

ANNÉE 2021

N°

**MÉMOIRE**

**DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES D'INNOVATION  
PHARMACEUTIQUE ET RECHERCHE**

Soutenu devant le jury interrégional le jeudi 30 septembre 2021

par

**Célia ROUGES**  
née le 9 février 1993 à Meaux (77)

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Epidémiologie des candidémies au CHU de Nantes de 2009 à 2019 et identification de facteurs associés aux échecs de traitement par échinocandines

-----

**Présidente :** Madame le Professeur Sonia PROT-LABARTHE

**Directeur de thèse :** Monsieur le Professeur Patrice LE PAPE

**Membres du jury :** Madame le Docteur Céline BOURIGAULT  
Monsieur le Docteur Arnaud FEKKAR

## Remerciements

**Au Professeur Patrice Le Pape**, pour la confiance et le soutien qu'il m'a accordé tout au long de ces cinq années. Merci de m'avoir accueilli dans votre équipe et d'avoir accepté d'encadrer mes travaux. Merci d'avoir transmis vos connaissances et de précieux conseils qui me suivront dans mon avenir professionnel.

**Au Professeur Sonia Prot-Labarthe** de présider ce jury. Merci de t'être rendue disponible et d'apporter ton regard de pharmacien clinicien à ce travail.

**Au Docteur Arnaud Fekkar** d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci de vous être intéressé à ce travail et de partager votre regard extérieur.

**Au Docteur Céline Bourigault** d'avoir également accepté de participer à ce jury. Merci pour l'année passée au Tourville, pour la formation, et les bons moments, pour ta bienveillance constante, et merci d'apporter ton regard de pharmacien hygiéniste à ce travail.

**Aux équipes de la pharmacie hospitalière, de l'UGRI, et d'IICiMed**, pour tout ce qu'elles m'ont apporté autant d'un point de vue professionnel que personnel. J'étais toute petite, je ressors légèrement grandie.

### **A ma famille,**

Chers parents, merci pour l'éducation déplorabile que vous avez menée et pour vos progénitures aliénées et remplies d'animosité.

Sébastien, tu as fait ce que tu pouvais...

Romain...

Mathilde et Ewen, avec Hélène dans l'équation, vous aurez peut-être une chance.

Un merci général aux familles Boulanger et Rouges pour leur amour du bon pain et du bon vin. Si vous étiez moins nombreux je vous aurais peut-être cités un par un.

### **A mes amis,**

Isis, Pauline et Mwetty, merci d'être là, encore, toujours et pour longtemps, comme les six doigts de la main. C'est grâce à vous si je me sens comme un astérisque rouge sur un T-shirt pour homme.

Marie et Nathan, petites couilles qui ne tomberont jamais, restons comme on est, ce n'est pas si pire.

Nico, Matthieu, Lamine, Alex, Aurore et Jim, aïe, aïe, aïe comment j'ai hâte de vous retrouver !

Louis-Marie, Lucie et Clément, ce n'est certainement pas sur une page de thèse que je vous dirai ce que j'en pense...j'ai hésité à vous nommer avec ma famille.

Marin, Fanny, Manu, Oussama, la vie sera moins douce sans vous dans la chambre d'à côté.

Tous les copains de Nantes, je préfère vous prévenir que je n'en ai pas fini avec vous, faites chauffer les chambres d'amis et les clic-clac !

**A Mailis,** « vous savez, la chance, c'est comme le Tour de France : on l'attend longtemps et ça passe vite. Alors quand le moment vient, il faut sauter la barrière sans hésiter »

## Table des matières

Abréviations .....	3
Liste des figures .....	6
Liste des tableaux .....	8
I. Généralités .....	10
1. Les levures du genre <i>Candida</i> .....	11
2. Les infections à <i>Candida</i> .....	13
2.1. Les candidoses .....	13
2.2. Les candidémies .....	13
a. Définition .....	13
b. Epidémiologie .....	13
c. Facteurs de risque .....	15
3. Le diagnostic.....	16
3.1. Les outils diagnostiques .....	16
3.2. Le diagnostic des candidémies .....	18
4. La prise en charge.....	18
4.1. Les thérapeutiques anti- <i>Candida</i> .....	18
4.2. La prise en charge des candidémies.....	20
4.3. Les échinocandines.....	21
II. Etudes et analyses .....	27
1. Matériel et Méthodes .....	28
1.1. Cadre de l'étude .....	28
1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	28
1.3. Consommation d'échinocandines .....	28
1.4. Données microbiologiques, caractérisation des hémocultures .....	29
1.5. Données démographiques et cliniques .....	31
1.6. Définitions .....	31
1.7. Evaluation de l'efficacité du traitement par échinocandines .....	31
1.8. Analyses statistiques .....	32
2. Résultats .....	33
2.1. Epidémiologie des candidémies au CHU de Nantes du 1 <sup>er</sup> janvier 2009 au 31 décembre 2019	

a.	Données démographiques .....	38
b.	Données mycologiques .....	38
c.	Utilisation globale des échinocandines .....	44
d.	Impact de la consommation d'échinocandines sur l'écologie de <i>Candida</i> sp.....	47
e.	Prise en charge des candidémies .....	47
f.	Evolution sous traitement .....	48
2.2.	Facteurs pouvant être associés à un échec de traitement par des échinocandines.....	53
III.	Discussion et conclusion.....	60
	Références.....	68
	Annexes .....	74

## Abréviations

<b>5-FC</b>	5-Fluorocytosine
<b>AmB</b>	Amphotéricine B
<b>AC</b>	Anticorps
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>ANF</b>	Anidulafungine
<b>APACHE</b>	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
<b>ATB</b>	Antibiotique
<b>ATF</b>	Antifongique
<b>AUC</b>	Area Under the Curve
<b>CDC</b>	Centers for Disease Control and prevention
<b>CHU</b>	Centre Hospitalo-Universitaire
<b>CLSI</b>	Clinical and Laboratory Standards Institute
<b>C<sub>max</sub></b>	Concentration plasmatique maximale
<b>CMI</b>	Concentration Minimale Inhibitrice
<b>CNRMA</b>	Centre National de Référence des Mycoses invasives et Antifongiques
<b>CSH</b>	Cellules Souches Hématopoïétiques
<b>CSP</b>	Caspofungine
<b>CYP450</b>	Cytochrome P450
<b>DALI</b>	Defined Antibiotic Levels in Intensive care unit patients
<b>DCI</b>	Dénomination Commune Internationale
<b>DDD</b>	Defined Daily Dose
<b>ECMO</b>	Extra-Cororeal Membrane Oxygenation
<b>ECN</b>	Entérocolite Nécosante
<b>ECV</b>	Epidemiologic Cutoff Value
<b>EHPAD</b>	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
<b>ESCMID</b>	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
<b>ETO</b>	Echographie Transœsophagienne

<b>ETT</b>	Echographie Transthoracique
<b>FLC</b>	Fluconazole
<b>GHS</b>	Groupe Homogène de Séjours
<b>H/F</b>	ratio Homme / Femme
<b>ICO</b>	Institut de Cancérologie de l'Ouest
<b>IDSA</b>	Infectious Diseases Society of America
<b>IFI</b>	Infection Fongique Invasive
<b>ISC</b>	Isavuconazole
<b>ITC</b>	Itraconazole
<b>IV</b>	Intraveineuse
<b>LAL</b>	Leucémie Aiguë Lymphoblastique
<b>LAM</b>	Leucémie Aiguë Myéloblastique
<b>LAmB</b>	Amphotéricine B liposomale
<b>MCF</b>	Micafungine
<b>NP</b>	Nutrition Parentérale
<b>OMS</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>ORL</b>	Oto-Rhino-Laryngologie
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PD</b>	Pharmacodynamique
<b>P-gP</b>	Glycoprotéine P
<b>PK</b>	Pharmacocinétique
<b>PMO</b>	Prélèvement Multi-Organes
<b>PO</b>	Per os
<b>PSC</b>	Posaconazole
<b>PUI</b>	Pharmacie à Usage Intérieur
<b>Se</b>	Sensibilité
<b>SIDA</b>	Syndrome d'Immunodéficience Acquise
<b>Sp</b>	Spécificité
<b>USLDR</b>	Unité de Soins Longue Durée Redéfinie

<b>VIH</b>	Virus d'Immunodéficience Humaine
<b>VPN</b>	Valeur Prédictive Négative
<b>VRC</b>	Voriconazole
<b>VVC</b>	Voie Veineuse Centrale
<b>WHO</b>	World Health Organization

## Liste des figures

- Figure 1. Profil de sensibilité des différentes espèces de *Candida* aux antifongiques systémiques. Sensible (gris clair) ; Intermédiaire et/ou CMI élevées (gris foncé) ; Résistant (noir) ; Non connu (blanc). Adapté de Arendrup 2014 et dernières mises à jour du CNRMA ..... 19
- Figure 2. Flowchart (diagramme de flux) de l'analyse descriptive des candidémies au CHU de Nantes du 1er janvier 2009 au 31 décembre 2019. .... 34
- Figure 3. Répartition des espèces de *Candida* isolées des hémocultures (A) données de Tadec *et al.* 2016 ; (B) données de notre étude ..... 40
- Figure 4. Distribution des CMI de la caspofungine sur les souches isolées lors de la première hémoculture appartenant aux 5 espèces majoritaires de *Candida*. Le trait plein sépare les souches sensibles des souches intermédiaires, le trait en pointillé délimite les souches intermédiaires des souches résistantes. .... 41
- Figure 5. Evolution du nombre de DDD annuel de caspofungine (continue gris), micafungine (pointillés gris) et d'échinocandines (continue noire) consommées par les services du CHU de Nantes de 2009 à 2019. 45
- Figure 6. Répartition du nombre de DDD annuel de caspofungine et micafungine (A) dans les secteurs adultes ; (B) dans les secteurs pédiatriques. .... 45
- Figure 7. (A) Répartition du nombre de DDD annuel d'échinocandines par secteur d'hospitalisation. (B) Evolution du nombre de DDD annuel d'échinocandines consommé par le CHU de Nantes (courbe) mis en parallèle avec le nombre d'épisodes de candidémies survenant par secteur d'hospitalisation sur la même période (histogramme). (C) Evolution et tendances (droites) du nombre d'épisodes de candidémies (pointillée) et de la consommation d'échinocandines (continue) en réanimation..... 46
- Figure 8. (A) Evolution du nombre de DDD annuel d'échinocandines (courbe) mise en parallèle avec l'évolution de la distribution des espèces de *Candida* sur la même période (histogramme) ; (B) Evolution des CMI de la caspofungine (pointillé) mise en parallèle avec le nombre de DDD de caspofungine consommé sur la même période (continue) ..... 49
- Figure 9. Prise en charge des candidémies avant et après identification de l'espèce. Les encadrés en pointillés correspondent aux ajouts d'antifongiques, switchs, désescalades devant l'évolution clinique. 50
- Figure 10. Evolution des prises en charges des candidémies documentées au CHU de Nantes de 2009 à 2019 : (A) avant identification de l'espèce ; (B) après identification de l'espèce et ajouts, switchs et/ou désescalades devant l'évolution clinique..... 50
- Figure 11. Evolution et tendances (droites) du taux de mortalité à 30 jours de la première hémoculture positive (continue) mise en parallèle avec l'évolution du taux de candidémies traitées par échinocandines sur la même période (pointillés). .... 52

Figure 12. Taux de réussite du traitement par échinocandines des épisodes de candidémies documentés.  
..... 52

Figure 13. Flowchart (diagramme de flux) de l'analyse comparative univariée entre échec et réussite de  
traitement par échinocandines ..... 55

## Liste des tableaux

Tableau I. Commensalisme et saprophytisme des cinq espèces majoritaires de <i>Candida</i> retrouvées en clinique, et facteurs de risque d'infection invasive.....	12
Tableau II. Recommandations de l'ESCMID pour le diagnostic des candidoses. Adapté de Cuenca-Estrella <i>et al.</i> 2012.....	17
Tableau III. DCI, voie d'administration, cible et mécanismes moléculaires de résistance des antifongiques systémiques utilisés en clinique pour le traitement des infections fongiques invasives. Adapté de Dannaoui 2013.....	19
Tableau IV. Résumés des recommandations de prise en charge des candidémies de l'ESCMID 2012 et 2019. Adapté de (A) Cornely <i>et al.</i> 2012, (B) Ullmann <i>et al.</i> 2012, (C) Hope <i>et al.</i> 2012, (D) Martin-Loeches <i>et al.</i> 2019.....	22
Tableau V. Données pharmaceutiques, et propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des échinocandines. Adapté de Pilmis <i>et al.</i> 2013 et dernières mises à jour des RCP .....	26
Tableau VI. Breakpoints des CMI des échinocandines selon le CLSI et Arendrup <i>et al.</i> 2012.....	30
Tableau VII. Cut-off épidémiologiques proposés pour l'interprétation des CMI des échinocandines pour les espèces moins fréquentes.....	30
Tableau VIII. Caractéristiques des patients avec des CMI aux échinocandines ayant évolué au cours d'un même épisode de candidémie. ....	35
Tableau IX. Caractéristiques des patients pour lesquels plusieurs espèces ont été identifiées sur un même prélèvement. ....	36
Tableau X. Caractéristiques des patients ayant eu plusieurs épisodes de candidémies pendant la période de l'étude. ....	37
Tableau XI. Répartition des 5 espèces majoritaires de <i>Candida</i> isolées des hémocultures, en fonction des secteurs d'hospitalisation.....	40
Tableau XII. Répartition des CMI de la caspofungine sur les souches isolées appartenant aux espèces moins fréquentes, les croix indiquent le breakpoint du CLSI ou le cut-off épidémiologique si disponibles. ....	42
Tableau XIII. Répartition des CMI de la micafungine sur les souches isolées, les croix indiquent les breakpoints de résistance pour les 5 espèces majoritaires. ....	42
Tableau XIV. Caractéristiques des patients infectés par des isolats résistants aux échinocandines. ....	43
Tableau XV. Evolution des patients selon le traitement initial par échinocandines ou non avant l'identification.....	51

Tableau XVI. Evolution des patients selon le traitement documenté par une échinocandines ou non après l'identification .....	51
Tableau XVII. Evolution des patients selon l'exposition à une échinocandine au CHU de Nantes. ....	51
Tableau XVIII. Analyse univariée des données démographiques des patients et des caractéristiques du traitement correspondant à l'épisode de la candidémie documentée en fonction du succès du traitement par une échinocandine .....	56
Tableau XIX. Analyse univariée des données microbiologiques correspondant aux hémocultures documentées en fonction du succès du traitement par une échinocandine .....	57
Tableau XX. Analyse univariée des données d'hospitalisation correspondant à l'épisode de la candidémie documentée en fonction du succès du traitement par une échinocandine .....	58
Tableau XXI. Analyse univariée des données d'hospitalisation significativement différentes entre le groupe en échec de traitement et le groupe traité avec succès. ....	59

# I. Généralités

Les infections fongiques invasives (IFI) deviennent un problème de santé publique de plus en plus préoccupant. On estimait qu'en 2014 environ un million de personnes souffraient d'infections fongiques graves chaque année en France (Gangneux *et al.* 2016), dont plus de 3000 présentant une infection fongique invasive avec une mortalité de 28%. De plus, on observe depuis le début des années 2000 une évolution croissante et prolongée de leur incidence (Bitar *et al.* 2014). Ces infections posent actuellement deux défis majeurs en médecine tenant compte des caractéristiques des patients, mais également des espèces fongiques incriminées. Le premier défi concerne la prise en charge des IFI devant l'augmentation croissante de l'éventail de patients immunodéficients avec l'utilisation de thérapies immunosuppressives en oncologie et en transplantation, des corticothérapies au long cours et de l'épidémie VIH malgré la trithérapie (Yapar 2014), mais aussi de l'administration d'antibiothérapies à large spectre perturbant les niches écologiques (Fidel 2002). Le second réside dans la grande diversité d'espèces fongiques et leur capacité d'adaptation et d'acquisition de résistances face à leur environnement (Alvarez-Moreno *et al.* 2017 ; Yang *et al.* 2017).

### 1. Les levures du genre *Candida*

Appartenant au règne des Fungi (ou Mycètes), les levures sont des eucaryotes unicellulaires possédant des caractéristiques communes avec les végétaux et les animaux inférieurs. Elles sont en effet pourvues entre autres d'un noyau individualisé abritant le matériel génétique, un appareil mitochondrial et une membrane cytoplasmique riche en stérols (ergostérol). L'absence de chloroplastes (sièges de la photosynthèse chez les végétaux) en fait des organismes hétérotrophes comme les cellules animales (ayant recours à des sources organiques exogènes pour synthétiser leurs composants). Cependant, à l'instar de la cellule végétale, la cellule fongique se distingue de la cellule animale par la présence d'une vacuole et d'une épaisse paroi entourant la membrane cytoplasmique. Le rôle de cette paroi pour l'intégrité et la survie cellulaire, ainsi que sa composition qui lui est propre ( $\beta$ -D-glucanes, chitine, manno-protéines), en font d'une part une barrière non négligeable à la diffusion intracellulaire de composés antifongiques, mais également une cible de choix.

Le genre *Candida* appartient au phylum *Ascomycota*, au sous-phylum *Saccharomycotina*, à la classe des *Saccharomycetes*, à l'ordre des *Saccharomycetales* et à la famille des

*Saccharomycetacea*. Il compte un peu plus de 150 espèces de levures, dont environ 40 d'entre elles ont été décrites comme potentiellement à l'origine d'infections humaines et seulement 15 espèces ont été reconnues pour causer des infections profondes (Yapar 2014). Ce sont à la fois des levures ubiquitaires présentes dans l'environnement et les matières organiques, mais aussi des champignons saprophytes des muqueuses (digestives, respiratoires, génitales) et de la flore cutanée. Elles font partie intégrante du microbiote sain d'environ 40% de la population (Huffnagle and Noverr 2013). Malgré ce commensalisme, *Candida* sp. reste la principale levure opportuniste retrouvée en pathologie humaine (Pfaller and Diekema 2007). En effet, des facteurs locaux (macération, irritations...) et généraux (diabète, grossesse, surcharge pondérale, âges extrêmes, atteintes de l'immunité cellulaire, chirurgie digestive lourde, patients de réanimation, toxicomanies par voie intraveineuse, altération de la flore commensale...) peuvent être à l'origine d'une transition du commensalisme vers la colonisation puis l'infection (Hall and Noverr 2017). Les cinq espèces d'intérêt médical les plus fréquemment identifiées lors d'infections fongiques sont *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, et *C. krusei* (Pfaller et al. 2010). Le commensalisme ou saprophytisme des cinq espèces majoritaires retrouvées en clinique est résumé dans le **Tableau I**, ainsi que les facteurs de risque spécifiques des infections à espèces non-*albicans* (Lortholary et al. 2017).

Tableau I. Commensalisme et saprophytisme des cinq espèces majoritaires de *Candida* retrouvées en clinique, et facteurs de risque d'infection invasive

Espèce	Commensalisme et saprophytisme	Facteurs de risque
<i>Candida albicans</i>	Muqueuses digestives, respiratoires et génito-urinaires	
<i>Candida glabrata</i>	Voies digestives et génito-urinaires	Age supérieur à 80 ans, tumeur digestive, pré-exposition au fluconazole et échinocandines
<i>Candida tropicalis</i>	Voies digestives, respiratoire et urinaires, l'eau, l'air, les sols et certains mammifères	Leucémie aiguë et autres hémopathies malignes (excepté lymphome)
<i>Candida parapsilosis</i>	Peau	Hospitalisation en réanimation, voie veineuse centrale, infection VIH et pré-exposition aux échinocandines
<i>Candida krusei</i>	Environnementale (sols, eau, air, produits laitiers, fruits)	Chirurgie récente (<30 jours), tumeurs (excepté digestive), leucémie aiguë, lymphome, pré-exposition au fluconazole et échinocandines
Plusieurs espèces		Toxicomanie intraveineuse

## 2. Les infections à *Candida*

### 2.1. Les candidoses

La fragilisation des barrières mécaniques et biologiques de l'organisme ouvre la porte au développement d'infections opportunistes comme les candidoses. Les capacités d'adhérence, filamentation et multiplication des levures sont à l'origine de candidoses superficielles (intertrigo et onychomycoses, candidoses oro-pharyngées et digestives, candidoses génitales, candidoses cutané-muqueuse chroniques). En parallèle, des modifications de l'équilibre écologique du microbiote digestif, en faveur de la multiplication de *Candida* sp., peuvent conduire à une colonisation de l'organisme jusqu'à l'infection profonde (candidoses systémiques et candidoses hépatospléniques). La multiplication du champignon peut s'accompagner de la formation d'un biofilm, rendant plus difficile l'accès aux levures pour les traitements antifongiques, et entraînant également l'expression de protéines impliquées dans la résistance à certaines molécules.

### 2.2. Les candidémies

#### a. Définition

La candidémie est définie dès la présence d'une seule hémoculture positive à *Candida*, ou d'une seule hémoculture sur voie centrale positive à *Candida* (Lecciones *et al.* 1992 ; De Pauw *et al.* 2008).

#### b. Epidémiologie

Connaître l'épidémiologie d'une région géographique, d'une population, d'un établissement de santé, est indispensable pour une prise en charge adaptée. D'autant plus en infectiologie où le risque d'émergence de résistances est principalement lié à la fréquence et aux spectres des antibiothérapies mises en place, en urgence, et avant identification microbiologique. De plus, les difficultés de culture et d'identification encore rencontrées aujourd'hui, lorsqu'il s'agit de mycologie médicale, empêchent très souvent la mise en place d'une thérapie antifongique documentée et ciblée.

Les revues couvrant l'épidémiologie globale des candidémies montrent une disparité entre différentes régions du monde avec une incidence cinq à dix fois plus élevée aux Etats-Unis (9,5-

14,4/100000 habitants, voir 26,2/100000 habitants) par rapport à l'Europe (2,9-8,6/100000 habitants). Cette disparité est également visible sur la distribution des espèces isolées, avec une proportion croissante d'infections par des espèces non-*albicans* aux Etats-Unis (*C. glabrata* principalement et *C. parapsilosis*), que l'on ne retrouve pas nécessairement en Europe (Arendrup 2010; Diekema *et al.* 2012 ; Lamoth *et al.* 2018). D'après les données des Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *C. albicans* n'est aujourd'hui responsable que d'un tiers des candidémies aux Etats-Unis. Elle reste l'espèce largement majoritaire en Europe et en Australie (50-70%), même si on observe une tendance vers l'augmentation de la proportion des infections par *C. glabrata* (15-27%). En Amérique latine et en Afrique du Sud, l'espèce prédominante reste *C. albicans* (28-46%), suivie par *C. parapsilosis* (21-35%). En Asie, *C. tropicalis* (31-38%) est autant voire plus souvent retrouvée que *C. albicans* (12-36%).

En France métropolitaine, la dernière étude populationnelle sur les infections fongiques invasives montrait une augmentation de l'incidence des candidémies d'environ 7,8% par an de 2001 à 2010 (1,9/100000 en 2001 jusqu'à 3,6/100000 habitants en 2010), avec un sexe ratio (H/F) de 1,38, un âge médian de 64 ans et un taux de mortalité globale de 40%. L'incidence de ces candidémies était associée à l'augmentation des hémopathies malignes, des cancers solides, et des patients présentant une insuffisance rénale (Bitar *et al.* 2014). Concernant la distribution des espèces en France, *C. albicans* est majoritaire (40,5-62% selon les centres), suivi de *C. glabrata* (16,7-31,2% selon les centres) puis *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. krusei*. (Charles *et al.* 2016).

Une étude prospective observationnelle sur l'épidémiologie des candidémies dans l'ouest de la France en 2004, montrait une distribution d'espèces similaire au reste de la France (*C. albicans* 54,9%, *C. glabrata* 18,7%, *C. parapsilosis* 12,9%, *C. tropicalis* 4,7% *C. krusei* 4,1%). Le fluconazole était la molécule la plus utilisée en première intention (67,5% des traitements) et 7,8% des souches isolées étaient résistantes au fluconazole. L'âge moyen des patients était de 61,5 ans avec un sexe ratio (H/F) de 1,98 et un taux de mortalité globale à 30 jours de 48,9% (Talarmin *et al.* 2009).

Une étude rétrospective incluant toutes les hémocultures positives à *Candida* sp. au CHU de Nantes de 2004 à 2010 montrait une incidence des candidémies de 0,38/1000 admissions avec un sexe ratio H/F de 1,5, un âge moyen plus jeune (53,4 ans) et un taux de mortalité à 90 jours de

30,9%. La distribution d'espèces était différente avec prédominance des infections à *C. albicans* (52,3%) suivie par *C. parapsilosis* (14,2%), *C. tropicalis* (9,6%), une proportion d'infections moindre par *C. glabrata* (9,6%), puis *C. krusei* (4,1%). Davantage d'infections par des espèces autres que les cinq espèces majoritaires étaient retrouvées (10,1%). Le fluconazole était la molécule la plus souvent administrée avant identification de l'espèce en cause jusqu'en 2007. Entre 2008 et 2009, les proportions de patients recevant du fluconazole ou de la caspofungine étaient équivalentes, puis la tendance a évolué en faveur de la caspofungine en 2010 (30% de thérapies par fluconazole versus 50% par la caspofungine). Une seule souche résistante à la caspofungine avait été isolée sur la période de l'étude (*C. glabrata* CMI = 4µg/ml<sup>-1</sup> en 2009) (Tadec *et al.* 2016).

### c. Facteurs de risque

L'incidence des candidémies est âge-spécifique avec une incidence plus élevée aux extrêmes de la vie. Plusieurs facteurs de risque de candidoses invasives (la candidémie étant la forme la plus fréquente de candidose invasive) ont été identifiés (Kullberg and Arendrup 2015) :

- Hospitalisation en réanimation
- Chirurgie abdominale (en particulier si fuite anastomotique ou laparotomies répétées)
- Pancréatite aiguë nécrosante
- Hémopathie maligne
- Transplantation d'organe solide
- Tumeur d'organe solide
- Néo-natalité (en particulier prématurité et petits poids)
- Antibiothérapie large spectre
- Présence d'une voie veineuse centrale
- Nutrition parentérale
- Dialyse
- Glucocorticoïdes et chimiothérapie
- Colonisation à *Candida*

Lors de leur étude au CHU de Nantes, Tadec *et al.* avaient observé que lors de candidémies chez des patients hospitalisés en réanimation, ayant eu une chirurgie récente, et/ou une tumeur

d'organe solide, l'espèce la plus souvent retrouvée était *C. albicans* (respectivement 73,6% ; 71,4% ; 71,1%). Alors que chez les patients hospitalisés dans les services d'hématologie et/ou ayant une hémopathie maligne, on isolait principalement des espèces non-*albicans* lors des épisodes de candidémies avec majoritairement *C. tropicalis* (25,5%-27,8%).

### 3. Le diagnostic

#### 3.1. Les outils diagnostiques

Le diagnostic biologique de candidose repose sur la microscopie, l'histopathologie, la culture, la recherche d'antigènes et la recherche de marqueurs de la réaction immunitaire anti-*Candida*. Des méthodes alternatives basées sur la PCR, l'hybridation *in situ* ou l'immunohistochimie sont également étudiées ou commercialisées mais n'ont pas encore trouvé leur place dans le diagnostic en routine. Lors des candidoses superficielles, les prélèvements se font au niveau des lésions ou des sérosités alors que le diagnostic des candidoses profondes repose sur des échantillons de tissus ou de fluides physiologiquement stériles. Des prélèvements périphériques peuvent être réalisés pour évaluer l'index de colonisation proportionnel au risque infectieux (index de Pittet (Pittet *et al.* 1994)). L'examen direct peut être réalisé à l'état frais. Il permet un diagnostic d'orientation rapide. Les levures apparaissent sous forme arrondie ou ovale de 4-8µm éventuellement bourgeonnante. La présence de filaments peut orienter vers l'espèce. Afin d'individualiser les levures, l'inhibition de la pousse bactérienne est nécessaire. Le milieu de Sabouraud additionné de chloramphénicol ou de gentamicine est ainsi utilisé. *Candida* sp. pousse généralement en 48h à 37°C en formant des colonies blanc crème. L'identification traditionnelle des levures s'effectuait sur des critères phénotypiques, aidé par des milieux chromogéniques. Elle est supplantée à l'heure actuelle par la spectrométrie de masse de type MALDI-TOF, permettant une identification plus fiable et plus rapide. La recherche de constituants de la paroi des *Candida*, mannanes et  $\beta$ -(1,3)-D-glucanes, est réservée au dépistage des candidoses invasives. L'interprétation de la recherche d'anticorps est délicate car il est difficile de distinguer les patients infectés des patients colonisés. De plus, la réponse humorale chez les patients immunodéprimés est souvent trop faible. Les recommandations de l'ESCMID pour le diagnostic des candidoses sont résumées dans le **Tableau II** (Cuenca-Estrella *et al.* 2012).

Tableau II. Recommandations de l'ESCMID pour le diagnostic des candidoses. Adapté de Cuenca-Estrella et al. 2012

Outils diagnostiques	Bonnes pratiques	Indication	Limites
<b>Microscopie directe et histopathologie</b>	Collection aseptique des échantillons Acheminement rapide au laboratoire Fixation des tissus le plus rapidement possible Observation des tissus fixés avec coloration à l'argent et coloration de Schiff Utiliser un agent azurant optique si échantillon non fixé	Candidoses invasives (tissus et fluides stériles) Candidoses disséminées chroniques (tissus et fluides stériles) Candidoses œsophagiennes (biopsie) Candidoses vaginales (écouvillonnage)	Echantillonnage des tissus concernés Risque d'erreur avec les petits échantillons Nécessite une expertise pour l'interprétation L'identification définitive ne peut pas se faire sur la morphologie
<b>Culture</b>	Ne pas fixer l'échantillon Technique le plus rapidement possible pour éviter la multiplication ou conserver à 4-5°C Utiliser un milieu sélectif	Candidoses invasives (tissus et fluides stériles) Candidoses disséminées chroniques (tissus et fluides stériles) Candidoses oropharyngées et œsophagiennes (écouvillonnage) Candidoses vaginales (écouvillonnage)	Délai de pousse peut atteindre 5-14 jours Un résultat négatif n'exclut pas une candidose
<b>Hémoculture</b>	Ponction veineuse 3 hémocultures V <sub>total</sub> : - adultes 40-60mL - enfants 2-4mL (<2kg), 6mL (2-12kg), 20mL (12-36kg) Tous les sites en même temps Diviser chaque hémoculture en flacons aérobies et anaérobies (ajouter au moins un flacon mycosis car <i>C. glabrata</i> pousse difficilement sur milieu BACTEC (Becton Dickinson). Prélèvement quotidien si suspicion de candidémie Incubation ≥ 5 jours	Candidémies Candidoses invasives Candidoses disséminées chroniques  Se : 50-75%	Délai de pousse souvent incompatible avec le diagnostic précoce
<b>Mannanes et AC anti-mannanes</b>	Echantillons de sérum	Candidémies (résultats 6 jours avant la culture) Se : 80% pour candidémie Sp : 85% pour candidémie Candidoses disséminées chroniques (résultats 16 jours avant la culture) Se : 86% pour candidémie  VPN : >85%	Détection du genre <i>Candida</i> mais pas des espèces Positif si colonisation
<b>β-(1,3)-D-glucanes</b>	2 prélèvements par semaine	Candidémies Candidoses invasives Candidoses disséminées chroniques  Se : >65% Sp : >80% VPN : >85%	Non spécifiques de <i>Candida</i> sp. (diagnostic panfongique) Faux positifs si utilisation d'albumine, d'immunoglobulines ou hémodialyse
<b>PCR</b>	Absence de recommandation En cours d'étude		
<b>Immunohistochimie</b>	Absence de recommandation En cours d'étude		
<b>Hybridation <i>in situ</i></b>	Absence de recommandation En cours d'étude		
<b>Antifongigramme</b>		Toutes les souches isolées	

### 3.2. Le diagnostic des candidémies

Il n'existe aucun signe clinique pathognomonique d'une candidémie. Le gold standard et la seule approche diagnostique permettant une identification et les tests de sensibilité reste l'hémoculture. Or, plus de 50% des épisodes de candidémies prouvés par autopsie ne sont pas détectés lors d'hémocultures *ante-mortem* (Clancy and Nguyen 2013). Le manque de preuve diagnostique par culture peut être compensé par des tests sérologiques (IgG anti-mannanes) et antigéniques (mannanes, 1,3- $\beta$ -D-glucanes), mais qui ne permettent pas une identification d'espèce, ni même une identification de genre pour les glucanes qui sont présents chez d'autres champignons (Cuenca-Estrella *et al.* 2012). Alors que le traitement précoce d'une fongémie présumée est associé à un taux de survie plus élevé (Garey *et al.* 2006), ces difficultés microbiologiques entraînent des retards de prise en charge. Sans documentation, la prise en compte de l'individu (pathologies sous-jacentes, interactions médicamenteuses possibles) et la connaissance de l'épidémiologie locale sont indispensables pour le choix de l'antifongique.

## 4. La prise en charge

### 4.1. Les thérapeutiques anti-*Candida*

Plusieurs antifongiques locaux sont disponibles pour le traitement des candidoses superficielles. Existant sous formes de poudres, crèmes, émulsions, gels, lotions, solutions filmogènes, ovules, il s'agit pour la grande majorité de molécules azolées (econazole, miconazole, sertaconazole, ketoconazole...). Pour le traitement des candidoses systémiques, on distingue quatre classes pharmacologiques majoritairement utilisées en clinique qui diffèrent par leur cible : les échinocandines, les azolés, les polyènes, et la 5-fluorocytosine. Les principes actifs correspondants, leurs mécanismes d'action, les mécanismes de résistance, et autres caractéristiques sont résumés dans le **Tableau III**. Les profils de sensibilités des différentes espèces de *Candida* aux antifongiques selon les données de la littérature (Arendrup 2014) et le rapport annuel d'activité du CNRMA (mise à jour le 20/02/2020) sont détaillés dans la **Figure 1**. Pour les espèces les moins communes, ont été considérées comme de sensibilité intermédiaire les espèces dont les CMI des antifongiques correspondants sont plus élevées comparées à *Candida albicans*.

Tableau III. DCI, voie d'administration, cible et mécanismes moléculaires de résistance des antifongiques systémiques utilisés en clinique pour le traitement des infections fongiques invasives. Adapté de Dannaoui 2013.

Classe	DCI	Voie d'administration	Cible et mécanisme	Mécanismes moléculaires de résistance	Remarques
<b>Echinocandines</b>	Caspofungine, micafungine, anidulafungine	IV	(1,3)- $\beta$ -D-glucane synthétase Inhibition de la biosynthèse des glucanes	Mutation <i>FKS</i>	Peu toxique, peu d'interactions médicamenteuses
<b>Azolés systémiques</b>	Fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, isavuconazole	PO, IV	Lanostérol 14- $\alpha$ déméthylase Inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol	Mutation <i>ERG11</i> Surexpression <i>ERG11</i> Pompe à efflux Mutation <i>ERG3</i>	Interactions médicamenteuses multiples du fait de l'inhibition des isoformes humains du cytochrome P450
<b>Polyènes</b>	Amphotéricine B (désoxycholate, lipidique, liposomale), nystatine	PO, IV	Ergostérol formation de pores	Mutations <i>ERG3</i>	Toxicité rénale
<b>Antimétabolites</b>	5-Fluorocytosine	IV	Acides nucléiques Intégration dans l'ARN	Mutation <i>FCY1</i> Mutation <i>FCY2</i> Mutation <i>FUR1</i>	Fréquence de résistances élevée en monothérapie Toujours en association

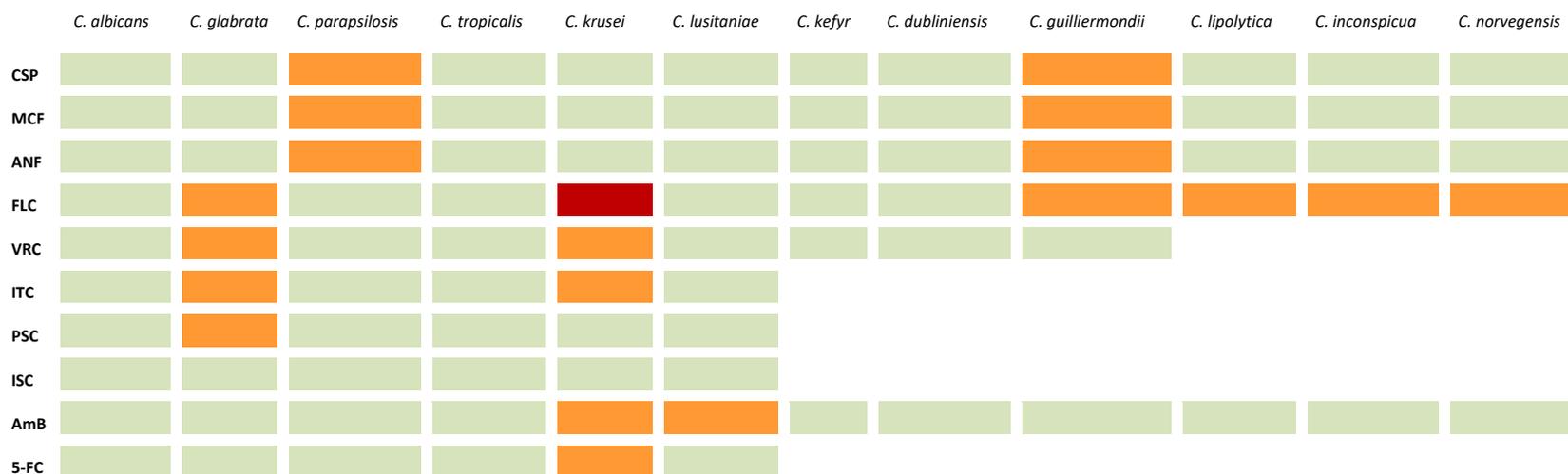


Figure 1. Profil de sensibilité des différentes espèces de *Candida* aux antifongiques systémiques. Sensible (vert ou gris clair) ; Intermédiaire et/ou CMI élevées (orange ou gris foncé) ; Résistant (rouge ou noir) ; Non connu (blanc). Adapté de Arendrup 2014 et dernières mises à jour du CNRMA

#### 4.2. La prise en charge des candidémies

L'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), a publié en 2012 des guidelines pour la prise en charge des candidoses :

- Chez les adultes non-neutropéniques (Cornely *et al.* 2012)
- Chez les patients VIH ou SIDA (candidoses oropharyngées et œsophagiennes) (Lortholary *et al.* 2012)
- En pédiatrie et néonatalogie (Hope *et al.* 2012)
- Chez les patients ayant une hémopathie maligne ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques (Ullmann *et al.* 2012)

Les candidoses invasives devenant également un défi majeur dans les unités de réanimation, avec un taux de mortalité approchant les 40%, l'ESCMID a proposé plus récemment des recommandations pour les patients critiques de réanimation non-immunodéprimés (Martin-Loeches *et al.* 2019). Concernant la prise en charge des candidémies, les recommandations de traitement prophylactique, pré-emptif, empirique et documenté sont résumées dans le **Tableau IV (A, B, C et D)**. Les échinocandines y ont une place importante, avec des recommandations d'utilisation à niveau de preuve élevé. La micafungine est l'un des antifongiques de première intention pour le traitement des candidémies en néonatalogie, mais également chez les adultes pour la prévention des infections fongiques invasives lors de la phase neutropénique précoce après greffe allogénique de cellules souches. La caspofungine et la micafungine sont recommandées en première intention pour le traitement des candidémies documentées, que ce soit en pédiatrie, chez les adultes non neutropéniques et les patients de réanimation, ou chez les patients d'hématologie neutropéniques (niveau de preuve A-I, A-I, A-II respectivement). Elles sont également recommandées en première intention pour le traitement empirique des candidoses invasives tout en prenant en compte l'épidémiologie locale et le risque d'interactions médicamenteuses (plus faible avec les échinocandines qu'avec les azolés). Le traitement pré-emptif des candidoses invasives est encore controversé.

Les recommandations américaines de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) sont équivalentes avec la mise au premier plan des échinocandines, excepté en néonatalogie. L'amphotéricine B déoxycholate étant bien tolérée en néonatalogie, et la candidémie étant

souvent associée à une candidurie et à une infection du système nerveux central, les échinocandines sont recommandées en thérapie de sauvetage en cas de résistance ou de toxicité de l'amphotéricine B ou du fluconazole (Pappas *et al.* 2016).

Concernant le CHU de Nantes, des recommandations illustrées dans l'**Annexe I** ont été proposées par la PUI comme aide à la prescription des antifongiques systémiques sous forme d'une ordonnance nominative préremplie (ne concerne pas le fluconazole et l'itraconazole).

#### 4.3. Les échinocandines

Les échinocandines sont des antifongiques à large spectre d'action, agissant sur l'intégrité de la paroi cellulaire des champignons par inhibition de la synthèse du  $\beta$ -(1,3)-D-glucane. Elles ont une activité fongicide sur toutes les espèces de *Candida* sp., une activité fongistatique sur *Aspergillus* sp. (la  $\beta$ -(1,3)-D-glucane synthase n'est accessible qu'en phase de croissance), et pas d'activité sur *Cryptococcus* sp., *Fusarium* sp., ni les mucorales (absence de la voie métabolique de la  $\beta$ -(1,3)-D-glucane synthase).

Trois molécules sont mises sur le marché, l'anidulafungine, la caspofungine et la micafungine. L'anidulafungine n'est pas référencée au CHU de Nantes, et la micafungine a été mise à disposition des services à partir de 2010. Les propriétés pharmacodynamiques (PD), pharmacocinétiques (PK) et données pharmaceutiques des échinocandines sont résumées dans le **Tableau V**.

L'activité des échinocandines est concentration dépendante. Il est important de prendre en compte les facteurs de variabilité pharmacocinétique inter-individuelle, en particulier ceux inhérents aux patients de réanimation (volume de distribution, remplissage vasculaire, fonction rénale), afin d'atteindre la concentration cible. L'étude multinationale DALI (Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patients) observait une grande variabilité pharmacocinétique pour l'anidulafungine et la caspofungine, sans pour autant établir de consensus sur les adaptations posologiques (Sinnollareddy *et al.* 2015). Des études récentes suggèrent une adaptation posologique de la caspofungine à 100 mg/24h devant une infection invasive à *C. parapsilosis* (Yang *et al.* 2016), d'autres suggèrent de ne pas ajuster la posologie de la caspofungine en cas d'insuffisance hépatique au risque d'entraîner un sous dosage (Gustot *et al.* 2018).

Tableau IV. Résumés des recommandations de prise en charge des candidémies de l'ESCMID 2012 et 2019. Adapté de (A) Cornely et al. 2012, (B) Ullmann et al. 2012, (C) Hope et al. 2012, (D) Martin-Loeches et al. 2019.

**A.**

Population et caractéristiques	Traitement			
	Prophylactique	Empirique	Pré-emptif	Documenté
<p><b>Adultes non neutropéniques</b></p> <p>Facteurs de risque : Antibiothérapie large spectre, VVC, NP, dialyse, chirurgie majeure, pancréatite, corticothérapie systémique, immunosuppresseurs</p> <p>Distribution d'espèce (par fréquence décroissante) : <i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i> : activité faible du fluconazole, et acquisition de gènes de résistance aux échinocandines <i>C. parapsilosis</i> : CMI élevé aux échinocandines, caspofungine et anidulafungine moins efficace que amphotéricine B et fluconazole (respectivement) <i>C. tropicalis</i> <i>C. krusei</i> : résistance naturelle au fluconazole</p>	<p>Chirurgie abdominale récente avec perforations récurrentes ou fuites anastomotiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FLC 400mg / 24h (B*-I**)</li> <li>- <b>CSP 50/70mg / 24h (CII)</b></li> </ul>	<p>Patient de réanimation avec fièvre malgré ATB et APACHE &gt; 16</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FLC 800mg / 24h (D-I)</li> </ul>	<p>Patients de réanimation avec <i>Candida</i> isolé dans des sécrétions bronchiques</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pas d'antifongique (D-II)</li> </ul>	<p>Tous les cas de candidémie, même si découverte chez un patient asymptomatique lors d'une hémoculture de contrôle</p> <p><b>Echinocandines (A-I) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>CSP 70/50mg / 24h</b></li> <li>- <b>MCF 100mg/ 24h, moins d'interactions que la CSP</b></li> <li>- <b>ANF 200/100mg / 24h</b></li> </ul> <p><b>(moins efficaces sur <i>C. parapsilosis</i>)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LAmB 3mg/kg / 24h (toxicité rénale &gt; MCF) (B-I)</li> <li>- VRC 6/3mg/kg/ 24h (interactions médicamenteuses, dosages plasmatiques et surveillance rénale si forme IV) (B-I)</li> <li>- FLC 400-800mg/ 24h (spectre limité, moins efficace que les échinocandines excepté contre <i>C. parapsilosis</i> (C-I)</li> <li>- AmB 0,7-1,0mg/kg (toxicité rénale) (D-I)</li> </ul> <p>Pendant 14 jours après la dernière hémoculture positive Au moins une hémoculture/jour jusqu'à négativation ETO Fond d'œil Recherche de thrombose si VVC, Picc-Line ou matériel IV</p> <p>Rétrograder au fluconazole per os après 10 jours si espèce sensible, prise per os possible et patient stable (plus tôt si <i>C. parapsilosis</i>)</p>
	<p>Patients chirurgicaux graves hospitalisés en réanimation plus de 3 jours</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FLC 400mg / 24h (C-I)</li> </ul>	<p>Patient de réanimation avec fièvre persistante sans documentation microbiologique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Echinocandines (C-II)</b></li> <li>- FLC (C-II)</li> </ul>	<p>Patients de réanimation avec test des (1,3)-β-D-glucan positif</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pas d'antifongique (C-II)</li> </ul>	
	<p>Ventilation de plus de 48h et nécessité de ventilation de novo &gt;72h</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FLC 100mg/ 24h (C-I)</li> </ul>	<p>Selon l'épidémiologie locale et le risque d'interactions médicamenteuses</p>		
	<p>Patients ventilés, hospitalisés depuis 3 jours, avec ATB et VVC et au moins un facteur de risque</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>CSP 50mg/ 24h (C-II)</b></li> </ul>			
	<p>Patients de réanimation chirurgicale</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- KTC 200mg/ 24h (D-I)</li> </ul>			
	<p>Patients grave avec facteurs de risque</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ITC 400mg/ 24h (D-I)</li> </ul>			

\*Force de la recommandation : A = fortement recommandée ; B = modérément recommandé ; C = faiblement recommandé ; D = contrindiqué

\*\*Qualité de la preuve : I = au moins un essai clinique randomisé, contrôlé ; II = au moins une étude non randomisée bien menée, étude de cohorte ou étude cas-témoins, à partir de séries temporelles multiples ou de résultats d'études non contrôlées, III = avis d'autorités reconnues, basés sur l'expérience clinique, des études de cas ou des rapports de comités d'experts.

**B.**

Population et caractéristique	Traitement			
	Prophylactique	Empirique	Pré-emptif	Documenté
<p><b>Patients d'hématologie et patients neutropéniques</b></p> <p>Incidence chez les patients avec LAM et LAL 2-5%</p> <p>Facteurs de risques : Exposition antérieure aux azolés, âge, score APACHEII élevé, insuffisance rénale, neutropénie</p> <p>Evolution : Décès (global 38%, attribuable 19%)</p>	<p>Greffe de CSH allogénique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durant la phase neutropénique précoce</li> <li>- FLC 400mg / 24h (A-I, A-I)<sup>a</sup></li> <li>- <b>MCF 50mg / 24h (A-I, C-I)</b></li> <li>- VRC 200mg / 12h (A-I, C-I)</li> <li>- PSC 200mg / 8h (A-II, B-II)</li> <li>- ITC 2,5mg/kg / 8h (B-I, C-I)</li> <li>- LAmB 50mg / 48h ou 100mg / semaine (B-II, C-III)</li> <li>- <b>CSP 70/50mg /24h (C-II, C-III)</b></li> <li>- Durant les cent premiers jours</li> <li>- FLC 400mg / 24h (A-I, A-I)</li> <li>- VRC 200mg / 12h (A-I, C-I)</li> <li>- ITC 2,5mg/kg / 8h (B-I, C-I)</li> <li>- <b>CSP 70/50mg /24h (C-II, C-II)</b></li> <li>- <b>MCF 50mg / 24h (C-III, C-III)</b></li> <li>- PSC 200mg / 8h (C-III, C-III)</li> <li>- LAmB 50mg / 48h ou 100mg / semaine (C-III, C-III)</li> <li>- Si GVHD</li> <li>- PSC 200mg / 8h (A-I, B-I)</li> <li>- FLC 400mg / 24h (A-I, C-I)</li> <li>- VRC 200mg / 12h (B-I, C-I)</li> <li>- ITC 2,5mg/kg / 8h (C-I, C-I)</li> </ul> <p>Greffe de CSH autologue ou neutropénie induite par chimiothérapie (phase neutropénique précoce)</p> <p>Non recommandé</p> <p>Possible dans les centres à forte incidence de candidoses</p>	<p>Neutropénie &gt; 10 jours</p> <p>Fièvre persistante après 3-4 jours d'antibiothérapie à large spectre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>CSP 50mg /24h (dose de charge 70mg) (A-I)</b></li> <li>- LAmB 3mg/kg / 24h (A-I)</li> <li>- VRC 3mg/kg / 12h (dose de charge 6mg/kg / 12h) (B-I)</li> <li>- <b>MCF 100mg / 24h (B-II)</b></li> <li>- AmB (0,5-1,0 Mg/kg / 24h) (D-II)</li> </ul> <p>Recommandations concernant toutes les infections fongiques présumées (levures et filamenteux) chez les patients neutropéniques</p>	<p>Controversé</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>CSP 50mg /24h (dose de charge 70mg) (A-II)</b></li> <li>- <b>MCF 100mg / 24h (A-II)</b></li> <li>- LAmB 3mg/kg / 24h (B-II)</li> <li>- ADF (B-II)</li> <li>- FLC (C-II)</li> <li>- VRC (C-II)</li> <li>- AmB (D-II)</li> <li>- PSC (D-III)</li> <li>- ITC (D-III)</li> <li>-</li> </ul> <p>Hémocultures quotidiennes jusqu'à négativation</p> <p>Poursuite du traitement 14 jours après la dernière hémoculture positive (plus si neutropénie persistante)</p> <p>Facteurs de croissance, cytokines, perfusion de granulocytes sont une option de dernière chance (C-III)</p>

<sup>a</sup>le premier est le niveau de preuve en intention de réduire la morbidité, le second en intention d'améliorer la survie

C.

Population et caractéristiques	Traitement		
	Prophylactique	Empirique et pré-emptif	Documenté
<p><b>Néonatalogie</b></p> <p>Facteurs de risque : Prématurité, VVC, chirurgie abdo, ECN, ATB à large spectre, NP, antiacides, intubation endotrachéale, petits âges gestationnels, petits poids de naissance</p> <p>Rarement documentée</p> <p>Espèce majoritaire : <i>C. albicans</i></p> <p>Espèces minoritaires : <i>C. glabrata</i>, <i>C. krusei</i></p> <p>Evolution : Méningoencéphalopathie à <i>Candida</i> (15-20%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- FLC 3-6mg/kg/dose x 2 / semaine (A-I en réanimation sinon B-II)</li> <li>- Probiotiques oraux : (du 3<sup>ème</sup> jour à la 6<sup>ème</sup> semaine) Lactoferrine 100mg / 24h ± <i>Lactobacillus</i> 10<sup>6</sup> CFU / 24h (B-II)</li> <li>- Antifongique oral local : Nystatine 100000 UI / 8h (B-II) ou miconazole gel 15mg / 8h (D-II)</li> </ul> <p>Absence de preuve pour la prévention de la transmission verticale par traitement des candidoses vaginales maternelles</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>MCF 4mg/kg / 24h (10mg/kg si méningo-encéphalite) (B-II)</b></li> <li>- AmB 1mg/kg / 24h (B-II)</li> <li>- LAmB 2,5-7mg/kg / 24h (B-II)</li> <li>- FLC 12mg/kg / 24h (dose de charge 25mg/kg) si pas d'administration antérieure (B-II)</li> <li>- <b>CSP 25mg/m<sup>2</sup> / 24h (C-II)</b></li> </ul>	
<p><b>Pédiatrie</b></p> <p>Facteurs de risque : VVC, oncologie pédiatrique, chimiothérapie pour hémopathie maligne, greffe de CSH, transplantation d'organes solides</p> <p>Evolution : Sepsis sévère et/ou choc septique (30%) Décès (10-25%, jusqu'à 50% en réanimation)</p>	<p>Greffes allogéniques de CSH</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>MCF 1mg/kg / 24h du conditionnement à J30 de la greffe (A-I)</b></li> <li>- FLC 8-12 mg/kg / 24h de J0 à J75 de la greffe (A-I)</li> <li>- VRC 8mg/kg IV / 12h (9mg/kg IV / 12h à J1) ou 9mg/kg PO / 12h, de 2 - 14 ans jusqu'à 50kg, de J0 à J100 après la greffe (A-I)</li> <li>- ITC 2,5mg/kg buv / 12h, à partir de 2 ans, du conditionnement à J100 de la greffe (B-II)</li> <li>- PSC 200mg buv / 8h si GVHD et à partir de 13 ans (B-II)</li> </ul> <p>LAM et leucémies chroniques &amp; greffe de cellule souches autologues</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FLC 8-12 mg/kg / 24h (A-I &amp; A-I)</li> <li>- <b>MCF 1mg/kg / 24h (A-II &amp; A-I)</b></li> <li>- VRC 8mg/kg IV / 12h (9mg/kg IV / 12h à J1) ou 9mg/kg PO / 12h, de 2 - 14 ans jusqu'à 50kg (B-I &amp; non-indiqué)</li> <li>- LAmB 1mg/kg / 48h (B-I &amp; B-I)</li> <li>- ITC 2,5mg/kg buv / 12h, à partir de 2 ans (B-II &amp; B-II)</li> <li>- PSC 200mg buv / 8h, à partir de 13 ans (B-II &amp; non indiqué)</li> </ul> <p>Administration de la dernière dose de chimiothérapie jusqu'à la fin de la neutropénie</p> <p>LAL traitée par vincristine si contreindication aux azolés</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>MCF 1mg/kg / 24h</b></li> <li>- LAmB 1mg/kg / 48h</li> </ul> <p>Transplantation d'organes solide</p> <p>Fonction de l'organe transplanté et du taux d'incidence des infections par un filamenteux (aspergillose invasive) dans l'établissement</p> <p>Prophylaxie secondaire</p> <p>Non indiqué en cas de première candidémie non compliquée sans signe d'infection profonde (CIII)</p>	<p>En oncologie-hématologie, si neutropénie prolongée (PNN&lt;500 pendant &gt;10 jours), et fièvre réfractaire malgré une antibiothérapie large spectre</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>CSP 50mg/m<sup>2</sup> / 24h (dose de charge 70mg/m<sup>2</sup> / jour) (A-1)</b></li> <li>- LAmB 1-3mg/kg / 24h (A-1)</li> <li>- AmB 0,7-0,8 mg/kg / 24h (B-II)</li> <li>- FLC 8-12mg / kg / 24h si faible incidence de l'aspergillose invasive (B-II)</li> </ul>	<p>-Le plus tôt possible</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Pendant 14 jours après la dernière hémoculture positive</li> <li>-Choix de l'anti-<i>Candida</i> selon l'épidémiologie locale</li> <li>-Evaluation clinique des sites profonds (examen ophtalmologique systématique en cas de candidémie)</li> <li>-Retirer ou remplacer les cathéters veineux ou autres dispositifs prothétiques implantés</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>MCF 2-4 mg/kg / 24h jusqu'à 40 kg (A-I)</b></li> <li>- <b>CSP 50mg/m<sup>2</sup> / 24h (dose de charge 70mg/m<sup>2</sup> / 24h, possibilité d'augmenter à 70mg/m<sup>2</sup>, max 70mg) (A-I)</b></li> <li>- LAmB 3mg/kg / 24h (A-I)</li> <li>- FLC 8-12mg/kg / 24h (B-I)</li> <li>- VRC 8mg/kg IV / 12h (9mg/kg IV / 12h à J1) ou 9mg/kg PO / 12h, de 2 - 14 ans jusqu'à 50kg, plus efficace que le FLC sur <i>C. glabrata</i>, actif sur <i>C. krusei</i> (B-I)</li> <li>- ANF 1,5mg/kg / jour (dose de charge 3mg/kg / jour) (B-II)</li> <li>- AmB 0,6-1mg/kg / 24h (C-I)</li> </ul>

D.

Population et caractéristiques	Traitement			
	Prophylactique	Empirique	Pré-emptif	Documenté
<p><b>Patients de réanimation non immunodéprimés</b></p> <p>Incidence des candidémies 6,9/1000 en réanimation 7,5% des patients de réanimation reçoivent un antifongique</p> <p>Facteurs de risque : ATB systémique à large spectre, choc septique, VVC, NP, dialyse, chirurgie majeure, pancréatite, long séjour en réanimation</p>	<p>Non recommandé en systématique (C-II)</p>	<p>Patients en choc septique avec défaillance multiviscérale et plus d'un site extra-digestif avec une colonisation à <i>Candida</i> prouvée (urine, bouche, gorge, voies respiratoires hautes et basses, plis cutanés, drains, sites opératoires)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Echinocandines (A-III)</li> </ul> <p>Patients moins sévères (sans choc septique et/ou défaillance multiviscérale) avec un faible risque de résistance au fluconazole (non recommandé)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FLC 12mg/kg/24h puis 6mg/kg/24h</li> </ul> <p>Pendant 10 à 14 jours en l'absence d'hémoculture positive (C-III)</p>	<p>Consensus non établi</p> <p>Etudes supplémentaires nécessaires pour évaluer l'impact de l'utilisation généralisée des antifongiques sur l'écologie fongique et le bénéfice/risque de la thérapie pré-emptive</p>	<p>Tous les cas de candidémie, même si découverte chez un patient asymptomatique lors d'une hémoculture de contrôle</p> <p><b>Echinocandines (A-I) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>CSP 70/50mg / 24h</b></li> <li>- <b>MCF 100mg/ 24h, moins d'interactions que la CSP</b></li> <li>- <b>ANF 200/100mg / 24h</b></li> </ul> <p><b>(moins efficaces sur <i>C. parapsilosis</i>)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- LAmB 3mg/kg / 24h (si échec des échinocandines et des azolés) (toxicité rénale &gt; MCF) (B-I)</li> <li>- VRC 6/3mg/kg/ 24h (interactions médicamenteuses, dosages plasmatiques et surveillance rénale si forme IV) (B-I)</li> <li>- FLC 400-800mg/ 24h (spectre limité, moins efficace que les échinocandines excepté contre <i>C. parapsilosis</i> (C-I)</li> <li>- AmB 0,7-1,0mg/kg (toxicité rénale) (D-I)</li> </ul> <p>Pendant au moins 14 jours après la première hémoculture négative. Au moins une hémoculture/jour jusqu'à négativation ETO/ETT Fond d'œil Recherche de thrombose si VVC, Picc-Line ou matériel IV Contrôle de la porte d'entrée si possible (retrait de cathéter, drainage, chirurgie)</p> <p>Dé-escalade de l'échinocandine au fluconazole quand le patient est cliniquement stable et l'isolat sensible au fluconazole (strong recommendation, moderate quality of evidence) Pas de dé-escalade en cas de VVC ou matériel ne pouvant être retiré (strong recommendation, moderate quality of evidence)</p>

Tableau V. Données pharmaceutiques, et propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des échinocandines. Adapté de Pilmis et al. 2013 et dernières mises à jour des RCP

DCI	Caspofungine (RCP mise à jour en 2017 et 2018)	Micafungine (RCP mise à jour en 2019 et 2020)	Anidulafungine (RCP de 2009)
Nom de spécialité	Cancidas® (MSD)	Mycamine® (Astellas)	Ecalta® (Pfizer)
Forme pharmaceutique	Poudre pour solution à diluer pour perfusion		
Dosages	70 mg, 50 mg	100 mg, 50 mg	100 mg
Première AMM (année)	2001	2008	2009
Génériques disponibles	Depuis 2017	Depuis 2020	Non
Paramètres PD	Inhibiteur non compétitif de la $\beta$ -(1,3)-D-glucane synthase Fongicide sur <i>Candida</i> sp., fongistatique sur <i>Aspergillus</i> sp. Activité spécifique sur les biofilms ( <i>C. albicans</i> et <i>C. glabrata</i> , seulement <i>C. albicans</i> pour l'ANF)		
Paramètres PK			
C <sub>max</sub> (mg/L)	7,64	4,95	2,07 - 3,5
Biodisponibilité orale (%)	1	2	2 - 7
½ vie (heures)	phase $\alpha$ : brève phase $\beta$ : 9-11 phase $\gamma$ : 45	10 - 17	24 - 26
Volume de distribution (L)	Impossible à obtenir car l'élimination se produit en l'absence d'équilibre de distribution Pic de distribution à J 1,5-2 après l'administration (92% de la dose) Une partie de la caspofungine fixée peut retourner dans le plasma	18-19 équilibre de distribution atteint en 4-5 jours après administration répétée	0,5
AUC (mg.h/L)	87,9-114,8	111,3	44,4-53
Liaison protéique (%)	92,4 - 96,5	99,8	84
Métabolisme	Hépatique Substrat médiocre des enzymes du CYP450 Non substrat de la P-gP	Hépatique Le CYP3A n'est pas une voie majeure du métabolisme	Dégradation métabolique dans le sang
Clairance plasmatique (mL.min <sup>-1</sup> )	10-12	Non indiquée	Non indiquée
Clairance totale (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	0,15	0,15-0,3	0,26
Fraction inchangée dans les urines (%)	1,4	0,7	<1
Élimination	34% fèces ; 41% urines	71% fèces ; 11,6% urines	Fèces ; < 1% urines
Ajustement si insuffisance rénale	Non	Non	Non
Ajustement si insuffisance hépatique	Child-Pugh 7-9, diminution dose à 35 mg/24h	Non	Non
Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi	Ciclosporine : surveillance des enzymes hépatiques Tacrolimus : surveillance standard des concentrations sanguines du tacrolimus Inducteurs enzymatiques métabolique (éfavirenz, névirapine, rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine) : envisagée une dose d'entretien à 70 mg/24h (70 mg/m <sup>2</sup> en pédiatrie)	Amphotéricine B déoxycholate : surveiller la toxicité rénale de l'AmB Sirolimus, nifédipine, itraconazole : surveiller leur toxicité  Évaluation du rapport bénéfice/risque chez les patients ayant une altération sévère de la fonction hépatique ou des atteintes chroniques (développement de foyers d'altérations hépatocytaires et de tumeurs hépatocellulaires chez le rat après trois mois de traitement)	Aucune avec la ciclosporine, le voriconazole, le tacrolimus, l'amphotéricine B ou la rifampicine

## II. Etudes et analyses

## 1. Matériel et Méthodes

### 1.1. Cadre de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique confrontant toutes les hémocultures positives à *Candida* sp. à la consommation d'échinocandines (caspofungine et micafungine) au Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 31 décembre 2019. Les établissements du CHU de Nantes sont répartis sur 9 sites, comptabilisant ainsi 3067 lits dont 1040 lits de médecine, 548 lits de chirurgie, 102 lits de gynécologie obstétriques, 380 lits de soins de suite et de réadaptation, et 997 lits de soins de longue durée (psychiatrie, EHPAD et USLDR).

### 1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Ont été inclus dans cette étude, tous les patients hospitalisés au CHU de Nantes pendant la période de l'étude, peu importe l'âge, le sexe, l'unité de soin et ayant :

- Au moins une hémoculture positive à *Candida* sp. identifiée par le laboratoire de parasitologie et mycologie médicale du CHU.
- Et /ou une sortie d'au moins 1 flacon d'échinocandine sur son séjour d'hospitalisation renseignée par la pharmacie à usage intérieur du CHU.

Ont été exclus, tous les patients pour lesquels des flacons d'échinocandines correspondant au nombre de flacons initialement dispensés pour ces patients ont été retournés par les unités de soin à la pharmacie à usage intérieure pendant leur séjour.

Ont également été exclus tous les patients pour lesquels les prélèvements adressés au laboratoire du CHU et la demande d'identification mycologique concernent des épisodes de candidémie extérieurs à l'établissement ou antérieurs à un transfert au CHU.

### 1.3. Consommation d'échinocandines

La consommation des échinocandines au CHU de Nantes a été déterminée en nombre de doses journalières sorties par an. La caspofungine (50mg et 70mg) et la micafungine (50mg et 100mg) faisant parti des spécialités pharmaceutiques inscrites en sus du GHS, chaque flacon est sorti par la PUI du CHU sur le séjour du patient concerné. Ces sorties nominatives permettent ainsi une

traçabilité des utilisations non seulement par jour, mais également par unité de soin, par patient, et par indication. La dose journalière (defined daily dose, DDD) est considérée de 50mg pour la caspofungine et 100mg pour la micafungine, suivant la WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology ([https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)). Le nombre de doses journalières par an est la dose totale de l'antifongique consommée dans l'année rapportée à la dose journalière (DDD) de cet antifongique (définie par l'OMS). Le nombre de doses journalières d'échinocandines est la somme du nombre de doses de caspofungine et du nombre de doses de micafungine.

#### 1.4. Données microbiologiques, caractérisation des hémocultures

Les hémocultures ont été réalisées sur flacon Mycosis (Becton Dickinson, Rungis, France) et incubés jusqu'à quatorze jours dans les incubateurs Bactec (Becton Dickinson). Toutes les hémocultures de patients hospitalisés au CHU de Nantes et positives à levure *Candida* sp. durant la période de l'étude ont été incluses. Les antifongigrammes correspondants ont tous été renseignés par le laboratoire de parasitologie et mycologie médicale du CHU de Nantes. Les CMI de la caspofungine et/ou de la micafungine ont été recueillies pour tous les isolats cliniques inclus. Les levures isolées des hémocultures étaient cultivées sur milieu chromogénique CAN2 (Biomérieux, Craponne, France). L'identification d'espèce était faite par spectrométrie de masse VITEK-MS (Biomérieux). Les CMI étaient déterminées en routine par méthode de diffusion en gélose en utilisant les bandelettes E-test (Biomérieux) déposées sur une boîte de gélose RPMI selon les recommandations du fabricant. Trois souches ATCC étaient utilisées pour valider la méthode (*C. albicans* ATCC 90028<sup>TM</sup>, *C. krusei* ATCC 6258<sup>TM</sup> et *C. parapsilosis* ATCC 22019<sup>TM</sup>). Les breakpoints du CLSI pour la caspofungine ont été appliqués à la méthode E-test excepté pour *C. glabrata* et *C. krusei*. En effet l'application de ces breakpoints à ces deux espèces surestime leur résistance (Arendrup *et al.* 2012) (**Tableau VI**).

Concernant la résistance des espèces pour lesquelles les breakpoints du CLSI ne sont pas applicables à l'E-test, les niveaux de sensibilité ont été interprétés suivant les valeurs des cut-off épidémiologiques proposés par Espinel-Ingroff *et al.* 2017 et Salsé *et al.* 2019 (**Tableau VII**).

Tableau VI. Breakpoints des CMI des échinocandines selon le CLSI et Arendrup et al. 2012

Echinocandines	Espèce	CMI breakpoints (µg/mL)		
		S	I	R
Caspofungine	<i>C. albicans</i>	≤0,25	0,5	≥1
	<i>C. glabrata</i>	≤0,5	-	-
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	4	≥8
	<i>C. tropicalis</i>	≤0,25	0,5	≥1
	<i>C. krusei</i>	≤0,5	-	-
	<i>C. guilliermondii</i>	≤2	4	≥8
Micafungine	<i>C. albicans</i>	≤0,25	0,5	≥1
	<i>C. glabrata</i>	≤0,06	0,12	≥0,25
	<i>C. parapsilosis</i>	≤2	4	≥8
	<i>C. tropicalis</i>	≤0,25	0,5	≥1
	<i>C. krusei</i>	≤0,25	0,5	≥1
	<i>C. guilliermondii</i>	≤2	4	≥8

Tableau VII. Cut-off épidémiologiques proposés pour l'interprétation des CMI des échinocandines pour les espèces moins fréquentes

Echinocandines	Espèce	ECV (µg/mL), E-test (≥97,5%)	
		Espinel-Ingroff et al	Salsé et al.
Caspofungine	<i>C. glabrata</i>	1	0,5
	<i>C. krusei</i>	1	1
	<i>C. kefyri</i>	-	0,25
	<i>C. lusitaniae</i>	-	1
	<i>C. dubliniensis</i>	-	-
	<i>C. lipolytica</i>	-	-
	<i>C. norvegensis</i>	-	-
	<i>C. utilis</i>	-	-
	<i>C. inconspicua</i>	-	-
Micafungine	<i>C. kefyri</i>	-	0,25
	<i>C. lusitaniae</i>	-	-
	<i>C. dubliniensis</i>	-	-
	<i>C. lipolytica</i>	-	-
	<i>C. norvegensis</i>	-	-
	<i>C. utilis</i>	-	-
	<i>C. inconspicua</i>	-	-

### 1.5. Données démographiques et cliniques

Les dossiers médicaux correspondants à chaque épisode de candidémie inclus ont pu être consultés informatiquement via Clinicom® ou Millenium®/PowerChart®. Toutes les données ont été recueillies à partir des comptes rendus d'hospitalisation, notes de suivi, observations, comptes rendus opératoires et/ou consultations pré-anesthésiques correspondant au séjour de l'épisode de la candidémie. Les données collectées suivantes ont été sélectionnées :

- Données démographiques : sexe, âge, unité d'hospitalisation
- Données cliniques : facteurs de risques, traitement antifongique, mortalité à 30 jours.

### 1.6. Définitions

Un épisode de candidémie était défini par au moins une hémoculture positive identifiée par le laboratoire du CHU de Nantes pendant un séjour au sein de l'établissement. Deux épisodes étaient considérés comme distincts s'ils étaient espacés de plus de 30 jours d'hémocultures négatives (Cleveland *et al.* 2012). Le traitement prophylactique correspondait à l'administration d'antifongiques en préventif face un risque élevé de développer une candidémie. Le traitement empirique correspondait à l'administration d'antifongiques face à un risque et des signes cliniques de candidémie sans confirmation biologique (hémoculture et/ou biomarqueur). Le traitement pré-emptif correspondait à l'administration d'antifongiques devant la présence de biomarqueurs ( $\beta$ -(1,3)-D-glucanes et mannanes) sans confirmation par l'hémoculture. Le traitement documenté correspondait à l'administration d'antifongiques après l'identification du genre et de l'espèce à partir d'une hémoculture avec ou sans antifongigramme. Un épisode était défini comme traité par une échinocandine si le patient avait reçu une échinocandine au moins 3 jours à partir du prélèvement de la première hémoculture positive (pendant au moins 3 jours).

### 1.7. Evaluation de l'efficacité du traitement par échinocandines

L'évaluation de l'efficacité d'une thérapeutique antifongique repose sur des critères cliniques, microbiologiques, pharmacologiques. L'évaluation de l'amélioration clinique varie entre 5 et 14 jours après l'instauration de l'antifongique selon les études randomisées prospectives (Phillips *et al.* 1997 ; Mora-Duarte *et al.* 2009 ; Rex *et al.* 2010) . Nous avons décidé pour cette étude en rétrospectif de prendre les critères proposés par Ostrosky-Zeichner *et al.* 2017 concernant les

échecs de traitement par le fluconazole, et de définir un échec de traitement par échinocandines sur la présence d'au moins un des trois critères suivants :

- les épisodes de candidémies pour lesquels des hémocultures continuaient à revenir positives à une espèce de *Candida* après 10 jours ou plus de traitement documenté par une échinocandine. Les réussites de traitement prophylactique, empirique et pré-emptif, ne pouvant être recueillies en rétrospectif, seuls les traitements documentés ont été inclus.
- un décès après avoir été traité au moins 3 jours par une échinocandine, et avant la fin du traitement documenté de la candidémie.
- un switch vers un autre antifongique ou l'addition d'un autre antifongique. Les switches d'une échinocandine vers une autre échinocandine après au moins 15 jours de traitement (n=2) ont été considérés comme des échecs. Les désescalades thérapeutiques vers le fluconazole (n=89) n'ont pas été considérées comme des échecs. Les switches vers le voriconazole en vue d'une prise per os n'ont pas été considérés comme des échecs (n=17). L'alternance échinocandine/azolé pour éviter les interactions médicamenteuses lors des cures de chimiothérapie n'a pas été considérée comme un échec (n=1).

#### 1.8. Analyses statistiques

Le test du Chi-2 d'indépendance ou le test exact de Fisher ont été utilisés pour les variables binaires (proportions). Le test du t de Student, le test du t de Welch ou le test de Wilcoxon ont été utilisés pour les variables continues (âge, poids, durées). Les analyses statistiques ont été effectuées avec le programme R version 4.1.0 (logiciel libre soutenu par la R Foundation for Statistical Computing). Une différence était considérée comme significative (\*), très significative (\*\*) et hautement significative (\*\*\*) si la p-value était respectivement inférieure à 0,05 ; 0,01 ; 0,001.

## 2. Résultats

### 2.1. Epidémiologie des candidémies au CHU de Nantes du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 31 décembre 2019

Du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 31 décembre 2019, 558 hémocultures ont été identifiées positives à au moins une espèce de *Candida* par le laboratoire de parasitologie et mycologie médicale du CHU de Nantes. 51 de ces hémocultures ont été exclues, dont 41 car elles concernaient l'Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO), 8 car elles concernaient des patients transférés au CHU de Nantes pour lesquels la candidémie avait été diagnostiquée dans un autre établissement, et 2 car elles concernaient des prélèvements en vue d'un PMO sur des patients n'ayant pas séjourné au CHU de Nantes. Finalement 507 hémocultures positives ont été incluses. Elles concernaient 339 patients et 343 épisodes de candidémies. Les dossiers médicaux correspondant aux 343 épisodes ont pu être consultés. Parmi ces 507 hémocultures, 164 concernaient des hémocultures de contrôle. Les résultats de ces hémocultures de contrôle n'ont pas été intégrés aux données épidémiologiques. Un antifongogramme a été demandé *de novo* pour seulement 9 de ces hémocultures de contrôle. Les données démographiques, cliniques, microbiologiques et thérapeutiques correspondant à ces hémocultures sont détaillées dans le **Tableau VIII**.

Ainsi, 343 premières hémocultures positives ont été retenues. Parmi celle-ci 332 étaient positives à une seule espèce de *Candida* et 11 étaient positives à plusieurs espèces (dont 10 à deux espèces et 1 à trois espèces). Les données démographiques, cliniques, microbiologiques et thérapeutiques correspondant à ces patients sont détaillées dans le **Tableau IX**. Ces 343 hémocultures ont été prélevées chez 339 patients dont 4 ont eu deux épisodes de candidémies pendant la période d'étude. Les données démographiques, cliniques, microbiologiques et thérapeutiques correspondant à ces patients sont détaillées dans le **Tableau X**. Enfin, parmi les 343 hémocultures, 7 n'ont pas eu d'antifongogramme dont 5 car les patients sont décédés avant l'identification et 2 pour des raisons inconnues. Finalement, sur l'ensemble de l'étude, 355 isolats de *Candida* et 348 antifongogrammes ont été inclus pour l'analyse épidémiologique (**Figure 2**).

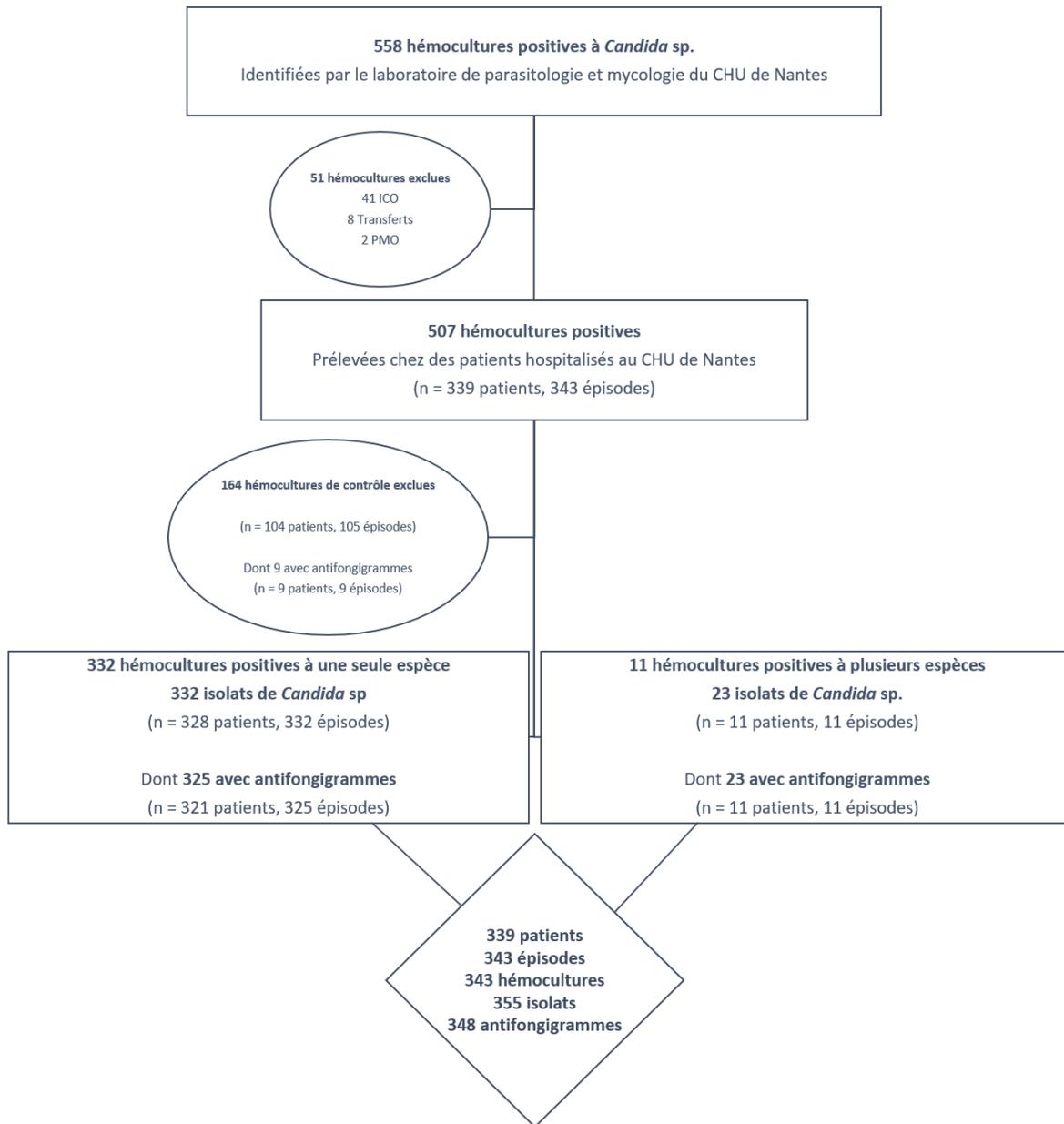


Figure 2. Flowchart (diagramme de flux) de l'analyse descriptive des candidémies au CHU de Nantes du 1er janvier 2009 au 31 décembre 2019.

Tableau VIII. Caractéristiques des patients avec des CMI aux échinocandines ayant évolué au cours d'un même épisode de candidémie.

Patient	Age (ans)	Sexe	Secteur d'hospitalisation	Pathologie sous-jacente	Indication	Identification	Hémoc <sub>1</sub>		Hémoc <sub>2</sub>		Date d'instauration CSP/MCF	Antifongiques***	Durée CSP/MCF (jours)	Evolution
							Date <sub>1</sub>	CMI <sub>1</sub>	Date <sub>2</sub>	CMI <sub>2</sub>				
1 <sup>E*</sup>	53	F	Réanimation médicale	Aucune	Choc septique	<i>C. albicans</i>	22/07/13	0,094	26/07/13	0,047	24/07/13	1/Caspofungine 2/Fluconazole	10	Décès (15/08/2013)
2 <sup>R</sup>	69	M	Médecine interne	Carcinome métastatique	Infection de chambre implantable	<i>C. albicans</i>	10/05/14	0,125	11/05/14	0,250	12/05/14	1/Caspofungine	11	NI depuis 07/2014
3 <sup>E</sup>	58	M	Hématologie Stérile	Hémopathie maligne	Choc septique	<i>C. krusei</i>	01/11/09	0,500	06/11/09	0,750	01/11/09	1/Caspofungine 2/Amphotéricine B + 5-FC 3/Voriconazole	11	Décès (14/07/2010)
4 <sup>R</sup>	65	M	Réanimation médicale	Hémopathie maligne	Choc septique	<i>C. albicans</i>	19/11/12	0,032	28/11/12	0,064	19/11/12	1/Caspofungine 2/Fluconazole	6	NI depuis 2018
5 <sup>E</sup>	49	F	Réanimation chirurgicale	Chirurgie thoracique 01/10/2015	Endocardite	<i>C. albicans</i>	31/10/15	0,094	01/11/15	0,047	03/11/15	1/Micafungine 2/Amphotéricine B + 5-FC	13	Décès (20/11/2015)
6 <sup>E</sup>	63	M	Réanimation chirurgicale	Chirurgie vasculaire 23/09/2013	Infection de prothèse	<i>C. glabrata</i>	03/10/13	0,190	12/11/13	32 / 1,5**	03/10/13	1/Micafungine 2/Micafungine + voriconazole	44	Décès (17/11/2013)
7 <sup>E</sup>	37	F	Réanimation médicale	Maladie de Still	Fongémie	<i>C. albicans</i>	13/02/15	1,0 / 0,380	16/02/15	0,5 / 0,064	13/02/15	1/Micafungine 2/Fluconazole	6	Décès (25/02/2015)
8 <sup>E</sup>	60	M	Réanimation chirurgicale	Transplantation cardiaque 13/03/2017	Fongémie	<i>C. glabrata</i>	06/04/17	0,032	24/04/17	0,094	06/04/17	1/Caspofungine 2/Amphotéricine B	16	NI depuis 2020
9 <sup>E</sup>	3 (j)	M	Réanimation pédiatrique	Déficit immunitaire primitif	Fongémie	<i>C. albicans</i>	23/01/18	0,016	31/01/18	0,012	31/01/18	1/Micafungine	9	Décès (08/02/2018)

\*patients inclus dans l'analyse univariée : E = groupe échec de traitement ; R = groupe réussite

\*\*X / Y correspond aux hémocultures pour lesquelles ont été demandées à la fois la CMI de la caspofungine (X) et celle de la micafungine (Y), pour les autres, il s'agit uniquement de la CMI de la caspofungine

\*\*\*Traitement documenté (après résultats mycologiques)

NI = non indiqué, correspond aux patients dont aucun document n'a été renseigné depuis la date correspondante

Tableau IX. Caractéristiques des patients pour lesquels plusieurs espèces ont été identifiées sur un même prélèvement.

Patient	Âge (ans)	Sexe	Secteur d'hospitalisation	Pathologie sous-jacente	Indication	Date hémo.	Nombre d'espèce	Identification	CMI	ATF***	Si échinocandine :		Evolution
											Date d'instauration	Durée	
14	58	M	Oncologie	Carcinome métastatique	Infection de chambre implantable	22/01/2013	2	<i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i>	0,016 0,500	1/FLC			Transféré
18 <sup>R</sup> *	60	F	Médecine interne	Toxicomanie IV	Fongémie	15/09/2016	3	<i>C. albicans</i> <i>C. krusei</i> <i>C. lusitanae</i>	0,094 0,500 0,380	1/CSP 2/VRC	17/09/2016	18	NI depuis 06/2017
19 <sup>E</sup>	84	M	Chirurgie cardiaque	Chirurgie cardiaque 17/11/2018	Fongémie	02/12/2018	2	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>	0,016** 0,016**	1/MCF	04/12/2018	6	Décès (09/12/2018)
20 <sup>R</sup>	58	M	Hématologie conventionnelle	Hémopathie maligne	Fongémie	09/01/2018	2	<i>C. glabrata</i> <i>C. tropicalis</i>	0,125 0,380	1/CSP	10/01/2018	12	NI depuis 2020
10	57	F	Réanimation médicale	Greffe CSH 25/08/2009	Fongémie	14/11/2009	2	<i>C. glabrata</i> <i>C. parapsilosis</i>	4 0,094** 1	1/FLC 2/VRC			Décès (01/12/2009)
11	59	M	Hématologie stérile	Hémopathie maligne	Fongémie	09/07/2012	2	<i>C. krusei</i> <i>C. kefyr</i>	1,5 0,047** 0,064	1/AB			NI depuis 2020
21 <sup>R</sup>	43	M	Chirurgie cardiaque	Chirurgie cardiaque 25/10/2011	Endocardite	17/11/2011	2	<i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i>	0,047 0,016	1/CSP	17/11/2011	23	NI depuis 02/2012
22 <sup>R</sup>	17 (m)	M	Réanimation pédiatrique	Brûlure étendue (35%)	Fongémie	29/04/2013	2	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i>	0,064 0,094	1/FLC 2/MCF	06/05/2013	10	NI depuis 05/2013
23 <sup>R</sup>	84	M	Réanimation chirurgicale	Diabète	Abcès biliaire	18/06/2013	2	<i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i>	0,125 0,50	1/CSP 2/VRC	18/06/2013	22	NI depuis 12/2013
24 <sup>E</sup>	64	M	Réanimation médicale	Carcinome	Péritonite	23/08/2019	2	<i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i>	0,250 0,500	1/CSP	23/08/2019	15	Décès (07/09/2019)
25 <sup>Abs</sup>	73	F	Hépatogastro-entérologie	Chirurgie digestive Juin 2015	Fongémie	22/07/2015	2	<i>C. glabrata</i> <i>C. krusei</i>	0,094 0,380	1/CSP	22/07/2015	?	Transféré NI depuis 2020

\*patients inclus dans l'analyse univariée : E = groupe échec de traitement ; R = groupe réussite ; Abs = absence de donnée

\*\*CMI micafungine alors que toutes les autres sont des CMI de caspofungine

\*\*\*Traitement documenté (après résultats mycologiques)

NI = non indiqué, correspond aux patients dont aucun document n'a été renseigné depuis la date correspondante

Tableau X. Caractéristiques des patients ayant eu plusieurs épisodes de candidémies pendant la période de l'étude.

Patient	Episode	Âge (ans)	Sexe	Secteur d'hospitalisation	Pathologie sous-jacente	Indication	Date hémoculture.	Identification	CMI** (µg/mL)	ATF****	Si échinocandine :		Evolution
											Date instauration	Durée (jours)	
14	1 <sup>Abs*</sup>	58	M	Médecine polyvalente	Carcinome métastatique	Infection de chambre implantable	07/11/2012	<i>C. glabrata</i>	0,125	1/CSP	09/11/2012	15	NI depuis 2013***
	2	58		Oncologie	Carcinome métastatique	Infection de chambre implantable	22/01/2013	<i>C. krusei</i> <i>C. albicans</i>	0,500 0,016	1/FLC			
15	1 <sup>R</sup>	81	F	Urologie	Chirurgie urologique 22/03/2012	Infection sur sonde de néphrostomie	02/04/2012	<i>C. parapsilosis</i>	0,500	1/CSP 2/FLC	02/04/2012	15	NI depuis 2019
	2	81		Maladies infectieuses	Syndrome du grêle court (NP)	Infection sur Picc-Line	10/01/2013	<i>C. parapsilosis</i>	0,190	1/FLC			
16	1	18	M	Oncologie pédiatrique	Hémopathie maligne	Infection de chambre implantable	03/01/2010	<i>C. guilliermondii</i>	0,250	1/LAmB 2/FLC			NI depuis 2020
	2 <sup>R</sup>	21		Hématologie stérile	Greffe CSH 01/04/2010	Fongémie	04/07/2012	<i>C. albicans</i>	0,094	1/CSP 2/FLC	05/07/2012	5	
17	1 <sup>E</sup>	58	M	Hématologie stérile	Hémopathie maligne	Thrombophlébite septique	01/11/2009	<i>C. krusei</i>	0,500	1/CSP 2/5-FC + LAmB 3/VRC	01/11/2009	11	Décès (14/07/2010)
	2 <sup>R</sup>	59		Médecine interne	Hémopathie maligne	Thrombophlébite septique	08/01/2010	<i>C. krusei</i>	0,380	1/VRC 2/CSP	14/01/2010	30	

\*patients inclus dans l'analyse univariée : E = groupe échec de traitement ; R = groupe réussite ; Abs = absence de donnée

\*\*CMI caspofungine, aucune CMI n'a été demandée pour la micafungine pour ces prélèvements

\*\*\*Le patient a été transféré, aucun courrier depuis, il est indiqué comme décédé informatiquement (absence de date)

\*\*\*\*Traitement documenté (après résultats mycologiques)

NI = non indiqué, correspond aux patients dont aucun document n'a été renseigné depuis la date correspondante

### a. Données démographiques

Parmi les 339 patients le sexe ratio H/F était de 1,55 et l'âge moyen était de 54 ans (médiane 59 ans, extrêmes 3 jours à 91 ans). Les hospitalisations en secteur adulte et pédiatrique représentent respectivement 91% et 9% des épisodes de candidémies. Parmi les 343 épisodes de candidémies 42% ont eu lieu lors d'hospitalisation en réanimation (adulte et pédiatrique, respectivement n=132 et n=13), 25% lors d'hospitalisation en médecine (adulte et pédiatrique, respectivement n=83 et n=2), 17% lors d'hospitalisation en chirurgie (adulte et pédiatrique, respectivement n=55 et n=4) et 16% lors d'hospitalisation en hématologie-oncologie (adulte et pédiatrique, respectivement n=42 et n=12).

### b. Données mycologiques

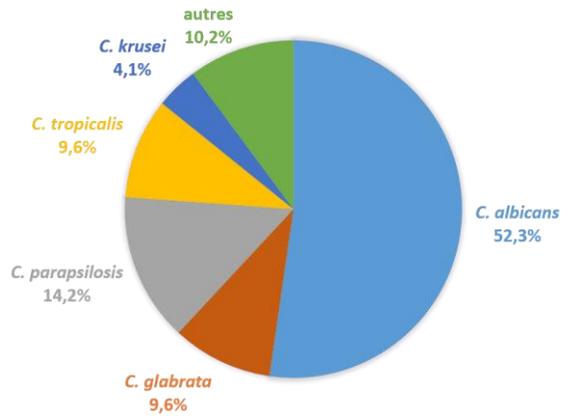
L'analyse mycologique des 355 souches de *Candida* retenues pour l'étude montrait une diversité des espèces mais le maintien des cinq espèces majoritaires habituelles. Ainsi, *C. albicans* était isolée dans 52,7% des cas, *C. glabrata* dans 16,6% des cas, *C. parapsilosis* dans 12,7% des cas, *C. tropicalis* dans 5,9% des cas, *C. krusei* dans 5,1% des cas, *C. kefyr* dans 1,7% des cas, *C. lusitaniae* dans 1,4% des cas, *C. guilliermondii* dans 1,1% des cas et *C. dubliniensis* dans 0,8% des cas. Une autre espèce était isolée dans 2,0% des cas (*C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. utilis*, *C. inconspicua*, *C. nivariensis*, *C. orthopsilosis*, ces deux dernières espèces appartenant respectivement au complexe *C. glabrata* et *C. parapsilosis*) (**Figure 3B**). En comparaison à l'étude de Tavec *et al.* on retrouvait ainsi plus de *C. glabrata* et moins de *C. tropicalis* (**Figure 3A**). *C. albicans* était l'espèce majoritaire dans tous les secteurs d'hospitalisation, en particulier dans les services de réanimation (63,1% des cas). Elle était par contre suivie de près par *C. tropicalis* dans les services d'hématologie-oncologie où *C. glabrata* était peu retrouvée lors de candidémies (5,4% versus 21,4% des cas). On isolait cependant davantage d'espèces rares (autres que les cinq espèces majoritaires) dans les services d'hématologie-oncologie par rapport aux services de réanimation où elles sont peu fréquentes (16,0% versus 4,0% des cas) (**Tableau XI**).

La sensibilité aux échinocandines a été testée pour 348 des souches isolées sur la première hémoculture prélevée. La sensibilité à la caspofungine a été testée pour 315 souches de *Candida* sp. [*C. albicans* (n=167), *C. glabrata* (n=55), *C. parapsilosis* (n=41), *C. tropicalis* (n=18), *C. krusei*

(n=13) et 21 souches des autres espèces]. La sensibilité à la micafungine a été testée pour 17 souches de *Candida* sp. (10 souches de *C. albicans*, 2 souches de *C. glabrata*, 1 souche de *C. parapsilosis*, 1 souche de *C. tropicalis*, 1 souche de *C. krusei* et 2 souches des autres espèces). Et seize souches ont été testées pour les deux antifongiques (5 souches de *C. albicans*, 2 souches de *C. glabrata*, 2 souches de *C. parapsilosis*, 2 souches de *C. tropicalis*, 4 souches de *C. krusei* et 1 souche d'une autre espèce). La distribution des CMI de la caspofungine pour les 5 espèces majoritaires est illustrée dans la **Figure 4**, et celle des autres espèces dans le **Tableau XII**. La distribution des CMI de la micafungine est illustrée dans le **Tableau XIII**. Sur les 348 premières hémocultures positives, 5 (1,4%) isolats résistants à la caspofungine ont été retrouvés dont 1 isolat de *C. albicans* ( $CMI_{caspofungine} = 1\mu\text{g/mL}$ ), 2 isolats de *C. glabrata* ( $CMI_{caspofungine} = 4$  et  $12\mu\text{g/mL}$ ) et 2 isolats de *C. krusei* ( $CMI_{caspofungine} = 1,5\mu\text{g/mL}$  pour les deux). Aucun isolat n'était résistant à la micafungine, dont 3 des isolats résistants à la caspofungine (1 *C. albicans*  $CMI_{micafungine} = 0,380\mu\text{g/mL}$ , 1 *C. glabrata*  $CMI_{micafungine} = 0,094\mu\text{g/mL}$ , et 1 *C. krusei*  $CMI_{micafungine} = 0,047\mu\text{g/mL}$ ). Concernant les souches n'appartenant pas aux cinq espèces majoritaires, les espèces pour lesquelles des breakpoints ou des cut-off sont disponibles n'étaient pas résistantes. Pour les espèces plus rares, les  $CMI_{caspofungine}$  étaient toutes inférieures ou égales à  $0,125\mu\text{g/mL}$  [excepté deux isolats de *C. lipolytica* ( $CMI_{caspofungine} = 0,5$  et  $1\mu\text{g/mL}$ )], et les  $CMI_{micafungine}$  étaient inférieures ou égales à  $0,023\mu\text{g/mL}$ .

Une souche de *C. glabrata* résistante n'apparaît pas dans la distribution. Cette souche était sensible sur la première hémoculture ( $CMI_{caspofungine} = 0,190\mu\text{g/mL}$ ) et a été de nouveau isolée sur des hémocultures de contrôle après un mois de traitement par micafungine. Après un nouvel antifongogramme, la souche était résistante ( $CMI_{caspofungine} = 32\mu\text{g/mL}$  et  $CMI_{micafungine} = 1,5\mu\text{g/mL}$ ) (**Tableau VIII**). Il a été découvert tardivement une perforation urétérale avec fuite et collection intra-abdominale chez ce patient dans les suites opératoires d'un pontage aorto-bifémoral. Les données démographiques, cliniques, microbiologiques et thérapeutiques correspondant aux patients infectés par des souches résistantes aux échinocandines sont détaillées dans le **Tableau XIV**.

A. De 2004 à 2010



B. De 2009 à 2019

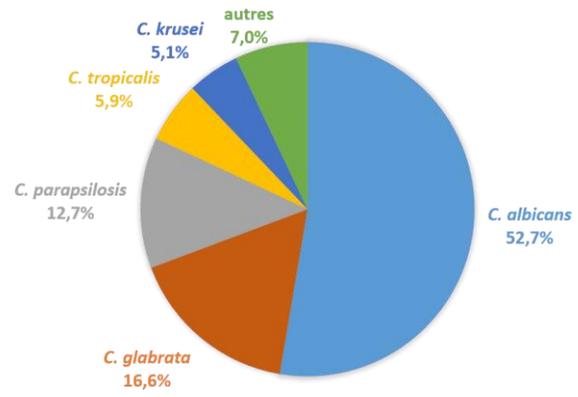


Figure 3. Répartition des espèces de *Candida* isolées des hémocultures (A) données de Tadeo et al. 2016 ; (B) données de notre étude

Tableau XI. Répartition des 5 espèces majoritaires de *Candida* isolées des hémocultures, en fonction des secteurs d'hospitalisation

Espèces	Réanimation (n=149)	Médecine (n=89)	Chirurgie (n=61)	Hématologie oncologie (n=56)
<i>C. albicans</i> (n=187)	94 (63,1)	42 (47,2)	32 (52,5)	19 (33,9)
<i>C. glabrata</i> (n=59)	23 (15,4)	21 (23,6)	12 (19,7)	3 (5,4)
<i>C. parapsilosis</i> (n=45)	17 (11,4)	13 (14,6)	7 (11,5)	8 (14,3)
<i>C. tropicalis</i> (n=21)	3 (2,0)	2 (2,2)	4 (6,6)	12 (21,4)
<i>C. krusei</i> (n=18)	6 (4,0)	6 (6,7)	1 (1,6)	5 (8,9)
Autres (n=25)	6 (4,0)	5 (5,6)	5 (8,2)	9 (16,0)

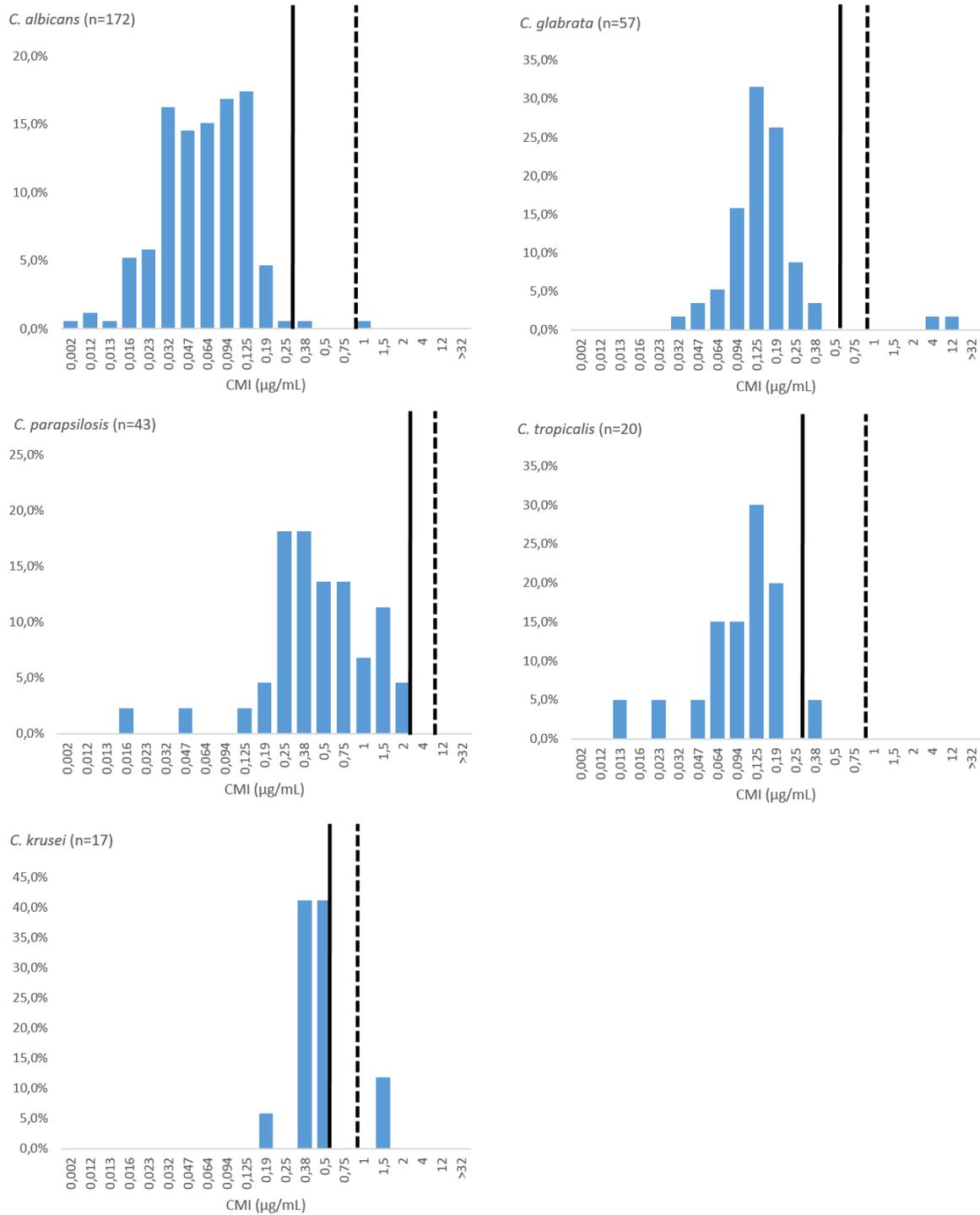


Figure 4. Distribution des CMI de la caspofungine sur les souches isolées lors de la première hémoculture appartenant aux 5 espèces majoritaires de *Candida*. Le trait plein sépare les souches sensibles des souches intermédiaires, le trait en pointillé délimite les souches intermédiaires des souches résistantes.

Tableau XII. Répartition des CMI de la caspofungine sur les souches isolées appartenant aux espèces moins fréquentes, les croix indiquent le breakpoint du CLSI ou le cut-off épidémiologique si disponibles.

	Nombre d'isolats à la CMI de caspofungine indiquée (µg/mL)											
	0,023	0,032	0,047	0,064	0,094	0,125	0,19	0,25	0,38	0,5	1	8
<i>C. kefyr</i> (n=6)	1		1	3	1			⊗				
<i>C. lusitaniae</i> (n=5)						1		1	3		⊗	
<i>C. guilliermondii</i> (n=2)								1		1		⊗
<i>C. dubliniensis</i> (n=3)		1		1		1						
<i>C. lipolytica</i> (n=2)										1	1	
<i>C. norvegensis</i> (n=1)					1							
<i>C. utilis</i> (n=1)						1						
<i>C. nivariensis</i> (n=1)							1				⊗	
<i>C. orthopsilosis</i> (n=1)									1			⊗

Tableau XIII. Répartition des CMI de la micafungine sur les souches isolées, les croix indiquent les breakpoints de résistance pour les 5 espèces majoritaires.

	Nombre d'isolats à la CMI de micafungine indiquée (µg/mL)														
	0,006	0,008	0,012	0,016	0,023	0,047	0,094	0,125	0,19	0,25	0,38	0,5	1	2	8
<i>C. albicans</i> (n=15)	1	2	5	4	2						1		⊗		
<i>C. glabrata</i> (n=4)		1		2			1			⊗					
<i>C. parapsilosis</i> (n=3)												1	1	1	⊗
<i>C. tropicalis</i> (n=3)				1	1	1							⊗		
<i>C. krusei</i> (n=5)						1	1	2	1				⊗		
<i>C. guilliermondii</i> (n=1)										1					
<i>C. utilis</i> (n=1)					1										
<i>C. inconspicua</i> (n=1)					1										

Tableau XIV. Caractéristiques des patients infectés par des isolats résistants aux échinocandines.

Patient	Âge (ans)	Sexe	Secteur d'hospitalisation	Pathologie sous-jacente	Identification	Date du prélèvement	CMI caspofungine	CMI micafungine	ATF*****	Si pré-exposition à une échinocandine :			Evolution
										Date	ATF (dose/j)	Durée	
10	57	F	Réanimation Médicale	Allogreffe CSH 25/08/2009	<i>C. glabrata</i> **	14/11/2009	4	0,094	1/Fluconazole 2/Voriconazole	24/10/2009	CSP (50)	21	Décès 01/12/2009
11	59	M	Hématologie stérile	Hémopathie maligne +neutropénie	<i>C. krusei</i> ***	09/07/2012	1,5	0,047	1/Amphotéricine B	16/06/2012	MCF (50)	25	NI depuis 2020
12*E	44	F	Réanimation médicale	Hémopathie maligne +neutropénie	<i>C. krusei</i>	23/07/2012	1,5	Non demandée	1/Caspofungine 2/Amphotéricine B	13/05/2012	CSP (50)	42	Décès 05/09/2012
13	13	M	Réanimation pédiatrique	Hémopathie maligne +neutropénie	<i>C. glabrata</i>	10/04/2013	12	Non demandée	1/Amphotéricine B	02/04/2013	CSP (70)	10	Décès 18/04/2016
6 <sup>E</sup>	63	M	Réanimation chirurgicale	Chirurgie vasculaire 23/09/2013	<i>C. glabrata</i>	12/11/2013	32	1,5	1/Micafungine 2/Micafungine +Voriconazole	03/10/2013 ****	MCF (100)	40	Décès 17/11/2013
7 <sup>E</sup>	37	F	Réanimation médicale	Maladie de STILL	<i>C. albicans</i>	13/02/2015	1	0,38	1/Micafungine 2/Fluconazole	09/01/2015	MCF (100)	5	Décès 25/02/2015

\*patients inclus dans l'analyse descriptive univariée : E = groupe échec de traitement

\*\*Une souche de *C. parapsilosis* avec CMI<sub>caspofungine</sub>= 1 µg/mL isolée sur le même prélèvement

\*\*\*Une souche de *C. kefyr* avec CMI<sub>caspofungine</sub>= 0,064 µg/mL isolée sur le même prélèvement

\*\*\*\*L'isolat résistant a été retrouvé sur une hémoculture de contrôle pendant l'antibiothérapie par micafungine. La CMI de la caspofungine sur l'hémoculture initiale du 03/10/2013 était de 0,190 µg/mL, la CMI de la micafungine n'avait pas été demandée.

\*\*\*\*\*Traitement documenté (après résultats mycologiques)

NI = non indiqué, correspond aux patients dont aucun document n'a été renseigné depuis la date correspondante

### *c. Utilisation globale des échinocandines*

Du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 31 décembre 2019, 25 684 flacons de caspofungine (70mg et 50mg, n=5 878 et n=19 806 respectivement) et 13 178 flacons de micafungine (100mg et 50 mg, n=5 576 et n=7 602 respectivement) ont été sortis sur les séjours de 2 537 patients. Parmi ces 2 537 patients, seuls 225 patients ont reçu des échinocandines en traitement documenté d'une candidémie. Soit, 91,1% des sorties concernaient des patients sous traitements prophylactiques, empiriques, pré-emptifs, et/ou une autre infection fongique invasive documentée. Pour ces 2 537 patients, l'évolution du nombre de doses journalières (DDD) de caspofungine et de micafungine par an au CHU de Nantes est décrite dans la **Figure 5**. On observait après 2009 une augmentation progressive de la consommation de micafungine suite à son référencement au CHU. Cependant, la consommation globale d'échinocandines diminuait de 2012 à 2016 en suivant la forte diminution de la consommation de caspofungine. La caspofungine était l'échinocandine consommée en grande majorité que ce soit en secteur adulte ou pédiatrique. Les secteurs adultes consommaient plus de 85% des DDD de micafungine et caspofungine (respectivement 85% et 87%). Aux vues des tendances similaires entre secteurs adultes et pédiatriques (**Figure 6A et 6B**), ils n'ont pas été séparés pour la suite de l'analyse descriptive.

La consommation globale d'échinocandines au CHU de Nantes montrait une utilisation majoritaire par les services d'hématologie-oncologie jusqu'en 2014 (**Figure 7A**), alors que peu d'épisodes de candidémies étaient documentés dans ces services (**Figure 7B**). Après cette date on observait une diminution progressive des consommations, certainement due à l'utilisation du posaconazole en prophylaxie pour les patients neutropéniques. Cette diminution s'observait dans les services d'hématologie-oncologie, mais pas dans les services de réanimation dont la consommation restait constante (**Figure 7A**). A partir de 2015, les services de réanimation utilisaient la majorité des échinocandines dispensées au CHU. La réanimation était également le secteur comptant le plus d'épisodes de candidémie sur toute la période de l'étude (**Figure 7B**). On observait une augmentation de la consommation d'échinocandines par les services de réanimation en lien avec une augmentation du nombre d'épisodes de candidémies (**Figure 7C**).

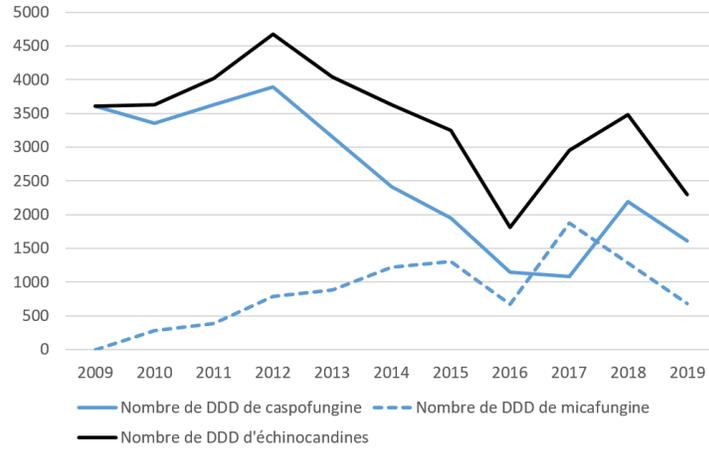
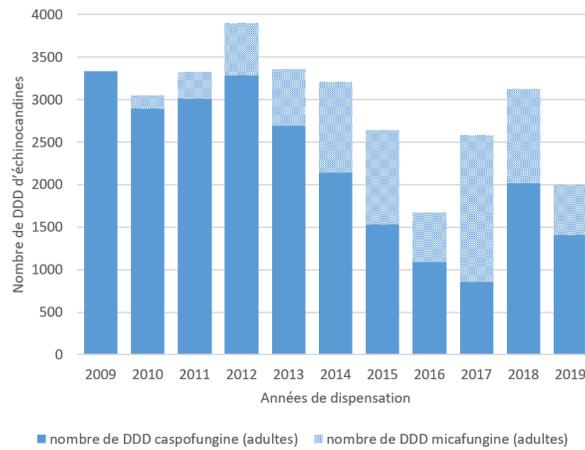


Figure 5. Evolution du nombre de DDD annuel de caspofungine (continue gris), micafungine (pointillés gris) et d'échinocandines (continue noire) consommées par les services du CHU de Nantes de 2009 à 2019.

### A. Secteurs adultes



### B. Secteurs pédiatriques

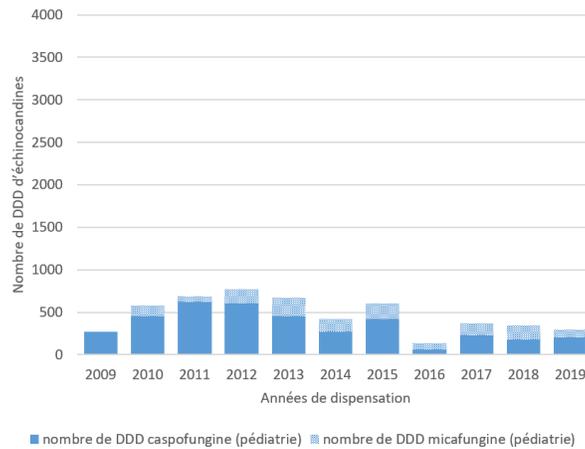


Figure 6. Répartition du nombre de DDD annuel de caspofungine et micafungine (A) dans les secteurs adultes ; (B) dans les secteurs pédiatriques.

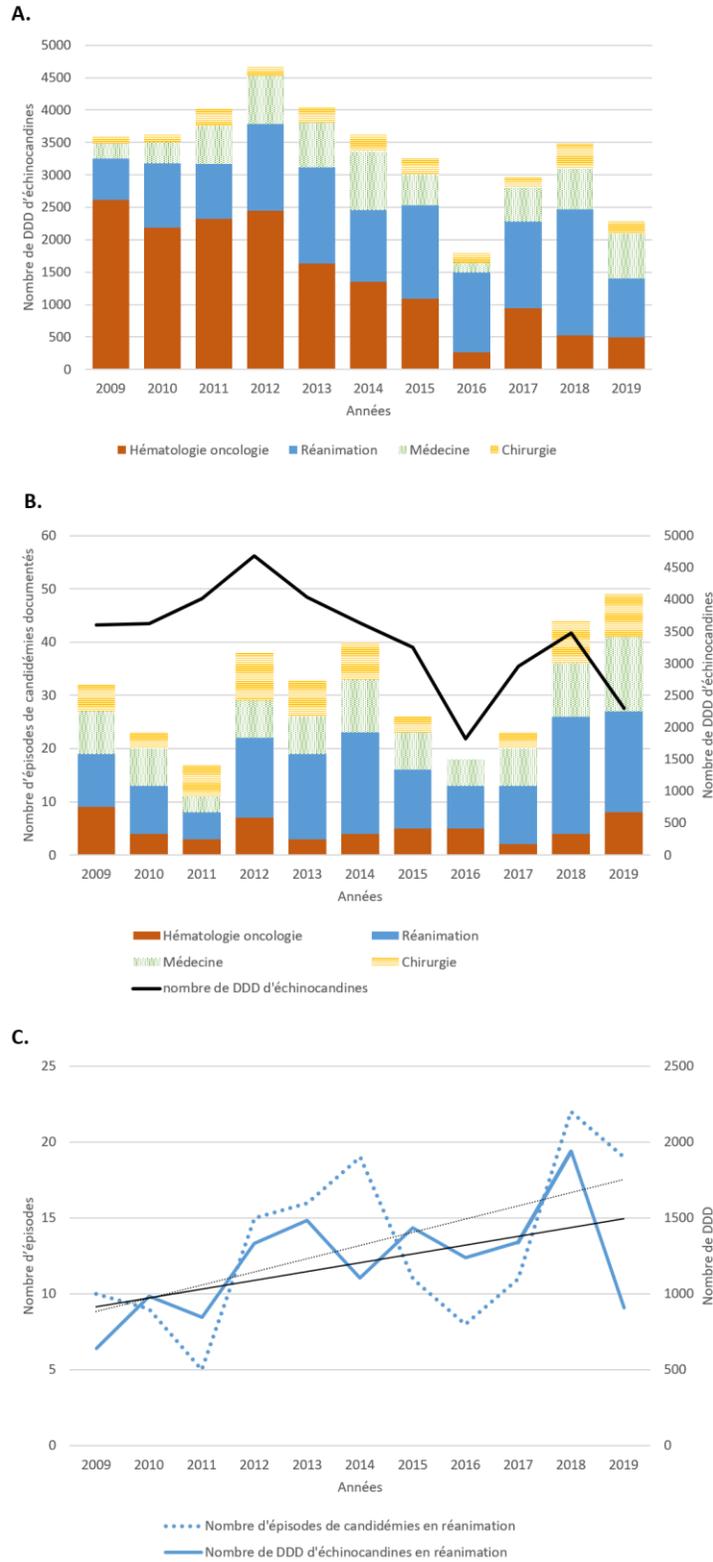


Figure 7. (A) Répartition du nombre de DDD annuel d'échinocandines par secteur d'hospitalisation. (B) Evolution du nombre de DDD annuel d'échinocandines consommé par le CHU de Nantes (courbe) mis en parallèle avec le nombre d'épisodes de candidémies survenant par secteur d'hospitalisation sur la même période (histogramme). (C) Evolution et tendances (droites) du nombre d'épisodes de candidémies (pointillée) et de la consommation d'échinocandines (continue) en réanimation.

*d. Impact de la consommation d'échinocandines sur l'écologie de Candida sp.*

Concernant la distribution des espèces isolées, elle ne semblait pas être influencée par l'utilisation des échinocandines. En effet l'augmentation ou la diminution du nombre de DDD d'échinocandines, n'entraînaient pas d'augmentation ou de diminution d'une espèce par rapport à une autre. L'inversion des tendances entre *C. albicans* et *non-albicans* et/ou l'inversion des tendances entre *C. glabrata* et *C. parapsilosis* selon les années, ne suit pas le nombre de DDD d'échinocandines consommées au CHU de Nantes (**Figure 8A**). Cependant, en confrontant l'utilisation de la caspofungine avec l'évolution des CMI de la caspofungine durant la période d'étude, on voyait à partir de 2012 jusqu'en 2017 une diminution du nombre de DDD (3888 en 2012 à 1081 en 2017) suivie un an plus tard d'une diminution des CMI (0,521 µg/mL en 2013 à 0,114µg/mL en 2018). Ces CMI semblaient réaugmenter en 2019 (0,243 µg/mL en 2019), un an après une ré-augmentation du nombre de DDD de caspofungine (2197 en 2019) (**Figure 8B**). Le pic de CMI<sub>caspofungine</sub> moyenne entre 2011 et 2014 suivait une période de forte consommation de caspofungine (en moyenne 3618 DDD/an de 2009 à 2012). Il était attribuable à deux isolats de *C. krusei* (hémoculture du 09/07/2012 et 23/07/2012) et un isolat de *C. glabrata* (hémoculture du 10/04/2013) résistants à la caspofungine. Les patients correspondants avaient tous les trois été exposés aux échinocandines, respectivement pendant 23 jours (jusqu'au prélèvement), pendant 42 jours (jusqu'à 39 jours avant le prélèvement), et pendant 8 jours (jusqu'au prélèvement) (**Tableau XIV**).

*e. Prise en charge des candidémies*

Parmi les 343 épisodes de candidémies documentés, 26 n'ont pas été traités (25 patients non traités et décédés avant les résultats des hémocultures, 1 patient sorti contre avis médical) et 7 prises en charge thérapeutiques n'étaient pas indiquées. Parmi les 310 prises en charge renseignées, les échinocandines étaient, sur la période d'étude, les molécules les plus utilisées avant identification mycologique (61,9% des cas, 49,3% pour la caspofungine et 12,6% pour la micafungine). Le fluconazole était utilisé dans 34,5% des cas et l'amphotéricine B dans 3,5% des cas (**Figure 9**). L'évolution de l'utilisation des antifongiques systémiques au cours de la période d'étude montrait une utilisation croissante et largement majoritaire des échinocandines en

première intention, en particulier au cours des dernières années (70 à 80% des cas de 2017 à 2019) (**Figure 10A**). Après documentation, 225 épisodes étaient traités par échinocandines (72,6%). En prenant en compte les switchs (n=17), l'ajout d'antifongiques (10 bithérapies et 1 trithérapie) et les désescalades thérapeutiques, les échinocandines restaient les molécules les plus administrées (50,9% des administrations) devant les azolés (42,4%), l'amphotéricine B (4,9%), et la 5-fluorocytosine (1,8%). L'évolution des molécules administrées après la documentation et jusqu'à la fin de la thérapeutique semblait stable sur la période d'étude (**Figure 10B**). La ré-évaluation de la thérapeutique après documentation était inconnue pour 6 épisodes car les patients étaient décédés avant l'identification et 1 épisode car le patient avait été transféré.

#### *f. Evolution sous traitement*

L'évolution des épisodes de candidémies à 30 jours de la première hémoculture positive qui était connue pour 323 épisodes montrait un taux de mortalité globale de 32,8% (n=106 patients). Parmi les 217 épisodes d'évolution favorable à 30 jours, il y avait significativement plus de patients traités par échinocandines en première intention que de patients non traités par échinocandines (n=145, soit 66,8%,  $p < 0,001$ , OR 0,40 IC<sub>95%</sub> [0,25 ; 0,64]) (**Tableau XV**). De même, il y avait significativement plus de patients traités par échinocandines après identification (n=165, soit 76,0%,  $p < 0,001$ , OR 0,27 IC<sub>95%</sub> [0,16 ; 0,44]) (**Tableau XVI**). De plus, on observait en 2016 à la fois le taux de candidémie traités par échinocandines le plus faible, et le taux de mortalité le plus élevé, et l'inverse en 2017 (**Figure 11**). Le traitement des candidémies (empirique ou documenté) par une échinocandine semble donc être un facteur favorisant la survie. Par contre, l'exposition à une échinocandine à distance de l'épisode de candidémie (fin de l'exposition 5 jours à 4 mois avant l'épisode) ne semblait pas influencer sur la survie (**Tableau XVII**).

Cependant, malgré une augmentation de l'utilisation des échinocandines en traitement documenté des candidémies (50% des candidémies en 2009, 75% en 2019), le taux de mortalité globale à 30 jours continuait également d'augmenter (27% en 2009, 37% en 2019) (**Figure 11**). Ce taux de mortalité pourrait s'expliquer par un nombre absolu plus élevé de candidémies diagnostiquées en secteur de réanimation (10 en 2009 versus 19 en 2019) et des patients plus graves, à l'origine, ou associés, à des échecs thérapeutiques. Sur la période d'étude, 71 prises en

charge de candidémies documentées par une échinocandine ont été considérées comme un échec (hémocultures restant positives, nécessité d'ajouter un autre antifongique ou de changer d'antifongique, décès). Ce taux d'échecs augmentait entre le début et la fin de l'étude (27% en 2009 versus 39% en 2019) (**Figure 12**). Identifier les facteurs associés à ces échecs thérapeutiques permettrait d'optimiser les traitements par échinocandines et d'améliorer la survie des patients.

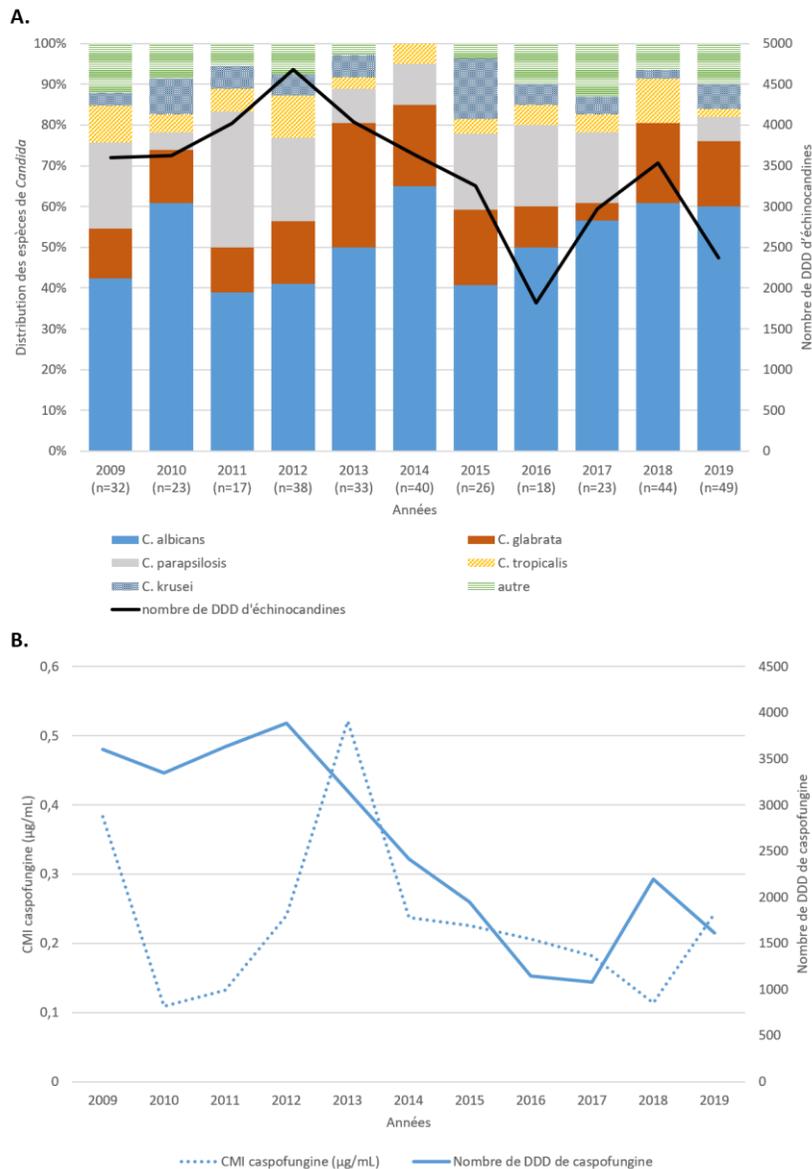


Figure 8. (A) Evolution du nombre de DDD annuel d'échinocandines (courbe) mise en parallèle avec l'évolution de la distribution des espèces de *Candida* sur la même période (histogramme) ; (B) Evolution des CMI de la caspofungine (pointillé) mise en parallèle avec le nombre de DDD de caspofungine consommé sur la même période (continue)

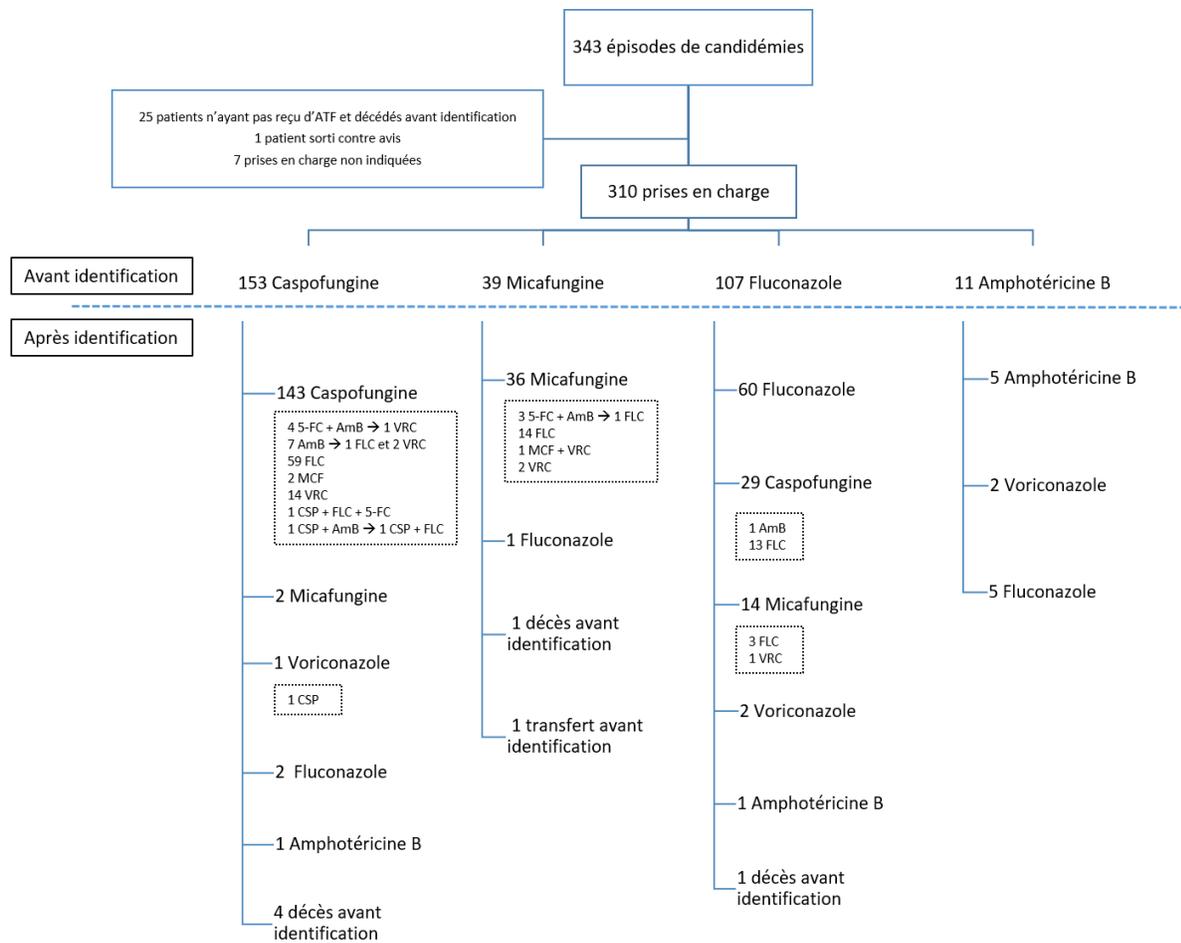


Figure 9. Prise en charge des candidémies avant et après identification de l'espèce. Les encadrés en pointillés correspondent aux ajouts d'antifongiques, switchs, désescalades devant l'évolution clinique.

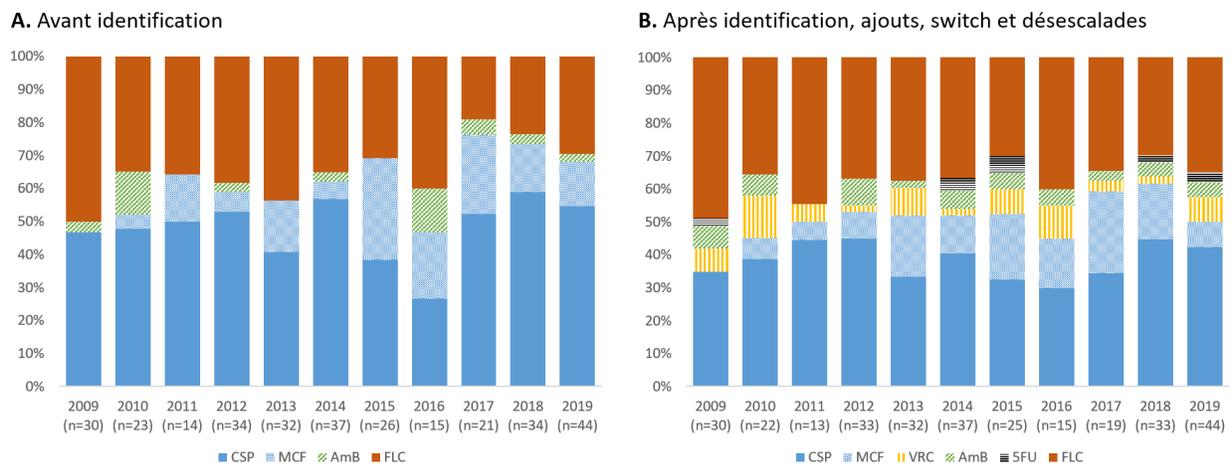


Figure 10. Evolution des prises en charges des candidémies documentées au CHU de Nantes de 2009 à 2019 : (A) avant identification de l'espèce ; (B) après identification de l'espèce et ajouts, switchs et/ou désescalades devant l'évolution clinique.

Tableau XV. Evolution des patients selon le traitement initial par échinocandines ou non avant l'identification

Evolution à 30 jours	Décédés (n=106)	Vivants (n=217)	p-value	OR	IC <sub>95%</sub>
Episodes traités par échinocandines avant identification (n=192)	47 (44,3)	145 (66,8)	<0,001***	0,40	[0,25 - 0,64]
Episodes non traités par échinocandines avant identification (n=131)	59 (55,7)	72 (33,2)			

Tableau XVI. Evolution des patients selon le traitement documenté par une échinocandines ou non après l'identification

Evolution à 30 jours	Décédés (n=106)	Vivants (n=217)	p-value	OR	IC <sub>95%</sub>
Episodes traités par échinocandines après identification (n=214)	49 (46,2)	165 (76,0)	<0,001***	0,27	[0,16 - 0,44]
Episodes non traités par échinocandines après identification (n=109)	57 (53,8)	52 (24,0)			

Tableau XVII. Evolution des patients selon l'exposition à une échinocandine au CHU de Nantes.

Evolution à 30 jours	Décédés (n=106)	Vivants (n=217)	p-value	OR	IC <sub>95%</sub>
Patients exposés aux échinocandines avant l'épisode (n=29)	9 (8,5)	20 (9,2)	0,830	0,91	[0,40 - 2,08]
Patients non exposés aux échinocandines avant l'épisode (n=294)	97 (91,5)	197 (90,8)			

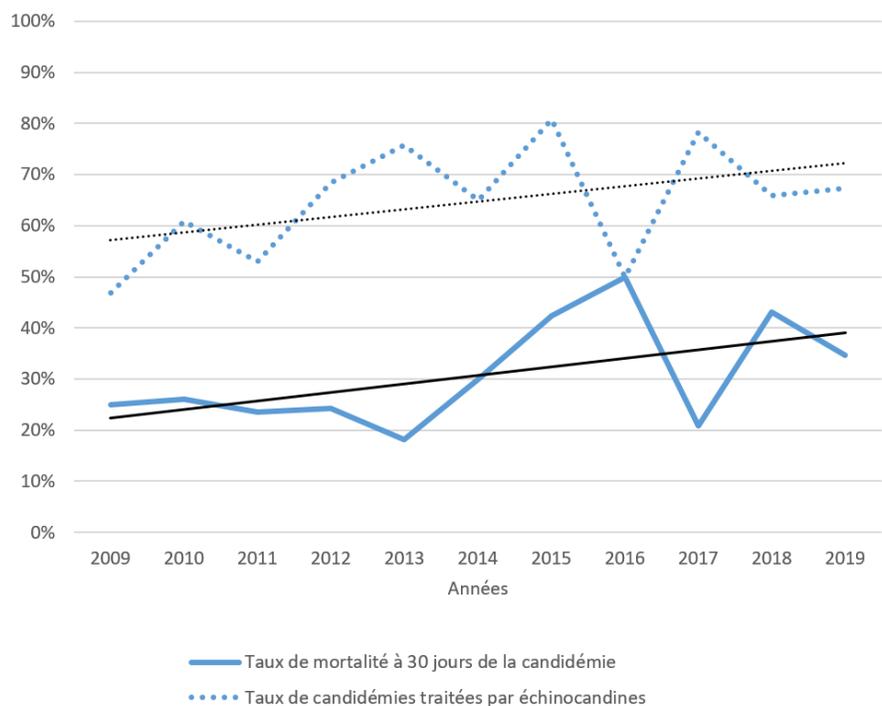


Figure 11. Evolution et tendances (droites) du taux de mortalité à 30 jours de la première hémoculture positive (continue) mise en parallèle avec l'évolution du taux de candidémies traitées par échinocandines sur la même période (pointillés).

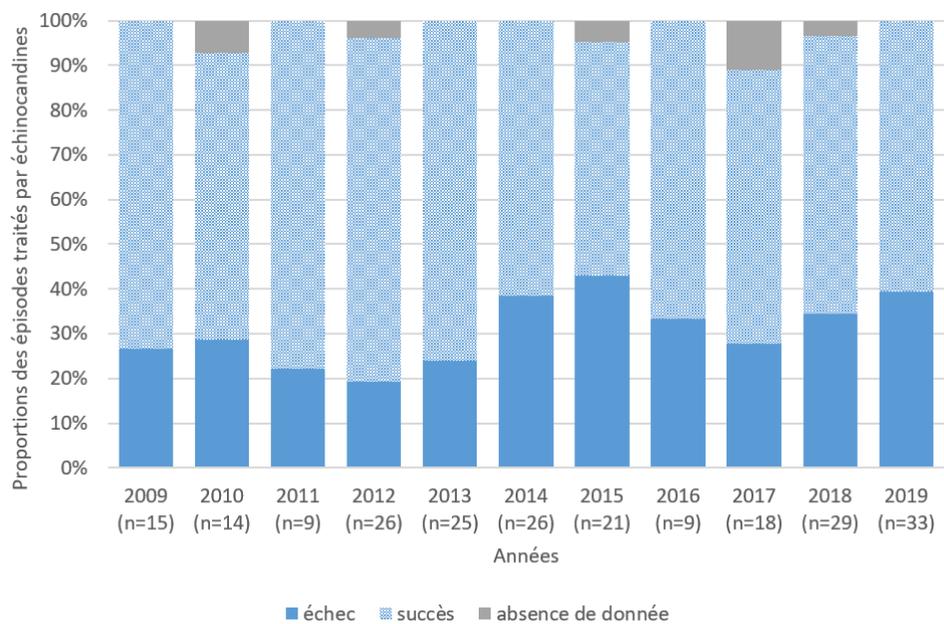


Figure 12. Taux de réussite du traitement par échinocandines des épisodes de candidémies documentés.

## 2.2. Facteurs pouvant être associés à un échec de traitement par des échinocandines

Parmi les 343 épisodes de candidémie diagnostiqués et traités au CHU de Nantes sur la période d'étude, 225 ont été traités par échinocandines. Six prises en charge n'ont pas été suivies jusqu'à la fin car les patients ont été transférés. Les données correspondantes ont été renseignées comme « absence de donnée » (Abs.) à titre informatif et n'ont pas été prises en compte dans l'analyse statistique. Parmi les 219 épisodes de candidémie traités par échinocandines restants, 32,4% (n=71) ont été considérés comme en échec de traitement (**Figure 13**). Le traitement par échinocandine était considéré comme un échec car le patient était décédé dans 69,0% des cas (n=49), car l'antibiothérapie avait été modifiée (hors désescalades thérapeutiques) dans 28,2% des cas (n=20), et/ou car des hémocultures restaient positives après 10 jours de traitement dans 12,7% des cas (n=9). Les 225 épisodes de candidémies traités par échinocandines concernaient 224 patients. Le sexe ratio H/F était de 1,56, la moyenne d'âge de 53 ans et le poids moyen de 66,8kg. Les données démographiques du groupe en échec de traitement et du groupe traité avec succès n'étaient pas significativement différentes (**Tableau XVIII**). Concernant la prise en charge thérapeutique, le délai d'instauration de l'échinocandine après le prélèvement (en moyenne 2,3 jours), le choix de l'échinocandine administrée (caspofungine dans 77,8% des cas, micafungine dans 23,6% des cas), la dose administrée (en moyenne 56,3mg de caspofungine, 95,5mg de micafungine) et la durée de traitement par échinocandines (en moyenne 13,3 jours), n'étaient pas significativement différents entre les échecs et les traitements avec succès. La proportion de patients ayant fait un second épisode de candidémie et la proportion de patients étant décédés à 90 jours de la première hémoculture positive n'étaient pas significativement différentes en cas d'échec ou de succès du traitement (**Tableau XVIII**). Il y avait davantage de désescalade vers le fluconazole dans le groupe en succès de traitement ( $p < 0,001$ ), dans un délai qui avait tendance à être plus court que dans le groupe en échec de traitement (8,4 jours versus 14,2 jours respectivement, non significatif). En accord avec les recommandations, les patients devaient être dans un état stable permettant la désescalade.

Concernant les données microbiologiques, 234 souches différentes ont été isolées. L'espèce de *Candida* sp. infectante ne semblait pas influencer l'échec ou la réussite du traitement. On retrouvait globalement *C. albicans* dans 50,9% des cas, *C. glabrata* dans 20,1% des cas, *C.*

*parapsilosis* dans 9,8% des cas, *C. tropicalis* dans 6,4% des cas, *C. krusei* dans 6,0% des cas et une autre espèce dans 6,8% des cas, sans différence significative entre les deux groupes. Concernant les antifongogrammes, des CMI ont été rendues sur une hémoculture de contrôle pour seulement 9 épisodes (**Tableau VIII**). Ainsi en comparant les résultats des 243 antifongogrammes, les CMI moyennes des échinocandines avaient tendance à être plus élevées dans le groupe en échec de traitement mais pas de façon significative par rapport au groupe traité avec succès (CMI<sub>casprofungine</sub> = 0,645 µg/mL versus 0,185µg/mL et CMI<sub>micafungine</sub> = 0,208 µg/mL versus 0,054 µg/mL). Parmi les 6 souches résistantes aux échinocandines isolées au CHU de Nantes pendant la période d'étude (**Tableau XIV**), 3 ont été traitées par des échinocandines. Les 3 souches ont été isolées lors d'épisodes de candidémie en échec de traitement : 1 *C. albicans*, traité respectivement par 6 jours de micafungine 100mg avec CMI<sub>micafungine</sub> = 0,380 µg/mL ; 1 *C. glabrata* traité par 44 jours de micafungine 100mg avec une CMI<sub>casprofungine</sub> initiale = 0,190 µg/mL, et au quarantième jour de traitement une CMI<sub>casprofungine</sub> = 32 µg/mL et CMI<sub>micafungine</sub> = 1,5µg/mL ; et 1 *C. krusei* traité par 17 jours de casprofungine 50mg malgré une CMI<sub>casprofungine</sub> = 1,5µg/mL). Une étude de Vallabhaneni *et al.* en 2015, avait montré que la résistance au fluconazole chez *C. glabrata* était un facteur de risque de non-sensibilité aux échinocandines et donc pouvait être un facteur de risque d'échec de traitement. Dans l'échantillon de souches isolées au CHU de Nantes, il ne semble pas y avoir de lien entre résistance au fluconazole et échec de traitement par les échinocandines (**Tableau XIX**).

Comparé au groupe traité avec succès par échinocandines, dans le groupe en échec de traitement une plus grande proportion de patients était hospitalisée dans des services de réanimation (34,5% versus 54,9 ; p<0,01), et une plus faible proportion de patient était hospitalisée dans les services de chirurgie (19,6% versus 7,0% ; p<0,05) (**Tableau XX**). Un antécédent de chirurgie récente (dans les 90 jours précédents l'hémoculture positive) ne semblait pas influencer la réussite ou l'échec du traitement par échinocandines (48,0% d'antécédents chirurgicaux dans le groupe traité avec réussite versus 46,5%). Cependant, en regardant le type de chirurgie, la proportion de patients ayant eu une chirurgie cardiothoracique était plus important dans le groupe en échec de traitement par rapport au groupe traité avec succès (28,2% versus 13,5%, p<0,01). A l'inverse, aucun patient ayant eu une candidémie dans les suites d'une chirurgie plastique, ORL ou neuro-

chirurgie n'avait été en échec de traitement lorsqu'il était traité par une échinocandine. Enfin, dans le groupe en échec de traitement une plus grande proportion de patients avaient une localisation viscérale hémotogène (35,2% versus 21,6% ;  $p < 0,05$ ), avaient une insuffisance rénale (64,8% versus 40,5% ;  $p < 0,001$ ), et/ou étaient hémodialysés (32,4% versus 11,5% ;  $p < 0,001$ ). Les autres données cliniques (hémopathies malignes, neutropénie, cancer, greffe, VIH, diabète, brûlures étendues...), procédures invasives (voie centrale, nutrition parentérale), et traitements associés (antibiothérapie large spectre, immunosuppresseurs, corticothérapie, chimiothérapie) n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes (**Tableau XX et XXI**). Il n'y avait pas non plus de différence significative quant aux antécédents de candidémie sur la période d'étude ou à l'administration d'échinocandines dans les six mois précédents l'épisodes de candidémie.

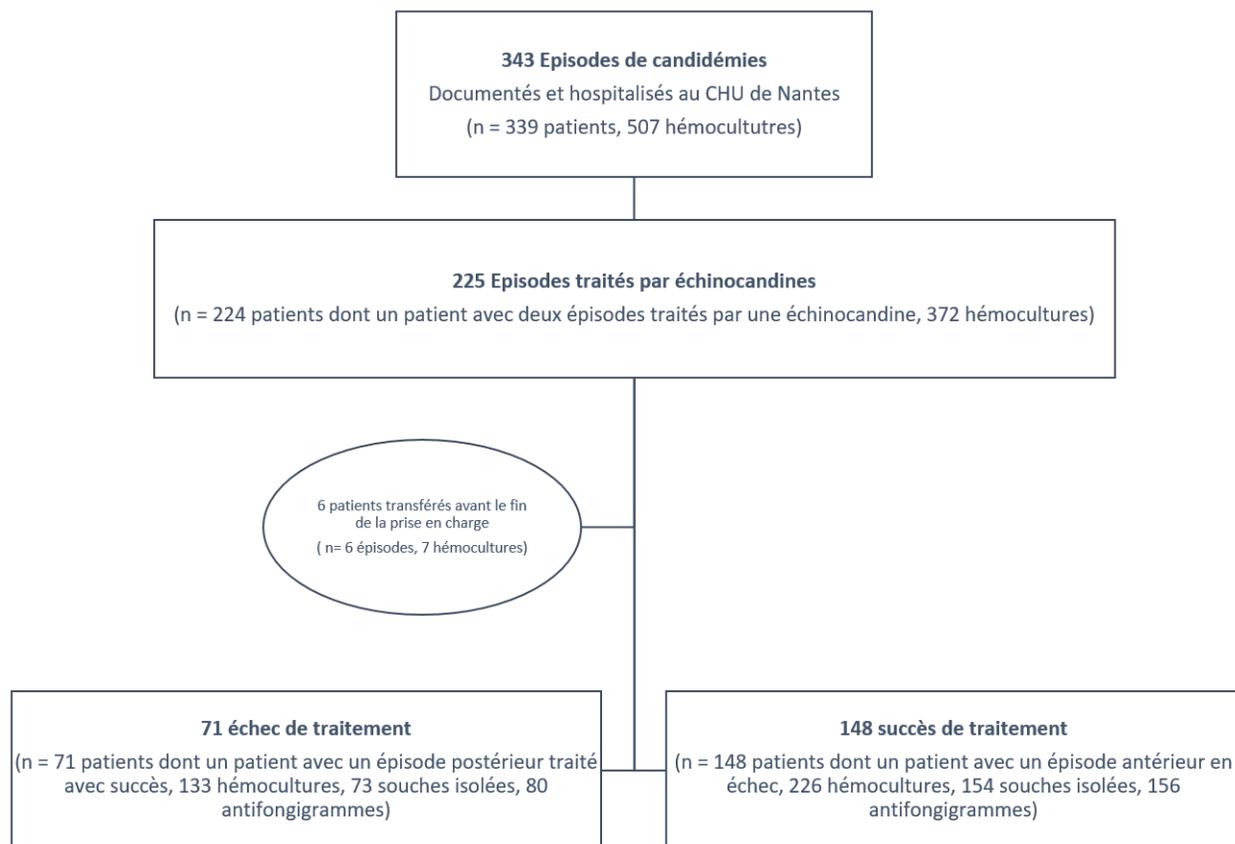


Figure 13. Flowchart (diagramme de flux) de l'analyse comparative univariée entre échec et réussite de traitement par échinocandines

Tableau XVIII. Analyse univariée des données démographiques des patients et des caractéristiques du traitement correspondant à l'épisode de la candidémie documentée en fonction du succès du traitement par une échinocandine

Critères d'échec	Nombre (%) d'épisodes de candidémie documentée traitée par une échinocandine				p-value
	Total traités par une échinocandine (n=225)	En échec de traitement avec une échinocandine (n=71)	Sans échec de traitement avec une échinocandine (n=148)	Absence de donnée (n=6)	
Critères d'échec	71 (31,6)				
Hémoculture(s) de contrôle(s) + Switch ou ajout d'un antifongique	9 (4,0)	9 (12,7)			
Décès	20 (8,9)	20 (28,2)			
Décès	49 (21,8)	49 (69,0)			
<b>Données démographiques</b>					
N patient	(n=224)				
Sexe ratio H/F	1,56	1,73	1,47	2	0,578
Âge (années)	53 ± 21	55 ± 20	52 ± 22	63 ± 17	0,355
Poids (kg) <sup>a</sup>	66,8 ± 23,3	69,2 ± 21,7	65,7 ± 24,4	63,8 ± 8,4	0,322
<b>Traitement de la candidémie</b>					
Délai d'instauration de l'échinocandine (jours)	2,3 ± 3,3	1,76 ± 3,5	2,6 ± 3,2	2,7 ± 1,4	0,080
Traitement par caspofungine	175 (77,8)	51 (71,8)	118 (79,7)	6	0,192
Dose moyenne des CSP (mg)	56,3 ± 14,8	59,0 ± 16,0	54,9 ± 13,3	61,7 ± 28,6	0,085
Traitement par micafungine	53 (23,6)	23 (32,4)	30 (20,3)		0,050 <sup>b</sup>
Dose moyenne de MCF (mg)	95,5 ± 40,6	104,9 ± 48,3	88,3 ± 32,6		0,163
Durée moyenne de traitement par une échinocandine (jours)	13,3 ± 12,0	14,7 ± 15,3	12,7 ± 10,1	12,3 ± 9,5	0,314
<b>Désescalade thérapeutique</b>	<b>89 (39,6)</b>	<b>12 (16,9)</b>	<b>77 (52,0)</b>		<b>&lt;0,001***</b>
Délai moyen de la désescalade (jours)	9,2 ± 10,1	14,2 ± 15,6	8,4 ± 8,9		0,095
<b>Evolution</b>					
Episode de candidémie postérieur	3 (1,3)	1 (1,4)	1 (0,7)	1	0,544
<b>Décès à 30 jours</b>	<b>49 (21,8)</b>	<b>49 (69,0)</b>	<b>0 (0,0)</b>		<b>&lt;0,001***</b>
Décès à 90 jours	14 (6,2)	4 (5,6)	9 (6,1)	1	1

<sup>a</sup>17 données manquantes

<sup>b</sup>2 patients ont été considérés en échec de traitement car la caspofungine a été switchée vers la micafungine après 15 et 39 jours de traitement par caspofungine sans amélioration. Si c'est 2 patients ne sont pas considérés comme traités par micafungine p-value = 0,127. 1 patient a reçu de la micafungine après 14 jours de caspofungine pour des questions coût/posologie (également considéré en échec car décédé)

Tableau XIX. Analyse univariée des données microbiologiques correspondant aux hémocultures documentées en fonction du succès du traitement par une échinocandine

	Nombre (%) d'isolats documentés dans chaque groupe					p-value
	Total traité par une échinocandine (n=234)	En échec de traitement avec une échinocandine (n=73)	Sans échec de traitement avec une échinocandine (n=154)	Absence de donnée (n=7)	de	
<b>Souches isolées<sup>a</sup></b>						
Prélèvement positif à deux espèces	9 (3,8)	2 (2,7)	7 (4,5)			0,722
<i>Candida albicans</i>	119 (50,9)	35 (47,9)	81 (52,6)	3		0,513
<i>Candida glabrata</i>	47 (20,1)	17 (23,3)	28 (18,2)	2		0,367
<i>Candida parapsilosis</i>	23 (9,8)	7 (9,6)	16 (10,4)			0,852
<i>Candida tropicalis</i>	15 (6,4)	4 (5,5)	11 (7,1)			0,779
<i>Candida krusei</i>	14 (6,0)	7 (9,6)	6 (3,9)	1		0,123
Autres	16 (6,8)	3 (4,1)	12 (7,8)	1		0,397
<b>Antifongogrammes<sup>b,c</sup></b>	(n=243)	(n=80)	(n=156)	(n=7)		
CMI caspofungine (n)	227 (93,4)	71 (88,8)	150 (96,2)	6		0,045*
CMI caspo. (moy.)	0,327 ± 2,127	0,645 ± 3,782	0,185 ± 0,273	0,131 ± 0,129		0,309
CMI micafungine (n)	27 (11,1)	13 (16,3)	13 (8,3)	1		0,067
CMI mica. (moy.)	0,127 ± 0,300	0,208 ± 0,419	0,054 ± 0,078	0,023 ± 0		0,717
<b>Isolat résistant échino.</b>	<b>3 (1,2)</b>	<b>3 (3,8)</b>	<b>0 (0,0)</b>			<b>0,038*</b>
Isolat de sensibilité intermédiaire échino.	4 (1,6)	2 (2,5)	2 (1,3)			0,591
CMI fluconazole (n)	(n=226)	(n=69)	(n=151)	(n=6)		
Isolat résistant au fluconazole	11 (4,9)	2 (2,9)	9 (6,0)	1		0,509
SDD fluconazole	46 (20,4)	17 (24,6)	27 (17,9)	2		0,245

<sup>a</sup>Si pendant un même épisode de candidémie la même espèce a été isolé sur plusieurs hémocultures, celle-ci n'a été compté qu'une fois

<sup>b</sup>Excepté pour deux souches pour lesquels aucune CMI n'a été testé, toutes les souches sur lesquelles un antifongogramme a été fait ont eu un test de CMI d'échinocandine (caspofungine, micafungine ou les deux).

<sup>c</sup>Si pendant un même épisode de candidémie un antifongogramme ayant été réalisé sur une hémoculture de contrôle a rendu une CMI différente de la CMI initiale, celle-ci a été compté une seconde fois. Les épisodes correspondants sont détaillés dans le tableau VIII.

Tableau XX. Analyse univariée des données d'hospitalisation correspondant à l'épisode de la candidémie documentée en fonction du succès du traitement par une échinocandine

	Nombre (%) d'épisodes de candidémie documentée dans chaque groupe					p-value
	Total traités par une échinocandine (n=225)	En échec de traitement (n=71)	Sans échec de traitement (n=148)	Abs. (n=6)		
<b>Secteur d'hospitalisation</b>						
Médecine	60 (26,7)	14 (19,7)	44 (29,7)	2	0,116	
Hématologie/Oncologie	37 (16,4)	13 (18,3)	24 (16,2)		0,699	
<b>Chirurgie</b>	<b>37 (16,4)</b>	<b>5 (7,0)</b>	<b>29 (19,6)</b>	<b>3</b>	<b>0,016*</b>	
<b>Réanimation</b>	<b>91 (40,4)</b>	<b>39 (54,9)</b>	<b>51 (34,5)</b>	<b>1</b>	<b>0,004**</b>	
<b>Données cliniques</b>						
<b>Insuffisance rénale</b>	<b>109 (48,4)</b>	<b>46 (64,8)</b>	<b>60 (40,5)</b>	<b>3</b>	<b>&lt;0,001***</b>	
Hémopathie maligne	58 (25,8)	21 (29,6)	37 (25,0)		0,472	
Greffe de CSH	20 (8,89)	9 (12,7)	11 (7,4)		0,204	
Transplantation d'organe solide	29 (12,9)	10 (14,1)	19 (12,8)		0,799	
GVH	3 (1,3)	2 (2,8)	1 (0,7)		0,246	
Neutropénie	36 (16,0)	14 (19,7)	22 (14,9)		0,364	
Cancer solide	39 (17,3)	12 (16,9)	25 (16,9)	2	0,999	
Métastases	13 (5,78)	4 (5,6)	7 (4,7)	2	0,75	
Infection par le VIH	4 (1,78)	2 (2,8)	2 (1,4)		0,597	
Chirurgie récente <sup>a</sup>	109 (48,4)	33 (46,5)	71 (48,0)	5	0,836	
- Cardio-thoracique	<b>42 (18,7)</b>	<b>20 (28,2)</b>	<b>20 (13,5)</b>	<b>2</b>	<b>0,009**</b>	
- Digestive	28 (12,4)	7 (9,9)	20 (13,5)	1	0,441	
- Urologique	15 (6,7)	2 (2,8)	12 (8,11)	1	0,236	
- Vasculaire	9 (4,0)	5 (7,0)	4 (2,7)		0,154	
- Orthopédique	8 (3,6)	1 (1,4)	7 (4,7)		0,442	
- Autres	<b>10 (4,4)</b>	<b>0 (0,0)</b>	<b>9 (6,1)</b>	<b>1</b>	<b>0,033*</b>	
Brûlure étendue	3 (1,3)	0 (0,0)	2 (1,4)	1	1	
Diabète	46 (20,4)	15 (21,1)	31 (20,9)		0,976	
<b>Localisation viscérale</b>	<b>57 (25,3)</b>	<b>25 (35,2)</b>	<b>32 (21,6)</b>		<b>0,032*</b>	
<b>Procédures</b>						
Voie centrale	176 (78,2)	58 (81,7)	114 (77,0)	4	0,431	
<b>Hémodialyse</b>	<b>41 (18,2)</b>	<b>23 (32,4)</b>	<b>17 (11,5)</b>	<b>1</b>	<b>&lt;0,001***</b>	
Nutrition parentérale	37 (16,4)	11 (15,5)	25 (16,9)	1	0,794	
Sondage urinaire	31 (13,8)	5 (7,0)	26 (17,6)		0,036*	
<b>Traitements</b>						
Antibiothérapie large spectre dans les 14 jours	173 (76,9)	57 (80,3)	111 (75,0)	5	0,387	
Traitement immunosuppresseur	27 (12,0)	9 (12,7)	18 (12,2)		0,914	
Corticothérapie	45 (20,0)	12 (16,9)	32 (21,6)	1	0,415	
Chimiothérapie	43 (19,1)	16 (22,5)	27 (18,2)		0,454	
<b>Antécédents</b>						
Episode de candidémie documenté antérieur sur la période d'étude	1 (0,44)	0 (0,0)	1 (0,7)		1	
Echinocandines 6 mois avant épisode	14 (6,22)	5 (7,0)	9 (6,1)		0,774	

<sup>a</sup> 3 chirurgies multiples : digestive et thoracique, thoracique et vasculaire, digestive et orthopédique

Tableau XXI. Analyse univariée des données d'hospitalisation significativement différentes entre le groupe en échec de traitement et le groupe traité avec succès.

	Echec de traitement par échinocandine	
	OR <sup>a</sup>	IC <sub>95%</sub>
Désescalade vers le fluconazole	0,19	[0,09 – 0,38]
Hospitalisation en réanimation	2,32	[1,30 – 4,13]
Hospitalisation en chirurgie	0,31	[0,11 – 0,84]
Insuffisance rénale	2,70	[1,50 – 4,86]
Hémodialyse	3,69	[1,82 – 7,50]
Chirurgie cardio-thoracique récente	2,51	[1,25 – 5,05]
Localisation viscérale	1,97	[1,05 – 3,68]

<sup>a</sup>Odds ratio non ajusté

### III. Discussion et conclusion

Cette étude rétrospective couvrant onze ans de candidémies au CHU de Nantes s'est concentrée sous l'angle de leur prise en charge par les échinocandines : leur utilisation, l'impact de cette utilisation sur la répartition des espèces, la résistance et le taux de mortalité globale des patients atteints de candidémie. Du 1<sup>er</sup> janvier 2009 au 31 décembre 2019, on observait une diminution de la consommation globale des échinocandines, qui semble principalement liée à une diminution de leur consommation dans les services d'hématologie-oncologie entre 2009 et 2016 très probablement suite aux prophylaxies par le posaconazole. Pendant cette période peu d'épisodes de candidémies ont été documentés dans ces services laissant penser que l'utilisation principale des échinocandines y était à visée prophylactique, empirique, ou pour le traitement d'autres infections fongiques que les candidémies. Pour rappel, sur la période d'étude, 91,1% des patients ayant reçu des échinocandines n'ont pas eu de candidémie documentée. Suite à cette diminution en hématologie-oncologie on notait en 2016 la plus faible consommation d'échinocandines ainsi que moins d'épisodes de candidémies. Une des limites principales de cette étude réside dans l'absence d'information concernant le taux d'incidence empêchant l'interprétation de l'évolution du nombre de candidémie. A partir de 2016, la consommation d'échinocandines semble centrée sur une utilisation par les services de réanimation, ainsi que sur la survenue d'épisodes de candidémies documentées. Une étude multicentrique parisienne montrait une incidence croissante des candidémies en réanimation, avec un taux de mortalité à 30 jours plus élevé et associé, entre autre, à l'absence de thérapeutique antifongique empirique précoce (dans l'attente des résultats des hémocultures) et à l'impact négatif d'une exposition antérieure à la caspofungine (responsable de l'émergence d'espèces plus virulentes comme *C. krusei* et *C. kefyr*) (Lortholary *et al.* 2014). L'augmentation de la consommation d'échinocandines par les services de réanimation du CHU de Nantes pose ainsi la question de l'augmentation de la pré-exposition et donc du taux de mortalité. Dans notre étude cette pré-exposition concernait peu de patients ayant eu au moins une hémoculture positive à *Candida* (=29), et elle ne semblait pas influencer sur le taux de mortalité à 30 jours de la candidémie. Cependant nous ne connaissions pas l'indication ni le devenir de la grande majorité des patients ayant reçu des échinocandines pour lesquels aucune hémoculture n'est revenue positive à *Candida* (n=2 198). Surveiller l'exposition des patients, en particulier dans les services de réanimation, en termes de fréquence, dose, durée,

permettrait d'évaluer et de prévenir le risque d'augmenter le taux de mortalité en utilisant le mauvais antifongique au mauvais moment. En particulier dans un contexte où la prise en charge doit être précoce et avant le rendu des résultats microbiologiques.

L'étude épidémiologique de Tadec *et al.* sur les candidémies au CHU de Nantes de 2004 à 2010 montrait déjà une augmentation de l'utilisation de la caspofungine en première ligne (avant identification). Elle n'était utilisée que dans 20% des cas au début de l'étude puis traitait 50% des candidémies empiriquement à la fin de l'étude. Depuis, la caspofungine reste l'antifongique le plus largement utilisé en première intention au CHU de Nantes, avant identification (49,3%) mais également après documentation (72,6%). En comparant les données microbiologiques de l'étude de Tadec *et al.* avec notre étude, une modification de la distribution globale des espèces est observée. En effet, *C. glabrata* était plus souvent identifiée dans notre étude (16,9% des hémocultures versus 9,6%), devenant la deuxième espèce la plus fréquente devant *C. parapsilosis* (13,0% versus 14,2% dans l'étude de Tadec *et al.*). Même s'il n'y a pas d'inversion entre *albicans* et non-*albicans*, cette proportion croissante d'infections à *C. glabrata* suivie par *C. parapsilosis* tend à suivre l'épidémiologie observée aux Etats-Unis. Or, la pré-exposition aux échinocandines est un facteur favorisant la survenue de fongémies à *C. glabrata* et *C. parapsilosis* (Blanchard *et al.* 2011 ; Paugam *et al.* 2011 ; Lortholary *et al.* 2017). Leur utilisation croissante pourrait ainsi être responsable de cette tendance. Pourtant, malgré la consommation importante d'échinocandines dans les services d'hématologie-oncologie seulement trois souches de *C. glabrata* ont été isolées dans ce secteur (deux en 2018 et une en 2019, soit 5,4% des candidémies en hématologie-oncologie), et la proportion d'infections à *C. parapsilosis* n'était pas plus élevée qu'ailleurs (14,3%) (données non montrées). Seul un des patients infectés (par *C. parapsilosis*) avait déjà été exposé aux échinocandines au CHU de Nantes. Dans les services de réanimation *C. albicans* reste l'espèce infectante largement majoritaire (63,1%), sans diminution durant la période de l'étude (8 candidémies sur 10 en 2009, 14 candidémies sur 19 en 2019, données non montrées dans les résultats). De plus, l'évolution de la distribution globale des espèces ne suit pas le nombre de DDD d'échinocandines par an. L'utilisation des échinocandines par les services du CHU de Nantes sur la période de l'étude ne semble ainsi pas avoir influencer la proportion de candidémies dues *C. glabrata* ou *C. parapsilosis*. Se pencher sur l'utilisation et l'exposition récente

à d'autres antifongiques comme le fluconazole apporterait certainement plus d'informations sur le risque d'émergence d'espèces non-*albicans* (Lortholary *et al.* 2011).

Par ailleurs, il apparaissait que l'augmentation ou la diminution de la consommation globale de caspofungine au cours des années de l'étude était suivie un an après d'une augmentation ou d'une diminution de la moyenne des CMI de la caspofungine des souches isolées. Alors que de 2004 à 2010, Tavec *et al.* n'avaient recueilli qu'un isolat résistant à la caspofungine (*C. glabrata*, CMI<sub>caspofungine</sub> = 4µg/mL également inclus dans cette étude), 5 souches résistantes supplémentaires ont été isolées jusqu'en 2019. Deux des patients sont décédés dans les 8 jours, deux dans les 15 jours, et un 42 jours après l'hémoculture positive. Les patients avaient tous été exposés aux échinocandines dans les 30 jours précédents l'hémoculture poussant à *Candida* résistants à la caspofungine. Il s'agissait de traitements prophylactiques ou empiriques à l'exception d'un patient dont l'isolat est devenu résistant pendant le traitement documenté de sa candidémie. L'isolat résistant retrouvé sur l'hémoculture de contrôle de ce patient n'a d'ailleurs pas été inclus dans l'analyse épidémiologique. Une vingtaine d'hémocultures de contrôle (à plus de 10 jours de la première hémoculture positive) n'ayant pas eu d'antifongigramme, il ne nous a pas été possible d'inclure cette donnée. Rendre de façon systématique un antifongigramme sur les hémocultures de contrôle permettrait un état des lieux plus exacte de l'écologie de l'établissement. Les espèces intrinsèquement moins sensibles aux échinocandines et l'acquisition de résistance par les espèces naturellement sensibles sont associées à des mutations des gènes *FKS* codant pour la  $\beta$ -1,3-glucan-synthase. Un séquençage des région hot spot des gènes *FKS* de certains isolats cliniques de l'étude avaient permis de mettre en évidence une délétion F659del chez une souche *C. glabrata* résistante. Il sera intéressant à l'avenir de mettre en parallèle l'incidence de ces mutations avec l'utilisation des échinocandines au CHU de Nantes, et d'évaluer d'un point de vue épidémiologique le risque de survenue de résistances (Dannaoui *et al.* 2012 ; Shields *et al.* 2015).

Le programme de surveillance active YEASTS du CNRMA (Centre National de Référence Mycoses invasives et Antifongiques) avait également noté une stabilité de la distribution des espèces de *Candida*, sans augmentation alarmante de la résistance, depuis le remplacement du fluconazole

par les échinocandines comme première ligne de traitement des candidémies (Bretagne *et al.* 2021). Il rapportait également que ces changements de pratique n'avaient cependant pas non plus d'impact sur le taux de mortalité à 30 jours. C'est également le cas au CHU de Nantes où le taux de mortalité à 30 jours continuait d'augmenter durant la période de l'étude jusqu'à atteindre 37% en 2019. Cette augmentation du taux de mortalité malgré l'efficacité démontrée de l'utilisation des échinocandines (Andes *et al.* 2012) suggère que d'autres facteurs en sont responsables. D'une part, l'hospitalisation de patients plus graves qu'avant, plus âgés, avec davantage de comorbidités, sont des éléments qui indépendamment du traitement antifongique limitent la diminution du taux de mortalité. Des éléments plus inhérents à la prise en charge de la candidémie comme le retrait des cathéters en plus de l'administration du bon antifongique dans les 48h (Puig-Asensio *et al.* 2014) restent encore controversés. Les propriétés pharmacocinétiques des antifongiques en matière de diffusion vers les localisations viscérales ou vers la porte d'entrée, sont des facteurs qui doivent être pris en compte.

A travers cette étude épidémiologique, nous avons tenté d'identifier des facteurs susceptibles d'influencer l'échec ou le succès du traitement d'une candidémie par les échinocandines. Il en ressortait que comparé au groupe en échec de traitement, une désescalade vers le fluconazole était plus fréquente dans le groupe traité avec succès. Ne pouvant recueillir des informations précises sur les patients tout au long de leur candidémie (absence d'amélioration clinique, persistance de la fièvre, possibilité ou non de prise per os, traitements associés...), les éléments ayant motivé la désescalade plus ou moins précoce vers le fluconazole sont inconnus. Dans l'étude multicentrique prospective observationnelle AmarCAND2 il avait été montré, qu'une désescalade dans les 5 jours suivant la mise sous antifongique systémique n'était pas associée à une surmortalité chez les patients non-neutropéniques (Bailly *et al.* 2015). Notre étude conforte ces résultats, mais pour conclure définitivement sur le rôle de la désescalade dans le succès du traitement, des essais contrôlés randomisés sont nécessaires.

Enfin, on observait que dans le groupe en échec de traitement, une plus grande proportion de patients étaient hospitalisés dans des services de réanimation, étaient insuffisants rénaux et/ou dialysés, avaient eu une chirurgie cardiaque et/ou thoracique récente, et/ou une localisation

viscérale hémotogène. D'après les données pharmacocinétiques des RCP (résumés des caractéristiques des produits, disponibles sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/>), les échinocandines sont des antifongiques à activité fongicide concentration-dépendante. Leur clairance plasmatique est principalement due au phénomène de distribution plutôt qu'à leur excrétion ou biotransformation. Leur élimination est lente, 75-80% de la dose administrée est encore retrouvée dans les urines et les fèces 28 jours après l'administration. De plus, leur excrétion urinaire est faible (41% pour la caspofungine dont 1,4% sous forme inchangée, et 11,6% pour la micafungine). D'une part, il n'y a pas d'augmentation significative des concentrations plasmatiques en cas d'insuffisance rénale. D'autre part, elles ne sont pas éliminées par dialyse et il est peu probable que l'adsorption des échinocandines sur les filtres d'hémodialyse soit responsable d'une diminution des concentrations plasmatiques cliniquement significative (Kofla and Ruhnke 2011; González de Molina *et al.* 2014). L'hémodialyse et l'insuffisance rénale ne devraient pas être des facteurs indépendants d'échec de traitement par les échinocandines. Ces échecs sont plus certainement liés à des états cliniques plus graves avec un risque de mortalité plus élevée. La grande majorité des patients hémodialysés de cette étude étaient également des patients hospitalisés en réanimation (82,9%, données non montrées dans les résultats). Les échecs de traitement correspondant semblent davantage liés au risque attribuable à l'hospitalisation en réanimation. Une analyse multivariée confirmerait ces hypothèses. La faible excrétion urinaire des échinocandines en fait également des antifongiques non indiqués si la porte d'entrée de la candidémie est urinaire et qu'elle n'est pas contrôlée. A titre d'exemple, dans cette étude, un seul isolat a été testé comme sensible puis résistant aux échinocandines sur une hémoculture de contrôle pendant le même épisode de candidémie. Il s'agissait d'un patient dont la candidémie était associée à une collection abdominale entretenue par une fuite urétérale post-chirurgicale et confirmée après plus de 30 jours de traitement par micafungine. Il est recommandé d'administrer du fluconazole ou de l'amphotéricine B pour le traitement des voies urinaires (Malani and Kauffman 2007).

Les propriétés de diffusion des échinocandines sont également à prendre en compte en cas d'infection profonde associée à une candidémie. En effet, la pénétration des échinocandines au niveau oculaire, méningé et ostéo-articulaire est pauvre et peu documentée. Le fluconazole et

l'amphotéricine B sont davantage recommandés. De même, en cas d'endocardite fongique sur valve native ou matériel, les recommandations de première intention sont une prise en charge chirurgicale supportée par l'administration d'amphotéricine B plus ou moins associée à la 5-fluorocytosine (Cornely *et al.* 2012). Chez les patients atteints d'hémopathie maligne, la phase de récupération des neutrophiles après une chimiothérapie peut entraîner un syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire à l'origine de candidoses hépatospléniques. La pénétration des échinocandines à travers les granulomes est peu décrite. L'antifongique recommandé en première intention est l'amphotéricine B liposomale pour sa pénétration dans le système réticulo-endothélial (Ullmann *et al.* 2012). Ainsi, en cas d'infections hématogènes disséminées, les échinocandines peuvent être moins efficaces et l'utilisation d'un autre antifongique ou d'une bithérapie peuvent être plus adaptée.

L'évolution de la consommation d'échinocandines entre 2009 et 2019 et leur utilisation en première intention pour le traitement des candidémies n'a pas modifié significativement l'épidémiologie des candidémies au CHU de Nantes. Le taux de mortalité à 30 jours de la première hémoculture positive ne s'est pas stabilisé. La prise en charge des candidémies pourrait être améliorée en agissant notamment sur les facteurs influençant les échecs de prise en charge. L'accent avait été mis sur l'importance de combiner dans les 48h suivant le prélèvement (avant les résultats de l'hémoculture), une double décision : le retrait de la voie veineuse centrale et l'administration du bon antifongique, en particulier dans les services de réanimation (Andes *et al.* 2012 ; Lortholary *et al.* 2014 ; Puig-Asensio *et al.* 2014). Le retrait de la voie veineuse centrale étant difficilement évaluable en rétrospectif, il n'a donc pas été analysé dans cette étude. Le choix de l'antifongique doit prendre en compte l'épidémiologie de l'établissement et du service (peu de *C. glabrata* dans les services d'hématologie-oncologie, une grande majorité de *C. albicans* dans les services de réanimation). Cette épidémiologie doit être mise en parallèle avec celle du patient (colonisation), sa pré-exposition (les patients de réanimation sont de plus en plus exposés aux échinocandines), le risque d'interactions avec les traitements associés, la porte d'entrée et les localisations viscérales associées. Malheureusement, dans un contexte où le diagnostic de la candidémie en elle-même est peu performant (Clancy and Nguyen 2013), la porte d'entrée est souvent hypothétique et le diagnostic d'une localisation viscérale est tardif. Les traitements

antifongiques restent le plus souvent empiriques. De plus, même en cas de documentation, le délai de positivité des hémocultures peut être long selon l'espèce en cause et limite donc la prise en charge précoce (Paugam *et al.* 2014 ; Lortholary *et al.* 2017). L'hémoculture reste cependant la seule technique qui permet l'identification de la souche et la détermination de la sensibilité aux antifongiques.

Pour pallier aux difficultés du diagnostic de certitude, des scores prédictifs du risque de candidose invasive ont été proposés (León *et al.* 2006 ; Rauseo *et al.* 2021 ; Yoo *et al.* 2021). Combiner ces scores à des modèles de prédiction d'échec de traitement (Ostrosky-Zeichner *et al.* 2017) offrirait une prise en charge adaptée, personnalisée, diminuant le risque d'émergence d'espèces résistantes (Paugam *et al.* 2011 ; Fekkar *et al.* 2014 ; Bailly *et al.* 2016) .

## Références

- Alvarez-Moreno C, Lavergne R-A, Hagen F, Morio F, Meis JF, Le Pape P (2017) Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* harboring TR34/L98H, TR46/Y121F/T289A and TR53 mutations related to flower fields in Colombia. *Sci Rep* 7:45631. <https://doi.org/10.1038/srep45631>
- Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, Sobel JD, Pappas PG, Kullberg BJ, Mycoses Study Group (2012) 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* 54(8):1110–1122. <https://doi.org/10.1093/cid/cis021>
- Arendrup MC (2014) Update on antifungal resistance in *Aspergillus* and *Candida*. *Clin Microbiol Infect* 20:42–48. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12513>
- Arendrup MC (2010) Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 16(5):445–452. <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e32833e84d2>
- Arendrup MC, Pfaller MA, Group the DFS (2012) Caspofungin Etest Susceptibility Testing of *Candida* Species: Risk of Misclassification of Susceptible Isolates of *C. glabrata* and *C. krusei* when Adopting the Revised CLSI Caspofungin Breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother* 56(7):3965–3968. <https://doi.org/10.1128/AAC.00355-12>
- Bailly S, Leroy O, Montravers P, Constantin J-M, Dupont H, Guillemot D, Lortholary O, Mira J-P, Perrigault P-F, Gangneux J-P, Azoulay E, Timsit J-F (2015) Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data. *Intensive Care Med* 41(11):1931–1940. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4053-1>
- Bailly S, Maubon D, Fournier P, Pelloux H, Schwebel C, Chapuis C, Foroni L, Cornet M, Timsit J (2016) Impact des antifongiques sur la résistance des principales espèces de *Candida* en réanimation—Evolution et tendances sur 10ans. *J Mycol Médicale* 26(2):e6. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2016.04.018>
- Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, Che D, Dromer F (2014) Population-Based Analysis of Invasive Fungal Infections, France, 2001–2010. *Emerg Infect Dis* 20(7):1149–1155. <https://doi.org/10.3201/eid2007.140087>
- Blanchard E, Lortholary O, Boukris-Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Dromer F, Guillemot D (2011) Prior Caspofungin Exposure in Patients with Hematological Malignancies Is a Risk Factor for Subsequent Fungemia Due to Decreased Susceptibility in *Candida* spp.: a Case-Control Study in Paris, France<sup>▽</sup>. *Antimicrob Agents Chemother* 55(11):5358–5361. <https://doi.org/10.1128/AAC.00690-11>
- Bretagne S, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Lortholary O, Che D, Dromer F, Participants of the YEASTS (2021) No Impact of Fluconazole to Echinocandins Replacement as First-Line Therapy on the Epidemiology of Yeast Fungemia (Hospital-Driven Active Surveillance, 2004–2017, Paris, France). *Front Med* 8:641965. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.641965>
- Charles P-E, Large A, Quenot J-P, Dalle F (2016) Épidémiologie des candidoses invasives en France. *Réanimation* 25:S37–S43. <https://doi.org/10.1007/s13546-016-1183-6>
- Clancy CJ, Nguyen MH (2013) 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* 56(9):1284–1292. <https://doi.org/10.1093/cid/cit006>

- Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, Magill SS, Derado G, Park BJ, Chiller TM (2012) 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* 55(10):1352–1361. <https://doi.org/10.1093/cid/cis697>
- Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Castagnola E, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Jensen HE, Lass-Flörl C, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ, ESCMID Fungal Infection Study Group (2012) 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* 18 Suppl 7:19–37. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12039>
- Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, Jensen HE, Lass-Flörl C, Richardson MD, Akova M, Bassetti M, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Garbino J, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Kullberg BJ, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Roilides E, Viscoli C, Ullmann AJ, ESCMID Fungal Infection Study Group (2012) ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 18 Suppl 7:9–18. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12038>
- Dannaoui É (2013) Résistance des Candida aux antifongiques : détection et mécanismes. *Rev Francoph Lab* 2013(450):71–77. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(13\)71948-8](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(13)71948-8)
- Dannaoui E, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Grenouillet F, Cassaing S, Baixench M-T, Bretagne S, Dromer F, Lortholary O (2012) Candida spp. with Acquired Echinocandin Resistance, France, 2004–2010. *Emerg Infect Dis* 18(1):86–90. <https://doi.org/10.3201/eid1801.110556>
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, Pappas PG, Maertens J, Lortholary O, Kauffman CA, Denning DW, Patterson TF, Maschmeyer G, Bille J, Dismukes WE, Herbrecht R, Hope WW, Kibbler CC, Kullberg BJ, Marr KA, Muñoz P, Odds FC, Perfect JR, Restrepo A, Ruhnke M, Segal BH, Sobel JD, Sorrell TC, Viscoli C, Wingard JR, Zaoutis T, Bennett JE, European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group (2008) 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* 46(12):1813–1821. <https://doi.org/10.1086/588660>
- Diekema D, Arbefeville S, Boyken L, Kroeger J, Pfaller M (2012) The changing epidemiology of healthcare-associated candidemia over three decades. *Diagn Microbiol Infect Dis* 73(1):45–48. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.02.001>
- Espinel-Ingroff A, Arendrup M, Cantón E, Cordoba S, Dannaoui E, García-Rodríguez J, Gonzalez GM, Govender NP, Martin-Mazuelos E, Lackner M, Lass-Flörl C, Linares Sicilia MJ, Rodriguez-Iglesias MA, Pelaez T, Shields RK, Garcia-Effron G, Guinea J, Sanguinetti M, Turnidge J (2017) Multicenter Study of Method-Dependent Epidemiological Cutoff Values for Detection of Resistance in Candida spp. and Aspergillus spp. to Amphotericin B and Echinocandins for the Etest Agar Diffusion Method. *Antimicrob Agents Chemother* 61(1):e01792-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.01792-16>
- Fekkar A, Dannaoui E, Meyer I, Imbert S, Brossas JY, Uzunov M, Mellon G, Nguyen S, Guillier E, Caumes E, Leblond V, Mazier D, Fievet MH, Datry A (2014) Emergence of echinocandin-resistant Candida spp. in a hospital setting: a consequence of 10 years of increasing use of antifungal therapy? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 33(9):1489–1496. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2096-9>
- Fidel PL (2002) Distinct protective host defenses against oral and vaginal candidiasis. *Med Mycol* 40(4):359–375

- Gangneux J-P, Bougnoux M-E, Hennequin C, Godet C, Chandenier J, Denning DW, Dupont B (2016) An estimation of burden of serious fungal infections in France. *J Mycol Médicale* 26(4):385–390. <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2016.11.001>
- Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT (2006) 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* 43(1):25–31. <https://doi.org/10.1086/504810>
- González de Molina FJ, Martínez-Alberici M de LÁ, Ferrer R (2014) Treatment with echinocandins during continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 18(2):218. <https://doi.org/10.1186/cc13803>
- Gustot T, Ter Heine R, Brauns E, Cotton F, Jacobs F, Brüggemann RJ (2018) Caspofungin dosage adjustments are not required for patients with Child-Pugh B or C cirrhosis. *J Antimicrob Chemother* 73(9):2493–2496. <https://doi.org/10.1093/jac/dky189>
- Hall RA, Noverr MC (2017) Fungal interactions with the human host: exploring the spectrum of symbiosis. *Curr Opin Microbiol* 40:58–64. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.10.020>
- Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bassetti M, Bille J, Cornely OA, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Garbino J, Herbrecht R, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meersseman W, Petrikkos G, Richardson MD, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ (2012) ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. *Clin Microbiol Infect* 18(s7):38–52. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12040>
- Huffnagle GB, Noverr MC (2013) The emerging world of the fungal microbiome. *Trends Microbiol* 21(7):334–341. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.04.002>
- Kofla G, Ruhnke M (2011) Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin in the treatment of invasive candidosis - review of the literature. *Eur J Med Res* 16(4):159. <https://doi.org/10.1186/2047-783X-16-4-159>
- Kullberg BJ, Arendrup MC (2015) Invasive Candidiasis. *N Engl J Med* 373(15):1445–1456. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1315399>
- Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T (2018) Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother* 73(suppl\_1):i4–i13. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx444>
- Lecciones JA, Lee JW, Navarro EE, Witebsky FG, Marshall D, Steinberg SM, Pizzo PA, Walsh TJ (1992) Vascular catheter-associated fungemia in patients with cancer: analysis of 155 episodes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 14(4):875–883. <https://doi.org/10.1093/clinids/14.4.875>
- León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, Garnacho-Montero J, León MA, EPCAN Study Group (2006) A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. *Crit Care Med* 34(3):730–737. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000202208.37364.7D>
- Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F, French Mycosis Study Group (2011) Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 55(2):532–538. <https://doi.org/10.1128/AAC.01128-10>
- Lortholary O, Petrikkos G, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bassetti M, Bille J, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Cuenca-Estrella M, Donnelly JP, Garbino J, Groll AH, Herbrecht R, Hope WW, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Meersseman W, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Viscoli C, Ullmann AJ

- (2012) ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS. *Clin Microbiol Infect* 18(s7):68–77. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12042>
- Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Bretagne S, Dromer F (2017) The risk and clinical outcome of candidemia depending on underlying malignancy. *Intensive Care Med* 43(5):652–662. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4743-y>
- Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F (2014) Worrying trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010). *Intensive Care Med* 40(9):1303–1312. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3408-3>
- Malani AN, Kauffman CA (2007) Candida urinary tract infections: treatment options. *Expert Rev Anti Infect Ther* 5(2):277–284. <https://doi.org/10.1586/14787210.5.2.277>
- Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Einav S, De Waele JJ, Garnacho-Montero J, Kanj SS, Machado FR, Montravers P, Sakr Y, Sanguinetti M, Timsit J-F, Bassetti M (2019) ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 45(6):789–805. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05599-w>
- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J (2009) Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for Invasive Candidiasis. In: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa021585>. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa021585>. Accessed 15 Jun 2021
- Ostrosky-Zeichner L, Harrington R, Azie N, Yang H, Li N, Zhao J, Koo V, Wu EQ (2017) A Risk Score for Fluconazole Failure among Patients with Candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 61(5):e02091-16. <https://doi.org/10.1128/AAC.02091-16>
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, Reboli AC, Schuster MG, Vazquez JA, Walsh TJ, Zaoutis TE, Sobel JD (2016) 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* 62(4):e1-50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
- Paugam A, Ancelle T, Lortholary O, Bretagne S, French Mycosis Study Group (2014) Longer incubation times for yeast fungemia: importance for presumptive treatment. *Diagn Microbiol Infect Dis* 80(2):119–121. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2014.05.013>
- Paugam A, Baixench M-T, Taieb F, Champagnac C, Dupouy-Camet J (2011) Émergence de candidémies à *Candida parapsilosis* à l'hôpital Cochin. Caractérisation des isolats et recherche de facteurs de risque. *Pathol Biol* 59(1):44–47. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2010.08.009>
- Pfaller MA, Diekema DJ (2007) Epidemiology of Invasive Candidiasis: a Persistent Public Health Problem. *Clin Microbiol Rev* 20(1):133–163. <https://doi.org/10.1128/CMR.00029-06>
- Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Ellis D, Tullio V, Rodloff A, Fu W, Ling TA, Global Antifungal Surveillance Group (2010) Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* Species to fluconazole and voriconazole as determined by CLSI standardized disk diffusion. *J Clin Microbiol* 48(4):1366–1377. <https://doi.org/10.1128/JCM.02117-09>
- Phillips P, Shafran S, Garber G, Rotstein C, Smail F, Fong I, Salit I, Miller M, Williams K, Conly JM, Singer J, Ioannou S (1997) Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. Canadian Candidemia Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 16(5):337–345. <https://doi.org/10.1007/BF01726360>

- Pilmis B, Lopes A, Lortholary O, Charlier C (2013) Les échinocandines : mise au point. *J Anti-Infect* 15(2):83–94. <https://doi.org/10.1016/j.antinf.2013.02.005>
- Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R (1994) Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 220(6):751–758. <https://doi.org/10.1097/0000658-199412000-00008>
- Puig-Asensio M, Pemán J, Zaragoza R, Garnacho-Montero J, Martín-Mazuelos E, Cuenca-Estrella M, Almirante B, Prospective Population Study on Candidemia in Spain (CANDIPOP) Project, Hospital Infection Study Group (GEIH), Medical Mycology Study Group (GEMICOMED) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC), Spanish Network for Research in Infectious Diseases (2014) Impact of therapeutic strategies on the prognosis of candidemia in the ICU. *Crit Care Med* 42(6):1423–1432. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000221>
- Rauseo AM, Aljorayid A, Olsen MA, Larson L, Lipsey KL, Powderly WG, Spec A (2021) Clinical predictive models of invasive Candida infection: a systematic literature review. *Med Mycol* :myab043. <https://doi.org/10.1093/mmy/myab043>
- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, Washburn RG, Scheld WM, Karchmer AW, Dine AP, Levenstein MJ, Webb CD (2010) A Randomized Trial Comparing Fluconazole with Amphotericin B for the Treatment of Candidemia in Patients without Neutropenia. In: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199411173312001>. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199411173312001>. Accessed 15 Jun 2021
- Salsé M, Gangneux J-P, Cassaing S, Delhaes L, Fekkar A, Dupont D, Botterel F, Costa D, Bourgeois N, Bouteille B, Houzé S, Dannaoui E, Guegan H, Charpentier E, Persat F, Favennec L, Lachaud L, Sasso M (2019) Multicentre study to determine the Etest epidemiological cut-off values of antifungal drugs in Candida spp. and Aspergillus fumigatus species complex. *Clin Microbiol Infect* 25(12):1546–1552. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.027>
- Shields RK, Nguyen MH, Clancy CJ (2015) Clinical perspectives on echinocandin resistance among Candida species. *Curr Opin Infect Dis* 28(6):514–522. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000215>
- Sinnollareddy MG, Roberts JA, Lipman J, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Kaukonen K-M, Koulenti D, Martin C, Montravers P, Rello J, Rhodes A, Starr T, Wallis SC, Dimopoulos G, on behalf of the DALI Study authors (2015) Pharmacokinetic variability and exposures of fluconazole, anidulafungin, and caspofungin in intensive care unit patients: Data from multinational Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit (DALI) patients Study. *Crit Care* 19(1):33. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0758-3>
- Tadec L, Talarmin J-P, Gastinne T, Bretonnière C, Miegerville M, Le Pape P, Morio F (2016) Epidemiology, risk factor, species distribution, antifungal resistance and outcome of Candidemia at a single French hospital: a 7-year study. *Mycoses* 59(5):296–303. <https://doi.org/10.1111/myc.12470>
- Talarmin J-P, Boutoille D, Tattevin P, Dargère S, Weinbreck P, Ansart S, Chenebault J-M, Hutin P, Léautez-Nainville S, Gay-Andrieu F, Raffi F (2009) Épidémiologie des candidémies : étude observationnelle prospective d'un an dans l'Ouest de la France. *Médecine Mal Infect* 39(12):877–885. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2009.02.008>
- Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bassetti M, Bille J, Calandra T, Castagnola E, Cornely OA, Donnelly JP, Garbino J, Groll AH, Hope WW, Jensen HE, Kullberg BJ, Lass-Flörl C, Lortholary O, Meersseman W, Petrikos G, Richardson MD, Roilides E, Verweij PE, Cuenca-Estrella M (2012) ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 18(s7):53–67. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12041>

- Vallabhaneni S, Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Schaffner W, Beldavs ZG, Derado G, Pham CD, Lockhart SR, Smith RM (2015) Epidemiology and Risk Factors for Echinocandin Nonsusceptible *Candida glabrata* Bloodstream Infections: Data From a Large Multisite Population-Based Candidemia Surveillance Program, 2008–2014. *Open Forum Infect Dis* 2(4):ofv163. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofv163>
- Yang A, Carlton DA, Hamula C, Patel G, Iloreta AMC (2017) First prospectively identified case of *Candida auris* in the United States. *Otolaryngol Case Rep* 5:6–7. <https://doi.org/10.1016/j.xocr.2017.08.004>
- Yang Q, Wang T, Xie J, Wang Y, Zheng X, Chen L, Li Y, Meng T, Dong Y (2016) Pharmacokinetic/pharmacodynamic adequacy of echinocandins against *Candida* spp. in intensive care unit patients and general patient populations. *Int J Antimicrob Agents* 47(5):397–402. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.02.004>
- Yapar N (2014) Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag* 10:95–105. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S40160>
- Yoo J, Kim S-H, Hur S, Ha J, Huh K, Cha WC (2021) Candidemia Risk Prediction (CanDETEC) Model for Patients With Malignancy: Model Development and Validation in a Single-Center Retrospective Study. *JMIR Med Inform* 9(7):e24651. <https://doi.org/10.2196/24651>

# Annexes

# Annexe I. Ordonnance nominative préremplie proposée par la PUI du CHU de Nantes pour la prescription des antifongiques systémiques.

**ORDONNANCE NOMINATIVE POUR LES ANTIFONGIQUES SUIVIS (Hors Fluconazole/Itraconazole)**

Etiquette service

Etiquette patient

Poids : ..... Kg  
Taille : ..... cm

Insuffisance rénale : oui non  
Insuffisance hépatique : oui non

Date : ...../...../.....  
 Instauration  
 Renouvellement

**INDICATIONS**  
(cocher l'indication correspondante)

1 = Indication AMM  
2 = Situation temporairement acceptable définie par un protocole thérapeutique temporaire (PTT)  
3 = Non acceptable  
4 = Hors indication

	Niveau indication	AMBISOME® Ampho B	CANCIDAS® Caspofungine	CRESEMBA® Isavuconazole	MYCAMINE® Micafungine	NOXAFIL® Posaconazole	VFEND® Voriconazole
<b>TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE</b>							
Prophylaxie des infections fongiques invasives sous chimio pour induction LA/SMD ou contexte GVH	1						
Prophylaxie des infections fongiques invasives si allogreffe de CSH	1						
Prévention des infections à Candida (y compris nouveau-né), bénéficiant d'une allogreffe de CSH ou chez qui une neutropénie ≥ 10 jours est attendue (PNN<500 G/L)	1						
Prophylaxie secondaire des infections fongiques invasives en hématologie, si CI ou échec antérieur d'un traitement azolé (Fluconazole si candidose antérieure, Voriconazole si aspergillose antérieure)	2						
<b>TRAITEMENT EMPIRIQUE</b>							
Infections fongiques présumées chez les patients neutropéniques fébriles	1						
Candidose invasive en réanimation chez patients insuffisants rénaux ayant un sepsis préoccupant, sans documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par Candida sp. résistant au fluconazole et ayant des facteurs de risque de candidose invasive	2						
Péritonite avec choc septique et taux de lactates ≥ 5mmol/L (communautaire ou associée au soins) et fluconazole non envisageable	2						
<b>TRAITEMENT DOCUMENTÉ</b>							
Aspergillose invasive (1ère intention)	1						
- Après échec ou intolérance au Voriconazole (2ème intention)	1						
- Après échec ou intolérance à Ampho B et/ou Itraconazole (3ème intention)	1						
Infection fongique invasive à <i>Scedosporium spp.</i> ou <i>Fusarium spp.</i>	1						
Fusariose chez les patients réfractaires ou intolérants à l'Amphotéricine B ou multirésistante	1						

Suite des indications au verso

**CADRE RESERVE A LA PHARMACIE**

Validation pharmaceutique :	Médicament dispensé	Quantité	Date	Initiales
Niveau : 1 2 3 4				
Nom et signature :				

**AMBISOME® Ampho B liposomale**  
flacon de 50mg (INJ)

..... mg/kg soit .....mg/jour  
pendant ..... jours

**CANCIDAS® Caspofungine**  
Flacon de 50mg et 70mg (INJ)

Dose de charge (J1) : .....mg  
Puis .....mg/jour pendant ..... jours

**CRESEMBA® Isavuconazole**  
Gélule 100 mg □  
Flacon de 200 mg (INJ) □

Dose de charge : .....mg toutes les 8h  
pendant 48h puis .....mg une fois/jour  
pendant ..... jours

**MYCAMINE® Micafungine**  
Flacon de 50mg et 100mg (INJ)

.....mg/jour pendant ..... jours

**NOXAFIL® Posaconazole**  
Susp buvable (40mg/ml) □  
Comprimés 100mg □

.....mg/jour pendant ..... jours

**VFEND® Voriconazole**  
Flacon de 200 mg (INJ) □  
Susp buvable (40mg/ml) □  
Comprimés 50mg / 200 mg □

Dose de charge (J1) .....mg ttes les 12H  
Puis .....mg ttes les 12H

Nom et signature du prescripteur :

Version 4 - Août 2016

**ORDONNANCE NOMINATIVE POUR LES ANTIFONGIQUES SUIVIS (Hors fluconazole/itraconazole)**

Etiquette service

Etiquette patient

Poids : ..... Kg  
Taille : ..... cm

Insuffisance rénale : oui non  
Insuffisance hépatique : oui non

Date : ...../...../.....  
 Instauration  
 Renouvellement

**INDICATIONS**  
(cocher l'indication correspondante)

1 = Indication AMM  
2 = Situation temporairement acceptable définie par un protocole thérapeutique temporaire (PTT)  
3 = Non acceptable  
4 = Hors indication

	Niveau indication	AMBISOME® Ampho B	CANCIDAS® Caspofungine	CRESEMBA® Isavuconazole	MYCAMINE® Micafungine	NOXAFIL® Posaconazole	VFEND® Voriconazole
<b>TRAITEMENT DOCUMENTÉ (suite)</b>							
Candidose oropharyngée en cas de résistance, de CI ou d'intolérance au fluconazole ou Amphotéricine B (solution buvable)	1						
Candidose oesophagienne en cas de résistance, de CI ou d'intolérance au fluconazole (1ère intention)	1						
- En cas de résistance, de CI ou d'intolérance au fluconazole (2ème intention)	2						
- En cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à l'Amphotéricine B buvable ou aux azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole) (3ème intention)	2						
Candidémie en cas de résistance au Fluconazole (y compris C.Krusei)	1						
Candidémies et cryptococcoses neuroméningées chez le sujet infecté par le VIH, si insuffisance rénale sous ampho B ou si insuffisance rénale préexistante	1						
Candidose à localisation oculaire, méningée ou endocardique si insuffisance rénale, en association avec le 5 fluorocytosine	1						
Péritonite avec choc septique et taux de lactates ≥ 5mmol/L et/ou en cas de souches résistantes au fluconazole ( <i>C.glabrata</i> , <i>C.krusei</i> )	2						
Mucormycose	2						
Histoplasmose chez VIH+, si altération préexistante et persistante de la fonction rénale	2						
Leishmaniose viscérale	1						
Chromoblastomycose et mycétome chez patients réfractaires ou intolérants à l'Itraconazole	1						
Coccidioidomycose chez patients réfractaires ou intolérants à Ampho B, Itraconazole ou Fluconazole	1						
<b>SITUATION NON ACCEPTABLE</b>							
Aspergillose invasive en 1ère intention	4						
Traitement empirique des infections fongiques chez les patients neutropéniques fébriles	4						
Candidurie	4						

HORS INDICATION / COMMENTAIRES (niveau 3) :

**CADRE RESERVE A LA PHARMACIE**

Validation pharmaceutique :	Médicament dispensé	Quantité	Date	Initiales
Niveau : 1 2 3 4				
Nom et signature :				

**AMBISOME® Ampho B liposomale**  
flacon de 50mg (INJ)

..... mg/kg soit .....mg/jour  
pendant ..... jours

**CANCIDAS® Caspofungine**  
Flacon de 50mg et 70mg (INJ)

Dose de charge (J1) : .....mg  
Puis .....mg/jour pendant ..... jours

**CRESEMBA® Isavuconazole**  
Gélule 100 mg □  
Flacon de 200 mg (INJ) □

Dose de charge : .....mg toutes les 8h  
pendant 48h puis .....mg une fois/jour  
pendant ..... jours

**MYCAMINE® Micafungine**  
Flacon de 50mg et 100mg (INJ)

.....mg/jour pendant ..... jours

**NOXAFIL® Posaconazole**  
Susp buvable (40mg/ml) □  
Comprimés 100mg □

.....mg/jour pendant ..... jours

**VFEND® Voriconazole**  
Flacon de 200 mg (INJ) □  
Susp buvable (40mg/ml) □  
Comprimés 50mg / 200 mg □

Dose de charge (J1) .....mg ttes les 12H  
Puis .....mg ttes les 12H

Nom et signature du prescripteur :

**Vu, la Présidente du jury,**

Sonia PROT-LABARTHE

**Vu, le Directeur de thèse,**

Patrice LE PAPE

**Vu, le Directeur de l'UFR,**

---

**Nom-Prénoms :** ROUGES Célia

**Titre de la thèse :** Epidémiologie des candidémies au CHU de Nantes de 2009 à 2019 et identification de facteurs associés aux échecs de traitement par échinocandines

---

**Résumé de la thèse :**

Les candidémies représentent la grande majorité des candidoses invasives. Elles sont le plus souvent d'origine nosocomiale, et sont liées à un taux de mortalité élevé. En routine, la seule technique permettant un diagnostic de certitude et une identification d'espèce est l'hémoculture. Malheureusement celle-ci est peu performante lorsqu'il s'agit de *Candida* sp. entraînant des prises en charge tardive et/ou non adaptées au profil de sensibilité de la souche. Ainsi, la surveillance de ces candidémies et la mise à jour régulière des données épidémiologiques, permettent de connaître l'écologie de son établissement, et de mettre en place une thérapeutique antifongique optimisée même en l'absence de documentation biologique. Dans cette étude rétrospective monocentrique sur les candidémies au CHU de Nantes de 2009 à 2019, 343 épisodes de candidémies concernant 339 patients ont été inclus. Parmi ces 343 épisodes, 225 avaient été traités par échinocandines dont 148 avec succès. Les échinocandines étaient la classe d'antifongiques principalement utilisée, que ce soit avant (61,9% des cas) ou après identification mycologique (72,6% des cas). En parallèle de cette utilisation, on observait une augmentation des infections à *C. glabrata* et l'émergence de résistance aux échinocandines même si elle concernait encore peu d'isolats. Malgré l'évolution des prises en charge, le taux de mortalité des candidémies ne s'était pas stabilisé. Ce taux de mortalité élevé semblait être lié à la survenue de candidémies impactant de plus en plus les services de réanimation. En se penchant sur les épisodes en échec de traitement par échinocandines, on observait davantage de patients de réanimation, insuffisants rénaux, dialysés, avec des atteintes viscérales associées et/ou ayant eu une chirurgie cardio-thoracique. Selon la porte d'entrée et la localisation profonde de la candidose, les échinocandines peuvent ne pas être les molécules les plus pertinentes. Proposer des modèles prédictifs d'échec de traitement pourrait orienter une prise en charge plus ciblée, limitant le risque d'émergence de résistances.

**MOTS CLES :** CANDIDEMIES, EPIDEMIOLOGIE, ANTIFONGIQUES, ECHINOCANDINES, RESISTANCE, ECHECS DE TRAITEMENTS

---

**Présidente du jury :** Madame le Professeur Sonia PROT-LABARTHE  
**Directeur de thèse :** Monsieur le Professeur Patrice LE PAPE  
**Membres du jury :** Madame le Docteur Céline BOURIGAULT  
Monsieur le Docteur Arnaud FEKKAR

---

**Adresse de l'auteur :** [celia.rouges@univ-nantes.fr](mailto:celia.rouges@univ-nantes.fr)