national de référence Mycoses Invasives et Antifongiques [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/file/39845/download>
2. Bretagne S, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Letscher-Bru V, Cassaing S, et al. Active Surveillance Program to Increase Awareness on Invasive Fungal Diseases: the French RESSIF Network (2012 to 2018). Chiller T, éditeur. mBio. 2022;e00920-22.
3. Nivoix Y, Levêque D, Herbrecht R, Ubeaud-Séquier G. Traitement des infections fongiques invasives et superficielles. In: Pharmacie Clinique et Thérapeutique [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 18 avr 2022]. p. 893-924.e1. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294750779000517>
4. Les levures et levuroses. Paris: Bioforma; 2010 [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://sjbm.fr/images/cahiers/2010-Bioforma-44-Levures,%20Levuroses.pdf>.
5. Fournier P. Impact de la consommation d'antifongiques sur *Candida* sp.: étude dans un service de réanimation médicale de 2004 à 2009 au CHU de Grenoble. :94. 2011 [cité 18 avr 2022]. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00633500/document>.
6. Poissy J, Parmentier-Decrucq E, Sendid B, Mathieu D, Poulain D. Nouveaux marqueurs pour le diagnostic de la maladie fongique invasive. Réanimation. 2014;23(3):298-308.
7. Breakpoint tables for interpretation of MICs for antifungal agents [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Clinical_breakpoints/AFST_BP_v10.0_200204_updatd_links_200924.pdf
8. Sanglard D, Coste A, Ferrari S. Antifungal drug resistance mechanisms in fungal pathogens from the perspective of transcriptional gene regulation. FEMS Yeast Res. 2009;9(7):1029-50.
9. Berkow EL, Lockhart SR. Fluconazole resistance in *Candida* species: a current perspective. Infect Drug Resist. 2017;10:237-45.
10. Toda M. Population-Based Active Surveillance for Culture-Confirmed Candidemia — Four Sites, United States, 2012–2016. MMWR Surveill Summ [Internet]. 2019 [cité 27 sept 2022];68. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/ss/ss6808a1.htm>
11. Maleb A, Sebbar E, Frikh M, Boubker S, Moussaoui A, El Mekkaoui A, et al. Infection invasive à *Saccharomyces cerevisiae* : le premier cas rapporté au Maroc. J Mycol Médicale. 2017;27(2):266-70.
12. Saoud MZ, Rhatous M, Mire SE, Lyagoubi M, Aoufi S. *Saccharomyces cerevisiae*, une levure de plus en plus impliquée dans les infections urinaires: à propos de 3 cas. Pan Afr Med J. 2020;35:63.
13. Rouis S, Khammeri I, Achour B, Achour A, Sayed NB, Regaieg H, et al. Invasive infection caused by *Geotrichum capitatum* in three patients with acute myeloid leukemia. PAMJ - Clin Med [Internet]. 2020 [cité 18 avr 2022];4(41). Disponible sur: <https://www.clinical-medicine.panafrican-med-journal.com/content/article/4/41/full>

14. Hennequin C, Nobrega de Almeida J. Infections invasive à *Trichosporon* : étude rétrospective française sur 10ans (2004–2013). *J Mycol Médicale*. 2015;25(3):229.
15. Uncommon Fungi and Related Species John E. Bennett MD, in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 2020. *Trichosporon Spp*
16. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 2015;373(15):1445-56.
17. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and Outcome of Invasive Fungal Infection in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance Registry. *Clin Infect Dis*. 2009;48(3):265-73.
18. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813-21.
19. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis* 2019;71(6):1367-76.
20. 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* 2016;62(4):e1-50.
21. Frédéric N. Haute Autorité de santé-Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic des candidoses invasives-. 2017;123. [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/argumentaire_candidoses_invasives.pdf
22. Nucci M, Colombo A. Risk Factors for Breakthrough Candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21(3):209-11.
23. Kimura M, Araoka H, Yamamoto H, Asano-Mori Y, Nakamura S, Yamagoe S, et al. Clinical and Microbiological Characteristics of Breakthrough Candidemia in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients in a Japanese Hospital. *Antimicrob Agents Chemother*. 61(4):e01791-16.
24. Breda GL, Tuon FF, Meis JF, Herkert PF, Hagen F, de Oliveira LZ, et al. Breakthrough candidemia after the introduction of broad spectrum antifungal agents: A 5-year retrospective study. *Med Mycol*. 2018;56(4):406-15.
25. Cornely OA, Hoenigl M, Lass-Flörl C, Chen SCA, Kontoyiannis DP, Morrissey CO, et al. Defining breakthrough invasive fungal infection-Position paper of the mycoses study group education and research consortium and the European Confederation of Medical Mycology. *Mycoses*. 2019;62(9):716-29.
26. Boussen I, Lisan Q, Raffoux E, Di Blasi R, Boissel N, Oksenhendler E, et al. Hepatosplenic Candidiasis in Patients With Hematological Malignancies: A 13-Year Retrospective Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(4):ofac088.

27. Rammaert B, Maunoury C, Rabeony T, Alfandari S, Berger P, Rubio M, et al. Intérêt de la TEP-TDM dans le suivi des patients d'hématologie atteints de candidose chronique disséminée. *Méd Mal Infect.* 2020;50(6, Supplement):S4.
28. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Einav S, De Waele JJ, et al. ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2019;45(6):789-805.
29. Chaussade H, Bastides F, Lissandre S, Blouin P, Bailly E, Chandenier J, et al. Usefulness of corticosteroid therapy during chronic disseminated candidiasis: case reports and literature review. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(6):1493-5.
30. Sendid B. (1,3)- β -D Glucane Intérêt dans le dépistage des infections fongiques invasives. :2. [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: <https://biologiepathologie.chulille.fr/catalogue-analyses/Beta-Glucane.pdf>.
31. Lamoth F, Akan H, Andes D, Cruciani M, Marchetti O, Ostrosky-Zeichner L, et al. Assessment of the Role of 1,3- β -d-Glucan Testing for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections in Adults. *Clin Infect Dis.* 2021;72(Supplement_2):S102-8.
32. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care.* 2010;14(6):R222.
33. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):e254-69.
34. 506_Flash Info T2 candida 20 04 20.pdf [Internet]. [cité 18 avr 2022]. Disponible sur: https://biologiepathologie.chulille.fr/fichiers/506_Flash%20Info%20T2%20candida%2020%2004%2020.pdf
35. Keighley C, Cooley L, Morris AJ, Ritchie D, Clark JE, Boan P, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive candidiasis in haematology, oncology and intensive care settings, 2021. *Intern Med J.* 2021;51(S7):89-117.
36. Slavin MA, Sorrell TC, Marriott D, Thursky KA, Nguyen Q, Ellis DH, et al. Candidaemia in adult cancer patients: risks for fluconazole-resistant isolates and death. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(5):1042-51.
37. Sipsas NV, Lewis RE, Tarrand J, Hachem R, Rolston KV, Raad II, et al. Candidemia in patients with hematologic malignancies in the era of new antifungal agents (2001-2007): stable incidence but changing epidemiology of a still frequently lethal infection. *Cancer.* 2009;115(20):4745-52.
38. Criscuolo M, Marchesi F, Candoni A, Cattaneo C, Nosari A, Veggia B, et al. Fungaemia in haematological malignancies: SEIFEM-2015 survey. *Eur J Clin Invest.* 2019;49(5):e13083.
39. Puig-Asensio M, Ruiz-Camps I, Fernández-Ruiz M, Aguado JM, Muñoz P, Valerio M, et al. Epidemiology and outcome of candidaemia in patients with oncological and haematological malignancies: results from a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(5):491.e1-491.e10.

40. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Bretagne S, Dromer F, et al. The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. *Intensive Care Med.* 2017;43(5):652-62.
41. Nucci M, Colombo AL, Silveira F, Richtmann R, Salomão R, Branchini ML, et al. Risk Factors for Death in Patients With Candidemia. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19(11):846-50.
42. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med.* 1998;339(21):1506-14.
43. Greipp PR, Miguel JS, Durie BGM, Crowley JJ, Barlogie B, Bladé J, et al. International Staging System for Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3412-20.
44. Uzun O, Ascioğlu S, Anaissie EJ, Rex JH. Risk Factors and Predictors of Outcome in Patients with Cancer and Breakthrough Candidemia. *Clin Infect Dis.* 2001;32(12):1713-7.
45. Muderris T, Kaya S, Ormen B, Aksoy Gokmen A, Varer Akpinar C, Yurtsever Gul S. Mortality and risk factor analysis for *Candida* blood stream infection: A three-year retrospective study. *J Mycol Médicale.* 2020;30(3):101008.
46. Poissy J, Damonti L, Bignon A, Khanna N, Von Kietzell M, Boggian K, et al. Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. *Crit Care.* 2020;24(1):109.
47. Whaley SG, Berkow EL, Rybak JM, Nishimoto AT, Barker KS, Rogers PD. Azole Antifungal Resistance in *Candida albicans* and Emerging Non-*albicans* *Candida* Species. *Front Microbiol* [Internet]. 2017 [cité 11 juin 2022];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2016.02173>
48. Chalmers C, Gaur S, Chew J, Wright T, Kumar A, Mathur S, et al. Epidemiology and management of candidaemia--a retrospective, multicentre study in five hospitals in the UK. *Mycoses.* 2011;54(6):e795-800.
49. Gamaletsou MN, Walsh TJ, Zaoutis T, Pagoni M, Kotsopoulou M, Voulgarelis M, et al. A prospective, cohort, multicentre study of candidaemia in hospitalized adult patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(1):O50-7.
50. Wang TY, Hung CY, Shie SS, Chou PC, Kuo CH, Chung FT, et al. The clinical outcomes and predictive factors for in-hospital mortality in non-neutropenic patients with candidemia. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(23):e3834.
51. Chen XC, Xu J, Wu DP. Clinical Characteristics and Outcomes of Breakthrough Candidemia in 71 Hematologic Malignancy Patients and/or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: A Single-center Retrospective Study From China, 2011-2018. *Clin Infect Dis* 2020;71(Suppl 4):S394-9.
52. Kim SH, Choi JK, Cho SY, Lee HJ, Park SH, Choi SM, et al. Risk factors and clinical outcomes of breakthrough yeast bloodstream infections in patients with hematological malignancies in the era of newer antifungal agents. *Med Mycol.* 2018;56(2):197-206.
53. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 2017;102(3):433-44.

54. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D, Jiang Y, Raad I. The changing epidemiology of invasive candidiasis. *Cancer*. 2008;112(11):2493-9.
55. Imhof A, Balajee SA, Fredricks DN, Englund JA, Marr KA. Breakthrough fungal infections in stem cell transplant recipients receiving voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004;39(5):743-6.
56. Marchetti O, Lamothe F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2011;47:846-54.
57. Zhou ZX, Yin XD, Zhang Y, Shao QH, Mao XY, Hu WJ, et al. Antifungal Drugs and Drug-Induced Liver Injury: A Real-World Study Leveraging the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022 [cité 16 juin 2022];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2022.891336>

ANNEXES

Antifungal agent	MIC breakpoint (mg/L)																			
	<i>Candida albicans</i>			<i>Candida dubliniensis</i>		<i>Candida glabrata</i>		<i>Candida krusei</i>		<i>Candida parapsilosis</i>		<i>Candida tropicalis</i>		<i>Candida guilliermondii</i>		<i>Cryptococcus neoformans</i>		Non-species related breakpoints for <i>Candida</i> ¹		
	S ≤	R >	ATU	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	
Amphotericin B	1	1		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Anidulafungin	0.03	0.03				0.06	0.06	0.06	0.06	4	4	0.06	0.06	IE ²	IE ²	-	-	IE	IE	
Caspofungin	Note ³	Note ³				Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	IE ²	IE ²	-	-	IE	IE	
Fluconazole	2	4		2	4	0.001 ⁴	16	-	-	2	4	2	4	IE ²	IE ²	IE	IE	2	4	
Isavuconazole	IE	IE		IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	
Itraconazole	0.06	0.06		0.06	0.06	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.125	0.125	0.125	0.125	IE ²	IE ²	IE	IE	IE	IE	
Micafungin	0.016	0.016	0.03			0.03	0.03	IE ⁵	IE ⁵	2	2	IE ⁵	IE ⁵	IE ⁵	IE ⁵	-	-	IE	IE	
Posaconazole	0.06	0.06		0.06	0.06	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.06	0.06	0.06	0.06	IE ²	IE ²	IE	IE	IE	IE	
Voriconazole⁶	0.06 ⁷	0.25 ⁷		0.06 ⁷	0.25 ⁷	IE	IE	IE	IE	0.125 ⁷	0.25 ⁷	0.125 ⁷	0.25 ⁷	IE ²	IE ²	IE	IE	IE	IE	

Figure 1 : Spectre d'activité des antifongiques sur les espèces de *Candida* (EUCAST 2020)

Caractéristiques épidémiologiques	(n=70)
Sexe masculin (n [%])	46 (65,7 %)
Age (années, médiane [quartiles])	61 [47;68]
Service (Hématologie) (n [%])	65 (92,9 %)
Comorbidités (n [%])	
Cardiopathie	17 (24,3 %)
Néphropathie*	12 (17,1 %)
Hépatopathie	1 (1,4 %)
Diabète**	14 (20 %)
Maladie pulmonaire chronique	10 (14,3 %)
Hémopathies ***	
Type (n [%])	
Lymphome B	20 (27,7 %)
Lymphome T	7 (9,6 %)
Lymphome autre****	2 (2,8 %)
Leucémie aigüe myéloïde	17 (23,6 %)
Leucémie aigüe lymphoïde	7 (9,7 %)
Leucémie myéloïde chronique	1 (1,4 %)
Leucémie lymphoïde chronique	3 (4,2 %)
Leucémie autre*****	3 (4,2 %)
Myélome multiple	4 (5,6%)
Waldenström	1 (1,4 %)
Syndrome myélodysplasique	3 (4,2 %)
Myélofibrose *****	3 (4,2%)
Aplasie médullaire idiopathique	1 (1,4 %)
Statut (n [%])	
Traitement hématologique en cours	64 (91,4%)
Rémission partielle	8 (11,4%)
Rémission complète	10 (14,3 %)
Greffe de cellules souches (n [%])	
Allogreffe en cours	19 (27,1%)
Dont réaction de greffon contre l'hôte°	8 (11,4 %)
Autogreffe en cours	6 (8,6 %)
Chimiothérapie (n [%])	
Intensive	34 (48,6 %)
Peu intensive	16 (22,9 %)
Induction de LA	10 (14,3 %)
Consolidation de LA	1 (1,4 %)

Fongémie à levure

Facteurs de risques (n [%])	
Hospitalisation antérieure ^{oo}	57 (81,4 %)
Chirurgie digestive	7 (10 %)
Corticothérapie	46 (65,7%)
Colonisation à levures	35 (50 %)
Nutrition parentérale	7 (10 %)
Antibiothérapie antérieure	68 (97,1 %)
Cathéter (n [%]) ^{ooo}	65 (92,9 %)
Port à cathéter (PAC)	29 (43,3 %)
Cathéter tunnélisé	16 (23,9 %)
Voie veineuse centrale	8 (11,9 %)
Picc-line	10 (14,9 %)
Cathéter de dialyse	1 (1,5 %)
Cathéter de nutrition (nutriKT)	1 (1,5 %)
Cathéter autre	2 (3 %)
Acquisition (n [%])	
Nosocomiale	61 (87,2 %)
Porte d'entrée (n [%]) ^{oooo}	
Cathéter	41 (52,6 %)
Digestive	18 (23 %)
Urinaire	4 (5,1 %)
Pulmonaire	4 (5,1 %)
Peau et tissus mous	1 (1,3 %)
Inconnue	10 (12,9 %)
Co-infection (n [%])	
Bactériémie ^{ooooo}	30 (42,8 %)
Aspergillus	4 (5,7 %)

Données cliniques et biologiques

Fièvre (n [%])	60 (87 %)
Température (médiane [quartiles])	38,9 [38,5 ;39,3]
Albumine g/L (moyenne [écart-type])	27,6 [6,15]
PNN <1,5 G/L / <0,5 / <0,1 (n [%])	45/ 42 / 33 (64,3% / 60% /47,1%)
Leucocytes (médiane [quartiles])	0,59 [0,03 ;4,67]
CRP mg/L (médiane [quartiles])	118,5 [53,5 ;197,5]
Durée de neutropénie (médiane [quartiles])	5 [0 ;12]

*Dont 3 dialysés au long cours (4,3 %)

**Dont 2 diabètes compliqués

*** 72 hémopathies pour 70 patients (un patient ayant un SMD et une LAL, et un patient ayant un lymphome et une leucémie myélo-monocytaire chronique)

**** Lymphome non B non T

***** Un sarcome myéloïde et deux leucémies myélo-monocytaire chronique

***** Une myélofibrose primitive et deux myélofibroses secondaire à une maladie de VAQUEZ

° 8 GVH sur 19 patients ayant une allogreffe (42,1% des allogreffés ont fait une GVH)

°° Dont 17 hospitalisations (24,3 %) en soins intensifs

°°° Parmi 70 patients, 65 patients avaient au moins un cathéter veineux central en place.

Nous avons un total de 67 dispositifs vasculaires (un patient avait en parallèle une voie veineuse centrale, un cathéter de dialyse et un cathéter tunnélisé).

°°°° Certains patients présentaient plus d'une source infectieuse potentiellement responsable de la fongémie

°°°°° 30 patients avaient une bactériémie concomitante à la fongémie

°°°°°° Durée de neutropénie en jours

Tableau 1 : Caractéristiques des patients d'hématologie fongémiques à levures (2011-2021)

Repartition des hémopathies

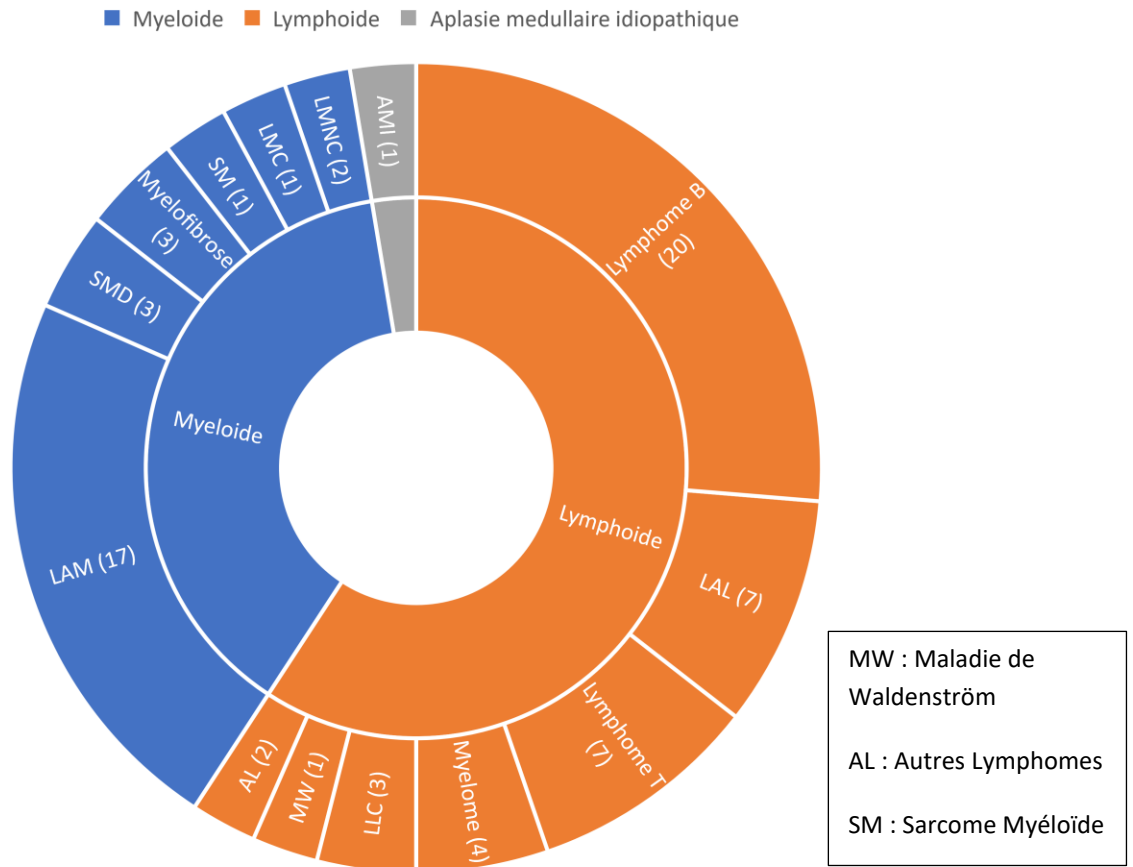


Figure 2 : Répartition des hémopathies de notre étude

Mortalité	J14	M1	M6
Vivants	54/70	47/70	26/70
Décès	16/70	23/70	42/70
Inconnue	0/70	0/70	2/70
Taux de mortalité (%)	22,86 %	32,85 %	61,76 %

Tableau 2 : Mortalité des patients fongémiques à J14, M1 et M6 du diagnostic (70 patients)

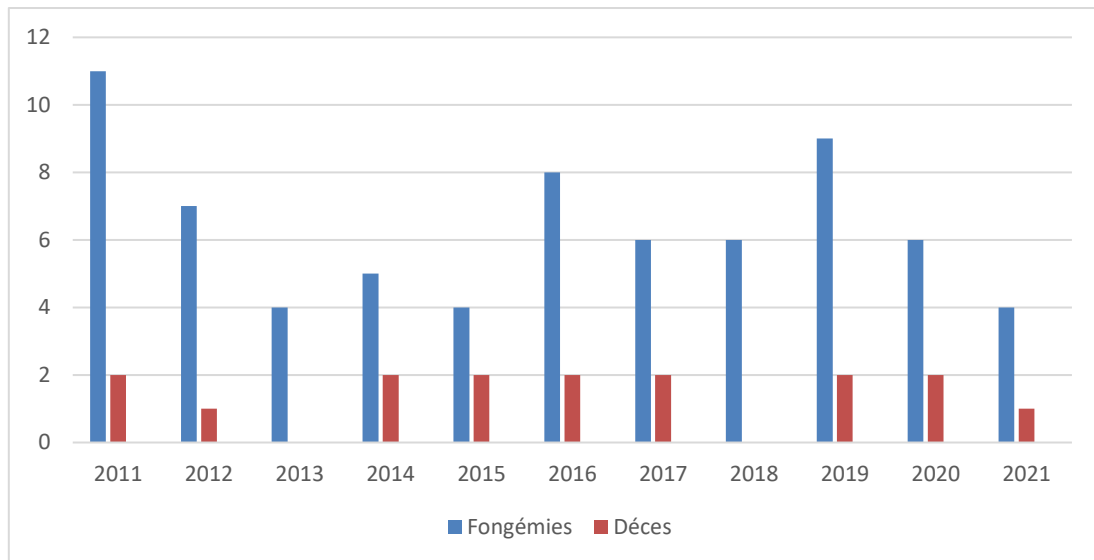


Figure 3 : Répartition entre les 70 fongémies et les décès à J14 (2011-2021)

	HR	IC95	p
Ablation du cathéter	0.88	[0.44 – 1.75]	0.717
Fongémie émergente	0.87	[0.43 – 1.77]	0.705
<i>C. albicans</i>	0.60	[0.26 – 1.37]	0.228
Résistance au fluconazole	1.49	[0.73 – 3.05]	0.271
Transfert en réanimation	1.56	[0.91 – 2.77]	0.106
Sexe masculin	1.02	[0.54 – 1.95]	0.938
CRP	1.00	[0.99 – 1.01]	0.255
Sepsis	1.10	[0.54 – 2.25]	0.796
Choc septique	1.56	[0.56 – 4.40]	0.397
Allogreffe	0.74	[0.36 – 1.51]	0.406
Albumine (< 30 g/L)	2.54	[1.29 – 4.98]	0.006
Délai d'introduction ATF	1.09	[0.79 – 1.50]	0.587
Prophylaxie antifongique	0.90	[0.47 – 1.74]	0.758
Rémission			
Partielle	0.37	[0.11 – 1.22]	0.104
Complète	0.62	[0.24 – 1.59]	0.322
Age > 65 ans	2.10	[1.12 – 3.89]	0.019
Bactériémie concomitante	1.50	[0.81 – 2.75]	0.196
GVH	0.46	[0.12 – 1.77]	0.258
Leucémies aiguës (LAM et LAL)	0.86	[0.44 – 1.65]	0.642
Lymphomes B	0.96	[0.49 – 1.87]	0.900
Taux PNN < 0,1 G/L	0.67	[0.36 – 1.23]	0.195
Cardiopathie	0.58	[0.27 – 1.25]	0.164
Chimiothérapie intensive	0.47	[0.23 – 0.97]	0.042
Chimiothérapie peu intense	1.24	[0.57 – 2.69]	0.579
Induction LA	0.92	[0.39 – 2.19]	0.852
Consolidation LA			NA

Tableau 3 : Analyse univariée des facteurs de risque de mortalité à J14

	HR	IC95	p
Transfert en réanimation	2.84	[1.50 – 5.40]	0.001
Albumine < 30 g/L	2.36	[1.17 – 4.76]	0.016
Age > 65 ans	1.96	[1.05 – 3.67]	0.036
Bactériémie concomitante	1.11	[0.57 – 2.18]	0.743
Taux de PNN < 0,1 G/L	0.75	[0.38 – 1.51]	0.423
Cardiopathie	0.62	[0.28 – 1.34]	0.221

Tableau 4 : Analyses multivariées des facteurs de risque de mortalité à J14

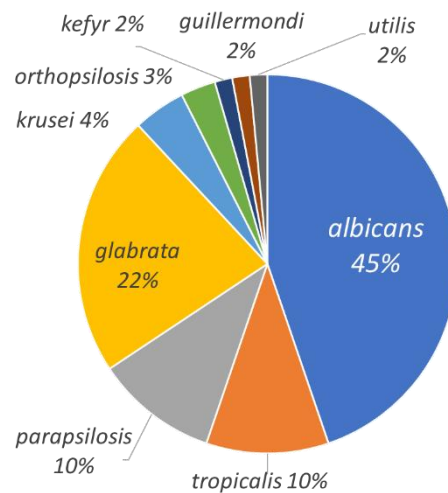


Figure 4a : Répartition des espèces de Candida (67 espèces de Candida spp pour 72 levures identifiées chez 70 patients)

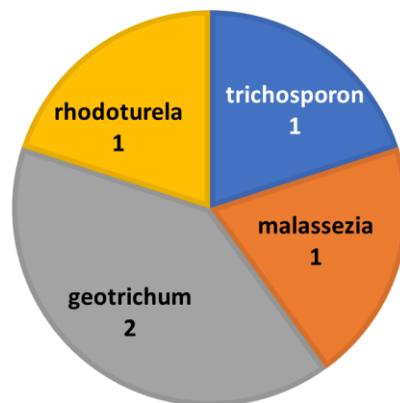


Figure 4b : Répartition des espèces fongiques minoritaires (5 levures identifiées chez 70 patients sur 72 levures au total)

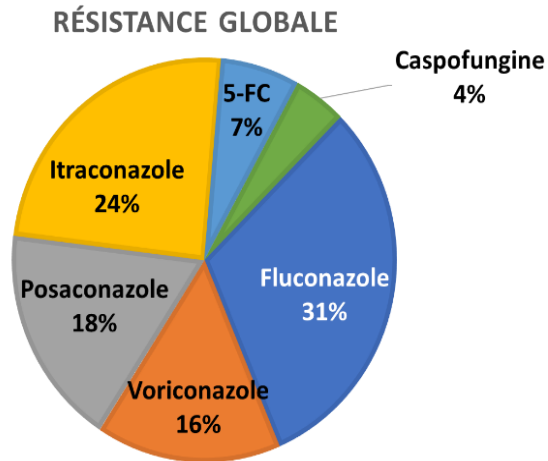


Figure 5 : Resistance des levures (n=69) aux antifongiques

Prophylaxie antifongique dans les 3 derniers mois	Antifongique curatif dans les 3 derniers mois	Fongémie survenant sous traitement antifongique
23/70 (32,9 %)	12/70 (17,1 %)	17/70 (24,3 %)

Tableau 5 : Exposition antérieure des patients aux antifongiques avant fongémie

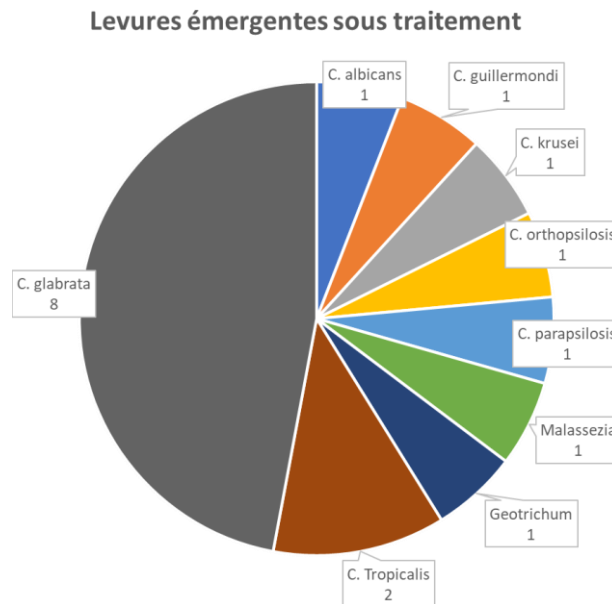


Figure 6a : Epidémiologie des fongémies émergentes sous traitement (n=17)

Antifongigramme

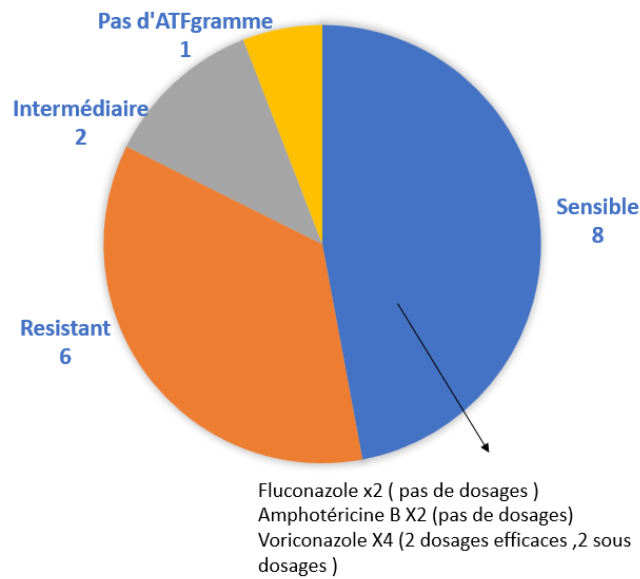


Figure 6b : Résistance des fongémies émergentes sous traitement (n=17)

B-D-glucanes	S-2	Diagnostic	S+2	M1
Non réalisé	43	23	42	48
Positif	3	24	15	12
Taux Minimum	143	87	88	129
Taux Maximum	1224	557	2026	5000
Taux Médian	213	256,5	220	213,5
Négatif	23	23	13	9
Equivoque/douteux	1	0	0	1

Ac anti-Candida	S-2	Diagnostic	S+2	M1
Non réalisé	47	19	43	49
Positif	3	6	8	5
Taux Minimum	11	12	15	15
Taux Maximum	42	36	80	80
Taux Médian	16	14,5	30,5	66
Négatif	15	37	16	11
Equivoque/douteux	5	8	3	5

Ag mannane	S-2	Diagnostic	S+2	M1
Non réalisé	48	21	45	49
Positif	0	6	4	6
Taux Minimum	-	206	376	136
Taux Maximum	-	2500	2390	2500
Taux Médian	-	289,5	480	431,5
Négatif	22	42	20	15
Equivoque/douteux	0	1	1	0

Tableau 6 : Cinétique des marqueurs fongiques des 70 patients (en nombre de tests bruts)

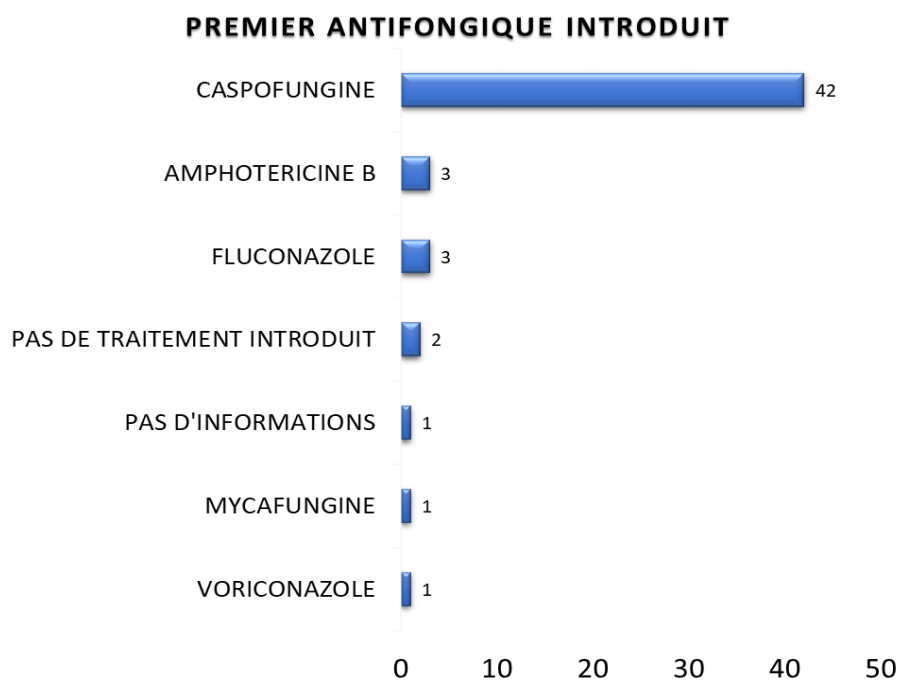


Figure 7a : Premier antifongique introduit par patient (après information d'une hémoculture positive à levure) (n = 53)

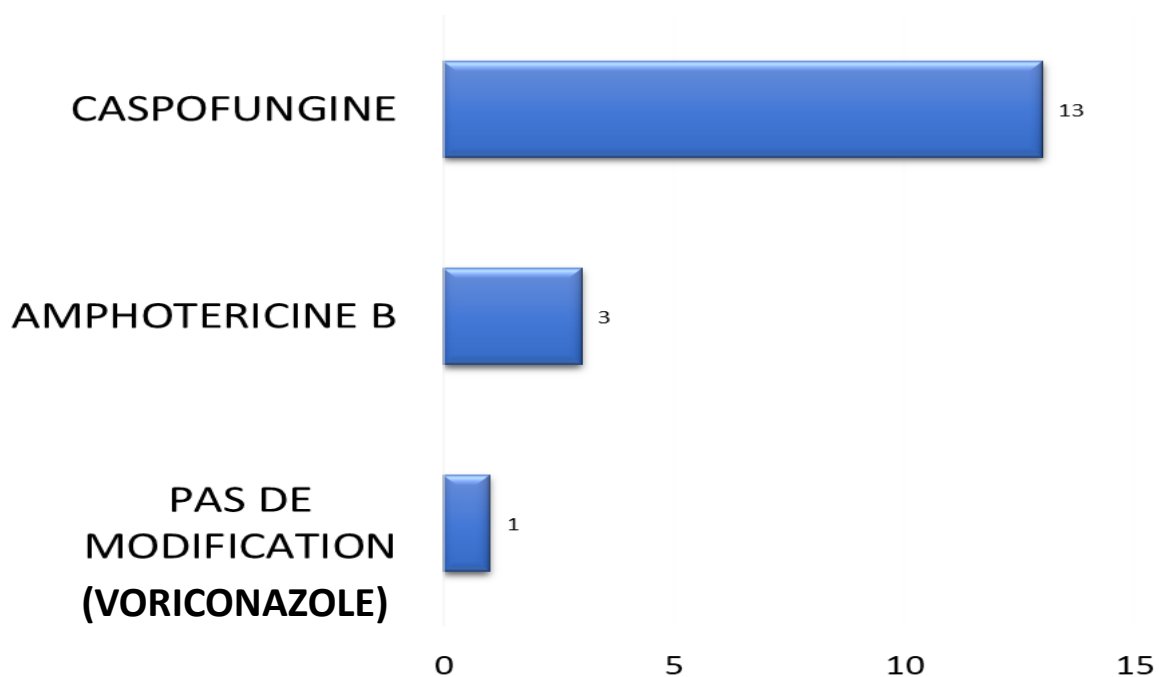


Figure 7b : Relais antifongique introduit par patient (après information d'une hémoculture positive à levure) (n= 17)

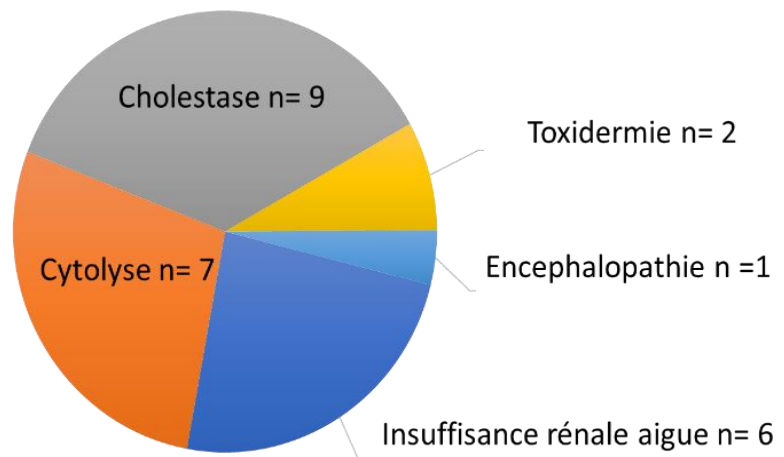


Figure 8 : Effets secondaires des antifongiques utilisés dans le traitement de la fongémie

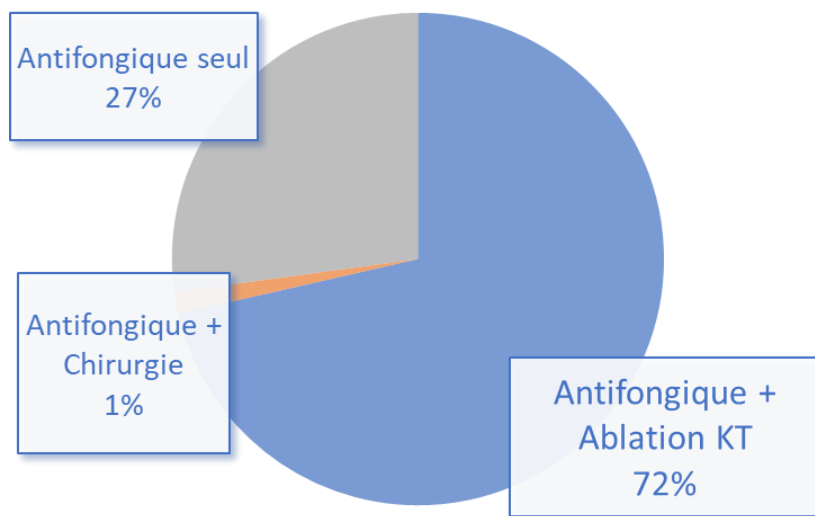


Figure 9 : Traitement non médicamenteux (n= 70 patients)

DELAIS	Médiane	Minimum	Maximum
Prélèvement HC / appel du laboratoire* (Heures)	36,35	14,71	103,95
1 ^{ère} HC positive / 1 ^{ère} hémoculture négative ** (Heures)	72,50	12,35	934,38
Prélèvement HC / introduction de l'antifongique *** (Jours)	1	0	5
Prélèvement HC / décès **** (Jours)	23,5	1	164
Prélèvement HC / traitement complémentaire (non médicamenteux) ° (Jours)	3	1	24
Prélèvement HC / transfert soins intensif °° (Jours)	3	0	53
Prélèvement HC / sortie du MCO °°° (Jours)	9,5	0	125
Prélèvement HC / positivité de l'automate VIRTUO °°°° (Jours)	1,27	0,53	3,96
Prélèvement HC / antifongigramme définitif °°°°° (Jours)	6	3	17

*40 dossiers analysables sur 70 patients

** 60 dossiers analysables sur 70 patients

*** 44 dossiers sur 70 analysés

**** 42 décès analysés jusqu'à M6

° 51 patients ont bénéficié d'un traitement complémentaire (50 ont eu l'ablation de leur cathéter et un patient d'une prise en charge chirurgicale)

°° 27 transferts en réanimation

°°° 70 dossiers analysables

°°°° 34 dossiers analysables sur 70 patients

°°°°° 69 antifongigrammes analysables (2 ATFgramme non obtenus et 1 ATFgramme non catégorisable)

Tableau 7 : Mesure des différents délais de notre étude

AUTEUR : Nom : TAAR

Prénom : Nicolas

Date de soutenance : 12/10/2022

**Titre de la thèse : Fongémie à levure et hémopathie maligne
Une étude rétrospective au CHU de LILLE**

Thèse - Médecine – Lille - 2022

Cadre de classement : Médecine

DES : Maladies infectieuses et tropicales

Mots-clés : Fongémie, Candidémie, Hématologie, Survie, Azolés

Introduction :

Les fongémies à levures ont une morbi-mortalité élevée, notamment chez les patients d'hématologie. On constate depuis plusieurs années des changements de l'écologie fongique, répartition des espèces et sensibilité aux antifongiques. Il y a par ailleurs des recommandations diagnostiques et thérapeutiques régulièrement actualisées. Nous avons cherché à évaluer la prise en charge de ces infections en hématologie au CHU de Lille et à identifier des facteurs de risque de mortalité.

Méthodes :

Il s'agit d'une étude monocentrique, rétrospective, incluant les patients d'hématologie adulte ayant eu une fongémie à levure entre 2011 et 2021 au CHU de LILLE. Des données cliniques et biologiques, la prise en charge et le devenir des patients ont été recueillis. L'objectif principal était l'évaluation de la mortalité à J14.

Résultats :

Il a été inclus 70 patients dont 49% en chimiothérapie intensive. Les levures les plus fréquentes étaient *C. albicans* (41%), toutes multisensibles et *C. glabrata* (20%) dont 2/3 résistantes au fluconazole. On notait 24% (n=17) de fongémies émergentes sous antifongique dont 8 *C. glabrata*. Un cathéter central était la porte d'entrée la plus fréquente (52%). Son ablation était notée chez 72 % des patients dans une médiane de 3 jours. L'antifongique, débuté en médiane à UN jour, était la caspofungine à 78%. Une bactériémie simultanée était retrouvée chez 43% des patients. La mortalité à J14 était de 22,9 % (n=16). A 1 et 6 mois, elle était respectivement de 32,9% (n=23) et 61,8% (n=42). Trois facteurs étaient significativement associés à la mortalité à J14, en multivariée, en ajustant sur l'intensité de la chimiothérapie : un transfert en réanimation (HR 2,84 ; IC95 1,5-5,4), une hypoalbuminémie <30 g/L (HR 2,36 ; IC95 1,17-4,76) et un âge > 65 ans (HR 1,96 ; IC95 1,05-3,67),

Discussion :

La mortalité attribuable est dans la fourchette basse de la littérature. La prise en charge est rapide et conforme aux recommandations. La fréquence des co-infections bactériennes est une surprise. La porte d'entrée, majoritairement liée au cathéter, offre des pistes d'amélioration pour la prévention de ces infections.

Composition du Jury :

Président : Pr Karine FAURE

Assesseurs : Dr Céline BERTHON, Dr Camille CORDIER

Directeur de thèse : Dr Serge ALFANDARI