

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 8 Octobre 2021
Par Mme Benkhelil Ryane**

**ÉTUDE DES CANDIDEMIES ENTRE 2016 ET 2020
AU CENTRE HOSPITALIER DE VALENCIENNES**

Membres du jury :

Président : Madame le Docteur CHABÉ Magali, MCU-PHD, Faculté de pharmacie Lille

Directeur de thèse : Madame le Docteur MAZARS Édith, PH, PHD, CH Valenciennes

Assesseurs : Madame le Docteur LORIDANT Séverine, PH, CHU Lille
Madame le Docteur NADJI Safia, PH, CH Douai



**Faculté de Pharmacie
de Lille**



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-présidente formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET
Vice-présidente ressources	Georgette DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie

Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale

Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique

Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie

Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurye	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

À ma présidente de jury de thèse,

Madame le Docteur Magali CHABÉ,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et de juger mon travail.
Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mes assesseurs,

Madame le Docteur Séverine LORIDANT,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez gratifiés pour l'attention que vous y avez consacrée. Je vous prie d'accepter ma sincère reconnaissance et mon plus profond respect.

Madame le Docteur Safia NADJI,

Je tiens sincèrement à te remercier pour l'intérêt que tu portes à mon travail.
Merci pour ta gentillesse, ta sincérité, ton soutien et tes conseils précieux.

A ma directrice de thèse,

Madame le Docteur Édith MAZARS,

Édith, vous m'avez honorée en acceptant d'encadrer ce travail et je vous en remercie chaleureusement. Merci pour votre dévouement, votre encadrement, votre confiance et gentillesse. Je tiens également à vous remercier pour vos conseils avisés, votre pédagogie et pour tous vos enseignements au cours de ces deux semestres en stage.

Votre rigueur de travail a été un exemple qui m'a permis de mener à bien cette thèse.

Je me réjouis de pouvoir poursuivre ce travail sous votre encadrement pour la réalisation de mon mémoire de fin d'études.

A toute l'équipe du laboratoire de Microbiologie du CH de Valenciennes,

Merci pour votre accueil chaleureux, votre soutien et votre bonne humeur.

Je tiens à remercier plus particulièrement Rénata et Lucie, les techniciennes de Parasitologie-Mycologie, pour leur aide précieuse apportée à la réalisation de cette thèse et à celle de mon futur mémoire.

Je remercie et dédie cette thèse :

A mes parents, qui m'ont toujours soutenu et surtout supporté ! Vous êtes mes piliers et ma force. Je ne serais jamais arrivée à ce stade sans vous. Vous m'avez comblé d'amour, de joie, de bienveillance. Ma réussite est la vôtre, je vous dois tout. Que Dieu vous préserve et vous récompense.

A ma mémé, ton soutien et ta détermination au quotidien ont contribué à faire de moi qui je suis, merci pour tout.

A mes grands-parents d'Algérie, que je sais fiers de moi, merci. Malgré la distance, je pense fort à vous.

A Igor et au Nana, sur qui je peux toujours compter. Merci pour votre aide et votre soutien inconditionnel. Merci pour votre folie et pour l'enfance merveilleuse passée à vos côtés. Pour rien au monde je vous échangerai. Pigeon, tu es une sœur exceptionnelle, qu'aurais-je-fait sans toi, je n'ose l'imaginer... Didiss, je t'aurais bien embêté mais c'est de bonne guerre, allez un petit dernier pour te faire plaisir... Arrête ! Mamann. Ps : je n'ai pas été adoptée.

A Leiloute, bien plus qu'une belle-sœur, une sœur, merci pour ta bonne humeur, tes gâteaux délicieux, ton sens de l'humour et pour m'avoir relookée en cette occasion.

A mes tatas : **Samoute**, tu t'es toujours occupée de moi comme ma propre maman, merci pour ta douceur et ta générosité exceptionnelles ; **Hayette**, merci pour ces bons gâteaux et ta complicité ; **Soraya**, encore un énorme merci ton implication dans la relecture de ma thèse et **Fouzioute**, sur qui je peux compter malgré la distance. Merci à toutes pour votre soutien et votre amour.

A Rhenrhen et Rhamssess II, des cousines en or, aussi folles que moi. Que de temps merveilleux passé ensemble, merci pour tous ces souvenirs à jamais gravés dans ma mémoire, je vous adore !

A mon Kekim, qui aurait aimé être là. Tes moqueries débordantes d'amour et ta force font de toi mon modèle, je ne t'oublierai jamais et serai à tout jamais ta Nananne.

Et à toute ma famille, merci pour les bons moments passés à vos côtés.

A Lydia, Manon, Mathilde.C, mes sœurs de cœur. J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés. Les moments merveilleux partagés à voyager, rigoler, manger, danser, chanter et j'en passe, sont ancrés dans ma mémoire et j'ai hâte d'en partager encore de très beaux avec vous.

A Ramo, merci pour ton soutien permanent et tes boutades des plus drôles me faisant tenir le coup.

A Mathilde.A (alias grand breton), Anaëlle, Anaïs et Aline : Merci pour ces moments forts passés près de vous, mes études de Pharmacie n'auraient pas été les mêmes en votre absence.

A Gigish, qui m'a suivie pour mon plus grand plaisir dans cette aventure de l'Internat. Merci pour ces très belles années passées ensemble ainsi que pour ton aide lors de ces études.

A mes co-internes, cette team d'Amigos : Ambroise, Alice, Clara, Axel, Thibault, Quentin : merci pour cet Internat passé à vos côtés, meilleure promo ever. Merci particulièrement à **Gatien**, pour cette phase socle mémorable et ton humour magique, à **Kitty love**, ma sorcière bien-aimée qui me comprend si bien et à **Maelou**, toujours opérationnel pour me rejoindre dans un bon duo au karaoké, ps : merci pour tes petits Prince.

A Mika, avec qui j'ai partagé l'élaboration de nos thèses respectives, merci pour ce beau semestre passé ensemble et surtout pour tes Baklava.

A Amélie, ma petite, une très belle rencontre au cours de mon Internat, merci pour ces bons moments passés ensemble.

A Maxime, jeune biologiste, j'ai eu la chance de travailler à tes côtés pendant 2 semestres. Merci pour ta bienveillance et le partage de ton savoir.

Je tiens à remercier **tous mes autres co-internes et jeunes chefs** avec qui j'ai bien rigolé.

A Anaïs (alias maman), Valentin : mes amis du lycée. Même si on ne se voit pas régulièrement, je sais à quel point vous êtes fiers de moi. Merci pour votre soutien.

Table des matières

Index des figures	15
Index des tableaux.....	16
Liste des abréviations	17
Introduction.....	18
PARTIE I : Revue bibliographique des candidoses invasives	19
1. Agents infectieux et définitions.....	19
1.1. Taxonomie	19
1.2. Morphologie	19
1.3. Espèces et habitats	20
1.4. Définitions des candidoses.....	22
1.5. Facteurs de virulence des levures.....	24
1.6. Physiopathologie	26
1.7. Facteurs de risques.....	28
2. Épidémiologie	30
2.1. Incidence	30
2.2. Mortalité	31
2.3. Distribution des espèces	32
3. Diagnostic	36
3.1. Diagnostic de référence	36
3.2. Marqueurs biologiques	39
3.2.1. Les (1,3)- β -D-Glucanes	39
3.2.2. Les mannanes	41
3.2.3. Test CAGTA (<i>Candida albicans</i> germ tube antibody)	43
3.2.4. Combinaison des biomarqueurs sériques.....	44
3.3. Diagnostic moléculaire	44
3.3.1. PCR	44
3.3.2. T2MR.....	44
4. Prise en charge des candidémies selon les recommandations	47
4.1. Prophylaxie	47
4.2. Les recommandations	48
4.3. Prise en charge des cathéters veineux centraux.....	52
5. Antifongigrammes	54
6. Résistances.....	58
PARTIE II : Étude au Centre Hospitalier de Valenciennes	62
1. Design de l'étude	62
2. Résultats épidémiologiques	63
2.1. Caractéristiques de la population	63

2.2.	Répartition par services.....	64
2.3.	Facteurs de risque.....	65
2.4.	Traitements antifongiques	66
2.5.	Mortalité	66
2.6.	Répartition des espèces	66
3.	Cas cliniques.....	71
4.	Discussion.....	78
4.1.	Caractéristiques de la population	78
4.2.	Répartition par services.....	79
4.3.	Facteurs de risque.....	80
4.4.	Traitements antifongiques	81
4.5.	Mortalité	82
4.6.	Répartition des espèces	84
4.7.	Résistances.....	85
4.8.	Évolution au CHV	87
4.9.	Cas cliniques.....	88
5.	Conclusion	92
	Bibliographie.....	93

Index des figures

Figure 1 : Représentation phylogénétique des principaux champignons (10)	19
Figure 2 : Images des différentes morphologies de <i>C. albicans</i> au microscope (échelle de 10µm) (10)	20
Figure 3 : Représentation des structures de la membrane et paroi fongique des levures (12).....	20
Figure 4 : Représentation des mécanismes de pathogénicité de <i>C. albicans</i> (22) ...	25
Figure 5 : Représentation de la physiopathologie de <i>Candida</i> spp (1)	26
Figure 6 : Représentation de la répartition des espèces de <i>Candida</i> spp issues des hémocultures au sein de 11 études au niveau mondial (15,28–30,33,35,38,44–47)	32
Figure 7 : Représentation de la répartition européenne des espèces de <i>Candida</i> spp de la méta-analyse de Koehler et al (32).....	33
Figure 8 : Représentation de la répartition des espèces de <i>Candida</i> spp issues des hémocultures au sein de 6 études françaises (15,35,38,48–50)	34
Figure 9 : Représentation du principe de la technique d'identification des microorganismes par MALDI-TOF (55).....	38
Figure 10 : Représentation du principe de la technique de détection des BDG par le Fungitell® (notice sur les BDG Fungitell® version 11.02.2020).....	40
Figure 11 : Représentation du principe de la technique de T2MR utilisant le panel T2 Candida (64).....	45
Figure 12 : Pays ayant reportés des cas d'infections ou de colonisation à <i>C. auris</i> de janvier 2009 à juin 2020 (114)	61
Figure 13 : Répartition selon les services d'hospitalisation des 135 candidémies au CHV entre le 1 ^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2020	63
Figure 14 : Répartition des espèces de <i>Candida</i> spp issues d'hémocultures au sein des services hors USI (graphique A) et en USI (graphique B) au CHV entre le 1 ^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2020	64
Figure 15 : Répartition des espèces de <i>Candida</i> spp issues des 135 candidémies retrouvées au CHV entre le 1 ^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2020	67
Figure 16 : Répartition des espèces de <i>Candida</i> spp issues d'hémocultures au CHV en fonction des années étudiées	68

Index des tableaux

Tableau 1 : Espèces de <i>Candida</i> rencontrées principalement en médecine humaine (13–16)	21
Tableau 2 : Critères d'une candidose invasive prouvée (4).....	23
Tableau 3 : Comparaison des facteurs de risque de patients avec candidémie en Europe, aux Etats Unis, Australie, Espagne et Danemark, d'après Arendrup (21)...	28
Tableau 4 : Facteurs de risque indépendants de candidémie, des patients hospitalisés en USI versus hors USI, selon Poissy et al (5)	29
Tableau 5 : Données de 2 groupes de patients, le premier présentant une candidémie compliquée, le second une candidémie non compliquée, selon Shin et al (26)	29
Tableau 6 : Synthèse des données sur les taux de mortalité de la méta-analyse de Koehler et al (32)	31
Tableau 7 : Représentation des résultats des performances des tests de détection de Mn, de A-Mn et des 2 combinés en fonction de l'espèce de <i>Candida</i> spp (56,57) ...	41
Tableau 8 : Représentation des résultats des performances des tests de Mn, de A-Mn et la combinaison des 2 (57).....	42
Tableau 9 : Valeurs seuils critiques de l'EUCAST versions 7.0, 10.0 et CLSI 2019 d'après Berkow et al. (2020) et Pappas et al. (2016) pour les principales espèces de <i>Candida</i> spp (en mg/L) (73,88–90).....	55
Tableau 10 : Résumé de 7 études sur les pourcentages de sensibilité de <i>Candida</i> spp à différents antifongiques (28–30,33,35,38,44).....	59
Tableau 11 : Représentation des différents facteurs de risque de candidémie dénombrés chez les patients de notre étude entre 2016 et 2020	65
Tableau 12 : Représentation des taux de mortalités globale, <8j et ≤30j au sein de tous les services confondus, en USI et hors USI au CHV entre le 1 ^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2020.....	66
Tableau 13 : Distribution des valeurs des CMI au fluconazole selon les espèces de <i>Candida</i> spp isolées des hémocultures au CHV.....	68
Tableau 14 : Distribution des valeurs des CMI au voriconazole selon les espèces de <i>Candida</i> spp isolées des hémocultures au CHV.....	69
Tableau 15 : Distribution des valeurs des CMI à l'anidulafungine selon les espèces de <i>Candida</i> spp isolées des hémocultures au CHV.....	70
Tableau 16 : Résumé des caractéristiques des 10 patients sélectionnés parmi les 135 cas de candidémies	71
Tableau 17 : Caractéristiques détaillées des patients 1 et 2.....	72
Tableau 18 : Caractéristiques détaillées des patients 3 et 4.....	73
Tableau 19 : Caractéristiques détaillées des patients 5 et 6.....	74
Tableau 20 : Caractéristiques détaillées des patients 7 et 8.....	75
Tableau 21 : Caractéristiques détaillées des patients 9 et 10.....	76

Liste des abréviations

A-Mn : anticorps anti-mannane

BDG: (1,3)- β -D-glucanes

CHV : Centre Hospitalier de Valenciennes

CI: candidose invasive

CLSI: Clinical and Laboratory Standards Institute

CMI: concentration minimale inhibitrice

CVC: cathéters veineux centraux

EI: endocardite infectieuse

EORTC/MSGERC: European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

ESMID: European Society of Microbiology and Infectious Diseases

ETO : échographie transœsophagienne

ETT : échographie transthoracique

EUCAST: European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

FO : fond d'œil

IC₉₅: intervalle de confiance à 95 %

IDSA: Infectious Diseases Society of America

MALDI-TOF: matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight

Mn: antigène mannane

P: p-value

R : souche résistante à l'antifongique

S : souche sensible à l'antifongique

SDD : souche sensible dose dépendante

USI : unité de soins intensifs

VPN : valeur prédictive négative

VPP : valeur prédictive positive

VVC : voie veineuse centrale

Introduction

Les candidoses invasives (CI) représentent la cause majeure des infections fongiques invasives (1). Infections émergentes, leur incidence mondiale augmente et est estimée à 250 000 cas par an (1). Désormais, elles sont reconnues comme un problème de santé public majeur. En effet, elles sont associées à des taux de mortalité et de morbidité élevés, et à des coûts de prise en charge considérables (2).

Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses évolutions sont à remarquer. Ce sont la publication de nouvelles recommandations, la commercialisation d'une nouvelle classe d'antifongiques, les échinocandines et le développement de techniques dans le diagnostic des CI (1). Autant d'arguments qui ont justifié notre intérêt pour ces pathologies.

La définition d'une CI prouvée est claire ; elle repose sur la détection microbiologique et/ou anatomopathologique d'une levure sur un site habituellement stérile (3,4). Or, au cours d'une première revue de la littérature scientifique, il s'est avéré que les CI sont un monde à part. Ces infections recouvrent des entités cliniques très variées, évoquées à l'aide de multiples outils de diagnostic rendant la comparaison des études compliquées (5). C'est pourquoi, il a semblé plus judicieux de se concentrer sur une entité clinique bien définie par un diagnostic microbiologique univoque, à savoir les candidémies. L'hémoculture en est le gold standard, la présence de levures dans un seul flacon pose le diagnostic (6).

Cinq espèces de *Candida* spp représentent 92% des candidémies : *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. krusei*. *C. albicans* est l'espèce la plus fréquemment isolée en clinique (7). Cependant, l'incidence des septicémies à *Candida* spp s'est accompagnée d'une augmentation des espèces non-*albicans* de susceptibilité diminuée aux antifongiques (1,2). C'est dans ce contexte, que nous avons analysé l'épidémiologie des candidémies survenues au Centre Hospitalier de Valenciennes (CHV) entre 2016 et 2020, au travers d'une étude rétrospective.

Enfin, nous avons évoqué la prise en charge des candidémies sur le terrain par le biais de cas cliniques. Cela nous semblait intéressant afin de prendre connaissance des modalités de prise en charge du patient en lien avec les recommandations actuelles.

PARTIE I : Revue bibliographique des candidoses invasives

1. Agents infectieux et définitions

1.1. Taxonomie

Les levures du genre *Candida* appartiennent au règne fongique et se situent plus précisément au sein du phylum des *Ascomycota* (8) et du sous-phylum des *Saccharomycotina* (9) (figure 1).

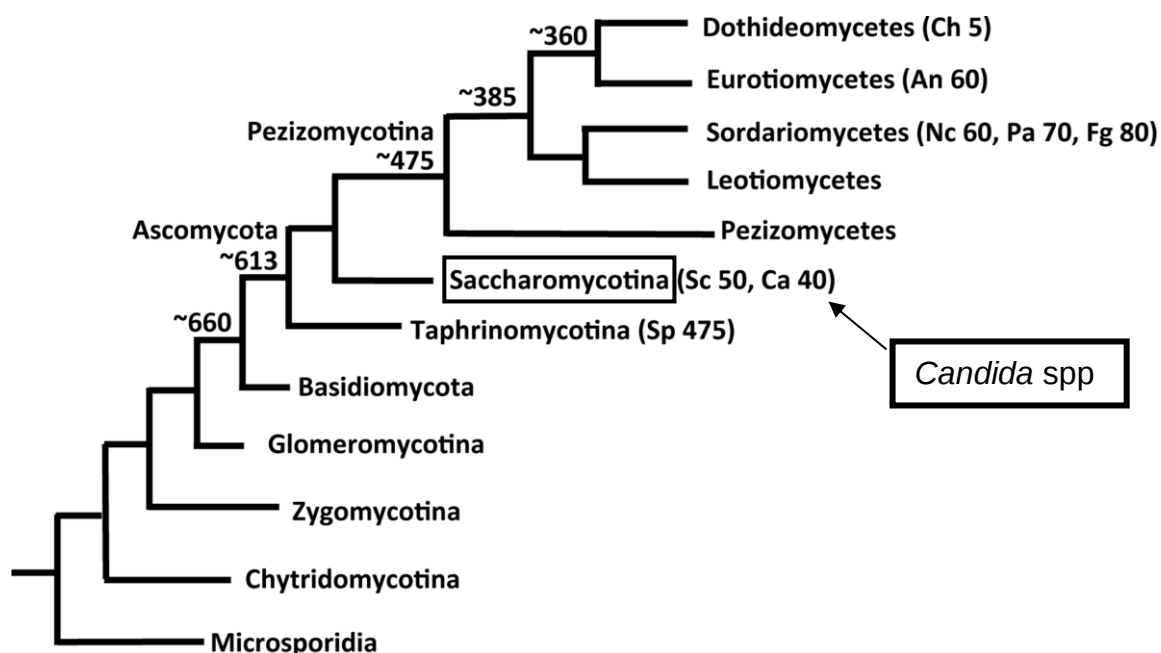


Figure 1 : Représentation phylogénétique des principaux champignons (10)

1.2. Morphologie

Ce sont des microorganismes unicellulaires, eucaryotes de forme ovale à ronde de quelques micromètres non encapsulées, bourgeonnantes ou non (10). Certaines espèces sont capables de synthétiser des filaments sous la forme de pseudomycélium voir du mycélium vrai (10) (figure 2) et se reproduisent principalement par bourgeonnement (reproduction asexuée) (10). Il existe de nombreuses espèces de *Candida* mais environ une dizaine est impliquée en pathologie humaine.



Figure 2 : Images des différentes morphologies de *C. albicans* au microscope (échelle de 10µm) (10)

Les levures du genre *Candida* sont constituées d'une paroi fongique rigide et épaisse qui entoure la membrane plasmique (figure 3). Cette dernière est constituée d'une bicouche lipidique riche en stérols et en protéines. On retrouve notamment l'ergostérol qui permet stabilité et flexibilité à la membrane. La paroi est quant à elle constituée de chitine (N-acétylglucosamine) et de polymères de glucose (β -1,3-glucanes) conférant des propriétés de virulence et est impliquée dans le processus de morphogénèse des levures (11). Ces deux entités constituent des cibles pour les traitements antifongiques.

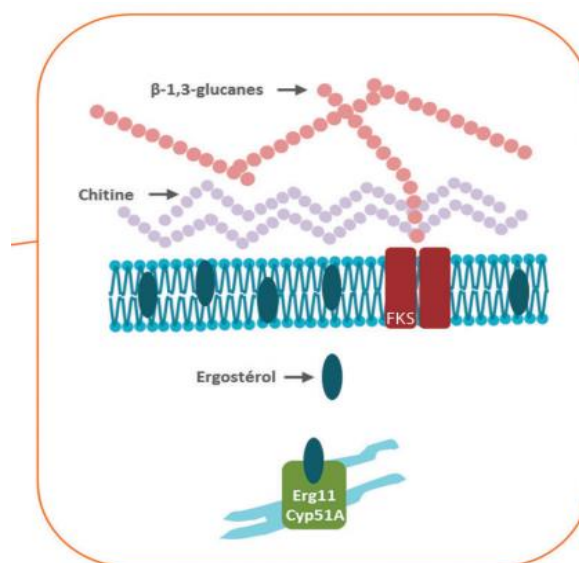


Figure 3 : Représentation des structures de la membrane et paroi fongique des levures (11)

1.3. Espèces et habitats

Les levures du genre *Candida* spp sont des microorganismes ubiquitaires et cosmopolites, vivant dans l'environnement et au niveau de la flore commensale de l'Homme et de certains mammifères. Chez l'Homme, on les retrouve notamment au niveau de la flore commensale microbienne du tube digestif, des sphères oro-

pharyngées et génito-urinaires (12). Néanmoins, ce sont des pathogènes dits opportunistes. Ils peuvent être responsables d'infections graves en profitant des modifications de la répartition microbienne de la microflore ou lors d'une altération de l'immunité de l'hôte. Le tableau 1 résume les principales espèces isolées en pathologie humaine et leurs principales caractéristiques.

Tableau 1 : Espèces de *Candida* rencontrées principalement en médecine humaine (12–15)

Espèces les plus fréquemment retrouvées en clinique		
Espèce	Habitat naturel	Particularités
<i>C. albicans</i>	Cavité digestive et génito-urinaire	Espèce la plus fréquente malgré son incidence en diminution
<i>C. glabrata</i>	Cavité digestive et génito-urinaire	Incidence augmentée chez le sujet âgé Sensibilité diminuée au fluconazole
<i>C. parapsilosis</i>	Commensale de la peau et des phanères	Impliquée dans les fongémies sur cathéters et nutrition parentérale, notamment chez l'enfant et les prématurés Sévérité inférieure aux autres espèces de <i>Candida</i> spp CMI plus élevées aux échinocandines
<i>C. tropicalis</i>	Saprophyte de l'environnement (air, sol, eau)	Retrouvée en particulier en onco-hématologie, chez les neutropéniques et greffés de MO Espèce virulente
<i>C. krusei</i>	Origine alimentaire	Fongémies surtout chez les patients cancéreux neutropéniques Résistance naturelle au fluconazole
Espèces les moins fréquemment isolées en clinique		
<i>C. dubliniensis</i>	Cavité buccale	Candidoses oro-pharyngées chez les sidéens
<i>C. guilliermondii</i>	Commensale de la peau et des muqueuses	Chez les patients fortement immunodéprimés
<i>C. kefyr</i>	Issu de produits laitiers fermentés. Commensale des muqueuses digestives et respiratoires	Sensibilité au fluconazole variable
<i>C. lusitaniae</i>	Commensale du tube digestif de l'Homme et de certains animaux	Emergente chez les patients immunodéprimés

1.4. Définitions des candidoses

Candidose est un terme général pour désigner toutes les infections causées par une levure du genre *Candida*. On distingue les candidoses superficielles des CI.

Candidoses superficielles :

Les candidoses superficielles représentent les manifestations cliniques les plus fréquentes et les moins graves. Parmi elles, on retrouve les candidoses oropharyngées (comme le muguet buccal), digestives (candidose œsophagienne), génitales (candidose vaginale) et les candidoses cutanées et unguéales (12).

Les candidoses superficielles sont des infections bénignes pouvant se manifester chez tout type de personne. Cependant la candidose œsophagienne se retrouve généralement chez les patients atteints du VIH avec un taux de lymphocytes CD4⁺ inférieur à 100/mm³. L'examen endoscopique permet le diagnostic, caractérisé par des plaques membraneuses épaisses réduisant la lumière de l'œsophage (12).

Candidoses invasives :

Les CI représentent quant à elles les manifestations cliniques les moins fréquentes et associées à un taux de mortalité important. Elles désignent à la fois les candidémies et les candidoses profondes. Il existe une classification stratifiant le diagnostic des CI en prouvées, probables et possibles par l'EORTC/MSGERC (European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium) (4). Une candidémie relève de la CI prouvée par la présence de levures du genre *Candida* dans au moins un flacon d'hémoculture. Une CI est prouvée par la positivité d'un examen microscopique direct, cytopathologique, histopathologique ou d'une culture retrouvant des levures du genre *Candida* dans un échantillon d'un site normalement stérile et cohérent avec un tableau clinique et radiologique d'un processus infectieux (tableau 2) (4).

On peut citer comme exemple les péritonites, les endocardites, les infections ostéo-articulaires, la candidose hépatosplénique et les endophtalmies (1,12).

Tableau 2 : Critères d'une candidose invasive prouvée (4)

<i>Champignons</i>	<u>Analyse Microscopique :</u> Matériel stérile	<u>Culture :</u> matériel stérile	Sang	Sérologie	Diagnostic des acides nucléiques dans les tissus
<i>Levures</i>	Examen histopathologique, cytopathologique, ou examen microscopique direct d'un échantillon obtenu par aspiration à l'aiguille ou par biopsie d'un site normalement stérile montrant des cellules levuriformes, par exemple, des espèces de <i>Cryptococcus</i> indiquant des levures bourgeonnantes encapsulées ou des espèces de <i>Candida</i> montrant des pseudohyphes ou de véritables hyphes.	Détection d'une levure par culture d'un échantillon obtenu par une procédure stérile (y compris un drain fraîchement placé <24 heures) à partir d'un site normalement stérile présentant une anomalie clinique ou radiologique compatible avec un processus de maladie infectieuse.	Hémoculture avec présence de levures (par exemple, espèces de <i>Cryptococcus</i> ou de <i>Candida</i>) ou de champignons ressemblant à des levures (par exemple, espèces de <i>Trichosporon</i>).	La présence d'antigènes cryptococciques dans le liquide céphalo rachidien ou le sang confirme la cryptococcose.	Amplification de l'ADN fongique par PCR combinée au séquençage de l'ADN lorsque des levures sont observées dans des tissus fixés au formol et inclus en paraffine.

Une CI est dite probable selon des critères d'hôtes, selon des signes cliniques et des preuves mycologiques, critères autres que ceux de la CI prouvée, mentionnés par l'EORTC/MSGERC. La CI possible regroupe les mêmes critères que la CI probable à l'exception des critères mycologiques (3,4). Une candidose disséminée correspond à la présence de levures dans un ou plusieurs sites non contiguës impliquant une dissémination hématogène (13). La candidose hépatosplénique ou candidose disséminée chronique est une forme particulière de CI s'observant notamment chez les patients en hématologie associée à une restitution de leur système immunitaire. Le tableau clinique regroupe fièvre, douleurs abdominales, hépatomégalie et/ou splénomégalie. L'IRM montre des micronodules intraparenchymateux (12). Les CI s'opèrent généralement dans un contexte nosocomial chez des personnes fragiles, en service de réanimation, de chirurgie digestive ou d'oncohématologie et présentant des facteurs favorisants.

Candida spp représente la cause la plus fréquente d'infections fongiques invasives (environ 80 %) précédant notamment l'aspergillose invasive, la mucormycose et la fusariose. D'autres levures peuvent être impliquées dans les infections fongiques

invasives telles que *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus*, *Rhodotorula* et *Trichosporon* mais avec un taux d'incidence plus faible (16,17).

1.5. Facteurs de virulence des levures

Les levures du genre *Candida* spp possèdent de multiples facteurs de virulence contribuant à leur pathogénicité. Dans ce domaine, c'est bien sûr *C. albicans* qui a été le plus étudié (figure 4).

Parmi ces facteurs de virulence, *C. albicans* a la capacité d'adhérer sur d'autres cellules de *C. albicans*, sur du matériel et aux cellules hôtes. Cette adhésion est permise par le biais de diverses protéines spécifiques, les adhésines (18). L'adhésion sur ces surfaces entraîne le dimorphisme de *C. albicans*, c'est-à-dire la transition d'une forme levuriforme à une forme en hyphe réputée plus invasive (18). L'invasion de *C. albicans* au sein des cellules endothéliales et épithéliales permettant la dissémination sanguine est possible grâce à 2 phénomènes : l'endocytose et la pénétration active (18). Un facteur de virulence important est la capacité des levures à former un biofilm sur diverses surfaces tels que les cathéters et les cellules hôtes. La formation de biofilm répond à un processus séquentiel : adhésion, prolifération des levures, formation d'hyphes dans sa partie supérieure, accumulation de substances de matrice extracellulaire et dispersion de multiples levures au sein du complexe du biofilm. Ce dernier, confère résistance aux agents fongiques ainsi qu'aux cellules immunitaires de l'hôte contrairement aux cellules hors du biofilm (18). Les levures, une fois adhérees et transformées en hyphes au sein des cellules hôtes, sécrètent des hydrolases (protéases, phospholipases et lipases) facilitant la pénétration active dans ces cellules (18).

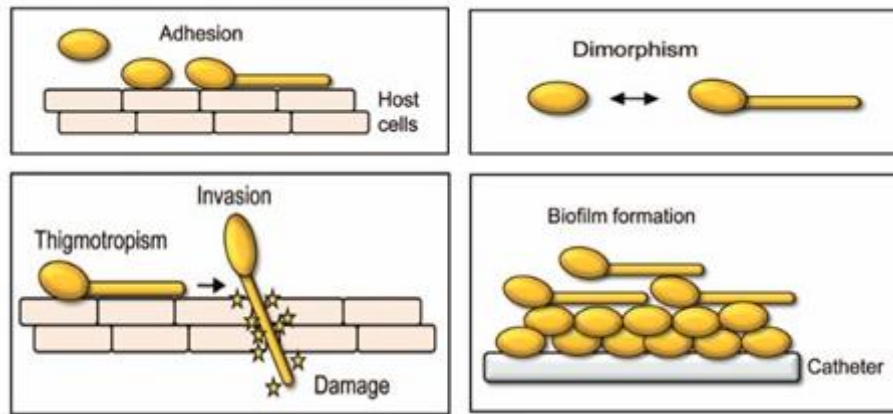


Figure 4 : Représentation des mécanismes de pathogénicité de *C. albicans* (18)

Virulence différente en fonction de l'espèce :

Les différentes espèces de *Candida* ne présentent pas toutes la même virulence. En 2010, Arendrup a classé les espèces de *Candida* spp les plus fréquemment impliquées en clinique selon leur degré de virulence. *C. albicans* et *C. tropicalis* sont considérées comme les plus virulentes, suivies de *C. glabrata*, *C. kefyr* et *C. lusitanae* puis de *C. parapsilosis*, *C. krusei* et enfin de *C. guilliermondii* (19). Ainsi, les candidémies dues à *C. parapsilosis* sont associées à une plus faible mortalité (1,13,15,17). Cette espèce aurait une virulence plus faible en raison de sa moindre adhérence aux cellules épithéliales (15). Néanmoins, elle possède des capacités d'adhésion aux matériels étrangers par la formation de biofilm et de colonisation de la peau. Ces aptitudes facilitent les infections nosocomiales sur cathéters intraveineux et sur nutrition parentérale par transfert des mains du personnel soignant aux prématurés notamment (1,17). A l'inverse, *C. tropicalis* est lié à une mortalité plus élevée que les autres espèces de *Candida* spp (15,20). En effet, chez l'hôte neutropénique, *C. tropicalis* présenterait un potentiel de dissémination plus élevé contrairement aux autres espèces de *Candida* spp (15). Cette capacité de dissémination explique en partie la mortalité relative élevée des candidémies à *C. tropicalis* (aussi bien globale qu'attribuable) (15).

1.6. Physiopathologie

La figure 5 illustre les différents mécanismes de la physiopathologie d'une CI, mécanismes qui vont être détaillés ensuite.

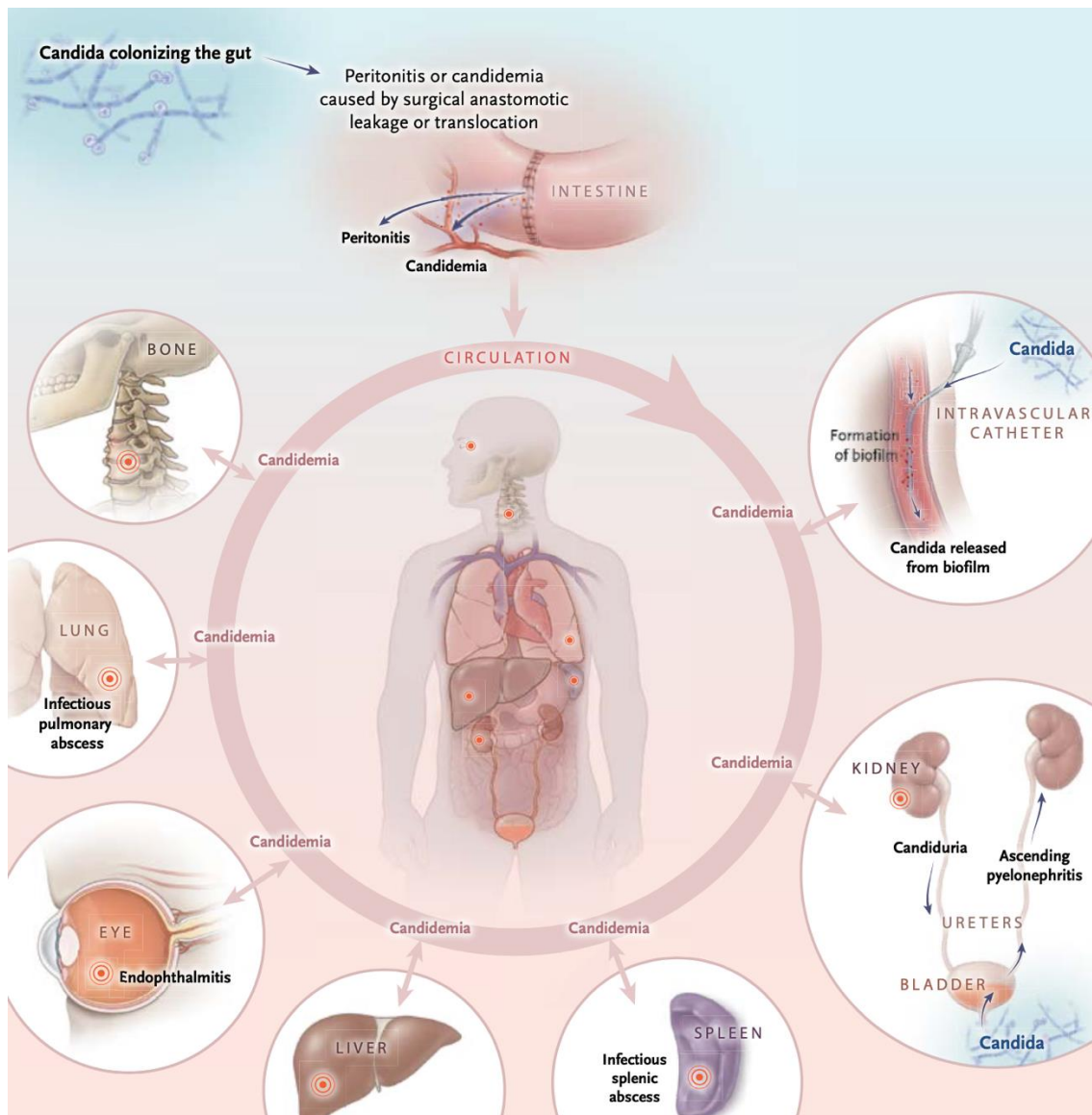


Figure 5 : Représentation de la physiopathologie de *Candida* spp (1)

La majorité des levures font partie de la flore endogène de l'Homme notamment au niveau du tractus gastro-intestinal et de la peau comme établi précédemment. Une CI peut être due soit à une cause endogène, soit à une cause exogène par transmission nosocomiale. Néanmoins, il a été démontré que la colonisation endogène de *Candida* spp est responsable de la majorité des CI (13). En d'autres

termes, c'est la souche portée par l'hôte qui, dans certaines conditions favorisantes, va être pathogène.

Des facteurs favorisants permettent la croissance et l'extension de ces levures colonisatrices qui deviennent de véritables opportunistes. Parmi ces facteurs, l'antibiothérapie à large spectre modifie la répartition des microorganismes digestifs en faveur des levures permettant leur dissémination (2,6). La rupture des barrières gastro-intestinales par une chirurgie, une perforation, provoquent soit une infection profonde localisée (comme une péritonite) soit la translocation des levures commensales à la circulation sanguine (1,6). De même, la rupture des barrières cutanéomuqueuses ou la colonisation des cathéters intravasculaires par ces levures entraînent la synthèse de biofilm puis leur libération dans la circulation (1,2,6). Les pathologies et les traitements immunosuppresseurs altèrent les défenses immunitaires de l'hôte contre ces levures opportunistes, entraînant une dissémination hématogène de ces dernières (6). Enfin, une CI peut survenir à la suite d'une pyélonéphrite pouvant causer de façon ascendante une candidémie secondaire (1,2).

Une fois dans le sang, les levures du genre *Candida* spp sont responsables de candidémies. Elles peuvent être alors à l'origine de complications métastasiques impliquant de nombreux organes ou sites infectés et transloquer dans les urines entraînant une candidurie (1,2,6).

Concernant la transmission nosocomiale, des souches de *C. parapsilosis* impliquées dans des candidémies chez des patients de soins critiques, adultes ou pédiatriques, ont été typées et comparées avec des souches isolées dans l'environnement, incluant le personnel médical. Il a été démontré que les isolats des patients étaient fréquemment retrouvés au niveau des mains du personnel soignant (16). La peau des patients ou les cathéters veineux centraux peuvent être infectés par des isolats exogènes après la manipulation de dispositifs médicaux par le personnel médical en particulier au sein des unités de soins intensifs (USI). Ainsi, le personnel soignant représente une cause commune d'infection nosocomiale (16).

1.7. Facteurs de risques

Ces microorganismes deviennent de véritables agents opportunistes responsables de CI en présence de facteurs favorisants. Ainsi, de nombreux facteurs de risque, connus depuis plusieurs dizaines d'années sont associés aux candidémies. Ces facteurs représentent une colonisation à *Candida* spp (plus particulièrement multi-site), une pancréatite nécrosante aigüe, une perforation gastro-intestinale, un diabète, la présence de cathéters veineux centraux (CVC) et autres matériels d'accès vasculaire, l'hémodialyse, l'utilisation d'antibiotiques à large spectre, une chirurgie gastro-intestinale ou autres chirurgies majeures, un séjour prolongé en USI, une neutropénie, les pathologies hématologiques malignes, les tumeurs solides, les transplantations d'organes et cellules souches hématopoïétiques, une chimiothérapie anticancéreuse, l'âge notamment pour un nouveau-né prématuré de faible poids (1,2,6,13,19,21). Ils sont recensés quel que soit le continent et/ou les pays étudiés (Tableau 3) (17).

Tableau 3 : Comparaison des facteurs de risque de patients avec candidémie en Europe, aux Etats Unis, Australie, Espagne et Danemark, d'après Arendrup (17)

Patient group and host factor	Country/region No. of cases					
	Study period (Years)					
	Europe 2,089 1997- 99	USA 1,143 1998- 2000	Australia 1,093 2001-04	Denmark 314 2006	Spain 171 2004- 08	USA 2,675 2008-11
Central Venous Catheter	-	78%	73%	92%	92%	86-82%
Surgery	45%	50%	37%	56%	-	38-33%
Intensive Care Unit	40%	36%	25%	51%		33-30%
Solid Organ Tumour	23%	24%	16%	24%	27%	22-
Haematological Malignancy	12%	11%	16%	9%	13%	19%**
Solid Organ Transplant	3.5%	5%*	2.2%	2.2%	5%	-
Premature/ Neonate	6%	5%	3.3%	1.0%	-	4-2%
Burn-patient	1.4%	-	-	1.9%	-	-
30-days mortality	38%	36%	25%	37%	22%	29-28%

* including bone marrow transplant patients; ** Solid organ as well as haematologic malignancies.

Récemment, les facteurs de risque de candidémie, statistiquement significatifs, ont été recherchés, au cours d'une étude prospective multicentrique cas/contrôle, chez les patients en USI versus hors USI (Tableau 4) (5). La nutrition parentérale est le facteur de risque le plus robuste autant chez les patients en USI que chez ceux se trouvant hors USI. Les aminoglycosides ont été identifiés pour les patients en USI.

Pour les patients hors USI, ce sont le CVC, les glycopeptides et les nitro-imidazolés qui ont été reconnus (5).

Tableau 4 : Facteurs de risque indépendants de candidémie, des patients hospitalisés en USI versus hors USI, selon Poissy et al (5)

Risk factors	Whole population ^{1, 2} (N = 567)			Intensive care ^{1, 2} (N = 250)			Non-Intensive care ^{1, 2} (N = 322)		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Central venous catheter ⁴	6.74	2.96–15.4	< 0.001				9.77	3.72–25.7	< 0.001
Total parenteral nutrition ⁴	3.92	2.28–6.73	< 0.001	6.75	2.89–15.7	< 0.001	3.29	1.52–7.13	0.003
Previous septic shock	2.29	1.33–3.96	0.003	2.39	1.14–5.01	0.02			
Acute kidney injury				4.77	1.94–11.8	< 0.001			
Heart disease	1.78	0.96–3.33	0.07	3.78	1.09–13.1	0.006			
Renal replacement therapy	2.16	1.11–4.21	0.02						
Glycopeptides ^{5, 6}							3.31	1.33–8.23	0.01
Nitroimidazoles ^{5, 6}	2.16	1.05–4.45	0.04				3.12	1.07–9.11	0.04
Aminoglycosides ^{5, 6}				2.28	1.01–5.13	0.05			

OR stands for odds ratio, CI for confidence interval

¹Variables in multivariate models were selected by stepwise regression, using a cutoff p value of 0.1. The number of patients in the model may be lower than the total number of patients due to missing co-variables in some individuals

²The models are not changed and the association with antibiotics is still significant when the variable "intraabdominal bacterial infection" is forced into the model

³SAPS2 was not included in the model since it is composed of variables which are presented separately in the model

⁴Within 2 weeks before candidemia (cases) or matched time period (controls)

⁵Within 4 weeks before candidemia (cases) or matched time period (controls)

⁶The association between these classes of antibiotics and candidemia is still significant when the variable "number of antibiotics" is added in the model (independent variables)

Pour clôturer cet item foisonnant que sont les facteurs de risque de candidémie, une étude originale a abordé les complications de cette dernière. Celles-ci sont représentées par l'endocardite, l'endophtalmie ou l'infection ostéo-articulaire dans 4,4% des cas de candidémies (22). Les auteurs retrouvent l'espèce *C. albicans*, comme seul facteur de risque statistiquement significatif de candidémie compliquée (Tableau 5) (22).

Tableau 5 : Données de 2 groupes de patients, le premier présentant une candidémie compliquée, le second une candidémie non compliquée, selon Shin et al (22)

Characteristic	Complication group (n = 33)	No-complication group (n = 192)	p-Value
Age, years, mean (SD)	71.0 (7.8)	65.2 (14.2)	0.001
Male	18 (54.5)	125 (65.1)	0.244
Comorbidities			
Diabetes mellitus	10 (30.3)	55 (28.6)	0.846
Cardiac disease	5 (15.2)	23 (12.0)	0.610
Chronic kidney disease	2 (6.1)	13 (6.8)	0.880
Solid cancer	10 (30.3)	46 (24)	0.632
Haematological disease	1 (3.0)	9 (4.7)	0.670
Predisposing factors			
Neutropenia	1 (3.0)	14 (7.3)	0.365
Surgery within the past 3 m	7 (21.2)	74 (38.5)	0.055
- Gastrointestinal surgery	3 (9.1)	29 (15.1)	0.361
Chemotherapy within the past 30 d	3 (9.1)	30 (15.6)	0.327
Corticosteroid within the past 30 d	5 (15.2)	33 (17.2)	0.773
Indwelling urinary catheter	15 (45.5)	130 (67.7)	0.014
Exposure to antibiotics within the past 30 d	30 (90.9)	173 (90.1)	0.886
Total parenteral nutrition	26 (78.8)	151 (78.6)	0.985
Central venous catheter	14 (42.4)	102 (53.1)	0.256
LOS before candidaemia, d, mean (SD)	13.2 (19.6)	21.9 (27.6)	0.081
Diagnosis of candidaemia in the ICU	2 (6.1)	37 (19.3)	0.064
Candida species			
<i>C. albicans</i>	24 (72.7)	58 (30.2)	<0.001
Non- <i>albicans</i> Candida species	6 (18.1)	122 (63.5)	
<i>C. tropicalis</i>	4 (12.1)	33 (17.2)	
<i>C. parapsilosis</i>	1 (3.0)	59 (30.7)	
<i>C. glabrata</i>	0 (0)	19 (9.9)	
Others ^a	1 (3.0)	11 (5.7)	

2. Épidémiologie

2.1. Incidence

L'incidence des candidémies est en augmentation dans de nombreux pays. En général, elle est reportée aux alentours de 6 à 10 pour 100 000 habitants par an (23–25). Les levures du genre *Candida* spp se classent au 4^{ème} rang des espèces responsables de septicémies nosocomiales américaines, représentant 8 à 10% de ces dernières (23,26). L'incidence des candidémies aux États-Unis est l'une des plus élevée dans le monde, allant jusque 26,2 cas pour 100 000 habitants par an à Baltimore (27).

Une méta-analyse a été menée sur l'épidémiologie des candidémies en Europe (28). Le taux d'incidence était globalement de 3,88 cas pour 100 000 habitants par an. Il augmentait de 2,18 pour la période entre 1990 et 2000, à 4,67 entre 2001 et 2010. Le taux le plus élevé apparaissait dans les USI (5,5/1000 admissions). Il était également plus élevé dans le Sud que dans le Nord et l'Ouest avec des taux d'incidence respectifs de 5,29, 3,77 et 2,50 pour 100 000 habitants par an (28). L'incidence des candidémies en Europe était extrapolée à environ 79 cas par jour.

En Allemagne une augmentation de cette incidence de 1,23 à 2,33 pour 10 000 patients par jour a été décrite respectivement de 2006 à 2015 et de 2016 à 2018 (29). Au Danemark, l'incidence de 2 cas pour 100 000 habitants par an en 1990 a atteint le pic de 10 pour 100 000 habitants par an en 2011 (25).

En Suisse, entre 1991 et 2000, les candidémies se plaçaient au 7^{ème} rang des septicémies avec une fréquence 7 fois plus élevée dans les USI par rapport aux autres services de soins (30).

L'observation des données françaises révèle qu'en 2004, les candidémies se situaient au 7^{ème} rang des germes responsables de septicémies et au 5^{ème} rang des espèces responsables de septicémies nosocomiales (31). Une augmentation significative des candidémies représentant 5,6 à 10% des septicémies nosocomiales pouvait être constatée (14,32) ainsi qu'une incidence de 7,8% par an de 2001 à 2010 parmi la population générale (32).

2.2. Mortalité

Les candidémies sont associées à des taux de mortalité et de morbidité conséquents. Plus précisément, la mortalité globale varie de 30,6 à 49% (1,24,29,33–36), la mortalité attribuable aux candidémies entre 5 et 71% (37).

En 2019, une méta-analyse européenne menée par Koehler et al, a regroupé les différents taux de mortalité rapportés dans 107 études (tableau 6) (28). La mortalité (globale et à 30 jours) augmentait significativement ($p<0,001$) en fonction de la période de l'étude, et, présentait une disparité géographique ($p<0,001$) au sein des pays européens (28).

Tableau 6 : Synthèse des données sur les taux de mortalité de la méta-analyse de Koehler et al (28)

Types d'études	Taux de mortalité	
	Globale	A 30 jours
Totalité des études (N=107)	0,46 (0,24-0,83) *	0,37 (0,25-0,51) *
Rétrospectives	0,41	0,39
Prospectives	0,46	0,35
Basées sur la population	0,40	0,34
➤ Hôpitaux universitaires	0,43	0,38
➤ Mixte (universitaires+généralistes)	NR	0,37
➤ USI (N=1)	0,49	0,46
Basées sur la répartition en Europe		
➤ Est	NR	0,42
➤ Ouest	0,40	0,37
➤ Nord	0,35	0,35
➤ Sud	0,44	0,37
Basées sur le temps		
➤ 1990-2000	0,41	0,36
➤ 2001-2010	0,43	0,36
➤ 2011-2019	0,40	0,40

*amplitude de variation, NR= absence de donnée

De plus, des taux de mortalité plus élevés sont observés au sein des USI plutôt qu'en dehors de ces services (14,23,28). En effet, Wisplinghoff et al et Lortholary et al rapportent respectivement des taux de mortalité globaux de 39% et 30,7%, et, des taux de mortalité au sein des USI de 47% et 51% (14,23). En considérant le décès

précoce (<8 jours), la tendance est la même avec des différences significatives entre les services (USI: 31,9% et hors USI: 15,1%) (14).

Le taux de mortalité augmente avec l'âge (14,24,35). Pour certains auteurs celui-ci augmenterait avec le temps (14,28) alors que pour d'autres, ce paramètre temporel ne marquerait pas le taux de mortalité de façon significative (29). La mortalité précoce était associée à l'absence de traitement antifongique initial (14), la mortalité tardive aux facteurs de l'hôte (comorbidités, dysfonctions d'organes, sévérité de l'infection) (24). Par ailleurs, le retard à l'initiation d'un traitement antifongique est associé à une mortalité plus élevée (38,39).

Il est également important de souligner qu'en présence de candidémie, la durée d'hospitalisation et le coût inhérent à celle-ci augmentent significativement (37).

2.3. Distribution des espèces

Il est souvent rappelé que 5 espèces de *Candida* représentent 92% des cas de candidémies : *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. krusei* (7). Cependant, l'épidémiologie mondiale des candidémies a évolué au fil du temps. Elle détermine aussi des disparités géographiques (figure 6).

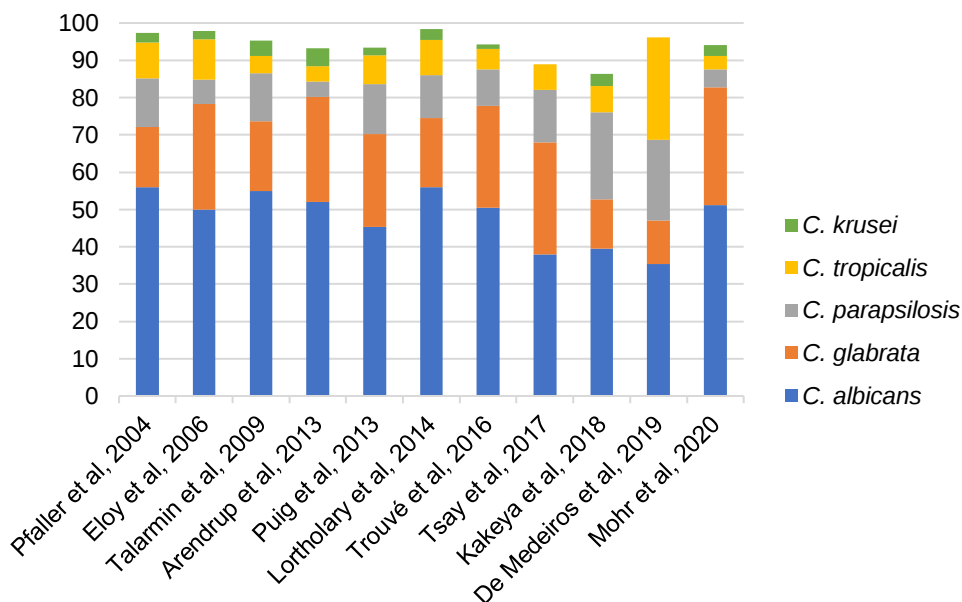


Figure 6 : Représentation de la répartition des espèces de *Candida* spp issues des hémocultures au sein de 11 études au niveau mondial (14,24–26,29,31,34,40–43)

Sur le plan mondial, *C. albicans* demeure l'espèce prédominante isolée au sein des candidémies. Néanmoins, sa prédominance tend à diminuer au profit d'espèces dites non-*albicans* au cours de la décennie actuelle (figure 7) (28).

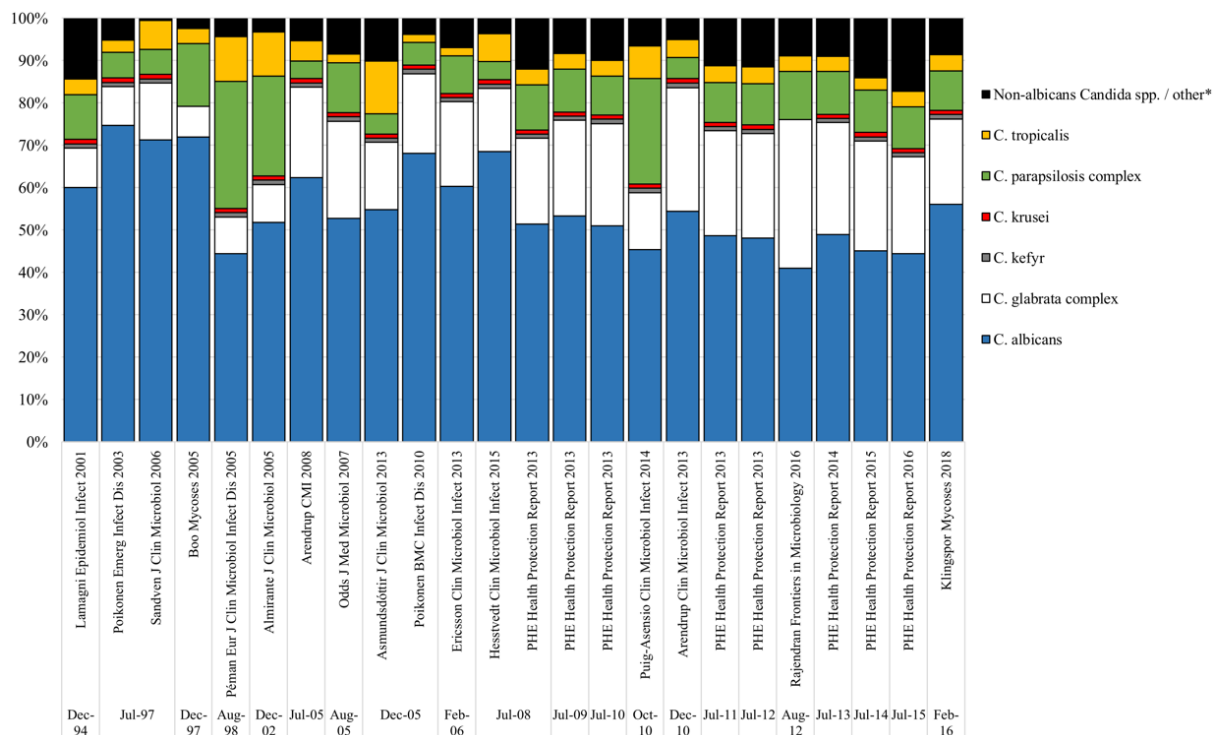


Figure 7 : Représentation de la répartition européenne des espèces de *Candida* spp de la méta-analyse de Koehler et al (28)

Le taux croissant de *C. glabrata* relevé aux États-Unis, en Europe du Nord et en Europe centrale place ce dernier en seconde position et est suivi par *C. parapsilosis* (1). Mais, les fongémies à *C. glabrata* sont peu représentées en Amérique latine et en Asie. *C. parapsilosis* prend de l'ampleur au sein de ces régions ainsi qu'en Europe du sud (1,7). C'est ainsi qu'une étude sur l'épidémiologie mondiale des candidémies de 1992 à 2001 illustre ces propos. *C. albicans* représentait 46,6% des candidémies en Amérique latine contre 73,5% en Asie. *C. glabrata* était minoritaire avec 7,5% des candidémies en Amérique latine, contre 20,1% au Canada et 18,3% aux États-Unis (26).

Concernant la répartition des candidémies en France, la figure 8 illustre la distribution des espèces de *Candida* spp impliquées dans des fongémies au cours de 6 études françaises (14,31,34,44–46). En 2004, Eloy et al ont mené une étude épidémiologique des candidémies au sein de plusieurs hôpitaux généraux français.

Globalement *C. albicans* était l'espèce la plus fréquemment isolée (50%), suivie par *C. glabrata* à 28%, *C. tropicalis* à 11%, *C. parapsilosis* à 7% et *C. krusei* à 2% (31).

La même année, à l'ouest de la France, Talarmin et al, rapportaient que *C. albicans* était l'espèce principale responsable de candidémie avec une proportion de 55% contre 45% d'espèces non-*albicans* (34). De 2002 à 2010, au sein des hôpitaux parisiens, les répartitions des espèces responsables de candidémies étaient semblables à l'étude menée dans l'Ouest de la France. *C. albicans* était l'espèce prédominante isolée à 56% suivie par *C. glabrata* (19%), *C. parapsilosis* (12%), *C. tropicalis* (9%) et *C. krusei* (3%) (14).

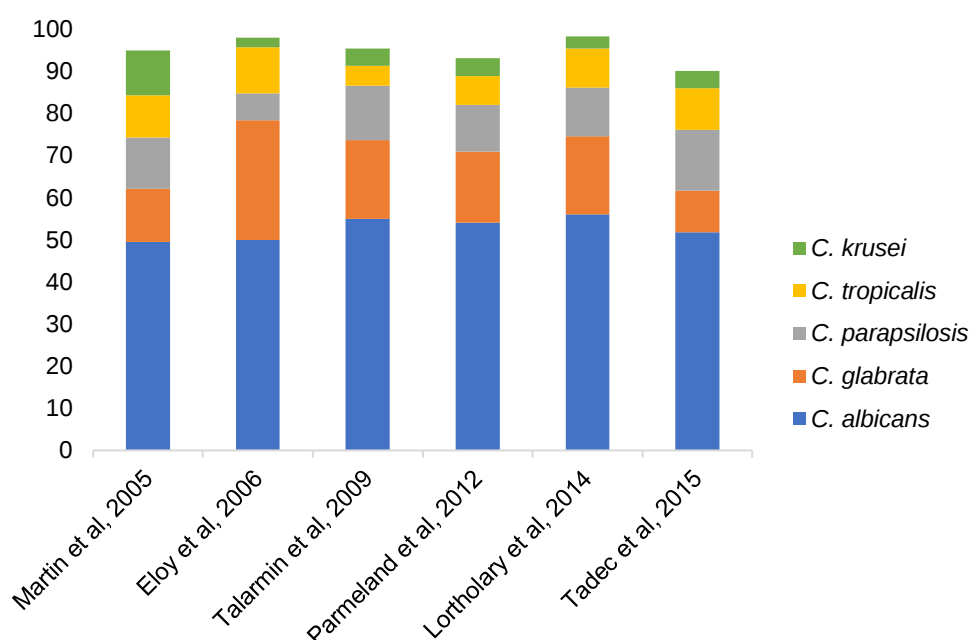


Figure 8 : Représentation de la répartition des espèces de *Candida* spp issues des hémocultures au sein de 6 études françaises (14,31,34,44–46)

Outre la géographie, les variations de répartition des espèces ont diverses raisons. Selon Mohr et al (29), les patients leucémiques, les patients transplantés d'organes solides ou ceux ayant déjà reçu un traitement antifongique présentaient un taux significatif d'un risque plus élevé de développer une candidémie à des espèces non-*albicans*. La proportion de *C. parapsilosis* était beaucoup plus importante chez les nouveaux nés et *C. glabrata* était plus fréquemment isolé chez le sujet âgé (29).

L'augmentation de l'utilisation d'antifongiques préalablement au diagnostic exercerait une pression sur l'épidémiologie locale de plusieurs pays résultant en une inflation

des espèces non-*albicans* (28). Dans les hôpitaux parisiens, sur une période de 7 ans, l'impact de l'exposition récente au fluconazole et à la caspofungine a été investigué sur la répartition des 5 espèces majeures de *Candida* au sein des fongémies (14). La pré-exposition à ces deux antifongiques entraînait la diminution de souches *albicans* en faveur d'espèces moins sensibles aux antifongiques : *C. glabrata* et *C. krusei* pour le fluconazole, *C. glabrata*, *C. krusei* et *C. parapsilosis* pour la caspofungine (14).

Ainsi, on observe au fil du temps une augmentation de l'incidence des candidémies dans le monde, ces dernières occupant une place non négligeable notamment au sein des septicémies nosocomiales. De plus, de nombreuses variations dans la distribution des espèces selon la situation géographique sont observées. Les espèces dites non-*albicans* émergent avec des profils de sensibilité différents de l'espèce *albicans*. Ces évolutions peuvent faire modifier les pratiques locales et les recommandations nationales voire internationales dans la prise en charge des candidémies. Elles incitent d'ores et déjà à connaître l'épidémiologie locale.

3. Diagnostic

Le diagnostic de CI est difficile, étant donné l'absence d'une symptomatologie spécifique. Généralement cela se traduit par une fièvre prolongée ne répondant pas à une antibiothérapie. Actuellement, aucun test n'est assez robuste pour présenter une sensibilité et une spécificité concomitante de 100% (47).

3.1. Diagnostic de référence

Pour faire le diagnostic de CI, la culture de sites stériles est la référence. Les hémocultures demeurent le gold standard du diagnostic de candidémie malgré une sensibilité limitée (2,47,48). Des hémocultures réalisées ante-mortem présentaient une sensibilité comprise entre 21 et 71 % chez des patients pour lesquels la CI avait été prouvée par autopsie (48). Les taux de cette sensibilité augmentaient de 63 à 83% si les patients dont l'atteinte d'organe n'avait pas été prouvée par l'autopsie étaient inclus (48). Étant donné la faible concentration de levures dans le sang circulant, il est judicieux de récupérer des volumes de sang adaptés au sein des hémocultures pour augmenter le pourcentage de positivité. En effet, la concentration de *Candida* spp d'une hémoculture positive est en moyenne d'1 unité formant colonie (UFC) par mL (48). Ce qui correspond à environ $5,6 \times 10^3$ UFC dans le volume de sang total d'un adulte, puisqu'une hémoculture suffisamment remplie contient 8 à 10 mL de sang, soit seulement 0,2% de la circulation sanguine (48). Les hémocultures contenant des levures du genre *Candida* ont des délais de positivité qui sont en moyenne de 2 jours et pouvant aller jusqu'à 8 jours (2,47,48). Ceci s'explique par le fait que les levures se multiplient plus lentement que les bactéries participant à la sensibilité sous optimale des hémocultures (6).

Parmi les bouillons de culture commercialisés, il existe ceux qui sont classiquement utilisés en bactériologie avec 2 fournisseurs majeurs (Biomérieux® et Becton Dickinson®) et ceux qui contiennent un milieu spécifique fongique (BDBACTEC™ MycosisIC/F) enfermant des antibiotiques (tobramycine et chloramphénicol) (notice flacons MycosisIC/F de BDBACTEC™ version 07.2019) qui permettent d'augmenter la sensibilité des hémocultures (6,49,50).

Pour les CI sans candidémie, le gold standard est la culture de sites infectés avec une sensibilité globalement de 42%. Cette dernière est limitée par le besoin d'actes

chirurgicaux et de procédures invasives (2). Un examen anatomo-pathologique peut être prescrit. Il repose sur l'utilisation de techniques de coloration spécifiques telles que l'acide périodique-Schiff (PAS) et l'imprégnation argentique de Gomori-Grocott à la recherche d'éléments fongiques. L'immunohistochimie, reposant sur des techniques d'immunofluorescence ou immunoenzymatiques peut être également utilisée (2,12). Il est à noter qu'il est primordial de prélever l'échantillon avant tout traitement antifongique pour augmenter la sensibilité des prélèvements (6,47).

Identification :

Bien que la couleur des colonies sur gélose chromogénique puisse orienter l'espèce fongique, la certification de cette identification est impérative. Cette confirmation est permise grâce au spectromètre de masse MALDI-TOF (matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight) qui a supplanté les techniques conventionnelles d'identification basées sur les propriétés biochimiques (telles que le test de blastèse, la recherche de chlamydosporulation ou encore les galeries d'identification rapide) et/ou immunologiques (comme le test Fumouze® d'hémagglutination de particules de latex) des levures (12). Ces techniques conventionnelles d'identification sont moins fiables et ont un délai de résultat plus long que celle du MALDI-TOF (51).

Le principe du MALDI-TOF consiste à détecter et à identifier les microorganismes selon leur masse. Cette technique est associée à une source d'ionisation laser, à une matrice ainsi qu'à un analyseur de temps de vol. La première étape consiste à la désorption et à l'ionisation de l'échantillon passant d'une forme solide à une forme gazeuse. Ce phénomène est permis grâce à la matrice qui a pour but de co-cristalliser avec les éléments moléculaires de l'échantillon. Sous l'action du laser, le complexe « matrice-protéines » est détruit, résultant à des ions protéiques de charge positive par acquisition de protons. Puis ces ions sont accélérés dans une zone soumise à un champ électrique chargé négativement. Il est à noter que la vitesse de l'ion est d'autant plus élevée que sa masse est petite et sa charge élevée. Ces ions sont par la suite libérés dans une colonne de vide d'air dépourvue de champ électrique entraînant leur séparation selon leur rapport masse sur charge (m/z). On mesure alors un temps de vol. Enfin, la dernière étape repose sur la détection de ces ions. Les ions protéiques dont le rapport m/z est le plus faible parviennent en premier

au détecteur et sont enregistrés sous forme d'un signal. Ces informations sont traduites informatiquement en spectres de masse sous forme de graphique. Puis ces spectres, différents d'une espèce à l'autre, sont comparés à une base de données permettant ainsi leur identification (figure 9). Préalablement à l'identification par technique MALDI-TOF, les levures nécessitent une étape d'extraction protéique à l'aide d'acide formique (51).

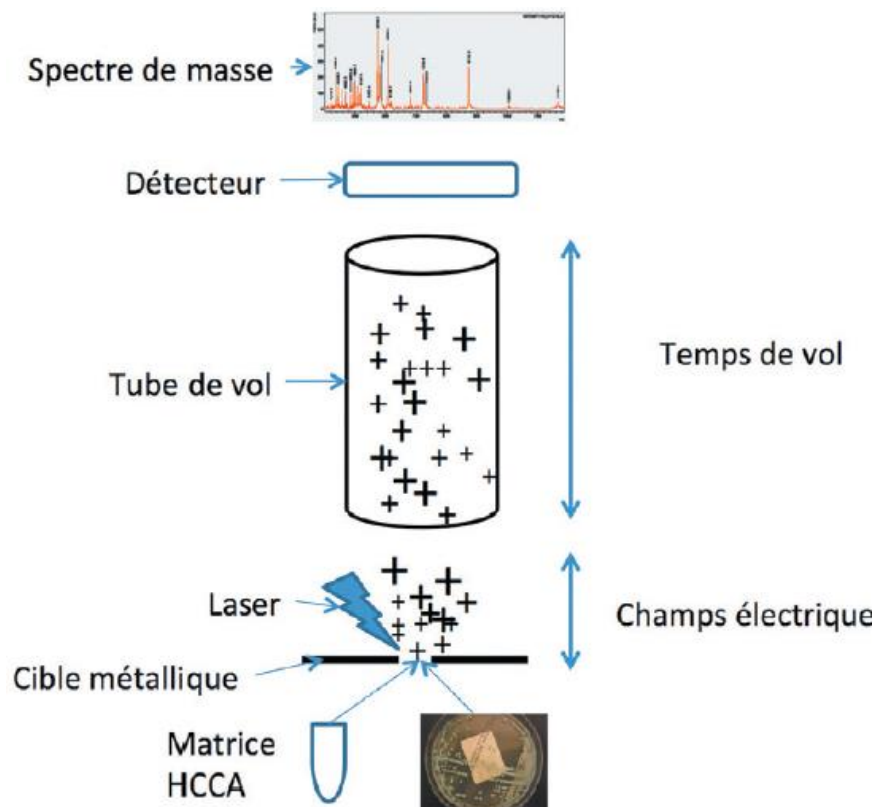


Figure 9 : Représentation du principe de la technique d'identification des microorganismes par MALDI-TOF (51)

Nous avons observé que le gold standard du diagnostic de CI repose sur la culture de sites stériles et notamment sur l'hémoculture. Ces techniques se basant sur la culture ont l'avantage d'isoler la ou les espèces en cause ainsi que de tester leurs sensibilités aux antifongiques (47,48). Néanmoins, le délai de positivité de l'hémoculture est souvent long et la positivité demeure inconstante. Ainsi, pour parer à ces paramètres variables, des biomarqueurs sériques ont été développés. Ces techniques sériques ont pour caractéristiques et objectif, d'être simples, rapides et de se positiver en amont des hémocultures.

3.2. Marqueurs biologiques

3.2.1. Les (1,3)- β -D-Glucanes

De nombreux champignons possèdent dans leur paroi des (1,3)- β -D-glucanes (BDG). Au cours d'une infection fongique se produit un relargage de ces polysaccharides dans la circulation. Ainsi la détection d'un titre important de ce marqueur pourrait aider au diagnostic présomptif d'une infection fongique invasive particulièrement chez des patients à risque. C'est un marqueur panfongique de plusieurs genres : *Candida* spp, *Aspergillus* spp, *Pneumocystis jiroveci*, *Fusarium* spp, *Trichosporon* spp, *Saccharomyces cerevisiae*, *Acremonium* spp, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Exserohilum rostratum* (notice sur les BDG Fungitell® version 11.02.2020).

Certaines espèces ne possèdent pas, ou très peu, de BDG dans leur paroi et ne sont donc pas détectées par ce test. Il s'agit des espèces du genre *Cryptococcus*, des Zygomycètes (*Absidia*, *Mucor* et *Rhizopus*) et de *Blastomyces dermatididis* sous sa forme de levure (notice sur les BDG Fungitell® version 11.02.2020) (47).

Il existe des kits de détection de ces BDG comme le Fungitell®, qui se base sur un principe colorimétrique de la modification de la trajectoire du lysat d'amœbocytes de limule, représenté au niveau de la figure 10 (notice sur les BDG Fungitell® version 11.02.2020). Chez le *Limulus polyphemus*, le BDG est capable d'activer le facteur G. Une fois activé, ce facteur convertit l'enzyme pro-coagulante inactive en une enzyme coagulante active, qui à son tour coupe un substrat chromogène aboutissant en un chromophore qui absorbe à 405 nm. Ainsi la détermination du taux d'augmentation de la densité optique produite par un échantillon permet d'interpréter le résultat en négatif, douteux ou positif. Les endotoxines bactériennes (LPS) permettent également d'aboutir à l'activation du facteur G. En inactivant la voie des endotoxines, ce test permet la détection des BDG présents dans l'organisme du patient.

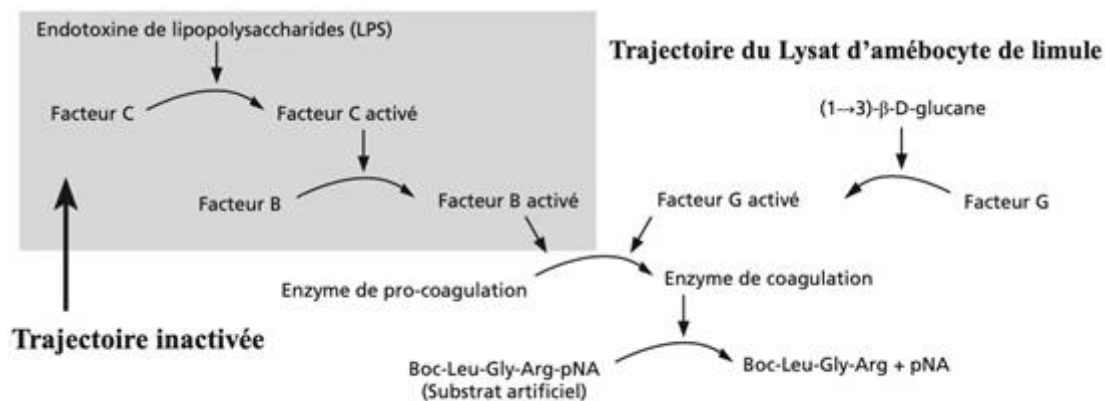


Figure 10 : Représentation du principe de la technique de détection des BDG par le Fungitell® (notice sur les BDG Fungitell® version 11.02.2020)

Concernant les performances de ce test, des études observationnelles et prospectives ont été menées chez des patients à risque de développer des candidémies admis en USI. Bassetti et al ont analysé ces études et déclarent une valeur prédictive négative (VPN) très bonne (>95%) contrastant avec une valeur prédictive positive (VPP) basse (<20%) (47).

Le problème principal de ce test repose sur sa spécificité assez médiocre. De nombreux faux positifs ont été rapportés. Parmi ceux-ci, sont décrits l'hémodialyse par l'utilisation des membranes de cellulose, les gazes et les éponges chirurgicales, les traitements à base d'immunoglobulines polyvalentes et d'albumine, les β -lactamines et les bactériémies à bacilles Gram négatif ou à streptocoques (notice sur les BDG Fungitell® version 11.02.2020) (47).

En 2018, Pappas et al rapportent une bonne sensibilité pour le diagnostic de CI allant de 76,7 à 100% contrastant avec une spécificité plus variable comprise entre 40 et 91,8% lors de 7 études qui s'étaient déroulées entre 2011 à 2018. Globalement la spécificité est assez mauvaise car inférieure à 60% pour la moitié des études, traduisant le problème des faux positifs. Une fois de plus, la VPN était élevée dans la majorité des études suggérant que la CI est peu probable en présence d'un test BDG négatif (6).

3.2.2. Les mannanes

Les mannanes sont des polysaccharides constituant la paroi fongique des levures du genre *Candida* pouvant être retrouvés dans la circulation sanguine au cours de candidémies ou d'autres manifestations de CI (47).

En 2002, Sendid et al (52) ont conduit une étude rétrospective sur la détection combinée de l'antigène mannane (Mn) et les anticorps anti mannane (A-Mn) dans la stratégie du diagnostic des CI. Cette étude comprenait 63 patients et 204 échantillons sériques. Les patients inclus présentaient des preuves cliniques et mycologiques de CI : 21 à *C. albicans*, 12 à *C. glabrata*, 10 à *C. tropicalis*, 10 à *C. parapsilosis*, 8 à *C. krusei* et 2 à *C. kefyr*. Ces patients provenaient des services de chirurgie (29), de soins intensifs (12), des services d'hématologie (10) et d'autres services (12). La sensibilité combinée Mn + A-Mn avait atteint un maximum de 85% le jour de la détection mycologique. A l'issue d'une méta-analyse (53) ces résultats ont été synthétisés et sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : Représentation des résultats des performances des tests de détection de Mn, de A-Mn et des 2 combinés en fonction de l'espèce de *Candida* spp (52,53)

	Sensibilité Mn	Sensibilité A-Mn	Sensibilité Mn-A-Mn
<i>C. albicans</i>	62%	67%	100%
<i>C. glabrata</i>	58%	83%	83%
<i>C. tropicalis</i>	70%	60%	80%
<i>C. parapsilosis</i>	30%	10%	40%
<i>C. krusei</i>	25%	38%	50%

Cette méta-analyse de 14 études, datant de 2010, a investigué la performance des tests comprenant la détection de Mn, de A-Mn et la combinaison des 2 (Mn-A-Mn). Ces détections sériques se basaient sur des tests ELISA sandwich de la marque Platelia®. Ces études incluaient des patients d'hématologie et des USI. Les vrais positifs étaient définis comme les infections invasives à *Candida* spp prouvées et probables d'après les critères d'EORTC/MSG, et les vrais négatifs comme l'absence de ces infections. Les résultats de cette méta-analyse sont regroupés dans le tableau 8 (53).

Tableau 8 : Représentation des résultats des performances des tests de Mn, de A-Mn et la combinaison des 2 (53)

	Sensibilité	Spécificité
Mn	58%	93%
A-Mn	59%	83%
Mn-A-Mn	83%	86%

Ce sont des biomarqueurs spécifiques pour le diagnostic des infections invasives à *Candida* mais peu sensibles. Néanmoins, cette méta-analyse confirme que la sensibilité est augmentée grâce à la détection couplée Mn-A-Mn comme vu précédemment.

Par ailleurs, les sensibilités de l'antigène mannane sont détaillées en fonction des espèces de *Candida* spp. Pour les espèces *C. albicans*, *C. glabrata* et *C. tropicalis*, les sensibilités de ces études sont bonnes, variant de 58 à 70%. Pour les espèces *C. parapsilosis* et *C. krusei*, elles oscillent entre 25 à 30%. Cette différence de sensibilité pourrait s'expliquer par le fait que ces deux dernières espèces produisent et sécrètent moins de mannanes que les autres (53). Ceci s'expliquerait aussi par la nature de l'épitope mannose reconnu par l'anticorps Mab EBCA1 utilisé dans le test Platelia Candida Ag Plus®. Cet anticorps reconnaît un épitope présent en grande quantité sur de nombreuses mannoprotéines de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* et *C. guilliermondii*. Ce même épitope est beaucoup moins représenté sur les mannoprotéines de *C. krusei*, *C. kefyr* et *C. parapsilosis*. Ainsi, plus l'épitope est présent, plus il a de chance d'être détecté par l'anticorps monoclonal et d'augmenter la sensibilité du test (52).

De la même façon, les auteurs ont rapportés des titres d'anticorps non significatifs ou faibles dans les sérums de patients infectés par *C. parapsilosis*, *C. kefyr* et *C. krusei* (52). La sensibilité des anticorps du test Platelia Candida Ab Plus® était faible (environ 20%) pour ces espèces. Ce défaut peut être expliqué par le niveau bas de réactions croisées entre l'antigène mannane de *C. albicans* (de sérotype A) utilisé par le test et l'anticorps naturel (52).

A l'inverse, dans une étude réalisée par León et al en 2016, les performances des tests de détection des Mn et A-Mn étaient controversées. La population incluse dans l'étude concernait des patients en USI présentant des problèmes abdominaux sévères. La détection combinée Mn-A-Mn avait une sensibilité de 55% et une spécificité de 60% (54).

Chez les patients au système immunitaire défaillant, la sensibilité des anticorps anti-mannanes était faible due à l'absence de réponse immunologique. Chez les patients colonisés à des levures du genre *Candida* spp, la spécificité de ce test était diminuée en raison de la présence de ces anticorps dans leur sérum. Néanmoins, il était clairement établi que la colonisation représentait un facteur de risque indépendant de CI (52).

Dans l'étude de Prella et al, 18 patients (6 CI prouvées et 12 probables) sur 21 présentant des lésions hépatospléniques, avaient des Mn et/ou des A-Mn positifs. La détection de ces biomarqueurs a permis de raccourcir le temps de diagnostic de candidose hépatosplénique et de le précéder d'une médiane de 16 jours par rapport à l'imagerie (55).

3.2.3. Test CAGTA (*Candida albicans* germ tube antibody)

Il s'agit d'un test immunologique permettant la détection d'anticorps spécifiques dirigés contre des antigènes situés à la surface de la paroi du mycélium de *C. albicans* dans le sang. Ces antigènes sont exprimés par *Candida* spp au cours d'un processus d'invasion tissulaire et lors de la production de biofilm (47).

Une méta-analyse regroupant 7 études investiguant les performances du test CAGTA dans le diagnostic des CI a été réalisée par Wei et al en 2018. Il en ressort des sensibilités et des spécificités regroupées respectives de 66% (IC₉₅: 59-73%) et de 76% (IC₉₅: 58-88%). Une hétérogénéité de la spécificité significative a été détectée (56).

Ainsi, le test CAGTA a des performances modérées pour le diagnostic de CI et devrait être utilisé en combinaison avec d'autres biomarqueurs (56). A ce jour, aucune méthode de dosage n'est disponible en France.

3.2.4. Combinaison des biomarqueurs sériques

En 2015, les performances de combinaisons possibles des biomarqueurs ont été étudiées : CAGTA, Mn, A-Mn et BDG chez 31 patients candidémiques et 50 patients bactériémiques. La sensibilité des biomarqueurs utilisés seuls était plutôt faible, variant de 58 à 84% mais contrastant avec une spécificité élevée allant de 65,8 à 92% (57). Les meilleures combinaisons identifiées étaient l'association de CAGTA+BDG et de CAGTA+Mn avec respectivement des sensibilités de 96,8% et de 84%, et des spécificités de 93,5% et de 86% (57). Ces 2 combinaisons possédaient des VPN élevées (>99%) suggérant qu'ils pourraient être utilisées en routine comme outil de décision pour interrompre un traitement empirique antifongique inutile (57).

3.3. Diagnostic moléculaire

3.3.1. PCR

La technologie par réaction de polymérisation en chaîne (PCR) a la capacité théorique de rapidement détecter la présence de levures du genre *Candida* spp au rang d'espèce dans le sang et avec une meilleure sensibilité que les hémocultures (47). Une méta-analyse sur les performances de la PCR pour la détection de levures dans le sang a inclus 54 études comprenant 4 694 patients. Parmi les patients suspects de CI, la sensibilité et spécificité globales étaient respectivement de 95% et de 92% (58). Cependant les études cliniques restent limitées par le manque d'études multicentriques à grande échelle (47,48).

3.3.2. T2MR

La résonance magnétique T2 (T2MR) permet la détection qualitative d'espèces fongiques de type *Candida* dans le sang circulant du patient. Il s'agit d'une technique de biologie moléculaire reposant sur la détection d'ADN fongique par résonance magnétique. Cette technologie repose sur l'utilisation de nanoparticules super magnétiques, recouvertes de séquences d'ADN spécifiques à la cible pouvant potentiellement s'hybrider avec l'ADN fongique présent dans le sang du patient. Si ce dernier contient de l'ADN cible, les nanoparticules se lient et se regroupent autour de la cible. Ce phénomène entraîne un changement des propriétés super magnétiques

de l'eau contenue dans l'échantillon, augmentant ainsi le signal T2MR indiquant la présence de la cible dans l'échantillon. Le principe de la technique est illustré par la figure 11 (59).

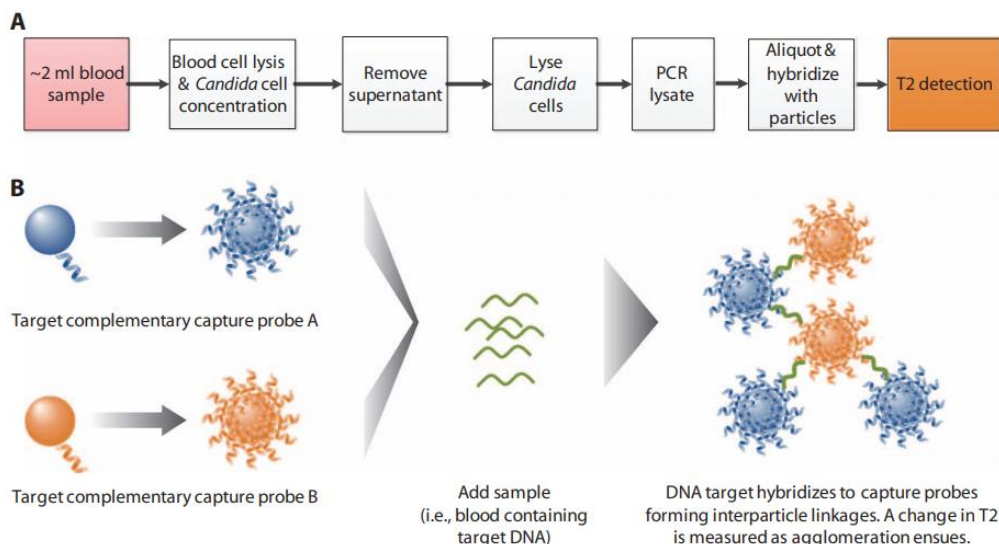


Figure 11 : Représentation du principe de la technique de T2MR utilisant le panel T2 Candida (60)

Le panel T2 Candida effectué sur l'automate T2Dx® (T2 Biosystems) peut détecter 5 espèces de *Candida* spp retrouvées fréquemment en pathologie humaine qui sont regroupées en fonction de leur profil de sensibilité aux antifongiques. Ainsi, il pourra détecter 3 groupes : *C. albicans*/*C. tropicalis*, *C. krusei*/*C. glabrata* et *C. parapsilosis* mais sans distinction possible entre les espèces d'un même groupe. La détection se fait en quelques heures et est sensible dès 1 UFC/mL de densité fongique (LOD de 1 à 3 UFC/mL). Ce test a été approuvé par la Food and Drug Administration (61).

Une étude de 2015 réalisée par Mylonakis et al a investigué les performances du panel T2 Candida par technique T2MR. Pour chaque patient inclus, 1 paire d'hémocultures aérobie/anaérobie ainsi que 3 échantillons de sang T2MR ont été recueillis. La sensibilité et la spécificité du T2MR ont été effectuées par patient et par échantillon (59). Ces performances ont été accomplies en comparant les résultats du panel T2 Candida et des hémocultures, ainsi que l'ajout d'échantillons de patients de routine qui ont eu des hémocultures positives avec notamment les 5 espèces détectées par le panel. Pour le calcul de la sensibilité et de la spécificité par patient, chaque patient était considéré comme positif, en se basant sur les 3 résultats du

panel T2 Candida, alors que pour les estimations par échantillon, les 3 résultats par patient étaient considérés séparément. Les sensibilités et spécificités globales par patient et par échantillon étaient respectivement de 91 et 98,1% ainsi que de 91,1% et 99,4%. Les sensibilités et spécificités par groupe d'espèces de *Candida* étaient respectivement les suivantes : *C. albicans*/*C. tropicalis* : 92,3% et 98,9% ; *C. krusei*/*C. glabrata* : 88,1% et 99,9% ; *C. parapsilosis*: 94,2% et 99,3% (59).

Ainsi la technologie par T2MR pourrait diagnostiquer une candidémie en quelques heures en comparaison à la technique de l'hémoculture qui ne permet un diagnostic qu'après plusieurs jours.

Pour conclure, les outils de diagnostic ne se basant pas sur l'examen de culture sont des techniques à combiner entre elles, complémentaires aux hémocultures et participant au diagnostic complexe des CI. En définissant les critères de diagnostic probable de CI, l'EORTC/MSG ont fait figurer parmi ces critères, la recherche de BDG par le test Fungitell® ainsi que le T2MR (3,4). Par ailleurs, l'ESCMID recommande également la recherche de BDG pour exclure une CI chez un patient à risque (62). La recherche de Mn et de A-Mn ainsi que le test CAGTA présentent des performances sous optimales pour le diagnostic de CI (63) ; pour cette raison, ils ne figurent pas dans les critères de diagnostic de CI. La limitation majeure dans l'utilisation de la PCR pour le diagnostic de CI demeure par le manque de standardisation et de validation clinique (3,63).

Ainsi les groupes d'experts conviennent que des recherches supplémentaires seront nécessaires pour évaluer l'utilité de la détection des biomarqueurs fongiques dans la stratégie du diagnostic de CI (4,63).

4. Prise en charge des candidémies selon les recommandations

Il existe un nombre restreint de classes d'antifongiques dans la prise en charge des candidémies. La classe des azolés est constituée par le fluconazole, le voriconazole, le posaconazole, l'itraconazole, les polyènes avec l'amphotéricine B liposomale, les échinocandines avec la caspofungine, l'anidulafungine, la micafungine et enfin la flucytosine. Les azolés inhibent une enzyme empêchant la biosynthèse de l'ergostérol, composant majeur de la membrane fongique. Ils sont fongistatiques envers *Candida* spp. Les échinocandines sont des inhibiteurs non compétitifs de l'enzyme β -(1-3)-D-glucane synthase en ciblant spécifiquement la sous-unité FSK1 entraînant une perturbation de la structure de la paroi fongique. Ils sont fongicides contre *Candida* spp. En se liant à la bicouche lipidique, les polyènes forment un complexe avec l'ergostérol produisant des pores dans la membrane cellulaire. Cette formation entraîne la rupture de la membrane avec la fuite du contenu cytoplasmique conduisant à la mort des cellules fongiques. Enfin, la flucytosine étant une analogue pyrimidine, inhibe la synthèse protéique ainsi que l'ADN fongique. Elle est utile dans les infections du système nerveux central en association à un autre antifongique. Cette molécule est fongistatique à faibles doses mais fongicide à doses élevées (6,17).

On distingue différents groupes de *Candida* selon leur sensibilité intrinsèque à ces antifongiques : *C. albicans*, *C. dubliniensis* et *C. tropicalis* sont naturellement sensibles aux antifongiques cités ci-dessus. *C. glabrata* est quant à lui de sensibilité diminuée au fluconazole tandis que *C. krusei* y est naturellement résistant. Enfin, *C. parapsilosis* est de sensibilité diminuée aux échinocandines (17).

4.1. Prophylaxie

La mortalité associée aux CI étant élevée, l'utilisation d'une prophylaxie antifongique chez les patients à haut risque aurait un intérêt. Ainsi, plusieurs études ont évalué l'impact d'un traitement antifongique à visée prophylactique chez des patients sévèrement malades et à risque de CI. Globalement, elles reportent une réduction de l'incidence des CI mais divergent sur l'impact au niveau de la mortalité. Selon 2 études menées sur des patients de soins critiques chirurgicaux, l'utilisation de fluconazole en prophylaxie a permis de réduire significativement l'incidence des CI

mais n'a eu aucun impact significatif sur le taux de mortalité (64,65). Une étude randomisée, multicentrique en double aveugle, utilisant soit la caspofungine soit un placebo en traitement prophylactique chez des patients de soins critiques admis depuis au moins 3 jours et à risque de CI, a montré une tendance non significative vers la diminution de l'incidence des CI dans le bras caspofungine (66). Une analyse basée sur 9 études a comparé l'impact d'un traitement prophylactique soit par fluconazole, kétaconazole, ou par un placebo, soit par l'absence de traitement chez des patients à risque de CI sur la morbidité et la mortalité. La prophylaxie par un azolé (fluconazole ou kétaconazole) a eu pour effet de diminuer le taux de candidémie ainsi que les mortalités attribuable et globale (67).

Des données consistantes limitent l'utilisation d'une prophylaxie antifongique ciblée par un azolé pour certains types de patients. La prophylaxie azolée s'est avérée bénéfique chez des patients ayant récemment subi une chirurgie abdominale et présentant des perforations gastro-intestinales ou présentant une fuite anastomotique gastro-intestinale. Celle-ci s'est également avérée favorable chez certains patients à haut risque receveurs d'une greffe de foie, de pancréas, d'intestin grêle ou de cellules souches hématopoïétiques. La prophylaxie azolée s'est également avérée bénéfique chez les nouveau-nés de poids extrêmement faible, placés dans des services présentant une incidence élevée de candidose néonatale (1,6,62,68)

D'autres études cliniques seraient nécessaires afin de cibler la population qui bénéficiera au mieux d'une prophylaxie de façon optimale, dans le but d'éviter également l'émergence d'acquisition de résistance par pression de sélection (1,6,62).

4.2. Les recommandations

Les sociétés américaines représentées par l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) ainsi que les sociétés européennes représentées par The Systemic Inflammation and Sepsis and Infection sections of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) et The Critically Ill Patients Study Group of the European Society of Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), ont proposé des recommandations dans la prise en charge des candidémies, émises respectivement

en 2009 (et révisées en 2016) et en 2012 avec une concentration particulière sur les patients sévères des USI en 2019 (62,63,69,70).

Les dernières directives recommandent comme traitement de première ligne, l'utilisation d'une échinocandine plutôt que celle du fluconazole chez les patients gravement malades. Les sociétés savantes ont appuyé ce choix d'utilisation en raison de son efficacité, de sa tolérance, de son large spectre sur les espèces de *Candida* spp notamment avec l'émergence d'espèces non-*albicans*. Ce choix a également été soutenu pour son activité fongicide et la moindre interaction médicamenteuse de l'échinocandine. Plusieurs études ont été réalisées pour investiguer les taux d'efficacité et de mortalité des échinocandines vis à vis d'autres antifongiques (62,63,69).

Deux études ont comparé l'efficacité d'un traitement par échinocandine (caspofungine pour la première et micafungine pour la seconde) à un polyène (amphotéricine B désoxycholate pour la première et sous sa forme liposomale pour la seconde). Ces études ont montré que les 2 classes d'antifongiques avaient une efficacité comparable dans le traitement de CI avec des effets indésirables significativement moins nombreux avec l'échinocandine (33,71).

Deux autres études randomisées et en double aveugle ont comparé la réponse globale (mycologique et clinique) de l'efficacité ainsi que les taux de mortalité entre une échinocandine (anidulafungine pour la première, caspofungine pour la seconde) et un azolé (fluconazole pour la première, isavuconazole pour la seconde). Lors de ces études, l'échinocandine s'est avérée plus efficace que l'azolé. Après 10 jours de traitement en intraveineux, le taux de succès était de 75,6% pour l'anidulafungine contre 60,2% pour le fluconazole. Ainsi l'anidulafungine présentait donc une réponse significativement plus efficace que le fluconazole ($p=0,01$) à la fin de tout traitement ainsi que 2 semaines après. La seconde étude n'a pas démontré la non-infériorité de l'isavuconazole versus la caspofungine pour le traitement de 1^{ère} ligne de la CI. La réponse globale d'efficacité, à la fin du traitement IV, était de 60,3% pour l'isavuconazole contre 71,1% pour la caspofungine. Aucune différence significative concernant le taux de mortalité n'a été trouvée dans les 2 études (72,73).

Une analyse quantitative d'essais randomisés portant sur le traitement de la CI a été menée par Andes et al. Elle concernait un total de 1 915 patients issus de 7 essais. Il

en ressort que l'utilisation d'une échinocandine et le retrait de cathéters centraux veineux ont été associés à de meilleurs taux de survie et de succès clinique (74).

En Espagne, une étude multicentrique prospective observationnelle a analysé l'impact d'un traitement empirique par fluconazole ou par une échinocandine sur la mortalité à 30 jours et à 90 jours, chez des patients atteints de candidémie et se trouvant dans un état critique (75). Ici encore, de meilleurs résultats concernant l'usage de l'échinocandine étaient rapportés avec une réduction significative de la mortalité à 30 jours et à 90 jours. De plus, la désescalade au fluconazole était sûre et efficace contre les infections sensibles à ce dernier sans complications métastatiques (75).

A l'inverse, dans l'étude CANDIPOP, le traitement empirique ou ciblé par le fluconazole dans le traitement des candidémies n'a pas été associé à une augmentation de la mortalité à 30 jours en comparaison avec une échinocandine (76).

Une étude danoise menée en 2011 rapporte que le taux de mortalité était inférieur chez les patients infectés par *C. glabrata* et ayant reçu de la caspofungine contrairement aux patients ayant reçu un traitement par fluconazole. Ainsi le Danemark, tout comme l'IDSA, recommande en première ligne l'utilisation d'une échinocandine, à l'exception d'une utilisation sur la population pédiatrique due à la prédominance de l'espèce *C. parapsilosis* chez ces patients (49).

Globalement, les recommandations pointent vers l'utilisation d'une échinocandine aussi bien chez le patient gravement malade que chez le patient non critique qui a été exposé préalablement aux azolés, et/ou chez qui une preuve de colonisation avec une espèce de *Candida* spp de sensibilité réduite aux azolés a été retrouvée (47,62,63,69). Les guidelines prennent en compte la qualité des preuves (très faible, faible, modérée et élevée) ainsi que la force (faible ou forte) de ces recommandations.

Pour conclure, les sociétés recommandent l'utilisation en 1^{ère} ligne d'une échinocandine suivie d'une désescalade par du fluconazole en 5 à 7 jours pour les patients dont l'état clinique est stable, ayant des souches sensibles au fluconazole et des hémocultures répétées négatives après l'instauration du traitement antifongique. Des hémocultures de suivi doivent être réalisées tous les jours ou tous les 2 jours

afin de déterminer le moment où la candidémie a disparu. La durée recommandée du traitement de la candidémie en l'absence de complications métastatiques évidentes est de 2 semaines après la disparition documentée des espèces de *Candida* des hémocultures ainsi que la résolution de la symptomatologie attribuable à la candidémie (63,69). Une recherche d'atteinte d'organe doit être évaluée chez tous les patients atteints de candidémie (62,69). Ce bilan d'extension comprend une échographie transthoracique (ETT) voire si possible transœsophagienne (ETO), une recherche de thrombus et un fond d'œil (FO). Ce dernier est effectué de préférence par un ophtalmologiste. Il est à pratiquer dans la première semaine suivant le diagnostic pour les patients non neutropéniques. Au cours de la première semaine suivant la sortie de la neutropénie pour les patients neutropéniques (63,69). Ce bilan est justifié par plusieurs études. 16% de patients atteints de candidémie développent une candidose oculaire, se manifestant majoritairement par une chorioretinite (63). 4,2% des patients candidémiques contractent une EI (63).

En cas d'endocardite sur valve native, une prise en charge chirurgicale dans la semaine suivant le diagnostic est recommandée ainsi qu'un traitement par amphotéricine B liposomale ou caspofungine à dose élevée pendant 6 à 8 semaines associé ou non à de la flucytosine puis un relai par fluconazole. De même, la désescalade par du fluconazole est possible chez des patients dont l'état clinique est stable, ayant des souches sensibles au fluconazole ainsi que des hémocultures répétées négatives. Un traitement prolongé antifongique est recommandé pour une durée d'au moins 6 semaines après la chirurgie et pour une durée plus longue chez des patients présentant des abcès périvalvulaires. Pour les patients ne pouvant pas bénéficier d'un remplacement valvulaire en cas d'EI sur valve prothétique, il est recommandé de donner du fluconazole en suppressif pour une longue durée (69).

Concernant les infections ostéo-articulaires à *Candida* spp, il est recommandé de traiter une ostéomyélite par fluconazole pendant 6 à 12 mois ou par une échinocandine pendant au moins 2 semaines. L'utilisation de cette dernière devra être suivie par l'administration de fluconazole pour une durée de 6 à 12 mois. Il est par ailleurs conseillé de traiter une arthrite septique par du fluconazole durant 6 semaines ou par une échinocandine pour une durée de 2 semaines, celle-ci étant suivie par l'administration de fluconazole pendant au moins 4 semaines (69).

Dans le cas de chorioretinite à *Candida* spp, la durée de traitement est d'au moins 4 à 6 semaines et dépend de la résolution des lésions investiguées par des examens ophtalmologiques répétés (69).

4.3. Prise en charge des cathéters veineux centraux

Les recommandations préconisent généralement le retrait le plus tôt possible des CVC lorsque la source présumée de l'infection fongique est le cathéter et qu'il peut être retiré en toute sécurité (63,69). Dans la littérature, le bénéfice du retrait précoce des CVC n'est pas unanime. En effet, certains auteurs démontrent un bénéfice au retrait précoce du cathéter sur la mortalité. D'autres ont un avis plus nuancés.

Lors d'une étude prospective multicentrique menée en Espagne de 2010 à 2011, il a été observé que le retrait de CVC au cours des 48 premières heures après le diagnostic de candidémie était significativement associé à une mortalité précoce (définie ≤ 7 jours) diminuée (24). Néanmoins, il n'existait pas d'association significative entre le retrait des CVC sur la mortalité tardive (définie de 8 à 30 jours) (24).

Une étude prospective espagnole menée de 2004 à 2009, a démontré que le retrait de CVC au cours des 48 premières heures était associée à une diminution de la mortalité précoce ($p < 0,001$) (77).

Une étude de surveillance des candidémies en Espagne menée de 2002 à 2003 a montré par le biais d'une analyse multivariée que le retrait de CVC était un facteur protecteur de mortalité précoce (définie entre 3 à 7 jours après le diagnostic de candidémie) (78). L'administration d'un traitement antifongique adéquat ainsi que le retrait de CVC étaient associés à un risque plus faible de mortalité tardive (définie entre 8 à 30 jours après le diagnostic de candidémie) (78).

Une étude japonaise observationnelle rétrospective de 2007 à 2016 a analysé l'impact de la prise en charge précoce et la mortalité des candidémies chez des patients de soins critiques. En analyse de régression logistique multivariée, la mise en route d'un traitement antifongique adapté et/ou le retrait de CVC à ≤ 24 h et ≤ 48 h suivant le diagnostic de candidémie n'a provoqué aucune influence significative sur la mortalité (79). Seul le score de sévérité APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) II (gain de 1 point) était indépendamment associé à une mortalité plus élevée à 30 jours (79).

2 études multicentriques en double aveugle randomisées et contrôlées regroupant 842 patients atteints de candidémies ont piloté l'impact du retrait précoce (dans les 24 ou 48 h après l'initiation du traitement antifongique) des CVC sur le pronostic (80). En analyse univariée, le retrait précoce était associé à une meilleure survie (à 28 et 42 jours) et à une réussite thérapeutique (80). Cependant, en analyse multivariée, ces avantages n'étaient pas observés, ne permettant pas de montrer un bénéfice du retrait précoce des CVC (80).

Dans le cas où le retrait du CVC n'est pas envisageable, il est préférable d'utiliser de l'amphotéricine B sous forme lipidique ou une échinocandine car ces molécules possèdent une action sur la formation de biofilm, processus fortement impliqué dans les infections liées aux cathéters (63).

De plus, il est essentiel de maîtriser le contrôle de la source infectieuse pour la réussite de la prise en charge de la CI (6). Ceci consiste à éliminer le foyer suspect de l'infection (6,47).

5. Antifongigrammes

La sensibilité aux antifongiques d'une souche de *Candida* spp peut généralement être prédite par son identification au rang d'espèce. Néanmoins, plusieurs éléments justifient la réalisation d'un antifongigramme (2). D'abord, c'est l'augmentation de l'incidence de souches de *Candida* non-*albicans* de sensibilité réduite au fluconazole, notamment de *C. glabrata*. Pour cette espèce, les taux de résistance aux azolés augmentent, ceux aux échinocandines plus faiblement. Ensuite, les antifongigrammes interviennent dans la description de la tendance épidémiologique de la résistance des souches de *Candida* spp aux antifongiques et contribuent aux études de surveillance épidémiologique (81). C'est pourquoi les consensus d'experts recommandent de tester la susceptibilité aux azolés pour toutes les souches de *Candida* spp isolées de sites stériles. Ils préconisent la désescalade d'une échinocandine au fluconazole uniquement si la souche a été testée sensible à ce dernier (63,69). Cette désescalade, autorisée grâce aux tests de sensibilité, réduisait les coûts de la prise en charge en interrompant la prescription de l'échinocandine, molécule très coûteuse il y'a encore quelques années (81).

La sensibilité des levures aux différents antifongiques se base sur la détermination de la concentration minimale inhibitrice (CMI). Elle est définie comme la plus faible concentration d'antifongique qui inhibe la croissance fongique. La méthode Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) issue du comité de standardisation des techniques biologiques à utilisation médicale, le National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) a permis une véritable standardisation des tests de détermination de la sensibilité des levures aux antifongiques au sein des différents laboratoires. Elle a d'abord été validée en technique de macrodilution, en tubes puis a été développée en technique de microdilution, en microplaques. Cette méthode a donné lieu à des valeurs critiques ainsi qu'à des souches de *Candida* de contrôle qualité. Actuellement, le document référent est le M27-A4 du CLSI (82). Par la suite, la méthode européenne de l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) a été publiée. Actuellement, le document référent est le E.DEF 7.3.2, qui a été révisé en avril 2020 (83).

Ces deux techniques demeurent le gold standard pour la détermination des CMI aux différents antifongiques sur les levures. Des seuils différents et spécifiques

d'interprétation des CMI des principales espèces de *Candida* spp d'intérêt clinique ont été définis par les deux méthodes (tableau 9). Au CHV, ce sont les valeurs seuils critiques de l'EUCAST qui sont appliquées.

Tableau 9 : Valeurs seuils critiques de l'EUCAST versions 7.0, 10.0 et CLSI 2019 d'après Berkow et al. (2020) et Pappas et al. (2016) pour les principales espèces de *Candida* spp (en mg/L) (69,84–86)

	<i>C. albicans</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. krusei</i>	
	S≤	R	S≤	R	S≤	R	S≤	R	S≤	R
FLUCONAZOLE										
EUCAST 7.0	2	>4	0,002	>32	2	>4	2	>4	Naturellement résistant	
EUCAST 10.0	2	>4	0,002	>32	2	>4	2	>4		
CLSI*	2	≥8	-	≥64	2	≥8	2	≥8		
VORICONAZOLE										
EUCAST 7.0	0,125	>0,125	IE	IE	0,125	>0,125	0,125	>0,125	IE	IE
EUCAST 10.0	0,064	>0,25	IE	IE	0,125	>0,25	0,125	0,25	IE	IE
CLSI*	0,12	≥1	-		0,12	≥1	0,12	≥1	0,5	≥2
ANIDULAFUNGINE										
EUCAST 7.0	0,032	>0,032	0,064	>0,064	0,002	>4	0,064	>0,064	0,064	>0,064
EUCAST 10.0	0,032	>0,032	0,064	>0,064	4	4	0,064	>0,064	0,064	>0,064
CLSI*	0,25	≥1	0,12	≥0,5	2	≥8	0,25	≥1	0,25	≥1
AMPHOTERICINE B										
EUCAST 7.0	1	>1	1	>1	1	>1	1	>1	1	>1
EUCAST 10.0	1	>1	1	>1	1	>1	1	>1	1	>1
CLSI*	Absence de breakpoints définis									

*CLSI d'après Berkow et al. (2020) et Pappas et al. (2016) (69,84); - : absence de breakpoints ; IE : preuve insuffisante de l'efficacité de l'antifongique sur cette espèce. Au CHV, les CMI concernées sont extrapolées sur celles de *C. albicans*. Concernant le fluconazole, le CLSI a défini des valeurs SDD (sensibles dose-dépendante) qui sont de gauche à droite : 4, ≤32, 4 et 4.

Néanmoins, ces méthodes de référence sont complexes et chronophages. Elles ne sont pas adaptées à une utilisation dans les laboratoires de biologie en routine (17,87–90). Il existe des tests de routine plus simples d'utilisation et de lecture, adaptés aux laboratoires de biologie médicale. Le choix d'une de ces techniques doit entre autres reposer sur une bonne corrélation avec les méthodes de référence.

Nous allons ci-dessous étudier les performances des 3 méthodes commerciales les plus utilisées. 3, en milieu liquide, sont le Sensititre® YeastOne® et Fungitest®, le VITEK®2 et, 1 en milieu gélosé, l'Etest®.

Techniques en milieu liquide :

Le Sensititre® YeastOne® de Thermofisher est un test de microdilution colorimétrique en milieu liquide. Ce test inclut 11 dilutions connues de 7 antifongiques ainsi qu'un indicateur colorimétrique. La CMI correspond à la plus faible concentration en antifongique capable d'inhiber la croissance fongique, représentée par l'absence de changement de couleur (84). Cette technique a l'avantage d'être moins subjective que les méthodes de référence mais l'effet de traîne aux azolés peut provoquer des problèmes d'interprétation (84). Les performances de cette méthode sont comparables aux méthodes de référence. En effet, plusieurs études ont décrit des accords essentiels (EA) excellents en comparaison aux méthodes de référence ainsi qu'une reproductibilité élevée pour de nombreux antifongiques (84,89–94). Les EA sont définis comme le résultat de la CMI se situant à moins de 2 dilutions de la valeur de référence.

Le Fungitest® de Bio-Rad est également un test de microdilution colorimétrique. Ce test permet la détermination de la CMI de 6 antifongiques à 2 concentrations différentes (84). Cette technique a également montré une corrélation significative avec la méthode de référence EUCAST. Mais elle ne produit pas de valeurs de CMI (90).

Le VITEK® 2 de Biomérieux possède une carte AST-YS07 permettant de tester la sensibilité de 6 antifongiques en milieu liquide. La CMI est déterminée en comparant la croissance de l'isolat du patient à la croissance des isolats dont on connaît les CMI (84). Les auteurs ont démontré de très bons EA en comparaison aux méthodes du CLSI et de l'EUCAST (95,96).

Technique en milieu gélosé :

La méthode en Etest® est une technique de détermination de la CMI en bandelette en milieu gélosé. Celle-ci est composée d'une part d'un gradient prédéfini et continu de différentes dilutions d'antifongique et d'autre part est graduée d'une échelle de concentration permettant la lecture de la CMI. Cette bandelette est déposée sur un milieu gélosé RPMI ensemencé par la souche à tester. La lecture de la CMI est visuelle et repose sur le point d'intersection de l'ellipse et de la bandelette (84). Cette méthode a les avantages de mieux distinguer les souches sensibles à l'amphotéricine B des résistantes par rapport aux méthodes de référence ainsi que l'appréciation de l'effet de traîne aux azolés. Cependant, la lecture est subjective car dépendante de l'opérateur (84). Cette technique a montré de bonnes concordances avec les méthodes de référence pour de nombreux antifongiques, représentées par de très bons EA au sein de nombreuses études (87,88,90,92,97–99).

Neo-Sensitabs® de Rosco Diagnostica, est une autre méthode qui est actuellement commercialisée mais ne sera pas détaillée ici. Enfin, d'autres techniques pour déterminer des CMI aux antifongiques sont en cours de développement. On peut citer la cytométrie en flux, le MALDI-TOF, l'oxyde d'aluminium poreux et la microcalorimétrie isothermale (84).

6. Résistances

Il existe deux façons de développer des résistances aux antifongiques. D'une part majoritairement, la sélection d'espèces intrinsèquement résistantes s'opère par le biais de la pression antifongique. Ainsi, ont été décrites les émergences de *C. glabrata* et de *C. parapsilosis* respectivement suite à l'exposition au fluconazole et à l'augmentation de l'utilisation des échinocandines (1). D'autre part, les souches peuvent acquérir des mécanismes de résistance. Ce sont des événements rares par rapport aux bactéries. En effet, ces résistances ne peuvent pas être transférées par des plasmides. Elles sont rarement transmises de patient à patient (17).

Trois mécanismes de résistances aux azolés ont été décrits. Le premier consiste en la mutation du gène codant pour l'enzyme cible ERG11 empêchant la liaison des azolés et leur activité. Le second s'opère par l'acquisition de pompes d'efflux au sein de la paroi de la levure entraînant une diminution de la concentration de l'antifongique au niveau intracellulaire. Enfin, la régulation positive du gène cible est le 3^{ème} mécanisme qui entraîne une baisse de l'efficacité de l'antifongique par concurrence avec la cible. Souvent, ces 3 mécanismes agissent conjointement ayant pour conséquence une augmentation progressive des CMI élargissant le spectre de résistance aux différents azolés (100,101).

Concernant les échinocandines, la résistance acquise est principalement causée par la mutation des sous unités FKS1 et FKS2 de l'enzyme glucane-synthase. En opposition à la résistance acquise, *C. parapsilosis* présente un polymorphisme naturel du gène FKS1 entraînant une sensibilité réduite aux échinocandines (100,101).

La majorité des publications américaines et européennes rapportent de bons taux de sensibilités aux azolés pour les espèces réputées sensibles (*C. albicans*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*) et à l'amphotéricine B pour les espèces de *Candida* spp les plus fréquemment isolées en clinique (tableau 10) (24–26,29,31,34,40).

Tableau 10 : Résumé de 7 études sur les pourcentages de sensibilité de *Candida* spp à différents antifongiques (24–26,29,31,34,40)

Études	Pfaller et al. (2004)	Eloy et al. (2006)	Talarmin et al. (2009)	Arendrup et al. (2013)	Puig et al. (2013)	Trouvé et al. (2016)	Mohr et al. (2020)
Pourcentage de sensibilité au fluconazole							
Toutes les espèces	90	88,6	84	NR	79	65,5	NR
<i>C. albicans</i>	89-100	95,5	97,5	99,5	99	92,7	100
<i>C. parapsilosis</i>	93-100	100	88,9	97,8	95	94,4	100
<i>C. tropicalis</i>	91-100	100	NR	97,7	78	75	87,3
Pourcentage de sensibilité au voriconazole							
Toutes les espèces	NR	95,5	NR	85	NR	NR	NR
<i>C. albicans</i>	NR	95,5	NR	99,6	NR	96,1	NR
<i>C. parapsilosis</i>	NR	100	NR	100	NR	94,4	NR
<i>C. tropicalis</i>	NR	100	NR	100	NR	80	NR
Pourcentage de sensibilité à l'amphotéricine B							
Toutes les espèces	NR	97,7	100	97,3	99,9	100	NR
<i>C. albicans</i>	NR	100	100	100	NR	100	NR
<i>C. parapsilosis</i>	NR	100	100	100	NR	100	NR
<i>C. tropicalis</i>	NR	NR	100	97,7	NR	100	NR
<i>C. glabrata</i>	NR	NR	100	98	NR	100	NR

NR= non renseigné

De 2001 à 2010 aux États-Unis, une étude a été menée sur 313 souches de *C. glabrata* impliquées dans des candidémies (102). Les résistances aux échinocandines et au fluconazole ont augmenté, passant respectivement de 4,9 à 12,3% et de 18 à 30%. Sur les 78 souches résistantes au fluconazole, 14,1% étaient résistantes à au moins une échinocandine (102).

Une autre étude américaine regroupant les données des programmes de surveillance produit un constat très similaire (103). Sur 1 669 souches de *C. glabrata*, 9,7% étaient résistantes au fluconazole, parmi lesquelles 13% étaient de sensibilité intermédiaire ou résistante à une ou plusieurs échinocandines (103).

Toujours aux États-Unis, une étude menée de 2005 à 2013 sur les souches de *C. glabrata* issues d'hémocultures, parmi les patients ayant un cancer, décrivait des niveaux élevés de résistance (104). Sur les 146 souches, 30 (20,5%) étaient résistantes au fluconazole, 10 (6,8%) étaient multirésistantes dont 9 résistantes à la caspofungine et au fluconazole, 1 résistante à la caspofungine et à l'amphotéricine

B. L'exposition aux échinocandines mais pas aux azolés était un facteur prédictif indépendant significatif de la multirésistance (104). Ces résistances concomitantes aux azolés et aux échinocandines sont inquiétantes et plus particulièrement dans cette population de patients atteints de cancer.

De plus, les candidoses profondes et notamment abdominales seraient un réservoir caché de l'émergence d'espèces de *Candida* spp résistantes aux échinocandines (105). Les auteurs ont analysé les souches provenant de 25 patients présentant une candidose abdominale et ayant reçu un traitement par échinocandine (105). 24% de ces souches arboraient une mutation FKS. L'expression de la résistance de *C. glabrata* aux échinocandines et aux autres antifongiques serait facilitée par la nature haploïde de son génome (106,107).

Il ressort des études européennes que la résistance de *C. glabrata* aux échinocandines demeure faible en comparaison aux résultats des études américaines. Entre 2015 et 2018 au Royaume-Uni, 15 souches sur 2 713 (0,55%) de *C. glabrata* ont présenté une résistance aux échinocandines (108). Entre 2008 et 2012, en Allemagne et en Autriche, les résultats de l'étude pointent dans le même sens des constatations pour le Royaume-Uni (109). Sur 64 souches de *C. glabrata* responsable de candidémies, 1 seule a présenté une résistance aux échinocandines (109).

Émergence de *C. auris* :

Décrit pour la première fois en 2009 au Japon, *C. auris* de par son caractère multirésistant et son association à une mortalité élevée, est en passe de devenir une menace pour la santé publique mondiale et suscite une attention considérable en raison de son émergence rapide et généralisée au cours de la dernière décennie (110,111). Des analyses génétiques estiment qu'il existerait 5 clades génétiquement différents de *C. auris* apparus simultanément à plusieurs endroits du monde (110,112). *C. auris* a été isolé dans plus de 40 pays au sein de 6 continents (figure 12) (110).

Lockhart et al ont analysé 41 souches de *C. auris* de 2012 à 2015 provenant d'Inde, du Pakistan, d'Afrique du sud, du Venezuela et du Japon (111). Parmi ces isolats,

93% étaient résistants au fluconazole, 35% à l'amphotéricine B et 7% aux échinocandines. 41% étaient résistants à 2 classes antifongiques et 2 souches étaient résistantes aux 3 classes (111).

Des problèmes d'identification de cette levure ont été rapportés. Elle peut être rendue par erreur *C. haemulonii* car elle est phénotypiquement proche de ce complexe d'espèces (112).

De par sa thermotolérance et son osmotolérance, *C. auris* peut survivre pendant de longues périodes sur la peau ainsi que sur des surfaces environnementales. Elle tolère l'exposition à certains désinfectants. *C. auris* peut être facilement transmise en milieu hospitalier. La détection de cette espèce justifie donc une vigilance accrue (113,114).

Certaines hypothèses pointent du doigt le réchauffement climatique comme source potentielle de cette émergence (115).

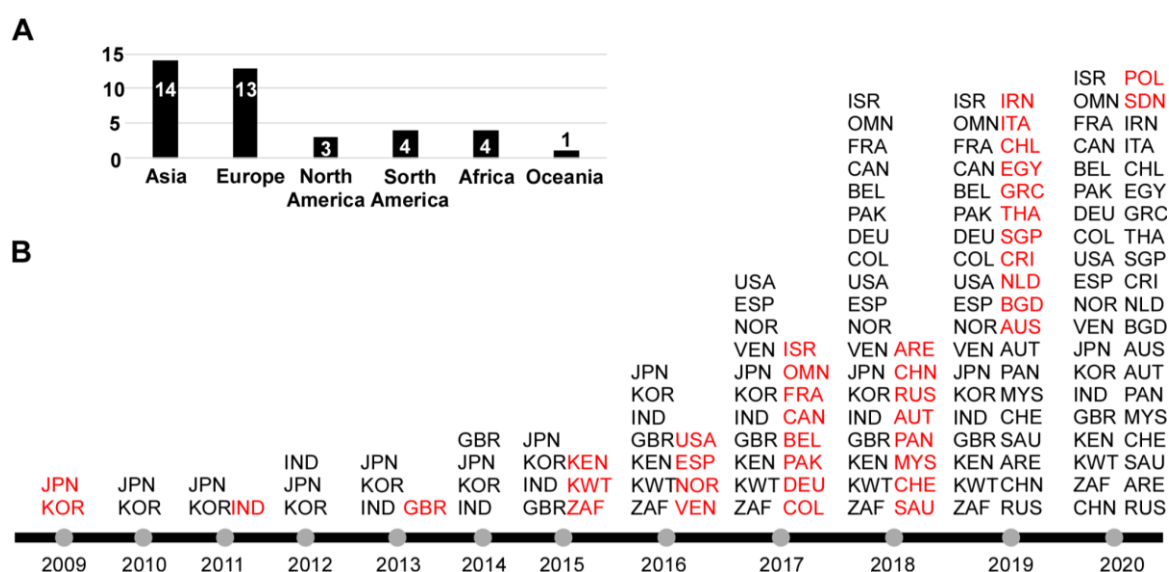


Figure 12 : Pays ayant reportés des cas d'infections ou de colonisation à *C. auris* de janvier 2009 à juin 2020 (110)

La figure A représente le nombre de pays issus de chaque continent ayant signalé une infection ou une colonisation à *C. auris*. La figure B représente les pays ayant reporté ces cas. Le premier report de chaque pays est noté en rouge.

PARTIE II : Étude au Centre Hospitalier de Valenciennes

1. Design de l'étude

Notre étude a comporté deux volets comprenant une étude épidémiologique rétrospective et une discussion de 10 cas cliniques représentatifs de notre épidémiologie au CHV. La première étude a consisté à évaluer l'épidémiologie des souches de *Candida* spp isolées dans les hémocultures au CHV prélevées chez les patients hospitalisés entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2020 et présentant au moins 1 hémoculture positive à levure.

Le service d'hospitalisation renseigné est le service prescripteur de la première hémoculture positive à levure. Pour les patients ayant eu plusieurs souches différentes de *Candida* spp dans une même série d'hémoculture, il est considéré un seul épisode de candidémie. Les hémocultures ont été tout d'abord prélevées dans des flacons BD (Becton Dickinson®) puis suite à un changement d'automate dans des flacons Biomérieux®. L'identification des espèces a été réalisée par le biais du MALDI-TOF comme cité précédemment. La détermination de la sensibilité aux différents antifongiques testés (fluconazole, voriconazole, amphotéricine B et anidulafungine) a été réalisée par la méthode en diffusion en bandelette E-test.

Pour les azolés et les échinocandines, la lecture des CMI était faite à 80% d'inhibition contrairement à l'amphotéricine B, se faisant à 100%. Le rendu de la caspofungine était extrapolé à partir du résultat de l'anidulafungine. En effet, l'EUCAST n'a établi aucuns breakpoints pour la caspofungine étant donné la variation inter-laboratoire significative dans les gammes de CMI (116).

Nous avons consulté les 135 dossiers patients et avons ainsi pu recueillir différentes données. Parmi tous les patients candidémiques détectés, nous en avons sélectionné 10 pour notre étude.

Ces 10 cas cliniques étaient représentatifs des caractéristiques épidémiologiques au CHV tant au niveau du service d'hospitalisation que de l'espèce de *Candida* spp détectée. Ces cas cliniques ont été étudiés en consultant le dossier médical informatisé des patients pour intégrer, les différents facteurs de risque de CI, la clinique, le bilan de fongémie, la réalisation éventuelle de marqueurs fongiques et l'évolution clinique (notion ou non de décès).

2. Résultats épidémiologiques

2.1. Caractéristiques de la population

Entre 2016 et 2020, 135 patients ont présenté un épisode de candidémie correspondant à 149 souches de *Candida* spp. Ils sont répartis en 84 hommes et 51 femmes (sex ratio de 1,65). L'âge moyen des patients est de 65,5 ans et l'âge médian de 67 ans. Le patient le plus jeune était âgé de 8 jours et le plus âgé de 94 ans. 1 seul patient était âgé de moins de 18 ans et 57% des patients avaient au moins 65 ans.

La figure 13 représente la répartition des patients de l'étude au sein des différents services. Le service USI désigne à la fois les services de réanimation, de réanimation neurochirurgicale et de surveillances continues. Le SIPO correspond au service de soins intensifs post-opératoires.

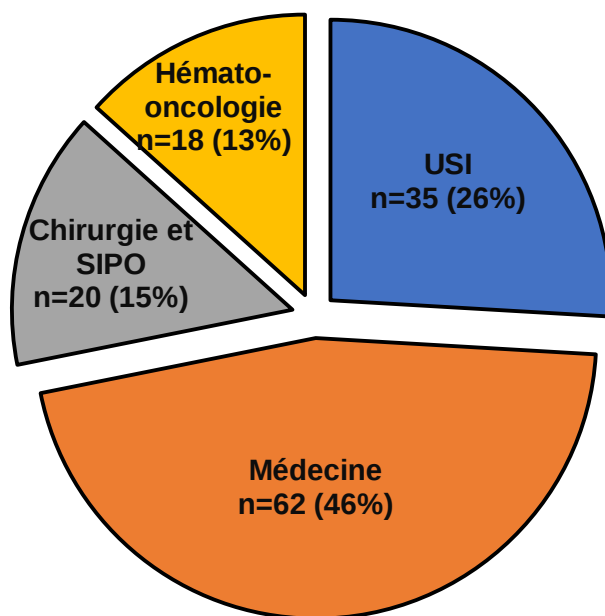


Figure 13 : Répartition selon les services d'hospitalisation des 135 candidémies au CHV entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2020

2.2. Répartition par services

Les répartitions des espèces de *Candida* spp issues des hémocultures au sein des USI et hors USI sont présentées dans la figure 14.

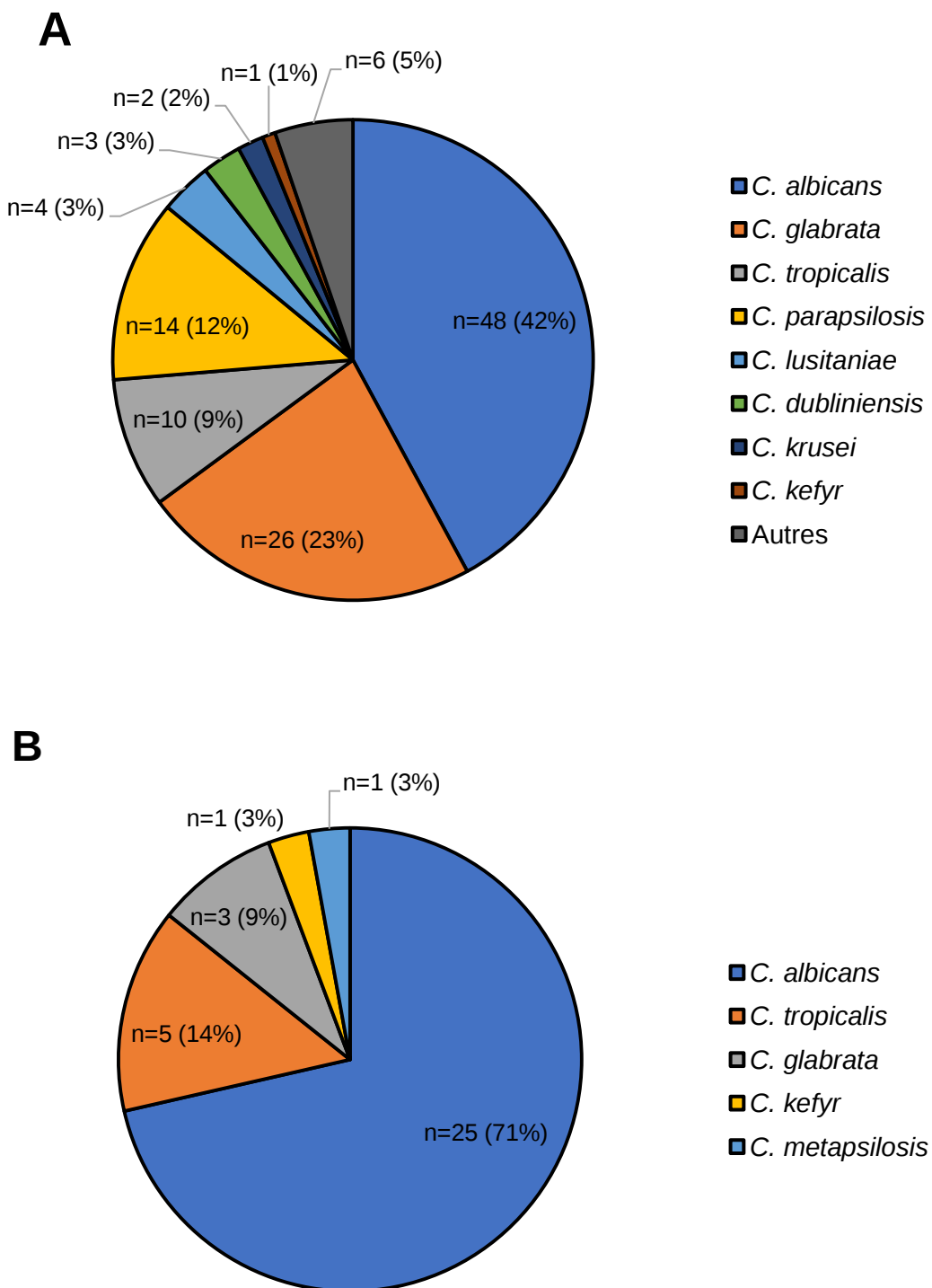


Figure 14 : Répartition des espèces de *Candida* spp issues d'hémocultures au sein des services hors USI (graphique A) et en USI (graphique B) au CHV entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2020

2.3. Facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque de candidémie ont été recueillis chez les patients de notre étude et sont exposés dans le tableau 11. Plusieurs patients présentaient plusieurs facteurs de risque. Dans au plus 2 dossiers les facteurs de risque n'étaient pas précisés.

Tableau 11 : Représentation des différents facteurs de risque de candidémie dénombrés chez les patients de notre étude entre 2016 et 2020

Facteur de risque	N patients	%
ATB large spectre	126	93,3
VVC	83	61,5
Cancer	40	29,6
Diabète	38	28,2
Chirurgies autres que digestive	27	20,0
Chirurgie digestive	25	18,5
Chimiothérapie	25	18,5
Nutrition parentérale	21	15,6
Corticothérapie	16	11,9
Hémopathie	14	10,4
Neutropénie	11	8,2
Dialyse	8	5,9
Immunosuppresseur	3	2,2
Immunodépression	3	2,2

L'antibiothérapie à large spectre dans notre étude était définie comme une association de 2 antibiotiques agissant sur plusieurs bactéries ou comme l'association comprenant un inhibiteur.

2.4. Traitements antifongiques

110 (81%) patients ont reçu au moins un traitement antifongique, 21 (16%) patients n'en ont pas reçu et la notion de prescription d'un traitement antifongique n'était pas disponible pour 4 (3%) patients.

17,3% des patients candidémiques ont reçu un traitement antifongique avant le diagnostic et 82,7% l'ont reçu après le diagnostic. Plus de la moitié des patients ont reçu en première intention de la caspofungine (58,2%) suivi par le fluconazole (29,1%) et l'amphotéricine B liposomale (12,7%).

2.5. Mortalité

Les taux de mortalité des patients candidémiques concernés du CHV, entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2020, sont résumés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Représentation des taux de mortalités globale, <8j et ≤30j au sein de tous les services confondus, en USI et hors USI au CHV entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2020

	Services confondus		USI		Hors USI	
	N	%*	N	%	N	%*
Mortalité <8j	33	24,6	17	48,6	16	16,2
Mortalité ≤30j	48	35,8	19	54,3	19	19,2
Mortalité globale	51	38,1	20	57,1	31	31,3

*pourcentage calculé en excluant 1 patient dont la donnée était manquante.

2.6. Répartition des espèces

Répartition globale :

La répartition des espèces de *Candida* spp au sein de la population globale est présentée dans la figure 15.

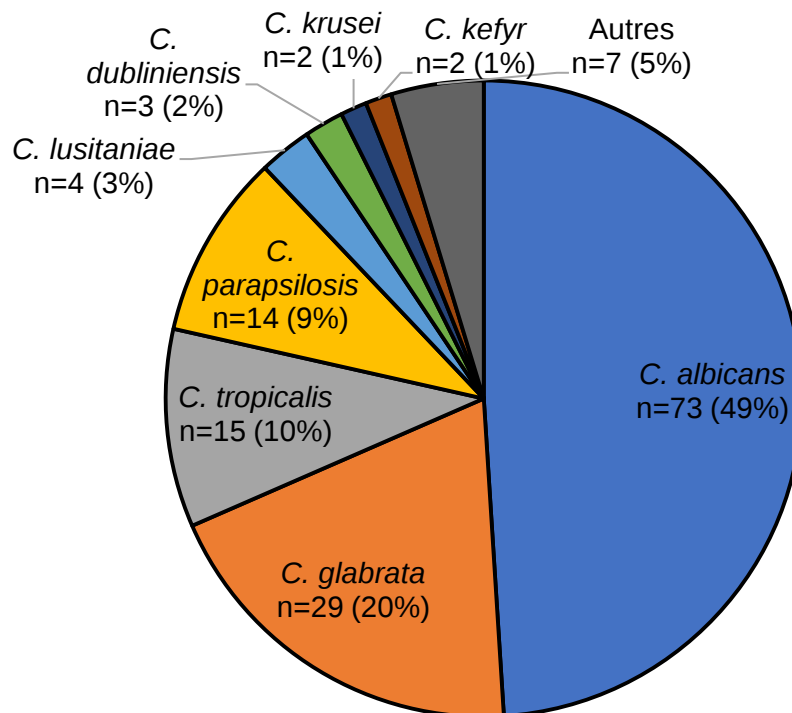


Figure 15 : Répartition des espèces de *Candida* spp issues des 135 candidémies retrouvées au CHV entre le 1^{er} janvier 2016 et le 31 décembre 2020

Les 7 cas restants étaient dus à 6 espèces : *C. intermedia* (2), *C. guilliermondii* (1), *C. haemulonii* (1), *C. inconspicua* (1), *C. metapsilosis* (1) et *C. pelliculosa* (1).

3 patients ont présenté un épisode de candidémie à 2 espèces différentes de *Candida* spp (*C. albicans* et *C. glabrata* pour l'un ; *C. albicans* et *C. parapsilosis* pour les deux autres).

2 patients quant à eux ont présenté un épisode de fongémie avec 3 espèces différentes de *Candida* spp (*C. albicans*, *C. tropicalis* et *C. parapsilosis* pour l'un ; *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* pour l'autre).

22% des patients d'un âge supérieur ou égal à 65 ans étaient candidémiques à *C. glabrata*. Des proportions respectives de 13%, 29% et 29% de *C. glabrata* étaient isolées dans les tranches d'âge formées par les patients âgés de 60 à 69 ans, de 70 à 79 ans et de 80 à 89 ans.

Répartition au fil des années :

La figure 16 représente la répartition des principales espèces retrouvées dans les hémocultures en fonction de l'année étudiée.

Au cours de l'année 2016, le CHV avait comptabilisé 32 épisodes de candidémies, 20 en 2017, 32 en 2018, 24 en 2019 et 27 en 2020.

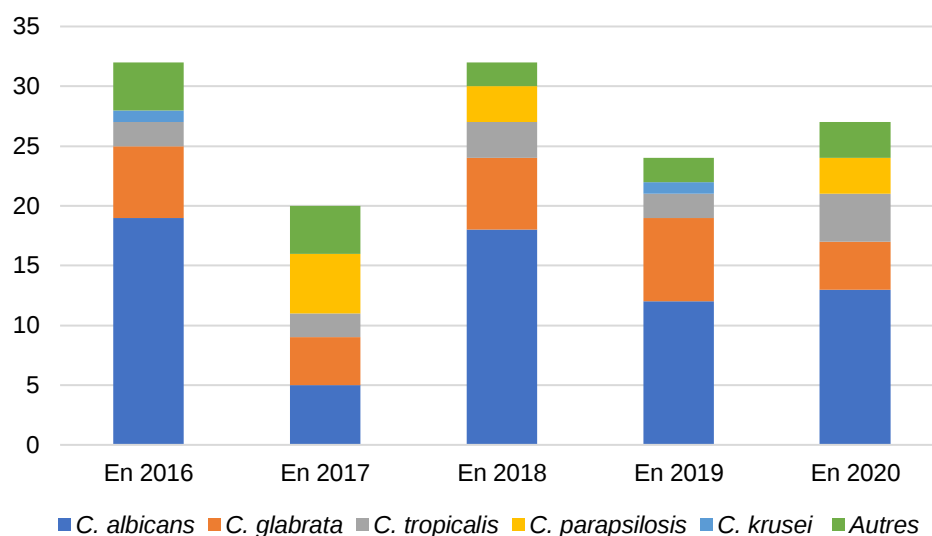


Figure 16 : Répartition des espèces de *Candida* spp issues d'hémocultures au CHV en fonction des années étudiées

2.7. Étude de la sensibilité aux antifongiques

La synthèse des sensibilités aux différents antifongiques ont été présentées dans les tableaux 13 à 15.

➤ Sensibilité au fluconazole :

Tableau 13 : Distribution des valeurs des CMI au fluconazole selon les espèces de *Candida* spp isolées des hémocultures au CHV

Les valeurs entre parenthèses correspondent au pourcentage, précédées du nombre de souches

Espèces	N	Extrêmes	S	SDD	R
Toutes	149	[0,019->256]	113 (75,8)	16 (10,7)	20 (13,4)
<i>C. albicans</i>	74	[0,019-4]	74 (100)	0	0
<i>C. glabrata</i>	29	[0,125->256]	0	15 (51,7)	14 (48,3)
<i>C. tropicalis</i>	15	[0,19-3]	14 (93,3)	1 (6,7)	0
<i>C. parapsilosis</i>	14	[0,19-0,5]	14 (100)	0	0

➤ **Sensibilité au voriconazole :**

Tableau 14 : Distribution des valeurs des CMI au voriconazole selon les espèces de *Candida* spp isolées des hémocultures au CHV

Les valeurs entre parenthèses correspondent au pourcentage, précédées du nombre de souches

Espèces	N	Extrêmes	S	SDD	R
Toutes	149	[<0,002->32]	123 (82,6)	10 (6,7)	16 (10,7)
<i>C. albicans</i>	74	[<0,002-0,19]	73 (98,6)	1 (1,4)	0
<i>C. glabrata</i>	29	[0,004->32]	7 (24,1)	8 (27,6)	14 (48,3)
<i>C. tropicalis</i>	15	[0,006-0,064]	15 (100)	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	14	[<0,002-0,016]	14 (100)	0	0
<i>C. krusei</i>	2	[0,047-0,25]	1 (50)	1 (50)	0

➤ **Résistance croisée aux azolés :**

Parmi les souches fluconazole SDD (16 souches), 43,8% (7 souches) et 12,5% (2 souches) étaient respectivement SDD et résistantes au voriconazole correspondant toutes à des souches de *C. glabrata*.

Parmi les souches fluconazole résistantes (20 souches), 10% (2 souches : 1 *C. glabrata* et 1 *C. krusei*) et 70% (14 souches) étaient respectivement SDD et résistantes au voriconazole.

Parmi les souches de *C. glabrata* résistantes au fluconazole (n=14), 85,7% (n=12) des souches étaient également résistantes au voriconazole.

➤ **Sensibilité à l'amphotéricine B :**

Sur les 149 souches :

Les valeurs extrêmes des CMI en prenant compte de toutes les souches sont les suivantes : [0,008-1,5].

99,3% (n=148) des souches étaient sensibles à l'amphotéricine B. Un seul isolat était résistant avec une CMI à 1,5 mg/L et correspondait à une souche de *C. glabrata*.

➤ **Sensibilité à l'anidulafungine :**

Avant février 2020, les valeurs seuils critiques de l'EUCAST pour le *C. parapsilosis* à l'anidulafungine étaient les suivantes : $S \leq 0,002$ et $R > 4$. A partir de février 2020, les valeurs ont changé et depuis sont les suivantes : $S \leq 4$ et $R > 4$. Les CMI à l'anidulafungine des souches de *C. parapsilosis* ont été interprétées en fonction de la période donnée.

2 souches étaient résistantes à l'anidulafungine : une de *C. guilliermondii* avec une CMI à 0,5 mg/L et une de *C. parapsilosis* avec une CMI de 8 mg/L.

Tableau 15 : Distribution des valeurs des CMI à l'anidulafungine selon les espèces de *Candida* spp isolées des hémocultures au CHV

Les valeurs entre parenthèses correspondent au pourcentage, précédées du nombre de souches

Espèces	N	Extrêmes	S	SDD	R
Toutes	149	[<0,002-8]	136 (91,3)	11 (7,4)	2 (1,3)
<i>C. albicans</i>	74	[<0,002-0,19]	74 (100)	0	0
<i>C. glabrata</i>	29	[<0,002-0,047]	29 (100)	0	0
<i>C. tropicalis</i>	15	[0,008-0,016]	15 (100)	0	0
<i>C. parapsilosis</i>	14	[0,38-8]	3 (21,4)	10 (71,4)	1 (7,1)
<i>C. krusei</i>	2	[<0,002-0,016]	2 (100)	0	0

3. Cas cliniques

Parmi ces 135 patients atteints de candidémie, nous avons sélectionné 10 cas cliniques représentatifs, en termes de répartition de services, d'espèces de *Candida* spp, et en termes de présence de caractéristiques cliniques intéressantes (Tableau 16).

Pour chacun de ces 10 cas sélectionnés, ont été répertoriés le sexe, l'âge, le service au diagnostic, l'espèce de *Candida* spp, l'existence de résistance à un des 4 antifongiques testés, les facteurs de risque, la clinique, le ou les traitement(s) antifongique(s), le bilan de fongémie, les résultats éventuels de marqueurs fongiques et la notion de décès (Tableaux 17 à 21).

Tableau 16 : Résumé des caractéristiques des 10 patients sélectionnés parmi les 135 cas de candidémies

Patient	Age	Sexe	Service	Espèce(s)	Originalité clinique
1	74	H	USI	<i>C. glabrata</i>	Spondylodiscite fongique
2	33	H	USI	<i>C. glabrata</i>	Endocardite fongique
3	71	F	USI	<i>C. kefyr</i>	Pancolite à Clostridium difficile
4	67	F	USI	<i>C. tropicalis</i>	SARS-COV2
5	27	F	UMI ¹	<i>C. parapsilosis</i>	Candidémie sur anorexie
6	60	F	Hématologie	<i>C. albicans</i>	Candidémie sur LAM ³
7	52	F	Chirurgie viscérale	<i>C. krusei</i>	Candidémie sur cancer
8	76	H	UMI ¹	<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i>	Choriorétinite fongique
9	81	H	Gériatrie	<i>C. albicans</i>	
10	47	H	SINEM ² et UMI ¹	<i>C. lusitanae</i> , <i>C. intermedia</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. guilliermondii</i>	Candidémies à répétition sur toxicomanie avec suspicions d'EI et de candidose hépatosplénique

¹unité de maladies infectieuses ; ²service de médecine interne et néphrologie ; ³leucémie aiguë myéloïde.

Tableau 17 : Caractéristiques détaillées des patients 1 et 2

Patient 1	
Sexe et âge	Homme de 74 ans
Service diagnostic	Réanimation
Espèce(s) et résistances	<i>C. glabrata</i> résistant au fluconazole et au voriconazole
Facteurs de risque	Diabète de type 2, carcinome urothélial papillaire, néphro-urétérectomie droite, séjour prolongé en réanimation (8J avd), sonde JJ, hémodialysé en continu (7J avd), ATBthérapie à large spectre (Tazocilline/Amiklin/Zyvoxid)
Clinique	Colique néphrétique avec calcul urétéral, IRA obstructive sur récurrence tumorale endo-vésicale Fongémie prolongée (23 hémocultures +) Spondylodiscite fongique L1-L2 fongique
Traitements antifongique	Caspofungine pendant 28 jours (14 jours de traitement à partir de la dernière hémoculture positive) Puis amphotéricine B 3 mg/kg/j (en a reçu pendant 13 jours puis arrêt suite au décès)
Bilan fongémie	ETO, ETT, TDM-TAP, FO normaux Sonde JJ changée : urine recueillie sur sonde à demeure positive à <i>C. glabrata</i> IRM lombaire : spondylodiscite infectieuse L1-L2 avec une collection du psoas d'1 cm Biopsie du disque intervertébral positive à <i>C. glabrata</i>
Marqueurs fongiques	Non réalisés
Décès	Oui en soins palliatifs sur IR terminale
Patient 2	
Sexe et âge	Homme de 33 ans
Service diagnostic	Réanimation
Espèce(s) et résistances	<i>C. glabrata</i> intermédiaire au fluconazole et au voriconazole
Facteurs de risque	ATBthérapie à large spectre (Céfotaxime+Rovamycine puis Imipénème+Linézolide)
Clinique	Anémie à 2g/dL sur carence en folates avec transfusion + SDRA Fongémie Endocardite fongique de la valve aortique native
Traitements antifongique	Caspofungine 70 mg/j pendant 2 semaines (fongémie) puis à 140 mg/j pendant 4 semaines (EI)
Bilan fongémie	ETO + : végétation de 6x6 mm au niveau de la valve aortique sans délabrement valvulaire (avis Professeur de cardiologie au CHRU de Lille : absence d'indication chirurgicale, contrôle ETO) Absence d'embolies septiques au scanner TAP et à l'IRM cérébrale FO et ETO de contrôle normaux et hémocultures de contrôle négatives
Marqueurs fongiques	Non réalisés
Décès	Non, retour à domicile avec l'HAD

Tableau 18 : Caractéristiques détaillées des patients 3 et 4

Patient 3	
Sexe et âge	Femme de 71 ans
Service diagnostic	Réanimation
Espèce(s) et résistances	<i>C. kefyr</i> multisensible
Facteurs de risque	Pancolite, séjour en réanimation prolongé (8J avd), KT artériel + VVC, ATBthérapie large spectre (Céfotaxime+Flagyl+Difclir puis Tazocilline+Vancomycine puis Méropénème+Vancomycine+Amiklin)
Clinique	Intoxication à la colchicine et IRA sur déshydratation due à une pancolite à <i>Clostridium difficile</i> , compliquées d'une défaillance multiviscérale et d'une septicémie à <i>E. faecalis</i>
Traitements antifongique	Caspofungine instaurée avant le diagnostic de fongémie car instabilité hémodynamique associée à une hyperthermie résistante aux ATB à large spectre
Bilan fongémie	Changement des accès veineux prévu Absence de bilan d'extension car décision d'arrêt des thérapeutiques
Marqueurs fongiques	Non réalisés
Décès	Oui
Patient 4	
Sexe et âge	Femme de 67 ans
Service diagnostic	Réanimation
Espèce(s) et résistances	<i>C. tropicalis</i> multisensible
Facteurs de risque	Diabète de type 2, séjour prolongé en réanimation (15J avd), KT de dialyse, intubation/ventilation mécanique, hémodialysée, colonisation à <i>C. tropicalis</i> (ECBT et ECU + à 10 ⁶ UFC/mL), ATBthérapie à large spectre (Céfotaxime+Rovamycine puis Tazocilline+Amiklin puis Céfépime+Tibéral puis Imipénème puis Méropénème+Colimycine)
Clinique	Choc hémorragique sur hématome rétropéritonéale dans un contexte de pneumopathie à SARS-COV2
Traitements antifongique	Fluconazole instauré avant le diagnostic de fongémie aux vues de la colonisation à <i>C. tropicalis</i> et aux BDG+
Bilan fongémie	Absence de bilan d'extension car décision d'arrêt des thérapeutiques
Marqueurs fongiques	BDG sériques + : 253 pg/mL
Décès	Oui

Tableau 19 : Caractéristiques détaillées des patients 5 et 6

Patient 5	
Sexe et âge	Femme de 27 ans
Service diagnostic	Unité des maladies infectieuses et tropicales
Espèce(s) et résistances	<i>C. parapsilosis</i> intermédiaire à la caspofungine
Facteurs de risque	Chambre implantable jugulaire interne, nutrition parentérale sur PAC dans un contexte d'anorexie mentale (IMC de 10,2), ATBthérapie à large spectre (Ceftriaxone puis Amoxicilline+Gentamicine puis Tazocilline puis Imipénème)
Clinique	Bactériémie à <i>E. cloacae</i> BLSE et fongémie à <i>C. parapsilosis</i> . Le PAC est la porte d'entrée la plus probable mais absence de prélèvement sur le PAC car absence de retour sur ce dernier
Traitements antifongique	Caspofungine en probabiliste à 50 mg/j Relai par fluconazole à J3 du traitement initial 400 mg de dose de charge puis 200 mg/j en IV (en a reçu pendant 4 jours puis arrêt suite au décès)
Bilan fongémie	Ablation du PAC qui revient positif à <i>C. parapsilosis</i> , arrêt de la nutrition parentérale, ETT normal, scanner TAP : emboles septiques : suspicion d'EI, FO demandé
Marqueurs fongiques	Non réalisés
Décès	Oui
Patient 6	
Sexe et âge	Femme de 60 ans
Service diagnostic	Hématologie
Espèce(s) et résistances	<i>C. albicans</i> multisensible
Facteurs de risque	Leucémie aiguë myéloïde en aplasie sous chimiothérapie (Idarubicine+Cytarabine), KT tunnelisé, ATBthérapie à large spectre (Rocéphine+Tavanic puis Vancomycine+Tiénam)
Clinique	Choc septique compliquant une neutropénie fébrile iatrogène
Traitements antifongique	Amphotéricine B à 180 mg/j avant le diagnostic de fongémie devant une persistance du syndrome fébrile sous ATBthérapie à large spectre puis switch avec du fluconazole devant candidémie à <i>C. albicans</i> sensible au fluconazole Relai du fluconazole par de l'amphotéricine B devant un ictère franc, d'une cytolyse hépatique et d'une cholestase biologique qui sont en faveur d'une toxicité des azolés (bilirubine à 150 mg/L et cytolyse à 5 fois la normale) Absence de précision sur la durée de traitement par amphotéricine B dans le dossier clinique
Bilan fongémie	1 ^{ère} ETT, ETT de contrôle, ETO et FO normaux, IRM cérébrale : aspect d'épaississement pachyméningé diffus Ablation du KT tunnelisé qui revient stérile
Marqueurs fongiques	BDG + à 155 pg/mL dans le LCR BDG sérique à 4464 pg/mL
Décès	Non

Tableau 20 : Caractéristiques détaillées des patients 7 et 8

Patient 7	
Sexe et âge	Femme de 52 ans
Service diagnostic	Chirurgie viscérale et digestive
Espèce(s) et résistances	<i>C. krusei</i> résistant au fluconazole, intermédiaire au voriconazole
Facteurs de risque	Adénocarcinome duodéno-pancréatique, VVC jugulaire interne, ATBthérapie large spectre (Tazocilline+Ciprofloxacine)
Clinique	Adénocarcinome duodéno-pancréatique + sepsis
Traitements antifongique	Fluconazole (dose de charge 800 mg puis 400 mg/j) en probabiliste puis relai par caspofungine (dose de charge 70 mg puis 50mg/j) devant l'identification par <i>C. krusei</i> naturellement résistant au fluconazole poursuivi 15 jours après la 1 ^{ère} hémoculture négative
Bilan fongémie	ETT, IRM cérébrale et FO normaux VVC retirée le jour du diagnostic qui revient + à <i>C. krusei</i>
Marqueurs fongiques	Non réalisés
Décès	Non
Patient 8	
Sexe et âge	Homme de 76 ans
Service diagnostic	Unité des maladies infectieuses et tropicales
Espèce(s) et résistances	<i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> multisensibles et <i>C. parapsilosis</i> intermédiaire à la caspofungine
Facteurs de risque	Diabète non insulino-dépendant, suspicion de myélofibrose, picline, gastrostomie hospitalisation précédente, ATBthérapie large spectre (a reçu 4 semaines de Tazocilline)
Clinique	Ostéite base du crâne compliquant une otite maligne externe droite
Traitements antifongique	Caspofungine instauré en probabiliste puis relai transitoire à 48h par le fluconazole en raison d'une IR (MDRD à 28 mL/min) A 48h de fluconazole : cholestase et cytolysé hépatique importantes Devant la découverte de la chorioretinite et l'amélioration de la fonction rénale, relai à J5 du fluconazole par de l'amphotéricine B 400 mg/j pendant 71 jours.
Bilan fongémie	ETO, scanner TEP et IRM cérébrale normaux, ablation du Picline qui revient positif à <i>C. albicans</i> FO : chorioretinite droite confirmée par angiographie Contrôle du FO à J11 : diminution des foyers infectieux mais qui persistent néanmoins Contrôle du FO à 2 mois : disparition des lésions chorioretiniennes
Marqueurs fongiques	Non réalisés
Décès	Non

Tableau 21 : Caractéristiques détaillées des patients 9 et 10

Patient 9	
Sexe et âge	Homme de 81 ans
Service diagnostic	Gériatrie
Espèce(s) et résistances	<i>C. albicans</i> multisensible
Facteurs de risque	Diabète insulino-dépendant, sonde JJ, ATBthérapie à large spectre (Rocéphine puis Tazocilline)
Clinique	Pyélonéphrite aiguë à risque de complication, IRA sur IRC
Traitements antifongique	Caspofungine dose de charge 70 mg puis 50 mg/j puis modifiée à 70 mg/j au vue du poids de 125 kilos (>80 Kg) pendant 14 jours dès la 1 ^{ère} hémoculture négative
Bilan fongémie	ETO et IRM cérébrale normales, FO avec absence de chorioretinite et ablation de la sonde : urine pyélique positive à <i>C. albicans</i>
Marqueurs fongiques	Non réalisés
Décès	Non
Patient 10	
Sexe et âge	Homme de 47 ans
Service diagnostic	Médecine interne et néphrologie et unité des maladies infectieuses et tropicales
Espèce(s) et résistances	<i>C. lusitaniae</i> , <i>C. intermedia</i> et <i>C. tropicalis</i> multisensibles et <i>C. guilliermondii</i> résistant au fluconazole et à la caspofungine
Facteurs de risque	Toxicomanie : héroïne intraveineuse et cocaïne inhalée sevrée et substituée, présence de 13 aiguilles séquestrées en sous-cutanée sur ses 2 avant-bras (impossible à retirer car proches des accès vasculaires) : probable porte d'entrée infectieuse, ATBthérapie large spectre (Tazocilline)
Clinique	Maladie rénale chronique de grade IV compliquant une glomérulonéphrite membrano-proliférative (biopsie rénale) avec dépôt d'IgM, de C3 et C1q avec hypothèse d'étiologie infectieuse 1) Septicémie à <i>Burkholderia tropica</i> et fongémie à <i>C. lusitaniae</i> 2) Fongémie à <i>C. guilliermondii</i> 3) Fongémie concomitante à <i>C. tropicalis</i> et <i>C. intermedia</i> 4) Fongémie à <i>C. intermedia</i>
Traitements antifongique	1) Caspofungine puis relai à J4 par fluconazole en IV (DC 800 mg puis 200 mg/j) puis relai en per os à J8 (patient imperfusable). Traitement pendant 6 semaines car considéré comme EI (hémoculture +, ancien toxicomane, purpura, glomérulonéphrite) 2) Reprise du fluconazole en IV en probabiliste, puis switch avec du voriconazole en IV + dosage voriconazolémie devant la résistance au fluconazole puis relai en per os à la posologie de 200 mg 2/j devant le dosage dans les normes. Traitement pendant 6 semaines car considéré comme EI

	3) Amphotéricine B liposomale en IV 200 mg/j en probabiliste puis relai par fluconazole 4) Caspofungine IV puis relai par fluconazole pendant 14 j à partir de la dernière hémoculture positive 5) Fluconazole 200 mg/j en suppressif
Bilan fongémie	ETO : absence d'arguments pour une EI Scanner abdomino-pelvien : hépatosplénomégalie homogène TDM TAP : absence de foyer profond, d'anévrysme mycotique TEP : fixation diffuse au niveau hépatosplénique mais sans localisation focale : suspicion de candidose hépatosplénique FO : absence de chorioretinite ETO : insuffisance mitrale et aortique minimales Ponction biopsie hépatique : prélèvement exigü, peu contributif. Discussion en cours d'une nouvelle biopsie hépatique dans le cadre de l'exploration de l'hépatosplénomégalie Seconde FO : normal
Marqueurs fongiques	J1 : BDG 472 J4 : Ag mannane > 500 pg/mL et BDG 515 J16 : BDG 483 4 mois après : BDG 1186 (pas d'hémocultures prélevées à cette période)
Décès	Non

Liste des acronymes utilisés dans les tableaux de cas cliniques : ATBthérapie : antibiothérapie, Avd : avant le diagnostic, DC : dose de charge, ECBT : examen cytotbactériologique trachéale, ECBU : examen cytotbactériologique des urines, HAD : hospitalisation à domicile, IR : insuffisance rénale, IRA : insuffisance rénale aiguë, IRC : insuffisance rénale chronique, IV : intraveineux, KT : cathéter, PAC : port-à-cath, SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë, TAP : scanner thoraco-abdomino-pelvien, TDM : scanner tomодensitométrique

4. Discussion

L'incidence des candidémies est en augmentation et est associée à des taux de mortalités ainsi qu'à des coûts importants. Connaître l'épidémiologie locale semble indispensable afin de prendre en charge au mieux les patients. C'est pourquoi nous avons mené notre étude au CHV en recensant et en analysant les souches de *Candida* spp issues de flacons d'hémocultures qui ont circulé au cours des 5 dernières années.

4.1. Caractéristiques de la population

Dans notre cohorte de 135 patients, les candidémies touchaient plus fréquemment les hommes (sex ratio de 1,65) et les personnes âgées de plus de 65 ans (57%) avec un âge moyen de 65,5 ans. Ces observations sont comparables aux données rapportées dans la littérature avec des sex ratio compris entre 1,43 et 1,97, et, des âges moyens compris entre 61,5 et 67 ans (24,25,29,34,40).

A l'inverse, une donnée plus surprenante ressort de notre étude. En effet, une seule candidémie chez un prématuré de 29 semaines d'aménorrhées a été rencontrée, à 8 jours de naissance. Ce pourcentage de 0,74% reste très faible pour une tranche d'âge, sachant que les âges extrêmes de la vie font partie des patients à risque. Ce taux est proche du taux de 1,4% obtenu lors d'une étude danoise nationale publiée en 2013 (25). Cette étude a été menée sur une période d'un an, et portait sur 1 047 candidémies dont 15 cas d'enfants âgés de moins de 1 an.

La même année en Espagne, en 2013, 752 candidémies ont été recensées en 1 an sur 5 établissements (24). 12,2% des candidémies étaient diagnostiquées chez des enfants de moins d'1 an, soit un taux d'incidence de 96,4/100 000 habitants/an (24). Ce taux est le plus élevé tiré de la bibliographie. Les auteurs discutent les 2 biais possibles que sont le recrutement et la notion d'infections nosocomiales sous-estimées (24). Or, il a été clairement démontré que l'incidence des candidémies est la plus élevée au sein des hôpitaux universitaires (28). Dans notre étude, l'identification d'une seule candidémie chez un enfant de moins d'1 an, entre 2016 et 2020, pourrait donc être dû à un recrutement dans un seul établissement non

universitaire, associé à l'absence d'infections nosocomiales fongiques dans le service de néonatalogie du CHV.

4.2. Répartition par services

Au CHV, 26% des patients soit environ $\frac{1}{4}$ de l'ensemble, étaient hospitalisés en USI. Ce taux est proche du taux de 24,9% inscrit dans une étude australienne (117). Néanmoins, la majorité des publications rapportent des taux sensiblement supérieurs oscillant entre 30 et 51% (14,24,27,30,34,49,118). Les USI du CHV sont composées d'un service de réanimation polyvalente d'une capacité d'accueil d'une vingtaine de lits, dont 7 sont dédiés à la réanimation neurochirurgicale, le reste étant plutôt réservé à la réanimation médicale. C'est la réanimation relevant de la chirurgie viscérale qui héberge les patients les plus à risque de CI (1,2,21). Ainsi, un biais de recrutement dans notre étude est l'explication la plus judicieuse de cette faible proportion de patients hospitalisés en USI. Le pourcentage de 26% pourrait aussi être associé à l'utilisation plus fréquente au CHV d'un traitement empirique chez des patients sévères placés en réanimation. Ce traitement précoce décapiterait la candidémie. Dans le même sens, ce type de résultat pourrait être dû à la prescription ciblée des biomarqueurs fongiques, qui sont positionnés pour anticiper le diagnostic de CI. Ces deux raisonnements ne constituent que des postulats non démontrables à l'éclairage des données disponibles dans cette étude rétrospective.

En observant par la suite les candidémies hors USI, deux études permettent une analyse comparative (34,40). En 2004, une étude observationnelle prospective menée sur une période d'un an, dans l'Ouest de la France mentionne que 186 patients candidémiques se répartissaient ainsi : 30% en médecine, 13% en chirurgie, 13% en hémato-oncologie, et 4% en pédiatrie (comprenant l'onco-pédiatrie et la chirurgie pédiatrique) (34). En Belgique, entre 2013 et 2014, 338 patients atteints de candidémies se répartissaient majoritairement en médecine interne (30,2%), puis en chirurgie (16,9%), en hémato-oncologie (10,4%) et en pédiatrie (5,3%) (40). Au CHV, des proportions similaires sont retrouvées dans les services de chirurgie (15%) et d'hémato-oncologie (13%). Comme les USI sont faiblement représentées dans notre étude, il en découle logiquement une proportion majorée (46%) des services de médecine.

4.3. Facteurs de risque

Au sein de notre étude, les facteurs de risque les plus souvent mis en évidence étaient, par ordre décroissant, l'antibiothérapie à large spectre, la présence de CVC, une chirurgie récente, la présence d'un cancer ou d'un diabète (tableau 11). Ceux-ci font partie des nombreux facteurs de risque de CI identifiés dans la littérature.

L'exposition à une antibiothérapie à large spectre (93,3%) était de loin le facteur de risque majoritaire au CHV. Ce constat est bien décrit dans la littérature scientifique. Néanmoins, peu d'auteurs définissent ce qu'est une antibiothérapie à large spectre. Poissy et al, dans une étude récente, ont affiné les traitements antibiotiques à risque (5). Ils ont établi que l'exposition aux aminoglycosides était un facteur de risque indépendant du fait de développer une candidémie au sein des USI. Dans les services hors USI, l'exposition aux glycopeptides conjointement aux nitroimidazolés s'est révélée à risque de candidémie, (5).

Parallèlement, dans cette même étude, la présence de CVC apparaissait comme un facteur de risque indépendant de candidémie uniquement dans les services hors USI. Les auteurs soulignent qu'au vue de sa large utilisation en USI, le CVC n'est pas discriminant pour détecter un risque de CI dans cette population (5). Nos données confortent cette publication en établissant que 80% (28) des patients hospitalisés sont porteurs de CVC en USI et que 55% (55) en sont porteurs hors USI.

La chirurgie et notamment la chirurgie abdominale sont reconnues comme facteurs de risque de candidémie. Au CHV, 20% et 18,5% des patients avaient respectivement subi une chirurgie non abdominale et abdominale avant le diagnostic de CI. Ces valeurs se révèlent être proches de celles d'une étude américaine reportant des taux respectifs de 19% et 22% (27).

Dans notre étude, les pathologies sous-jacentes se manifestent comme étant les 4^{èmes} et 5^{èmes} facteurs de risque de candidémie. Ainsi, 28,2% et 29,6% de notre population étaient atteintes respectivement de diabète et de cancers. Le diabète apparaît dans les études de candidémies française et suisse (5) et américaine (27) touchant respectivement 26% et 34% de leur population. Ces 2 études précitées

rapportent une même proportion (21%) de patients atteints de cancers ; une proportion qui est plus faible que la nôtre.

La nutrition parentérale est souvent rapportée comme facteur de risque indépendant de candidémie (5,47). Ainsi les taux de nutrition parentérale décrits sont de 40% pour l'ensemble des patients de l'échantillon (5), sont de 36% pour les patients hors USI (5), et, varient de 46% (5) à 79,3% (119) au sein des patients des USI. Dans notre étude, seuls 15,6% des patients avaient reçu une nutrition parentérale, 5,7% en USI et 19% hors USI. Il semblerait donc que les pratiques concernant la nutrition des patients en USI au CHV suivent les recommandations les plus récentes, émises en 2017 (120). Ces guidelines préfèrent l'utilisation d'une nutrition entérale à la parentérale pour des patients de soins critiques. Cette dernière est jugée plus à risque de complications infectieuses. Il est notable que la bibliographie la plus récente dans ce domaine (5) est une étude gérée entre 2013 et 2017, avant l'émission de nouvelles références (120).

4.4. Traitements antifongiques

Au CHV, un traitement antifongique préalable au diagnostic de candidémie était initié chez 17,3% des patients. Il ressort de la littérature scientifique que ce dernier était prescrit avec des taux variant de 8,4% à 18,3% (14,24,27,29,49). Cependant, dans le cadre d'une étude américaine, un taux plus important de 43% était inscrit (121). Dans une étude similaire, cette proportion variait de 10% (à Baltimore) à 18% (à Atlanta), ce qui est comparable à la nôtre, corroborant ainsi les données dans la prescription empirique, prophylactique ou préemptive d'antifongiques (27).

Dans ces études, la proportion de patients admis en USI était plus importante variant de 30% à 69,2% par rapport à la nôtre (26%) (14,24,27,29,49).

Au CHV, 25% des patients en USI avaient reçu un antifongique avant le diagnostic, et 10% l'avaient reçu hors USI. Parmi ces 10%, 4 patients étaient en hématologie et 2 en oncologie (services à risque), réduisant le taux à 4% en les excluant. En comparaison, Lortholary et al, rapportaient des taux plus faibles, soit 10,6% en USI et 8,4% hors USI (14). Ainsi, nous pouvons constater qu'au CHV, les patients en USI étaient traités plus rapidement, ce qui générerait une proportion plus faible de candidémies au sein de ces services.

Dans la grande majorité des cas, ce traitement était débuté une fois le diagnostic de candidémie établi, à 82,7% dans notre étude et de 83 à 90% pour des études américaine et danoise (27,49).

Au CHV, entre 2016 et 2020, la caspofungine était le traitement le plus administré en première intention (58,2%) suivi par le fluconazole (29,1%) et l'amphotéricine B liposomale (12,7%). Ainsi, nos données étaient en accord avec les recommandations actuelles de l'IDSA et de l'ESCMID (62,69). Des études rapportent le fluconazole comme étant l'antifongique le plus souvent administré (52 à 67,5%) en première ligne (14,27,34,49). Elles ont été réalisées avant 2012, année à laquelle l'ESCMID recommandait l'utilisation d'une échinocandine en première intention (62). En Corée du sud, entre 2012 et 2015, le fluconazole à 60,6% demeurait en première ligne dans le traitement de candidémie (118). Les échinocandines ne représentaient que 10,14% des prescriptions (118). Le frein à l'utilisation de ces molécules était le coût. A l'inverse, au Brésil entre 2012 et 2016, chez des adultes ayant eu un épisode de candidémie, les échinocandines étaient la classe d'antifongique la plus utilisée à hauteur de 62,6% (122). De même, en Allemagne, entre 2016 et 2018, les échinocandines représentaient 74,3% (n=110) des traitements de première ligne contre 23% (n=34) pour le fluconazole (29). Plusieurs formes de caspofungine génériques ont été mises sur le marché ces dernières années. L'accès de cette candine à un coût moins élevé a permis une plus grande utilisation de la caspofungine.

4.5. Mortalité

Multiples définitions existent dans la littérature pour aborder la mortalité causée par les candidémies. Parmi celles-ci, on distingue la mortalité brute, la mortalité à 30 jours (J30), la mortalité précoce dans les 8 jours (J8) et enfin la mortalité attribuable aux candidémies. La majorité des études utilisent le taux à J30 pour aborder l'évaluation de la mortalité.

Une méta-analyse européenne menée par Koehler et al a montré que la mortalité augmentait significativement avec le temps, qu'elle était plus élevée au sein des hôpitaux universitaires et qu'il existait des disparités géographiques significatives (tableau 6) (28). Des taux élevés respectifs de 0,46 et de 0,37 pour les mortalités

brutes et à J30 poolées étaient décrits, avec des amplitudes variant respectivement de 0,24 à 0,83, et, de 0,25 à 0,51 (28). Des taux de mortalité de CI à J30 tous services confondus, comparables, variant de 30,4 à 48,9%, étaient publiés dans d'autres études (23,24,33,34). Ces données sont proches de celles que nous avons pu observer : 38,1% de mortalité brute et 35,8% à J30 (tableau 12).

Par ailleurs, en distinguant USI et hors USI, les taux de mortalité à J30 et à J8 dans notre étude sont sensiblement majorés en USI (tableau 12), pour rappel : 54,3 % (n=19) et 48,6% (n=17) en USI versus 19,2% (n=19) et 16% (n=16) hors USI. A ce jour, peu d'études ont comparé les taux de mortalité de candidémie de patients en USI versus hors USI (14,23,28). Il apparaît que les taux publiés de mortalité en USI, sont inférieurs à ceux retrouvés au CHV, autant pour les taux de mortalité à 30 jours variant de 46 à 51% (n=591) (14,23,28), que pour le taux décrit à J8 avec 31,9% (n=367) (14). A l'inverse, deux de ces mêmes études révèlent des taux de mortalité à J30 plus importants hors USI avec 29 à 30,7% (14,23). Enfin, le taux de mortalité est équivalent à J8 hors USI avec 15,1% (14).

Plusieurs hypothèses peuvent être émises sur ce différentiel des taux de mortalité, notamment en USI. En première hypothèse, au sein de notre cohorte, l'état des patients développant une candidémie en USI était plus sévère que celui observé dans les publications. Cette hypothèse ne peut pas être démontrée en l'absence de données de gravité (type scores APACHE, IGS II, SAPS III, ...) de part et d'autre.

La deuxième hypothèse attrait au délai de mise en place du traitement antifongique. En effet, le décès précoce est associé à un retard dans la mise en route d'un traitement antifongique (24). Dans notre étude, un pourcentage important 22,9%, soit 8 patients, en USI n'ont pas reçu de traitement antifongique. Ces 8 patients sont tous décédés précocement en moins de 3 jours. Leur décès est probablement plus à relier à leur sévérité.

Enfin la dernière hypothèse émise probablement la plus robuste porte sur les dates des publications. L'étude écrite par Lortholary et al (14) se déroule entre 2002 et 2010, celle de Wisplinghoff et al (23) entre 1995 et 2002. Or la mortalité augmente avec le temps comme énoncé précédemment (28).

Par ailleurs, parmi les patients décédés en moins de 30 jours, la moyenne d'âge était de 69,2 ans et la médiane de 73 ans. Ce constat de décès augmentant avec l'âge a été décrit dans de nombreuses études (14,24,35).

4.6. Répartition des espèces

Au CHV, entre 2016 et 2020, *C. albicans* était l'espèce la plus fréquemment isolée des hémocultures comptant pour environ la moitié de ces dernières (49%) suivies par *C. glabrata* (20%), *C. tropicalis* (10%) et *C. parapsilosis* (9%). 89% des candidémies étaient représentées par 5 espèces : *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. krusei*. Ce pourcentage est proche des 92% rapporté par l'étude d'ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance (7).

Par ailleurs, les espèces non-*albicans* représentaient un peu plus de la moitié des espèces isolées (51%). Une répartition comparable a été décrite dans de nombreuses études avec des pourcentages répartis entre 44 et 54,6% (figure 6). Le caractère émergent des espèces non-*albicans* au sein des candidémies est très souvent souligné (24,29,37,39,40,49), depuis plusieurs années et au niveau international.

En 2019, lors d'une méta-analyse, des disparités dans la répartition des espèces de *Candida* spp au sein même de l'Europe et au fil du temps sont discutées à partir de 24 études (figure 7) (28). Ainsi pour affiner la comparaison épidémiologique de nos données, il semble approprié de se concentrer sur les candidémies françaises.

La répartition des espèces de *Candida* spp de notre étude est comparable à d'autres études françaises (figure 8). *C. albicans* a varié de 49,5 à 56%, *C. glabrata* de 9,8 à 28,3%, *C. parapsilosis* de 6,5 à 14,5%, *C. tropicalis* de 4,7 à 10,9% et *C. krusei* de 2,2 à 10,6%.

La proportion de 1% de *C. krusei* isolée dans notre étude est plutôt faible, au regard de celles de 2 à 4% décrits dans la littérature (7,16,24–26,30,31,34).

Au CHV, *C. glabrata* était fréquemment isolé parmi les personnes âgées. Au total 22% des patients d'un âge supérieur ou égal à 65 ans avait contracté une fongémie à *C. glabrata*. Des pourcentages compris entre 13 et 29% par tranches d'âge au-delà

de 60 ans. Ces constats sont identiques à ceux présents dans la bibliographie avec d'une part 23% de candidémies chez les personnes âgées (123), et avec d'autre part, une candidémie à *C. glabrata* atteignant 25% des patients appartenant à la tranche d'âge 60-69 ans, et 30% de ceux appartenant aux tranches d'âge 70-79 ans et 80-89 ans (17).

Dans notre étude, 71% des candidémies en USI étaient dues à *C. albicans*. Ce qui représente 25 patients sur 5 ans. Les proportions relevées de *C. albicans* dans les USI sont moins importantes, variant de 57,1 à 64,2% (5,14,40,49,117). Ces études se réfèrent à un nombre conséquent de patients : 1206, 109, 161, 83, 273 (5,14,40,49,117). Sans être affirmatif, on peut supposer que le faible nombre de cas en USI représente une limite à notre étude pour être comparée à la bibliographie.

4.7. Résistances

De façon générale au CHV, de 2016 à 2020, les espèces de *Candida* spp responsables de fongémies présentent une bonne sensibilité aux antifongiques. Ainsi, 99,3% des souches ont été détectées sensibles à l'Amphotéricine B. Une seule souche de *C. glabrata* était résistante. Ces données sans surprise recoupent celles de la bibliographie (tableau 10) (24–26,29,31,34,40).

Les espèces généralement réputées sensibles aux azolés (*C. albicans*, *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*) présentaient de bonnes sensibilités avec un minimum de 93,3% pour *C. tropicalis* vis-à-vis du fluconazole (tableaux 13 et 14). Ces observations sont corrélées à la majorité des publications européennes et américaines (tableau 10) (24–26,29,31,34,40). Seules, une étude espagnole et une étude belge, reportent respectivement un niveau assez élevé de résistance au fluconazole pour *C. tropicalis* de 22% et 20% (24,40).

Au CHV, aucune souche de *C. glabrata*, n'était détectée comme étant sensible au fluconazole. Environ la moitié était SDD et l'autre moitié résistante (tableau 13). Les seuils d'interprétation suivaient les versions 7 à 9 de l'EUCAST, avec une valeur très basse de 0,002 mg/l pour rendre *C. glabrata* sensible au fluconazole et avec une valeur > 32 mg/L pour le rendre résistant. Ces seuils sont très différents de celui défini par le CLSI, de ≤ 32 mg/L. L'existence de 2 référentiels (EUCAST et CLSI)

avec des évolutions dans le temps (tableau 9) rend difficile la comparaison de nos données à la bibliographie. Néanmoins, nous allons en tenter quelques-unes. Une étude danoise, nationale, réalisée entre 2010 et 2011, rapporte que sur les 298 souches de *C. glabrata*, 11,4%, 37,9% et 50,7% étaient respectivement des souches S, SDD et R au fluconazole (25). Les auteurs précisent qu'en l'absence de breakpoints pour *C. glabrata* au fluconazole, ils utilisent les seuils d'interprétation pour les autres espèces ($S \leq 2$; $R > 4$) permettant une approximation des sensibilités (25). Dans l'optique d'une comparaison, si nous appliquons ces seuils d'interprétation sur nos 29 souches de *C. glabrata*, 13,8%, 10,3% et 75,9% se classent alors respectivement en S, SDD et R au fluconazole. Ce qui représente un pourcentage en terme de susceptibilité diminuée de 86,2%, pourcentage somme toute assez proche de celui obtenu de 88,6% (25).

Considérons maintenant une étude française menée en octobre 2004 sur 193 hôpitaux généraux (31). 69% des 13 souches de *C. glabrata* sont rapportées sensibles avec des seuils d'interprétation ≤ 8 et ≥ 64 mg/L (31).

Enfin, selon une étude belge réalisée sur 1 an, entre 2013 et 2014 (40), les seuils considérés pour *C. glabrata* vis-à-vis du fluconazole étaient ceux définis par l'EUCAST version 7, qui ont également été appliqués au CHV.

11,3% des 97 souches de *C. glabrata* étaient résistantes au fluconazole (40). Ces quelques lignes ci-dessus illustrent clairement la difficulté à comparer finement notre étude à la bibliographie. Cependant, il semble que notre étude révèle un pourcentage sensiblement plus élevé de souches de *C. glabrata* résistantes au fluconazole. Une notion claire pour finir sur *C. glabrata*, les CMI au fluconazole sont plus élevées pour cette espèce en comparaison notamment à *C. albicans* (17,25,31).

Pour rappel, dans notre étude, la résistance croisée aux azolés était importante pour les souches de *C. glabrata* avec 85,7%, soit 12 souches résistantes au fluconazole et au voriconazole. Cette résistance croisée observée à plusieurs reprises dans la bibliographie (34,40,124,125) et met en garde sur l'utilisation du voriconazole pour des souches réputées de sensibilité diminuée au fluconazole (34).

Notre étude a par ailleurs permis de détecter 11 souches de *C. parapsilosis* et une souche de *C. guilliermondii* comme étant sensible-dose dépendantes (10) ou résistantes (2) à l'anidulafungine (Tableau 15). La susceptibilité moindre aux

échinocandines pour ces 2 espèces est fréquemment rapportée (17,24,25,40,108,109). Toutes les autres souches de *Candida* spp en provenance du CHV étaient sensibles à l'anidulafungine. Contrairement aux États-Unis, nous n'observons pas d'émergence de souches de *C. glabrata* résistantes aux échinocandines (102,103).

4.8. Évolution au CHV

En sus de cette étude au CHV menée de 2016 à 2020, il apparaît qu'entre janvier 2003 et décembre 2008, une étude épidémiologique préalable avait aussi été réalisée au CHV, sur cette période de 6 ans. En comparant ces 2 études menées à des périodes différentes, nous pouvons constater que le nombre de candidémies a augmenté respectivement de 135 sur 5 ans et 117 sur 6 ans. Le nombre de patients admis en USI était proche, légèrement supérieur pendant la première période (29%). La proportion de *C. albicans* (57,3 à 49%) a diminué en faveur d'espèces non-*albicans* et plus précisément *C. glabrata* (15,8 à 20%). Cependant, la proportion de *C. krusei* a diminué (4 à 1%). *C. albicans* était le plus souvent responsable de candidémies en USI durant la seconde période (de 67,6 à 71%). Les taux de sensibilités aux antifongiques entre les 2 périodes sont sensiblement similaires, à l'exception d'une diminution de la sensibilité au voriconazole (94 à 82,6%). Le taux de souches rendues R ou SDD au fluconazole est quasiment le même (23 à 24%). Néanmoins, la comparaison reste difficile puisque les sensibilités étaient déterminées en fonction des valeurs du CLSI.

4.9. Cas cliniques

Les 10 cas cliniques sélectionnés ont permis l'exploration des dossiers de patients contenant une atteinte éventuelle de foyers profonds, des prises en charge globales de patients et enfin l'utilité des marqueurs fongiques.

Prise en charge thérapeutique :

Une fois le diagnostic établi de candidémie, pour la majorité des cas, soit 8 patients, un traitement par caspofungine était instauré, suivant les recommandations en vigueur (62,69). Pour les 2 autres patients, l'un d'eux hospitalisé en Hématologie a reçu de l'Amphotéricine B liposomale et le second a reçu du fluconazole, rapidement remplacé par de la caspofungine au rendu de l'espèce *C. krusei*.

En hématologie, l'antifongique a été instauré avant le diagnostic dû à la persistance de l'hyperthermie sous antibiothérapie à large spectre. Le choix de ce traitement peut être expliqué par la proportion importante de patients atteints d'hémopathies souffrant d'aspergillose invasive. L'amphotéricine B liposomale étant plus efficace sur cette pathologie que la caspofungine. Une fois le diagnostic posé de candidémie à *C. albicans* sensible, le traitement a été remplacé par du fluconazole.

Posologie :

Les posologies des antifongiques ont varié en fonction du poids et/ou de la présentation clinique. Les patients 2 (110kg) et 9 (125 kg) ont reçu un traitement de caspofungine à l'unique dose de 70 mg/j. Cette pratique suit l'avis de la commission de la Haute Autorité de Santé de 2005 de rester à la dose de charge pour un patient d'un poids supérieur à 80 kg. La patiente 5 était anorexique et pesait 26 kg. Son traitement consistait à 3 jours de caspofungine à la posologie de 50 mg/j. Ce traitement a été ensuite remplacé par du fluconazole à 400 mg le premier jour, puis à 200mg/j, selon les doses recommandées de 12 et 6 mg/kg/j. L'absence de dose de charge de caspofungine peut potentiellement être expliquée par une diminution de la surface corporelle retrouvée chez les sujets souffrants d'anorexie.

Une révision du traitement antifongique du patient 2 a été nécessaire lors du diagnostic d'EI. En effet, la posologie initiale de caspofungine a été doublée, et portée à une dose de 140 mg/j. Cette adaptation est justifiée au regard des

guidelines qui préconisent une posologie de 150 mg pour une endocardite candidosique traitée par caspofungine (69).

Une EI était suspectée chez le patient 10 présentant une toxicomanie comme facteur de risque. Lors de sa seconde fongémie, la posologie du voriconazole était monitorée par un dosage, suivant en cela les recommandations de l'IDSA. En effet, il est décrit des variabilités inter et intra-patient pour les concentrations sériques de cet antifongique. Ces dernières sont liées à une pharmacocinétique non linéaire et/ou à un polymorphisme génétique. Or, le surdosage de voriconazole a pour conséquence une toxicité et le sous-dosage entraîne une inefficacité thérapeutique (69). Ce même patient a finalement bénéficié d'un traitement de fluconazole en suppressif administré selon une posologie de 200 mg/j. Un traitement au long cours est conseillé pour des patients souffrants d'EI sur valve prothétique afin de prévenir les récurrences (69). Cependant, les recommandations préconisent un traitement à la posologie de 400 à 800 mg/j. Le choix d'un traitement suppressif semble judicieux chez ce patient dont les avant-bras présentaient des aiguilles, et courait ainsi un risque potentiel de formation de biofilm. Il est connu que les biofilms sont à risque de fongémies récidivantes.

Le patient 8 atteint de chorioretinite candidosique a reçu 400 mg/j d'amphotéricine B liposomale soit l'équivalent d'environ 5 mg/kg/j. Les recommandations stipulent l'utilisation de cet antifongique en cas de chorioretinite avec des souches résistantes au fluconazole et/ou au voriconazole (69). Notons que ce patient avait été détecté avec 3 espèces de *Candida* dans ses hémocultures. Les cliniciens ont considéré à juste titre cette poly-infection comme un risque de résistance.

Durée de traitement :

Ces 10 candidémies ont présenté des situations différentes impliquant des durées de traitements variables. Pour les 3 patients atteints de candidémie, non décédés sans atteinte de foyers profonds, le traitement, dont les prescriptions sont alignées sur les recommandations, a été instauré pour une durée de 14 jours à partir de la dernière hémoculture positive. Les patients 2 et 10, pris en charge pour une endocardite, ont bénéficié d'un traitement d'une durée de 6 semaines comme les experts le recommandent. L'intérêt d'une intervention chirurgicale a été évoqué pour le patient 2 mais après avis chirurgical, cette option a été abandonnée. L'ESCMID souligne le

gain pronostic d'une chirurgie dans la semaine en cas d'endocardite sur valve native (62). Le patient 8, atteint de chorioretinite a subi un traitement d'environ 10 semaines, sachant que cette affection exige généralement un traitement d'une durée d'au moins 4 à 6 semaines. Cependant, la durée de traitement dépend de la résolution des lésions recherchées par des examens ophtalmologiques répétés (69).

Bilan de fongémie :

Les bilans d'extension de fongémie suivaient généralement les recommandations avec des prescriptions d'ETT ou d'ETO, de scanner TDM-TAP et avec la réalisation de FO. Les patients 3 et 4 n'ont pas eu accès à ce bilan en raison de la décision de limitation thérapeutique.

Utilisation de marqueurs biologiques :

Parmi les 10 patients sélectionnés, 4 étaient en USI, seuls 3 (1 en USI, 1 en hématologie et 1 au SINEM puis à l'UMI) ont bénéficié d'une recherche de biomarqueurs fongiques. Cela a permis la mise en œuvre d'un traitement antifongique préalable au diagnostic de certitude pour 2 d'entre eux. Cette recherche consistait en la détection de BDG dans le sang. Pour le 3^{ème} patient, les biomarqueurs étaient toujours positifs. Deux raisons pourraient expliquer cette positivité persistante : la porte d'entrée constante (aiguilles séquellaires en sous-cutanée d'une ancienne toxicomanie) et la probable présence d'un foyer profond (suspicion de candidose hépatosplénique).

L'utilisation très modérée des biomarqueurs fongiques illustrerait encore une fois l'un des raisonnements déployés pour expliquer le faible pourcentage de candidémies en USI. A savoir que la prescription des biomarqueurs est ciblée chez les populations à risque, en l'espèce USI ou onco-hématologie, pour anticiper le diagnostic de CI, empêchant la détection d'une candidémie. A contrario, pour une population considérée comme peu à risque de CI, les biomarqueurs ne sont pas ou sont moins prescrits par les cliniciens.

Impact de la pandémie COVID-19 sur les candidémies :

La patiente 4 a déclaré un épisode de candidémie pendant son infection au SARS-COV-2. La pandémie de la Covid-19 a été l'objet de nombreuses publications rapportant une augmentation des candidémies. Macauley et Epelbaum ont analysé 12 études (126). Ils constatent une recrudescence des candidémies d'un facteur compris entre 3 et 8 (126).

CI et toxicomanie :

Le patient 10, âgé de 47 ans est un ancien toxicomane qui s'injectait de l'héroïne en intraveineux et a toujours 13 aiguilles plantées en sous-cutané sur ses 2 avant-bras. Durant la période de l'étude, il a présenté 4 épisodes rapprochés de fongémies à des espèces différentes de *Candida* spp : *C. intermedia*, *C. guilliermondii*, *C. lusitaniae* et *C. tropicalis*. Les diagnostics d'EI et de candidose hépato-splénique ont été suspectées.

Une étude de Rossow et al menée entre 2014 et 2018 a évalué l'épidémiologie des candidémies chez des personnes s'injectant des drogues en intraveineux à l'Est du Tennessee, état des États-Unis fortement impacté par ces pratiques (127). L'incidence des candidémies chez cette population toxicomane était 30 à 140 fois supérieure à celle des autres patients. Ces candidémies étaient statistiquement associées à un jeune âge (médiane de 34,5 ans), à une endocardite et à des embolies septiques. Sans déceler de différence significative, il ressort une variété d'espèces de *Candida* spp (127). Pour le moins, le patient 10 présente des caractéristiques cliniques et microbiologiques comparables à ces données américaines.

5. Conclusion

Les CI, infections fongiques émergentes, sont reconnues comme des pathologies à forte mortalité, et associées à un lourd tribut économique. Leur incidence est en inflation avec l'émergence d'espèces non-*albicans*, réputées moins sensibles aux antifongiques. Connaître et analyser l'épidémiologie locale constitue un outil essentiel dans la prise en charge thérapeutique du patient. Notre travail s'est inscrit dans cette démarche.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une revue de la bibliographie des CI en nous focalisant sur les candidémies. Cela nous a permis d'aborder les caractéristiques des patients, leur répartition au sein des services, les facteurs de risque, les taux de mortalité, les distributions des espèces et leurs taux de sensibilités aux antifongiques. Nous avons confronté notre étude à ces données bibliographiques. 10 dossiers cliniques originaux ont été compulsés. Par leur biais, la prise en charge globale du patient au cours d'une candidémie et la présence éventuelle de foyers profonds ont été discutées au regard des recommandations actuelles.

La situation des 135 candidémies au CHV est comparable aux données de la bibliographie européenne à l'exception de la proportion de patients qui étaient hospitalisés en USI et en néonatalogie, dus probablement à un biais de recrutement. L'étude de 10 cas cliniques a montré que les prises en charge suivent les recommandations.

On peut signaler deux délimitations à cette étude. Il existe un biais de recrutement local, dans la population pédiatrique et réanimatoire, qui a fait l'objet d'une discussion. Le caractère rétrospectif rend l'étude moins robuste qu'une étude prospective. Plusieurs perspectives s'offrent à nous. Réaliser une étude prospective permettrait une analyse statistiquement plus puissante. Il serait tentant d'aborder les candidoses invasives, domaine plus vaste mais aussi plus incertain. La connaissance de l'épidémiologie locale est importante dans la prise en charge du patient. Aborder une étude multicentrique afin de collecter plus de données pourrait constituer un projet ambitieux.

Bibliographie

1. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. *N Engl J Med*. 8 oct 2015;373(15):1445-56.
2. Gonzalez-Lara MF, Ostrosky-Zeichner L. Invasive Candidiasis. *Semin Respir Crit Care Med*. févr 2020;41(1):3-12.
3. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juin 2008;46(12):1813-21.
4. 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 Off Publ Infect Dis Soc Am*. 12 sept 2020;71(6):1367-76.
5. 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 Lond Engl*. 18 mars 2020;24(1):109.
6. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primer*. 11 mai 2018;4:18026.
7. Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi MG, Barnes R, Hu B, Veselov AV, et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol*. déc 2005;43(12):5848-59.
8. McManus BA, Coleman DC. Molecular epidemiology, phylogeny and evolution of *Candida albicans*. *Infect Genet Evol J Mol Epidemiol Evol Genet Infect Dis*. janv 2014;21:166-78.
9. Bennett RJ, Turgeon BG. Fungal Sex: The Ascomycota. *Microbiol Spectr*. oct 2016;4(5).
10. Thompson DS, Carlisle PL, Kadosh D. Coevolution of Morphology and Virulence in *Candida* Species. *Eukaryot Cell*. 1 sept 2011;10(9):1173-82.
11. Garnaud C, Comet M. Membrane et paroi fongiques : des rôles clés dans la résistance aux antifongiques. *Rev Francoph Lab*. 1 févr 2020;2020(519):50-8.
12. Les levures et levuroses. Paris: Bioforma; 2010.
13. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis*. nov 2003;3(11):685-702.

14. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, et al. Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med.* sept 2014;40(9):1303-12.
15. Krcmery V, Barnes AJ. Non-albicans *Candida* spp. causing fungaemia: pathogenicity and antifungal resistance. *J Hosp Infect.* avr 2002;50(4):243-60.
16. Guinea J. Global trends in the distribution of *Candida* species causing candidemia. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2014;20 Suppl 6:5-10.
17. Arendrup MC. *Candida* and candidaemia. Susceptibility and epidemiology. *Dan Med J.* nov 2013;60(11):B4698.
18. Mayer FL, Wilson D, Hube B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. Virulence. 15 févr 2013;4(2):119-28.
19. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care.* oct 2010;16(5):445-52.
20. Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiol Rev.* mars 2012;36(2):288-305.
21. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag.* 2014;10:95-105.
22. Shin SU, Yu YH, Kim SS, Oh TH, Kim SE, Kim UJ, et al. Clinical characteristics and risk factors for complications of candidaemia in adults: Focus on endophthalmitis, endocarditis, and osteoarticular infections. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis.* avr 2020;93:126-32.
23. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 août 2004;39(3):309-17.
24. Puig-Asensio M, Padilla B, Garnacho-Montero J, Zaragoza O, Aguado JM, Zaragoza R, et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* avr 2014;20(4):O245-254.
25. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, Johansen HK, Kjaeldgaard P, Knudsen JD, et al. Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungaemia: data from a nationwide fungaemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* août 2013;19(8):E343-353.
26. Pfaller MA, Diekema DJ, International Fungal Surveillance Participant Group. Twelve years of fluconazole in clinical practice: global trends in species distribution and fluconazole susceptibility of bloodstream isolates of *Candida*. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* mars 2004;10 Suppl 1:11-23.

27. Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, et al. Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 nov 2012;55(10):1352-61.
28. Koehler P, Stecher M, Cornely OA, Koehler D, Vehreschild MJGT, Bohlius J, et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. oct 2019;25(10):1200-12.
29. Mohr A, Simon M, Joha T, Hanses F, Salzberger B, Hitzenbichler F. Epidemiology of candidemia and impact of infectious disease consultation on survival and care. *Infection*. avr 2020;48(2):275-84.
30. Marchetti O, Bille J, Fluckiger U, Eggimann P, Ruet C, Garbino J, et al. Epidemiology of candidemia in Swiss tertiary care hospitals: secular trends, 1991-2000. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 févr 2004;38(3):311-20.
31. Eloy O, Blanc V, Pina P, Gaudart A, Bressolle M-L, Plainvert C, et al. [Epidemiology of candidemia: results of a one month French hospitals-based surveillance study in 2004]. *Pathol Biol (Paris)*. nov 2006;54(8-9):523-30.
32. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattévin P, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis*. juill 2014;20(7):1149-55.
33. Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 19 déc 2002;347(25):2020-9.
34. Talarmin J-P, Boutoille D, Tattévin P, Dargère S, Weinbreck P, Ansart S, et al. Épidémiologie des candidémies : étude observationnelle prospective d'un an dans l'Ouest de la France. *Médecine Mal Infect*. déc 2009;39(12):877-85.
35. Pappas PG, Rex JH, Lee J, Hamill RJ, Larsen RA, Powderly W, et al. A prospective observational study of candidemia: epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 sept 2003;37(5):634-43.
36. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 nov 2003;37(9):1172-7.
37. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. juill 2006;25(7):419-25.
38. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. sept 2005;49(9):3640-5.

39. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juill 2006;43(1):25-31.
40. Trouvé C, Blot S, Hayette M-P, Jonckheere S, Patteet S, Rodriguez-Villalobos H, et al. Epidemiology and reporting of candidaemia in Belgium: a multi-centre study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* avr 2017;36(4):649-55.
41. Tsay SV, Mu Y, Williams S, Epton E, Nadle J, Bamberg WM, et al. Burden of Candidemia in the United States, 2017. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 3 déc 2020;71(9):e449-53.
42. Kakeya H, Yamada K, Kaneko Y, Yanagihara K, Tateda K, Maesaki S, et al. [National Trends in the Distribution of Candida Species Causing Candidemia in Japan from 2003 to 2014]. *Med Mycol J.* 2018;59(1):E19-22.
43. Medeiros MAP de, Melo APV de, Bento A de O, Souza LBFC de, Neto F de AB, Garcia JB-L, et al. Epidemiology and prognostic factors of nosocomial candidemia in Northeast Brazil: A six-year retrospective study. *PloS One.* 2019;14(8):e0221033.
44. Martin D, Persat F, Piens M-A, Picot S. Candida species distribution in bloodstream cultures in Lyon, France, 1998-2001. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol.* mai 2005;24(5):329-33.
45. Parmeland L, Gazon M, Guerin C, Argaud L, Lehot J-J, Bastien O, et al. Candida albicans and non-Candida albicans fungemia in an institutional hospital during a decade. *Med Mycol.* janv 2013;51(1):33-7.
46. Tadec L, Talarmin J-P, Gastinne T, Bretonnière C, Miegerville M, Le Pape P, et al. Epidemiology, risk factor, species distribution, antifungal resistance and outcome of Candidemia at a single French hospital: a 7-year study. *Mycoses.* mai 2016;59(5):296-303.
47. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Wolff M. Diagnosis and Treatment of Candidemia in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med.* août 2019;40(4):524-39.
48. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the « missing 50% » of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 2013;56(9):1284-92.
49. Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, et al. Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol.* sept 2011;49(9):3300-8.
50. Meyer M-H, Letscher-Bru V, Jaulhac B, Waller J, Candolfi E. Comparison of Mycosis IC/F and plus Aerobic/F media for diagnosis of fungemia by the bactec 9240 system. *J Clin Microbiol.* févr 2004;42(2):773-7.
51. Bougnoux M-E, Angebault C, Leto J, Beretti J-L. Identification des levures par spectrométrie de masse de type MALDI-TOF. *Rev Francoph Lab.* 1 mars 2013;2013(450):63-9.

52. Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, Bonnin A, Caillot D, Camus D, et al. Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic *Candida* species. *J Med Microbiol.* mai 2002;51(5):433-42.
53. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C, Third European Conference on Infections in Leukemia Group. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care Lond Engl.* 2010;14(6):R222.
54. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Loza A, Zakariya I, et al. Contribution of *Candida* biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit Care Lond Engl.* 16 mai 2016;20(1):149.
55. Prella M, Bille J, Pugnale M, Duvoisin B, Cavassini M, Calandra T, et al. Early diagnosis of invasive candidiasis with mannan antigenemia and antimannan antibodies. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 1 févr 2005;51(2):95-101.
56. Wei S, Wu T, Wu Y, Ming D, Zhu X. Diagnostic accuracy of *Candida albicans* germ tube antibody for invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* avr 2019;93(4):339-45.
57. Martínez-Jiménez MC, Muñoz P, Valerio M, Alonso R, Martos C, Guinea J, et al. *Candida* biomarkers in patients with candidaemia and bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* août 2015;70(8):2354-61.
58. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* févr 2011;49(2):665-70.
59. Mylonakis E, Clancy CJ, Ostrosky-Zeichner L, Garey KW, Alangaden GJ, Vazquez JA, et al. T2 magnetic resonance assay for the rapid diagnosis of candidemia in whole blood: a clinical trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mars 2015;60(6):892-9.
60. Neely LA, Audeh M, Phung NA, Min M, Suchocki A, Plourde D, et al. T2 magnetic resonance enables nanoparticle-mediated rapid detection of candidemia in whole blood. *Sci Transl Med.* 24 avr 2013;5(182):182ra54.
61. Clancy CJ, Nguyen MH. Diagnosing candidemia with the T2Candida panel: an instructive case of septic shock in which blood cultures were negative. *Diagn Microbiol Infect Dis.* janv 2019;93(1):54-7.
62. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* déc 2012;18 Suppl 7:19-37.
63. 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.* juin 2019;45(6):789-805.

64. Shorr AF, Chung K, Jackson WL, Waterman PE, Kollef MH. Fluconazole prophylaxis in critically ill surgical patients: a meta-analysis. *Crit Care Med.* sept 2005;33(9):1928-35; quiz 1936.
65. Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* avr 2001;233(4):542-8.
66. Ostrosky-Zeichner L, Shoham S, Vazquez J, Reboli A, Betts R, Barron MA, et al. MSG-01: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of caspofungin prophylaxis followed by preemptive therapy for invasive candidiasis in high-risk adults in the critical care setting. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* mai 2014;58(9):1219-26.
67. Cruciani M, de Lalla F, Mengoli C. Prophylaxis of Candida infections in adult trauma and surgical intensive care patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* nov 2005;31(11):1479-87.
68. Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med.* juin 1999;27(6):1066-72.
69. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 févr 2016;62(4):e1-50.
70. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK, Calandra TF, Edwards JE, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 mars 2009;48(5):503-35.
71. Kuse E-R, Chetchotisakd P, da Cunha CA, Ruhnke M, Barrios C, Raghunadharao D, et al. Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet Lond Engl.* 5 mai 2007;369(9572):1519-27.
72. Kullberg BJ, Viscoli C, Pappas PG, Vazquez J, Ostrosky-Zeichner L, Rotstein C, et al. Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections: The ACTIVE Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 30 mai 2019;68(12):1981-9.
73. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, Chapman SW, Kett DH, Kumar D, et al. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 14 juin 2007;356(24):2472-82.
74. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* avr 2012;54(8):1110-22.
75. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, Cantón-Bulnes L, Ramírez P, Sierra R, Arias-Verdú D, et al. Initial Antifungal Strategy Reduces Mortality in Critically Ill Patients With

Candidemia: A Propensity Score-Adjusted Analysis of a Multicenter Study. *Crit Care Med.* mars 2018;46(3):384-93.

76. López-Cortés LE, Almirante B, Cuenca-Estrella M, Garnacho-Montero J, Padilla B, Puig-Asensio M, et al. Empirical and targeted therapy of candidemia with fluconazole versus echinocandins: a propensity score-derived analysis of a population-based, multicentre prospective cohort. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* août 2016;22(8):733.e1-8.

77. Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández-Caballero C, Lepe-Jiménez JA. Impact on hospital mortality of catheter removal and adequate antifungal therapy in *Candida* spp. bloodstream infections. *J Antimicrob Chemother.* janv 2013;68(1):206-13.

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

79. Ohki S, Shime N, Kosaka T, Fujita N. Impact of host- and early treatment-related factors on mortality in ICU patients with candidemia: a bicentric retrospective observational study. *J Intensive Care.* 2020;8:30.

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

81. Coyle EA. Invasive candidiasis and the utility of antifungal susceptibility testing in the ICU. *J Pharm Pract.* févr 2010;23(1):33-7.

82. de Sousa ESO, Cortez ACA, de Souza Carvalho Melhem M, Frickmann H, de Souza JVB. Factors influencing susceptibility testing of antifungal drugs: a critical review of document M27-A4 from the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). *Braz J Microbiol.* 5 août 2020;51(4):1791-800.

83. Arendrup MC, Meletiadis J, Mouton JW, Lagrou K, Hamal P, Guinea J. EUCAST DEFINITIVE DOCUMENT E.DEF 7.3.2. 2020;21.

84. Berkow EL, Lockhart SR, Ostrosky-Zeichner L. Antifungal Susceptibility Testing: Current Approaches. *Clin Microbiol Rev.* 17 juin 2020;33(3):e00069-19.

85. Antifungal_breakpoints_v_7.0.pdf [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Antifungal_breakpoints_v_7.0.pdf

86. AFST_BP_v10.0_200204_updatd_links_200924.pdf [Internet]. [cité 11 sept 2021]. Disponible sur: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/AFST/Clinical_breakpoints/AFST_BP_v10.0_200204_updatd_links_200924.pdf

87. Arendrup M, Lundgren B, Jensen IM, Hansen BS, Frimodt-Møller N. Comparison of Etest and a tablet diffusion test with the NCCLS broth microdilution method for fluconazole and amphotericin B susceptibility testing of *Candida* isolates. *J Antimicrob Chemother.* mai 2001;47(5):521-6.
88. Pfaller MA, Messer SA, Houston A, Mills K, Bolmstrom A, Jones RN. Evaluation of the Etest method for determining voriconazole susceptibilities of 312 clinical isolates of *Candida* species by using three different agar media. *J Clin Microbiol.* oct 2000;38(10):3715-7.
89. Espinel-Ingroff A, Pfaller M, Messer SA, Knapp CC, Killian S, Norris HA, et al. Multicenter comparison of the sensititre YeastOne Colorimetric Antifungal Panel with the National Committee for Clinical Laboratory standards M27-A reference method for testing clinical isolates of common and emerging *Candida* spp., *Cryptococcus* spp., and other yeasts and yeast-like organisms. *J Clin Microbiol.* mars 1999;37(3):591-5.
90. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Rodriguez-Tudela JL. Correlation between the procedure for antifungal susceptibility testing for *Candida* spp. of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST) and four commercial techniques. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* juin 2005;11(6):486-92.
91. Espinel-Ingroff A, Pfaller M, Messer SA, Knapp CC, Holliday N, Killian SB. Multicenter comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel with the NCCLS M27-A2 reference method for testing new antifungal agents against clinical isolates of *Candida* spp. *J Clin Microbiol.* févr 2004;42(2):718-21.
92. Alexander BD, Byrne TC, Smith KL, Hanson KE, Anstrom KJ, Perfect JR, et al. Comparative evaluation of Etest and sensititre yeastone panels against the Clinical and Laboratory Standards Institute M27-A2 reference broth microdilution method for testing *Candida* susceptibility to seven antifungal agents. *J Clin Microbiol.* mars 2007;45(3):698-706.
93. Pfaller MA, Chaturvedi V, Diekema DJ, Ghannoum MA, Holliday NM, Killian SB, et al. Clinical evaluation of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel for antifungal susceptibility testing of the echinocandins anidulafungin, caspofungin, and micafungin. *J Clin Microbiol.* juill 2008;46(7):2155-9.
94. Pfaller MA, Chaturvedi V, Diekema DJ, Ghannoum MA, Holliday NM, Killian SB, et al. Comparison of the Sensititre YeastOne colorimetric antifungal panel with CLSI microdilution for antifungal susceptibility testing of the echinocandins against *Candida* spp., using new clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. *Diagn Microbiol Infect Dis.* août 2012;73(4):365-8.
95. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Alastruey-Izquierdo A, Bernal-Martinez L, Cuesta I, Buitrago MJ, et al. Comparison of the Vitek 2 antifungal susceptibility system with the clinical and laboratory standards institute (CLSI) and European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) Broth Microdilution Reference Methods and with the Sensititre YeastOne and Etest techniques for in vitro detection of antifungal resistance in yeast isolates. *J Clin Microbiol.* mai 2010;48(5):1782-6.
96. Pfaller MA, Diekema DJ, Procop GW, Rinaldi MG. Comparison of the Vitek 2 yeast susceptibility system with CLSI microdilution for antifungal susceptibility testing of

- fluconazole and voriconazole against *Candida* spp., using new clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. *Diagn Microbiol Infect Dis*. sept 2013;77(1):37-40.
97. Pfaller MA, Messer SA, Mills K, Bolmström A, Jones RN. Evaluation of Etest method for determining caspofungin (MK-0991) susceptibilities of 726 clinical isolates of *Candida* species. *J Clin Microbiol*. déc 2001;39(12):4387-9.
98. Barry AL, Pfaller MA, Rennie RP, Fuchs PC, Brown SD. Precision and accuracy of fluconazole susceptibility testing by broth microdilution, Etest, and disk diffusion methods. *Antimicrob Agents Chemother*. juin 2002;46(6):1781-4.
99. Pfaller MA, Castanheira M, Diekema DJ, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Comparison of European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) and Etest methods with the CLSI broth microdilution method for echinocandin susceptibility testing of *Candida* species. *J Clin Microbiol*. mai 2010;48(5):1592-9.
100. Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. juill 2019;25(7):792-8.
101. Perlin DS. Echinocandin Resistance in *Candida*. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 déc 2015;61 Suppl 6:S612-617.
102. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. juin 2013;56(12):1724-32.
103. Pfaller MA, Moet GJ, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Geographic variations in species distribution and echinocandin and azole antifungal resistance rates among *Candida* bloodstream infection isolates: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008 to 2009). *J Clin Microbiol*. janv 2011;49(1):396-9.
104. Farmakiotis D, Tarrand JJ, Kontoyiannis DP. Drug-resistant *Candida glabrata* infection in cancer patients. *Emerg Infect Dis*. nov 2014;20(11):1833-40.
105. Shields RK, Nguyen MH, Press EG, Clancy CJ. Abdominal candidiasis is a hidden reservoir of echinocandin resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. déc 2014;58(12):7601-5.
106. Pfeiffer CD, Garcia-Effron G, Zaas AK, Perfect JR, Perlin DS, Alexander BD. Breakthrough invasive candidiasis in patients on micafungin. *J Clin Microbiol*. juill 2010;48(7):2373-80.
107. Chapeland-Leclerc F, Hennequin C, Papon N, Noël T, Girard A, Socié G, et al. Acquisition of flucytosine, azole, and caspofungin resistance in *Candida glabrata* bloodstream isolates serially obtained from a hematopoietic stem cell transplant recipient. *Antimicrob Agents Chemother*. mars 2010;54(3):1360-2.
108. Fraser M, Borman AM, Thorn R, Lawrance LM. Resistance to echinocandin antifungal agents in the United Kingdom in clinical isolates of *Candida glabrata*: Fifteen years of interpretation and assessment. *Med Mycol*. 1 févr 2020;58(2):219-26.

109. Klotz U, Schmidt D, Willinger B, Steinmann E, Buer J, Rath P-M, et al. Echinocandin resistance and population structure of invasive *Candida glabrata* isolates from two university hospitals in Germany and Austria. *Mycoses*. mai 2016;59(5):312-8.
110. Du H, Bing J, Hu T, Ennis CL, Nobile CJ, Huang G. *Candida auris*: Epidemiology, biology, antifungal resistance, and virulence. *PLoS Pathog*. oct 2020;16(10):e1008921.
111. Lockhart SR, Etienne KA, Vallabhaneni S, Farooqi J, Chowdhary A, Govender NP, et al. Simultaneous Emergence of Multidrug-Resistant *Candida auris* on 3 Continents Confirmed by Whole-Genome Sequencing and Epidemiological Analyses. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 janv 2017;64(2):134-40.
112. Jeffery-Smith A, Taori SK, Schelenz S, Jeffery K, Johnson EM, Borman A, et al. *Candida auris*: a Review of the Literature. *Clin Microbiol Rev*. janv 2018;31(1):e00029-17.
113. Kean R, Sherry L, Townsend E, McKloud E, Short B, Akinbobola A, et al. Surface disinfection challenges for *Candida auris*: an in-vitro study. *J Hosp Infect*. avr 2018;98(4):433-6.
114. Biswal M, Rudramurthy SM, Jain N, Shamanth AS, Sharma D, Jain K, et al. Controlling a possible outbreak of *Candida auris* infection: lessons learnt from multiple interventions. *J Hosp Infect*. déc 2017;97(4):363-70.
115. Casadevall A, Kontoyiannis DP, Robert V. On the Emergence of *Candida auris*: Climate Change, Azoles, Swamps, and Birds. *mBio*. 23 juill 2019;10(4):e01397-19.
116. Arendrup MC, Cuenca-Estrella M, Lass-Flörl C, Hope WW. Breakpoints for antifungal agents: an update from EUCAST focussing on echinocandins against *Candida* spp. and triazoles against *Aspergillus* spp. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother*. déc 2013;16(6):81-95.
117. Chen S, Slavin M, Nguyen Q, Marriott D, Playford EG, Ellis D, et al. Active surveillance for candidemia, Australia. *Emerg Infect Dis*. oct 2006;12(10):1508-16.
118. Choi H, Kim JH, Seong H, Lee W, Jeong W, Ahn JY, et al. Changes in the utilization patterns of antifungal agents, medical cost and clinical outcomes of candidemia from the health-care benefit expansion to include newer antifungal agents. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. juin 2019;83:49-55.
119. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, et al. Usefulness of the « *Candida* score » for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med*. mai 2009;37(5):1624-33.
120. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, et al. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med*. mars 2017;43(3):380-98.
121. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juin 2009;48(12):1695-703.

122. Marins TA, Marra AR, Edmond MB, Martino MDV, Yokota PKO, Mafra ACCN, et al. Evaluation of Candida bloodstream infection and antifungal utilization in a tertiary care hospital. BMC Infect Dis. 18 avr 2018;18(1):187.
123. Pfaller MA, Diekema DJ, Jones RN, Messer SA, Hollis RJ, SENTRY Participants Group. Trends in antifungal susceptibility of Candida spp. isolated from pediatric and adult patients with bloodstream infections: SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997 to 2000. J Clin Microbiol. mars 2002;40(3):852-6.
124. Panackal AA, Gribskov JL, Staab JF, Kirby KA, Rinaldi M, Marr KA. Clinical significance of azole antifungal drug cross-resistance in Candida glabrata. J Clin Microbiol. mai 2006;44(5):1740-3.
125. Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ. Activities of fluconazole and voriconazole against 1,586 recent clinical isolates of Candida species determined by Broth microdilution, disk diffusion, and Etest methods: report from the ARTEMIS Global Antifungal Susceptibility Program, 2001. J Clin Microbiol. avr 2003;41(4):1440-6.
126. Macauley P, Epelbaum O. Epidemiology and Mycology of Candidaemia in non-oncological medical intensive care unit patients in a tertiary center in the United States: Overall analysis and comparison between non-COVID-19 and COVID-19 cases. Mycoses. juin 2021;64(6):634-40.
127. Rossow JA, Gharpure R, Brennan J, Relan P, Williams SR, Vallabhaneni S, et al. Injection Drug Use-Associated Candidemia: Incidence, Clinical Features, and Outcomes, East Tennessee, 2014-2018. J Infect Dis. 2 sept 2020;222(Suppl 5):S442-50.

Épidémiologie des candidémies au Centre Hospitalier de Valenciennes 2016-2020

Benkhelil R⁽¹⁾, Paluch M, Diedrich T⁽¹⁾, Canis F⁽¹⁾, Dewulf G⁽¹⁾ et Mazars E⁽¹⁾

⁽¹⁾Unité fonctionnelle de Microbiologie, Laboratoire du Centre Hospitalier de Valenciennes

Les candidémies sont au 4^{ème} rang des septicémies, associées à des taux de mortalité entre 40% et 60%. Étudier leur épidémiologie locale constitue un outil notamment pour adapter le traitement antifongique empirique. Notre analyse a porté sur les candidémies au CH de Valenciennes diagnostiquées ces 5 dernières années.

Cette étude rétrospective a inclus tous les patients admis au CH de 2016 à 2020, ayant présenté au moins une hémoculture positive à *Candida*. Les informations compulsées ont été l'âge, le sexe, le service d'hospitalisation, les facteurs de risque, le traitement antifongique, l'évolution clinique, la ou les espèce(s) de *Candida*, la sensibilité aux antifongiques.

84 hommes et 51 femmes ont présenté 135 candidémies, réparties en 32 en 2016, 20 en 2017, 32 en 2018, 24 en 2019 et 27 en 2020. L'âge moyen était de 65,5 ans. 62 patients étaient hospitalisés en médecine, 35 en USI, 20 en chirurgie et 18 en oncologie/hématologie.

Les facteurs de risque principaux étaient l'antibiothérapie large spectre (93,3%), un CVC (61,5%), un cancer (29,6%), un diabète (28,2%), une chirurgie non digestive (20%).

110 patients ont reçu un traitement antifongique, 19 avant le diagnostic, 91 après. 58,2 % ont reçu de la caspofungine, 29,1% du fluconazole, 12,7% de l'amphotéricine B liposomale comme 1^{ère} prescription antifongique.

Le taux de mortalité tous services confondus, en USI et hors USI a été évalué respectivement à 38,1%, de 57,1% et 31,3%.

Ces épisodes candidémiques ont été associés à 149 souches de *Candida* spp réparties en 73 (49%) *C. albicans*, 29 *C. glabrata*, 15 *C. tropicalis*, 14 *C. parapsilosis*, 4 *C. lusitaniae*, 3 *C. dubliniensis*, 2 *C. krusei*, 2 *C. kefyr* et 1 de 7 autres espèces de *Candida* spp. En USI, les candidémies étaient très majoritairement dues à *C. albicans* (25, soit 71%) suivies par *C. tropicalis* (5) et *C. glabrata* (3).

113, 123, 136 et 148 souches ont été détectées sensibles respectivement au fluconazole, au voriconazole, à l'anidulafungine et à l'amphotéricine B.

Ces données locales ont été confrontées à des données internes produites entre 2003 et 2008, puis à la bibliographie récente. Elles semblent plutôt stables sur une 10^{aine} d'années. Elles corroborent les données publiées en Europe et aux USA en termes de mortalité, de facteurs de risque, de répartition des espèces et de susceptibilité aux antifongiques.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2020/2021

Nom : Benkhelil
Prénom : Ryane

Titre de la thèse : Étude des candidémies entre 2016 et 2020 au Centre Hospitalier de Valenciennes

Mots-clés : candidémie, épidémiologie, antifongiques, cas cliniques.

Résumé : Les candidémies sont associées à des taux de mortalité élevés. Ces taux sont corrélés au délai d'initiation d'un traitement antifongique. La connaissance de l'épidémiologie locale participe à la prise en charge thérapeutique du patient, en permettant l'ajustement de son traitement.

Dans ce cadre, une étude rétrospective des candidémies a été entreprise au CHV, entre 2016 et 2020. 135 candidémies ont été recensées. Elles opéraient préférentiellement chez le sujet âgé, conduisaient au décès dans plus d'un tiers des cas. 62 patients étaient hospitalisés en médecine, 35 en USI, 20 en chirurgie et 18 en oncologie/hématologie. Pour environ la moitié des patients, *C. albicans* était l'espèce responsable de la fongémie suivie de *C. glabrata*, *C. tropicalis* et *C. parapsilosis*. L'antibiothérapie à large spectre et la présence de CVC étaient les principaux facteurs de risque. La caspofungine était la molécule la plus souvent prescrite en première intention (58,2%). Les taux de résistance se répartissaient pour le fluconazole, le voriconazole et l'anidulafungine respectivement à 24,1%, 17,4% et 8,7%.

Cette étude est en accord avec les données de la littérature européenne en termes de mortalité, de prise en charge, de répartition d'espèces, et de sensibilité aux antifongiques. Il en ressort une seule donnée atypique, le recrutement faible en USI, inexistant en pédiatrie.

10 cas cliniques ont permis de faire le point sur la prise en charge globale du patient. Cela a donné lieu à l'exploration de dossiers originaux tant par la caractéristique des patients que la présentation de l'infection.

Membres du jury :

Président : Madame le Docteur CHABÉ Magali, MCU-PHD, Faculté de pharmacie Lille

Directeur de thèse : Madame le Docteur MAZARS Édith, PH, PHD, CH Valenciennes

Assesseurs : Madame le Docteur LORIDANT Séverine, PH, CHU Lille
Madame le Docteur NADJI Safia, PH, CH Douai