

Évolution épidémiologique et profils microbiologiques des candidémies aux cliniques universitaires Saint-Luc (2014-2024)

Mémoire réalisé par
Sophie Yatim

Promoteur(s)
Pr, Hector Rodriguez Villalobos

Lecteur(s)
Pr Jean Cyr Yombi, Pr. Hubert Piessevaux, Dr Julien De Greef

Année académique 2025 -2026.
Master en sciences biomédicales à finalité clinique

Table des matières

1) Résumé	4
2) Liste des abréviations	5
3) Introduction	6
3.1) Incidence	8
3.2) Epidémiologie	8
3.3) Facteurs de risques	9
3.4) Symptômes et diagnostic	10
3.5) Complications	11
3.6) Mortalité et conséquences associées	11
3.7) Résistances aux antifongiques	12
3.8) Traitements	13
4) Méthodologie.....	14
4.1) Type d'étude	14
4.2) Population étudiée	14
4.3) Sources des données.....	15
4.4) Critères d'inclusion.....	17
4.5) Critères d'exclusion	17
4.6) Définitions	18
4.7) Analyse statistique	19
5) Résultats	21
5.1) Population d'étude.....	21
5.2) Caractéristiques générales de la population étudiée	22
5.3) Évolution annuelle de la distribution des espèces de Candida.....	29
5.4) Évolution de la répartition des candidémies à Candida albicans et aux espèces non-albicans	30
5.5) Évolution de la proportion de Candida glabrata	31
5.6) Profils de sensibilité aux antifongiques selon les espèces	31
5.7) Traitement.....	33
5.8) Évolution de la résistance au fluconazole	35
5.9) Résistance au fluconazole selon l'espèce.....	36
5.10) Résistance au fluconazole selon le groupe d'espèces	37
5.11) Concentrations minimales inhibitrices : MIC50, MIC90 et intervalles de MIC des principales espèces	37

5.12) Impact de la prise en charge sur l'évolution clinique des patients.....	39
5.13) Mortalité	40
5.14) Facteurs de risques selon l'espèce.....	41
5.15) Antibiothérapie selon l'espèce.....	42
5.16) Service diagnostique	43
6) Discussion	44
6.2 Évolution temporelle de l'épidémiologie des candidémies	45
Particularité de l'année 2020.....	46
6.3 Résistance aux antifongiques.....	47
6.4 Profils de sensibilité et concentrations minimales inhibitrices (MIC50/MIC90)	48
6.5 Facteurs de risque et facteurs associés aux espèces de <i>Candida</i>.....	50
Exposition aux antibiotiques	50
Immunodépression et pathologies sous-jacentes	51
6.6. Prise en charge thérapeutique.....	52
Délai d'instauration du traitement antifongique.....	54
6.7. Évolution clinique, complications et mortalité	55
Complications cliniques	55
Mortalité hospitalière.....	56
Survie hospitalière selon le groupe d'espèces	57
6.8. Forces et limites de l'étude	58
7) Conclusion.....	59
8) Bibliographie	61
9) Annexe	64

1) Résumé

Introduction : Les candidémies figurent parmi les principales infections fongiques invasives acquises en milieu hospitalier et demeurent associées à une mortalité élevée. L'évolution de l'épidémiologie des espèces de *Candida*, de même que l'apparition de résistances aux antifongiques, justifie le maintien d'une surveillance microbiologique régulière. Cette étude avait pour but de décrire l'évolution épidémiologique des candidémies diagnostiquées aux Cliniques universitaires Saint-Luc entre 2014 et 2024, d'analyser les profils de sensibilité aux antifongiques ainsi que les concentrations minimales inhibitrices (CMI), et à caractériser les principales données cliniques des patients concernés.

Méthodes : Une étude rétrospective monocentrique a été réalisée à partir des données microbiologiques et des dossiers médicaux de patients ayant présenté une candidémie entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2024. Après regroupement des prélèvements appartenant à un même épisode infectieux, l'analyse microbiologique a porté sur 278 épisodes, correspondant à 288 isolats provenant de 267 patients. Après exclusion des dossiers cliniques incomplets, 254 patients ont été retenus pour l'analyse clinique. L'étude visait à décrire l'évolution des candidémies au cours de la période étudiée, la distribution des différentes espèces de *Candida*, leurs profils de sensibilité aux antifongiques ainsi que les concentrations minimales inhibitrices (CMI). Les données cliniques recueillies ont également permis d'analyser les principaux facteurs de risque, les services dans lesquels les candidémies étaient diagnostiquées, les modalités de prise en charge thérapeutique, le délai entre la première hémoculture positive et l'instauration du traitement antifongique, ainsi que la survie hospitalière. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des tests du χ^2 , du test exact de Fisher et, selon la distribution des variables, des tests de Wilcoxon ou de Kruskal-Wallis. Une régression logistique a été utilisée pour étudier l'évolution de la résistance au fluconazole, tandis que la survie hospitalière a été analysée par la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : *Candida albicans* était l'espèce la plus fréquemment isolée (52,8 %), suivie de *Candida glabrata* (21,5 %), *Candida parapsilosis* (9,0 %) et *Candida tropicalis* (7,6 %). Au cours de la période étudiée, aucune modification significative de la distribution des espèces n'a été mise en évidence ($p = 0,084$), et la proportion de candidémies dues à *Candida albicans* par rapport aux espèces non-*albicans* est restée globalement stable ($p = 0,879$). De même, la résistance au fluconazole n'a pas montré d'évolution significative entre 2014 et 2024 ($p = 0,792$). En revanche, les profils de sensibilité variaient selon les espèces ($p < 0,001$). Les espèces non-*albicans* présentaient notamment un risque de résistance au fluconazole environ sept fois plus élevé que *Candida albicans* (OR = 7,0 ; IC95 % : 2,34–20,97 ; $p < 0,001$). Les échinocandines et l'amphotéricine B conservaient une excellente activité *in vitro*, alors que des CMI plus élevées pour les azolés étaient observées chez *Candida glabrata* et *Candida krusei*. Sur le plan clinique, les candidémies étaient principalement diagnostiquées dans les services de médecine intensive, d'hématologie et d'oncologie. Les facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés étaient une antibiothérapie préalable (94,8 %), la présence d'un cathéter veineux central (68,8 %), une immunodépression (63,5 %), une chirurgie récente (61,1 %) et un séjour en soins intensifs (63,6 %). Le fluconazole constituait le traitement antifongique initial le plus souvent administré (54,3 %), devant l'anidulafungine (27,2 %) et la caspofungine (15,4 %). Le délai médian entre la première hémoculture positive et l'instauration du traitement antifongique était de deux jours, sans différence significative entre les groupes comparés. Enfin, l'analyse de survie réalisée selon la méthode de Kaplan-Meier n'a pas mis en évidence de différence significative de mortalité hospitalière entre les candidémies à *Candida albicans* et celles dues aux espèces non-*albicans*. La mortalité hospitalière globale atteignait 66,1 %, dont 10,6 % des décès étaient considérés comme directement attribuables à la candidémie.

Conclusion : Cette étude met en évidence une stabilité de l'épidémiologie des candidémies ainsi que des profils globaux de résistance aux antifongiques aux Cliniques universitaires Saint-Luc sur la période 2014–2024. *Candida albicans* restait l'espèce prédominante et les échinocandines conservaient une excellente activité *in vitro*. Par contre, la résistance au fluconazole variait significativement selon l'espèce, les espèces non-*albicans* présentant un risque nettement plus élevé que *Candida albicans*. Sur le plan clinique, les candidémies survenaient principalement chez des patients hospitalisés dans des services de soins critiques ou des unités spécialisées et présentant plusieurs facteurs de risque connus. La mortalité hospitalière restait élevée, bien que seule une partie des décès ait été considérée comme directement liée à la candidémie. L'ensemble de ces résultats met en évidence l'importance d'une surveillance microbiologique et clinique régulière afin de suivre l'évolution de l'épidémiologie locale, d'orienter les pratiques diagnostiques et d'adapter au mieux la prise en charge thérapeutique des patients.

2) Liste des abréviations

Abréviation	Définition
5-FC	5-fluorocytosine
AMB	Amphotéricine B
ANI	Anidulafungine
ATB	Antibiothérapie
CAS	Caspofungine
CMI	Concentration minimale inhibitrice
CVC	Cathéter veineux central
FLU	Fluconazole
IC95 %	Intervalle de confiance à 95 %
ICU	Intensive Care Unit (unité de soins intensifs)
I	Intermédiaire
ITR	Itraconazole
MCF	Micafungine
MIC	Minimum Inhibitory Concentration
MIC50	Concentration minimale inhibitrice inhibant 50 % des isolats
MIC90	Concentration minimale inhibitrice inhibant 90 % des isolats
NICU	Neonatal Intensive Care Unit (unité de soins intensifs néonataux)
NR	Non renseigné
NWT	Non Wild type
OR	Odds ratio
POS	Posaconazole
R	Résistant
S	Sensible
SI	Soins intensifs
SDD	Sensible dose dépendent
VOR	Voriconazole
WT	Wild type

3) Introduction

Les *Candida* sont des champignons unicellulaires eucaryotes appartenant à la lignée des levures. Ils appartiennent au règne des Fungi et à la classe des Saccharomycète. Les *Candida*, plus précisément le *Candida Albicans* a été découvert en 1853 par l'anatomopathologiste français Charles Philippe Robin (Tajane et al., 2025). En 1923 le genre *Candida* a été établi par la mycologue néerlandaise Christine Marie Berkhout (Tajane et al., 2025) et est composé de plus de 150 espèces dont seulement une quinzaine ont été identifiées comme pathogène pour l'homme (Yapar, 2014). Ces levures se trouvent naturellement dans le microbiote humain, principalement au niveau des muqueuses buccales, vaginales, intestinales et sur la peau (CDC, 2024 ; Soriano et al., 2023). En situation physiologique, leur présence ne crée pas de problèmes. Cependant, dans certaines situations d'immunodépression, de déséquilibre de l'hôte, de traitement antibiotique prolongé ou de mise en place de dispositifs invasifs ; ces champignons deviennent alors opportunistes et peuvent entraîner des infections graves dans certains cas (Arya et al., 2023).

Les infections à *Candida* apparaissent sous formes cliniques diverses, allant de la simple colonisation à des infections superficielles (mycoses cutanées et muqueuses), mais aussi à des infections invasives graves, comme les candidémies qui se définissent par la présence de *Candida* dans la circulation sanguine. Ces dernières sont une cause majeure de morbidité et de mortalité en milieu hospitalier, et notamment en unités de soins intensifs, chez les patients immunodéprimés et ceux avec des dispositifs médicaux implantés (Pappas et al., 2016 ; Charles et al., 2016).

Un certain nombre de formes de *Candida* sont reconnues comme pathogènes, avec *Candida albicans* historiquement le plus souvent présenté comme l'espèce la plus préoccupante chez l'homme (Trouvé et al., 2017 ; Renaudat et al., 2013). Cependant, ces dix dernières années, une tendance croissante a été observée à l'échelle mondiale pour des espèces "non-albicans", comme *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* et même *Candida auris* (Soriano et al., 2023 ; Hayes et al., 2024). Cette tendance épidémiologique ajoutée à la problématique grandissante des résistances aux antifongiques renforce la nécessité de la surveillance (Charles et al., 2016 ; Yapar, 2014).

En Europe, les candidémies constituent une cause majeure d'infections nosocomiales fongiques et leur fréquence tend à s'augmenter, bien que des variations importantes se produisent d'un pays, d'un hôpital et d'une population à l'autre (Charles et al., 2016 ; Salmanton-García et al., 2024).

En Belgique, les données épidémiologiques sont encore insuffisantes, mais les travaux disponibles montrent que la répartition serait analogue à celle des autres pays européens avec une augmentation croissante des espèces "non-albicans" et des chiffres de mortalité hospitalière non négligeables (Trouvé et al., 2017 ; Deckers et al., 2024).

C'est la raison pour laquelle il est important d'explorer les profils locaux de candidémie dans un établissement hospitalier donné. Les Cliniques universitaires Saint-Luc, établissement hospitalo-universitaire de l'université catholique de Louvain situé à Bruxelles, offrent un cadre idéal pour ce type d'analyse. Cette étude vise à mieux comprendre l'évolution des candidémies, les espèces en cause, leurs résistances ainsi que les aspects cliniques des patients concernés.

Au cours des dernières années, l'évolution de la distribution des espèces de *Candida* et de leurs profils de sensibilité aux antifongiques a confirmé l'intérêt d'une surveillance épidémiologique régulière. L'étude de larges cohortes permet de suivre ces évolutions dans le temps, tout en identifiant les caractéristiques cliniques pouvant influencer la prise en charge et le devenir des patients présentant une candidémie. Dans cette perspective, l'analyse de données récentes provenant d'un centre hospitalier universitaire apporte des informations utiles sur l'épidémiologie locale et permet de mieux adapter les approches diagnostiques et thérapeutiques à la pratique clinique.

Par ailleurs, les données belges récentes associant une analyse microbiologique et clinique détaillée de patients atteints de candidémie restent limitées. Cette étude a donc été menée afin de contribuer à une meilleure description de l'épidémiologie des candidémies dans un centre hospitalier universitaire belge.

L'objectif principal de ce mémoire est de décrire l'épidémiologie microbiologique et les caractéristiques cliniques des candidémies diagnostiquées aux Cliniques universitaires Saint-Luc (période d'étude 2014 à 2024).

Plus spécifiquement, cette étude vise à :

- décrire l'évolution annuelle de l'incidence des candidémies au cours de la période étudiée ;
- analyser la distribution des différentes espèces de *Candida*, ainsi que l'évolution respective des espèces *Candida albicans* et non-*albicans* au cours du temps ;
- étudier les profils de sensibilité aux principaux antifongiques ainsi que leur évolution au cours de la période d'étude, en incluant l'analyse des concentrations minimales inhibitrices (CMI) lorsque celles-ci étaient disponibles ;
- décrire les caractéristiques démographiques et cliniques des patients présentant une candidémie ;
- décrire les principaux facteurs de risque, les modalités de prise en charge thérapeutique et l'évolution clinique des patients ;
- comparer les caractéristiques cliniques, les facteurs de risque et l'exposition préalable aux antibiotiques selon les principales espèces de *Candida* responsables de candidémie.

En réunissant les données microbiologiques et cliniques, cette étude apporte une vision d'ensemble des candidémies diagnostiquées aux Cliniques universitaires Saint-Luc. Elle décrit l'évolution des principales espèces de *Candida* au cours de la période étudiée ainsi que leurs profils de sensibilité aux antifongiques. L'analyse clinique complète ces résultats en s'intéressant aux caractéristiques des patients, à leur prise en charge et à leur évolution pendant l'hospitalisation.

3.1) Incidence

La candidémie est une infection sévère provoquée par des levures du genre *Candida* qui passent dans la circulation sanguine. Elle représente l'une des infections fongiques les plus fréquentes dans les hôpitaux des pays industrialisés (Soriano et al., 2023).

Son incidence varie d'un pays à l'autre. Aux États-Unis, par exemple, les candidémies comptent pour 8 à 10 % des infections nosocomiales (Yapar, 2014) et l'incidence annuelle de la candidémie rapportée par le U.S. National Center est d'environ 8 cas pour 100 000 habitants. Toutefois, une étude menée entre 2008 et 2011 dans certaines régions des États-Unis notamment à Atlanta et Baltimore montre des taux nettement plus élevés qui atteignent respectivement 13.3 et 26.2 cas pour 100 000 habitants (Yapar, 2014).

En Europe, l'incidence est légèrement plus faible en moyenne à celle observée aux États-Unis, se situant généralement entre 8 et 10 cas pour 100 000 habitants au cours de la période 2010-2011, mais elle varie considérablement d'un pays à l'autre (Yapar, 2014).

Prenons quelques exemples : en Finlande l'incidence était estimée à 2.6 cas pour 100 000 habitants entre 2004 et 2007 (Yapar, 2014 ; Poikonen et al., 2010). En Suède l'incidence annuelle était de 4.2 cas pour 100 000 habitants entre 2005 et 2006 (Yapar, 2014 ; Ericsson et al., 2012). En Croatie, le taux d'incidence est passé de 0,47 à 0,69 cas pour 1 000 admissions entre 2018 et 2020 respectivement (Marekovic et al., 2021).

En Belgique, les données d'incidence sont exprimées non pas par rapport à la population générale, elles sont exprimées en fonction de l'activité hospitalière : une enquête nationale menée entre Mars 2013 et février 2014 a estimé une incidence moyenne de 0,65 cas pour 10 000 jours-patients (soit environ 0,44 pour 1 000 admissions). (Trouvé et al., 2017).

Au CHU UCL Namur Mont-Godinne, un hôpital universitaire belge, l'incidence moyenne annuelle enregistrée entre 2013 et 2023 était de 0,94 cas pour 1 000 admissions, pour un total de 148 cas confirmés (Deckers et al., 2024).

Au CHU de Leuven, une étude menée entre 2004 et 2015 a montré que l'incidence moyenne des candidémies dans l'hôpital était de 1.48 cas pour 10 000 jours-patients. Dans les unités de soins intensifs plus précisément l'incidence a nettement augmenté, passant de 0,86 à 2,12 épisodes pour 10 000 jours-patients entre 2006 et 2015. Cette hausse s'explique en partie par l'élargissement des populations à risque (patients immunodéprimés, hospitalisations prolongées en soins intensifs) et par un recours accru aux actes invasifs et aux antibiotiques à large spectre (Goemaere et al., 2017).

3.2) Épidémiologie

La répartition des espèces de *Candida* responsables a également évolué au fil du temps. Bien que *Candida albicans* reste aujourd'hui encore l'espèce la plus fréquemment isolée, sa prédominance tend à diminuer au profit des espèces dites « non-albicans ». Une étude belge réalisée en 2002 montrait que *C. albicans* était responsable de 55 % des cas, suivie de *C. glabrata* (22 %) et de *C. parapsilosis* (13 %) (Swinne et al., 2004).

Les données les plus récentes belges montrent qu'entre 2013–2014, la tendance se poursuivait avec environ 50.4 % de *C. albicans* et 27.3 % de *C. glabrata* et finalement un pourcentage de 9.8% de *C. Parapsilosis* (Trouvé et al., 2017).

Une étude réalisée entre 2002 et 2010 en Îles de France (Paris) montre que les espèces majoritairement trouvées dans ces infections étaient le *C. albicans* (54.1%) suivi de *C. Glabrata* (18%) et *C. parapsilosis* (11.1%) (Renaudat et al., 2013).

En Croatie les pourcentages diffèrent, les trois espèces les plus fréquemment trouvées étaient le *C. Albicans* qui représentait 43.53% des cas de candidémies suivi de *C. Parapsilosis* (31.76%) et finalement *C. Glabrata* qui lui représentait 12.36% des cas (Marekovic et al., 2021).

La répartition des espèces dites “Non-albicans” varie également selon les régions du monde : *C. parapsilosis* et *C. Tropicalis* est particulièrement fréquent en Amérique latine et en Europe du Sud, alors que *C. glabrata* est généralement la deuxième espèce la plus isolée en Amérique du Nord et en Europe du Nord (Goemaere et al., 2017).

3.3) Facteurs de risques

La candidémie concerne principalement des patients hospitalisés fragilisés, chez qui plusieurs facteurs de risque bien connus se cumulent. Elle touche notamment ceux qui séjournent longtemps en soins intensifs, souvent exposés à des procédures invasives répétées et à des traitements antibiotiques à large spectre qui perturbent l'équilibre du microbiote.

Les facteurs de risques les plus souvent rencontrés sont l'existence d'un cathéter veineux central ou de tout autre dispositif intravasculaire, d'une antibiothérapie prolongée, ainsi que d'une colonisation antérieure par un *Candida*. Ce sont des facteurs affaiblissant les défenses naturelles du patient, et qui favorisent le passage du champignon dans la circulation sanguine (CDC, 2024 ; Toda et al., 2019).

Une étude menée en Croatie illustre bien cette réalité : plus de 84 % des patients présentant une candidémie étaient porteurs d'un cathéter central, plus de la moitié avaient récemment subi une intervention chirurgicale (56.38%) et environ 42 % étaient placés sous ventilation mécanique (Marekovic et al., 2021).

Une étude belge réalisée en 2002 rapporte que les facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints de candidémie étaient les suivants : 42 % avaient reçu une antibiothérapie prolongée, 33 % provenaient des unités de soins intensifs, 27 % étaient porteurs d'un cathéter, et 26 % présentaient un cancer (D. Swinne et al, 2004).

Les facteurs de risque de candidémie ne se limitent pas aux situations cliniques particulières (telle que la présence de dispositifs invasifs), mais dépendent également du contexte hospitalier et du type de service concerné. Une étude menée aux University Hospitals Leuven met en évidence une forte prédominance de *Candida albicans*, qui lui est responsable de 63,5 % des épisodes en unité de soins intensifs (ICU), suivi par *C. glabrata* (21 %), *C. parapsilosis* (6 %), *C. tropicalis* (2,4 %) et *C. krusei* (2,1 %). Cependant, la distribution varie selon les unités : *C. glabrata* représente 30,7 % des cas en gastroentérologie, tandis que les espèces “non albicans” sont plus fréquemment

retrouvées dans les services d'oncologie ou d'hématologie. De plus l'exposition antérieure à des antifongiques constitue un facteur de risque favorisant l'émergence d'espèces résistantes. Dans cette même étude, 10,8 % des patients en soins intensifs avaient reçu du fluconazole dans les trois mois précédant l'infection, 4,8 % des échinocandines et 3 % de l'amphotéricine B (Goemaere et al., 2017).

D'autres conditions viennent également augmenter le risque d'infection, comme l'immunodépression (liée à une hémopathie maligne, une greffe, une corticothérapie ou une neutropénie), la nutrition parentérale, le diabète, l'insuffisance rénale nécessitant une dialyse, les chirurgies abdominales, les transplantations de cellules souches, les nouveaux nés prématuré à poids faible ou encore un séjour hospitalier prolongé (CDC, 2024 ; Toda et al., 2019).

D'après D.Swinne et al (2004) ces facteurs ci sont des facteurs retrouvés sur un pourcentage mineur de patient : la corticothérapie représenter 5.3% des patients, la nutrition parentérale représenter 2.6% des patients, l'insuffisance rénale représenter 0.5% des patients.

Chez les nouveau-nés prématurés, notamment ceux de très faible poids de naissance (<750 g), le risque de candidémie est aussi bien documenté. Une étude menée au Brésil entre 2015 et 2022 démontre que chez les prématurés les facteurs de risques des candidémies sont : le système immunitaire immature, la nécessité de soins intensifs prolongés, la pose de cathéters et la nutrition intraveineuse (Menezes et al., 2023).

En conclusion, le profil typique du patient atteint de candidémie est celui d'un patient en état critique, et cumulant plusieurs facteurs de risque. Dans la majorité des cas, on retrouve au moins deux de ces facteurs chez un même individu (Swinne et al., 2004).

3.4) Symptômes et diagnostic

Le diagnostic de candidémie est difficile à établir car les symptômes sont discrets et peu spécifiques, et donc qui rend le diagnostic difficile, surtout dans un contexte hospitalier où les patients présentent déjà plusieurs pathologies. En général, elle se manifeste sous la forme d'une fièvre persistante, accompagnée de frissons et ne cédant pas à une antibiotique antibactérien adaptée (CDC, 2024 ; Saint Luke's Health System, s.d). Cette absence d'amélioration sous traitement est fréquemment le premier indice orientant vers une étiologie fongique.

Des signes cliniques supplémentaires peuvent être observés, tels qu'une hypotension, un état confusionnel, des douleurs abdominales, ou toute autre manifestation liée à une dysfonction d'organe, en particulier dans le cadre d'une dissémination hématogène du pathogène (Arya et al., 2023 ; Gloeckner, 2014). En l'absence de traitement approprié, la candidémie peut rapidement se compliquer par un choc septique et/ou une défaillance multiviscérale d'autant plus fréquente chez les patients à risque (Gloeckner, 2014).

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de *Candida* principalement par hémoculture. La positivité d'une ou plusieurs hémocultures à *Candida* constitue un critère de certitude diagnostique. La présence de *Candida* dans le sang est rarement le fait d'une contamination, comme c'est le cas pour certaines bactéries commensales et doit donc être toujours considérée comme signe d'infection nécessitant un traitement antifongique adapté (CDC, 2024).

Dans le bilan diagnostique, la recherche d'éventuels foyers secondaires de dissémination doit être primordial. Certaines localisations secondaires, bien que rares, comme les atteintes endophtalmiques, les endocardites ou les infections ostéoarticulaires peuvent être cliniquement graves (développées plus en détail dans la section suivante). En raison du risque d'endophtalmie, une fondoscopie oculaire est recommandée notamment chez les patients atteints de candidémies (O'Donnell et al., 2022). De même, une échocardiographie transthoracique ou transœsophagienne peut être envisagée, en particulier dans les formes prolongées ou compliquées, afin de dépister une éventuelle endocardite fongique, complication rare mais sévère (Pappas et al., 2016 ; Gloeckner, 2014 ; Sung et al., 2020).

Dès lors, une vigilance accrue est requise chez les patients à haut risque. L'apparition d'une fièvre persistante et inexpliquée en unité de soins intensifs, malgré une antibiothérapie bien conduite, doit faire suspecter une candidémie et justifier l'initiation rapide d'un traitement antifongique probabiliste après réalisation des prélèvements nécessaires.

3.5) Complications

En l'absence de prise en charge adéquate, une candidémie peut évoluer vers des complications profondes par dissémination hématogène/systémique. Les levures du genre *Candida* peuvent coloniser divers organes et y provoquer des lésions secondaires. Parmi les localisations secondaires les plus fréquemment rapportées figurent les atteintes oculaires, notamment l'endophtalmie, conséquence d'une dissémination hématogène au niveau des vaisseaux rétinien. La candidose hépatosplénique, forme particulière de dissémination des candidémies au niveau du foie et de la rate, est également décrite surtout chez les patients hématologiques lors du rétablissement d'une neutropénie sévère (Kauffman et al., 2024). D'autres atteintes viscérales secondaires, telles que l'atteinte rénale, les infections ostéo-articulaires ou encore les endocardites, sont également documentées (Charles et al., 2016 ; Gloeckner, 2014).

Une étude rétrospective coréenne menée entre 2007 et 2016 montre que bien que les complications de candidémies étaient peu fréquentes (4.4% des patients), elles peuvent être graves et ne doivent pas être négligées : parmi ces complications des atteintes endophtalmiques ont été observés dans 3.8% des cas, des endocardites dans 0.5% des cas et des infections ostéoarticulaires dans 0.4% des cas (U-S.Sung et al, 2020).

Récemment, une méta-analyse intégrant plus de 8599 patients ayant développé une candidémie rapporte une prévalence globale de 10.7% pour les complications oculaires, dont 3.1% pour les endophtalmies confirmées par culture et 1.8% pour les formes discordantes (Phongkhun et al., 2023).

3.6) Mortalité et conséquences associées

La candidémie est associée à une mortalité particulièrement élevée, à la fois indice de la gravité de l'état des patients et de la virulence de l'infection. La mortalité est globalement estimée entre 30 et 40 % (Renaudat et al., 2013 ; Salmanton-García et al., 2024). Ainsi en région parisienne une étude rapporte un taux de mortalité à 30 jours de 40,6 % en cas de candidémie (Renaudat et al., 2013), tandis qu'au CHU Mont-Godinne, en Belgique, la mortalité à 30 jours s'élève à 38% (Deckers et al., 2024).

La mortalité demeure cependant élevée, même sous traitement antifongique. Ainsi, Une étude multicentrique européenne récente a reporté une mortalité globale à 12 semaines de 40.4%, dont environ 18 % directement liée à

l'infection fongique (Salmanton-García et al., 2024). Il existe des facteurs de pronostic dépendant notamment de l'espèce. Par exemple, *Candida parapsilosis* est associée à une mortalité plus faible (7,7 %) que *C. tropicalis* (63,6 %) ou *C. glabrata* (23,7 %) et à une mortalité égale à celle de *C. albicans* (7,7%) dans cette même étude.

Des résultats similaires sont rapportés par D-L.Horn et al (2009) qui observent une mortalité à 12 semaines de 35,2 %, avec un taux le plus bas pour *C. parapsilosis* (23,7 %) par rapport aux autres types de *Candidas*.

La précocité du traitement antifongique semble être un facteur essentiel de survie. Ainsi, un retard même modéré (24 à 48 heures) de la mise en place du traitement adéquat semble être corrélé à une mortalité plus importante (Garey et al., 2006). De plus, la gestion du foyer infectieux est essentielle. L'analyse combinée de sept essais cliniques randomisés a mis en évidence un bénéfice de survie chez les patients dont le cathéter veineux central était retiré au cours du traitement de la candidémie (Pappas et al., 2016).

Au-delà des conséquences vitales, les candidémies constituent un très lourd fardeau médico-économique. Elles augmentent significativement la durée d'hospitalisation et augmentent les coûts associés : Aux États-Unis, le coût moyen estimé d'un épisode de candidémie est compris entre 30 000 et 40 000 dollars par patient, en raison notamment des soins prolongés nécessaires et la durée d'hospitalisation est augmenté d'environ 34 jours (Rentz et al., 1998).

Ces répercussions sont également observées dans les populations pédiatriques. D'après Zaoutis T.E. et al., la candidémie chez l'enfant est associée à une augmentation moyenne de 21,1 jours de séjour hospitalier et à une surmortalité de 10 %, avec un surcoût moyen par patient de plus de 92 000 dollars. Chez les adultes, l'impact reste très important, avec une surmortalité de 14,5 %, la longueur d'hospitalisation augmentée d'une moyenne de 10,1 jours et un surcoût d'environ 40 000 dollars par patient (Zaoutis et al., 2005).

En conclusion, au-delà d'une pathologie à haut risque vital, la candidémie est une charge hospitalière majeure. D'où l'intérêt d'un diagnostic précoce, d'un traitement précoce et d'une prévention ciblée chez les patients à risque.

3.7) Résistances aux antifongiques

L'une des difficultés majeures dans la prise en charge des candidémies est l'évolution de résistance aux traitements antifongiques. L'épidémiologie fongique est en constante évolution, avec une proportion croissante d'infections dues à des espèces de *Candida* "non-albicans". Cette évolution n'est pas sans conséquence : plusieurs de ces espèces présentent des profils de sensibilité réduite, voire de résistance intrinsèque ou acquise à certaines classes d'antifongiques, en particulier les azolés, comme l'ont illustré Pappas et al (2016). Même si *Candida albicans* reste généralement sensible aux antifongiques qu'on utilise le plus souvent, d'autres espèces, dites "non-albicans", commencent à poser davantage de problèmes. C'est notamment le cas de *C. glabrata*, *C. krusei* ou encore *C. tropicalis*, qui sont de plus en plus souvent retrouvées dans les infections invasives (Swinne et al., 2004).

Une étude de surveillance menée en Belgique en 2002 a montré que seulement 82 % des isolats issus de candidémies étaient sensibles au fluconazole. Cette proportion tombait à 57 % chez les patients âgés infectés par *C. glabrata* (D.Swinne et al, 2004).

Une décennie plus tard, les données issues de la période 2013–2014 indiquaient une résistance globale au fluconazole

de 7,6 % en Belgique, avec des variations marquées selon les espèces : 3,9 % chez *C.albicans* contre 20,0 % chez *C.tropicalis* (Trouvé et al., 2017).

À l'échelle européenne, les données de surveillance confirment que la résistance aux azolés reste la problématique la plus fréquente. Les taux de résistance les plus élevés ont été observés, notamment pour *C. glabrata* en Croatie (100%, 28/28 isolats) et en Slovénie (85,7%, 82/96), ainsi que pour *C. parapsilosis* en Croatie (80,6%, 54/67) et en Italie (72,6%, 106/146) (Odoj et al. 2024). En revanche, la résistance aux échinocandines (caspofungine, micafungine, anidulafungine) et à l'amphotéricine B est faible dans la plupart des études (proche de 0 % dans de nombreux pays d'Europe) (Odoj et al. 2024), ce qui laisse supposer une efficacité encore acceptable de ces traitements en première ligne.

Cette tendance a également été observée à un niveau plus local : aucune souche résistante aux échinocandines n'a été observée dans l'étude menée entre 2013 et 2023 au CHU UCL Namur de Mont-Godinne, alors que la résistance au fluconazole restait stable, autour de 10 % (Deckers et al., 2024).

3.8) Traitements

Les échinocandines sont actuellement recommandées comme traitement de première intention des candidémies chez l'adulte, en particulier chez les patients en état critique ou présentant un risque accru d'infection par des souches résistantes. Le fluconazole demeure une alternative valable chez les patients cliniquement stables, sans exposition préalable aux azolés ni facteurs de risque connu de résistance (Pappas et al., 2016).

De plus, une étude publiée dans *The New England journal of Medicine* a comparé l'efficacité des échinocandines (Anidulafungin) par rapport au Fluconazole. Cette étude a démontré une efficacité au moins équivalente, voire supérieure, avec un profil de tolérance plus favorable : les taux de réponse clinique étaient de 75.6 % pour l'anidulafungine, contre 60,2 % pour le fluconazole (Reboli et al., 2007).

Chez l'enfant, et en particulier en néonatalogie, le fluconazole reste souvent utilisé en première intention, en raison de la sensibilité élevée de *C.albicans* dans cette population. En fonction de la situation clinique le fluconazole peut parfois être remplacé par d'autres antifongiques : dans une étude menée au Brésil le fluconazole a été remplacé par la micafungine chez quatre patients, et par l'amphotéricine B chez un patient (Menezes et al., 2024).

Dans tous les cas, l'identification de l'espèce fongique en culture doit être complétée par un antifongigramme, afin de guider le choix thérapeutique. La réalisation de tests de sensibilité in vitro permet notamment d'adapter le traitement en fonction du profil de résistance de l'isolat.

Lorsque *C.glabrata* ou *C.parapsilosis* sont identifiées, il est particulièrement recommandé d'évaluer la sensibilité aux échinocandines, en particulier si le patient a déjà été exposé à cette classe thérapeutique. Si l'évolution clinique est favorable et que l'isolat est sensible, un changement au fluconazole peut être envisagé après quelques jours de traitement, notamment dans les cas d'infection à *C. albicans*, afin de permettre une poursuite du traitement par voie

orale. En revanche, en présence d'une souche résistante à la fois aux azolés et aux échinocandines, l'amphotéricine B liposomale constitue l'alternative de dernier recours (Pappas et al., 2016).

En conclusion, une prise en charge thérapeutique efficace de candidémies repose sur le type de champignon d'une part, le profil de sensibilité fongique d'autre part et de la gravité du patient. L'objectif étant de favoriser la survie du malade par une instillation le plus précoce possible d'un antifongique bien ciblé et adapté.

4) Méthodologie

4.1) Type d'étude

Cette étude est une étude rétrospective monocentrique réalisée aux Cliniques universitaires Saint-Luc à Bruxelles. Elle porte sur les candidémies diagnostiquées entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2024, et vise à en analyser les caractéristiques microbiologiques et cliniques.

Elle s'appuie sur l'exploitation conjointe des données microbiologiques issues du laboratoire de microbiologie clinique et des données cliniques extraites des dossiers médicaux électroniques des patients.

L'étude s'articule autour de deux volets complémentaires : une analyse microbiologique portant sur les épisodes de candidémie et leurs caractéristiques mycologiques, et une analyse clinique réalisée chez les patients pour lesquels un dossier médical complet était disponible.

4.2) Population étudiée

La population étudiée a été constituée à partir d'une base de données microbiologique recensant l'ensemble des prélèvements sanguins positifs pour une espèce du genre *Candida*, réalisés aux Cliniques universitaires Saint-Luc entre 2014 et 2024.

Au total, 691 prélèvements positifs ont été identifiés dans cette base de données. Comme plusieurs prélèvements peuvent être réalisés chez un même patient au cours d'un épisode de candidémie, afin d'assurer le suivi microbiologique jusqu'à l'obtention d'hémocultures négatives, ces 691 prélèvements ne correspondent pas à 691 épisodes distincts de candidémie.

Après regroupement des prélèvements appartenant à un même épisode infectieux, selon les définitions présentées au point 3.6, la cohorte microbiologique comprenait 278 épisodes de candidémie, correspondant à 267 patients et 288 isolats de *Candida*. Parmi ces épisodes, neuf répondaient à la définition d'une rechute et dix étaient polymicrobiens, impliquant l'isolement de plusieurs espèces de *Candida* au cours d'un même épisode.

La cohorte clinique a ensuite été constituée à partir de cette population microbiologique. Sur les 267 patients, 13 ont été exclus en raison de l'absence ou de l'inaccessibilité du dossier médical électronique, ce qui rendait impossible le recueil des données cliniques. La cohorte clinique finale comprenait donc 254 patients.

4.3) Sources des données

Cette étude clinico-microbiologique repose sur deux sources de données principales : la base de données microbiologique et les dossiers médicaux des patients.

A) Base de données microbiologique

La base de données microbiologique répertoriée dans cette étude est une base Excel dans laquelle plusieurs types d'informations sont disponibles :

Pour chaque isolat, les variables suivantes ont été recueillies :

- année de l'épisode ;
- espèce de *Candida* identifiée ;
- le groupe (*Candida albicans* ou non-*albicans*)
- concentrations minimales inhibitrices (CMI) ;
- profils de sensibilité aux antifongiques ;
- la présence éventuelle d'un épisode polymicrobien ou d'une rechute.

Les catégories d'interprétation comprenaient, selon périodes considérées :

- sensible (S);
- intermédiaire (I) ;
- résistant (R) ;
- sensible dose dépendant (SDD) ;
- wild type (WT) ;
- non wild type (NWT).

Les principaux antifongiques étudiés comprenaient :

- fluconazole ;
- voriconazole ;
- posaconazole ;
- itraconazole ;
- flucytosine ;
- amphotéricine B ;
- anidulafungine ;
- micafungine ;
- caspofungine.

Les données de sensibilité au kétoconazole n'étaient pas disponibles sur l'ensemble de la période étudiée et n'ont donc pas été incluses dans les analyses de sensibilité. Quant aux analyses des concentrations minimales inhibitrices (CMI), elles ont été réalisées pour la période 2016–2024, période pour laquelle ces données étaient disponibles de manière complète dans la base microbiologique.

B) Dossiers médicaux des patients (données cliniques)

Les données cliniques ont été collectées à partir des dossiers médicaux électroniques. Les variables recueillies comprenaient :

Données démographiques

- âge ;
- sexe.

Données d'hospitalisation

- date d'admission ;
- date de sortie ;
- durée totale d'hospitalisation ;
- durée d'hospitalisation avant la candidémie ;
- service d'hospitalisation ;
- admission en soins intensifs ;
- présence en soins intensifs au moment du diagnostic.

Facteurs de risque

- présence d'un cathéter veineux central ;
- nutrition parentérale ;
- ventilation mécanique ;
- neutropénie ;
- chirurgie récente ;
- diagnostic de candidémie en soins intensifs.

Immunodépression

- hémopathie maligne ;
- cancer actif ;
- corticothérapie ;
- autres situations d'immunodépression documentées.

Exposition aux antibiotiques

- antibiothérapie préalable ;
- nombre d'antibiotiques reçus ;
- durée d'exposition aux antibiotiques.

Prise en charge thérapeutique

- traitement antifongique initial ;

- délai entre la première hémoculture positive et l'instauration du traitement antifongique;
- modification ou relais du traitement antifongique.

Complications

- complications respiratoires ;
- complications rénales ;
- complications cardiaques ;
- complications neurologiques ;
- complications hémodynamiques.

Pronostic

- mortalité globale ;
- mortalité attribuable à la candidémie.

4.4) Critères d'inclusion

Les cas inclus dans l'étude sont ceux répondant aux deux conditions suivantes :

1. Le germe Candida a été identifié dans les prélèvements et les résultats ont été enregistrés dans la base de données microbiologique ;
2. Le germe Candida a été isolé à partir d'un prélèvement sanguin permettant de confirmer le diagnostic de candidémie (par une ou plusieurs hémocultures positives).

4.5) Critères d'exclusion

Les cas exclus de l'étude sont ceux répondant à l'une ou l'autre des conditions suivantes :

1. Absence d'isolement de Candida dans l'analyse microbiologique (tous les patients pour lesquels aucun germe du genre Candida n'a été retrouvé dans l'échantillon) ;
2. Échantillon non conforme : tous les patients pour lesquels Candida a pu être isolé à partir d'un prélèvement autre que sanguin (urines, expectorations, peau, etc.).
3. Absence ou inaccessibilité du dossier médical ne permettant pas la collecte des données cliniques nécessaires à l'étude ;
4. Absence des données microbiologiques indispensables à l'analyse.

4.6) Définitions

- Candidémie :

Une candidémie a été définie par la présence d'au moins une hémoculture positive pour une espèce du genre *Candida*.

Rechute :

Une rechute correspondait à un nouvel épisode de candidémie chez un patient ayant déjà présenté une infection. Elle était retenue lorsqu'au moins une hémoculture négative séparait les deux épisodes ou lorsqu'un délai de plus de 30 jours était observé entre deux hémocultures positives.

Candidémie polymicrobienne :

Une candidémie était considérée comme polymicrobienne lorsque deux espèces différentes de *Candida* étaient isolées simultanément au cours d'un même épisode de candidémie.

MIC (Concentration Minimale Inhibitrice) :

La concentration minimale inhibitrice (MIC) correspond à la plus faible concentration d'un antifongique capable d'inhiber visiblement la croissance d'un micro-organisme dans des conditions standardisées de laboratoire.

MIC50 :

La MIC50 correspond à la concentration minimale inhibitrice inhibant 50 % des isolats d'une espèce donnée. Elle constitue un indicateur de la sensibilité médiane d'une population d'isolats.

MIC90 :

La MIC90 correspond à la concentration minimale inhibitrice inhibant 90 % des isolats d'une espèce donnée. Elle permet d'évaluer la sensibilité de la majorité des isolats et constitue un indicateur utile pour la surveillance des tendances de résistance.

Immunodépression :

L'immunodépression a été considérée présente lorsqu'au moins une des situations suivantes était documentée dans le dossier médical : hémopathie maligne, cancer actif, corticothérapie systémique ou toute autre condition associée à une altération significative de l'immunité.

Mortalité attribuable à la candidémie :

La mortalité attribuable à la candidémie correspondait aux décès pour lesquels la candidémie était considérée comme une cause directe ou contributive majeure selon l'évaluation clinique documentée dans le dossier médical.

Episode de candidémie :

Un épisode de candidémie correspondait à l'ensemble des hémocultures positives appartenant à une même infection sanguine à *Candida*. Plusieurs hémocultures positives réalisées chez un même patient au cours d'une même infection étaient considérées comme faisant partie du même épisode.

4.7) Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel **R** (version 4.5.3 ; R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche).

Analyse microbiologique

Pour les variables microbiologiques, une analyse descriptive a d'abord été réalisée. Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs absolus (n) et en pourcentages. Les principales espèces de *Candida*, les épisodes polymicrobiens, les rechutes et les profils de sensibilité aux antifongiques ont tous été décrits de cette façon.

Pour les espèces avec des données de concentrations minimales inhibitrices (MIC), on a calculé les valeurs de MIC50 et MIC90, ainsi que les intervalles de MIC. Ces analyses ont été limitées à la période 2016–2024, puisque les données n'étaient tout simplement pas disponibles avant cette date.

La distribution annuelle des espèces de *Candida* a été comparée avec le test exact de Fisher, en estimant la valeur de p par simulation de Monte-Carlo, ce choix s'explique par les faibles effectifs retrouvés pour plusieurs espèces rares. Des analyses complémentaires ont ensuite été faites pour regarder plus précisément l'évolution de la proportion des candidémies à *Candida albicans* par rapport aux espèces non-*albicans*, et l'évolution de la fréquence de *Candida glabrata*, toujours avec le test exact de Fisher.

L'évolution de la résistance au fluconazole entre 2014 et 2024 a été analysée par régression logistique, avec comme variable dépendante le caractère résistant ou non de l'isolat. L'idée était de voir s'il existait une association entre l'année de prélèvement et la probabilité de résistance, et si une tendance temporelle se dégagait.

Enfin, les comparaisons des profils de résistance au fluconazole entre les différentes espèces de *Candida* et entre les groupes *Candida albicans* et non-*albicans* ont été faites avec le test exact de Fisher, en raison des faibles effectifs dans certaines catégories.

Analyse clinique

Une analyse descriptive a été réalisée pour l'ensemble des variables cliniques. Les variables qualitatives sont exprimées en effectifs absolus (n) et en pourcentages. Pour les variables quantitatives, on a utilisé la moyenne $\pm$ écart-type quand la distribution était normale, et la médiane avec l'intervalle interquartile (IQR), le minimum et le maximum dans les autres cas.

La normalité des variables quantitatives a d'abord été évaluée graphiquement : histogrammes et QQ-plots puis confirmée par le test de Shapiro-Wilk. Le choix des tests statistiques a ensuite découlé de la nature des variables, de leur distribution et du nombre de groupes comparés.

Pour les comparaisons entre variables qualitatives, on a utilisé le test du χ^2 quand les conditions étaient réunies. Quand les effectifs attendus étaient trop faibles, on est passé au test exact de Fisher. Pour les tableaux de contingence de dimension supérieure à 2×2 avec de petits effectifs, une approximation de Monte-Carlo a été appliquée pour obtenir une valeur de p fiable.

Les comparaisons entre deux groupes indépendants sur des variables quantitatives non normales ont été faites avec le test de Wilcoxon. Quand il y avait plus de deux groupes, on a utilisé le test de Kruskal-Wallis. En cas de différence globale significative, des comparaisons post-hoc deux à deux ont été réalisées avec le test de Dunn et correction de Holm, pour limiter le risque lié aux comparaisons multiples.

La survie globale après le diagnostic de candidémie a été estimée par la méthode de Kaplan-Meier, et les courbes de survie ont été comparées avec le test du log-rank.

Les analyses ont été menées sur les données disponibles. Un patient avec une donnée manquante pour une variable n'était pas exclu de l'étude il était simplement écarté de l'analyse concernée. Les variables pour lesquelles certaines données étaient absentes ou difficilement interprétables ont été analysées uniquement chez les patients disposant de données exploitables.

Le seuil de significativité statistique a été fixé à une valeur de $p < 0,05$.

5) Résultats

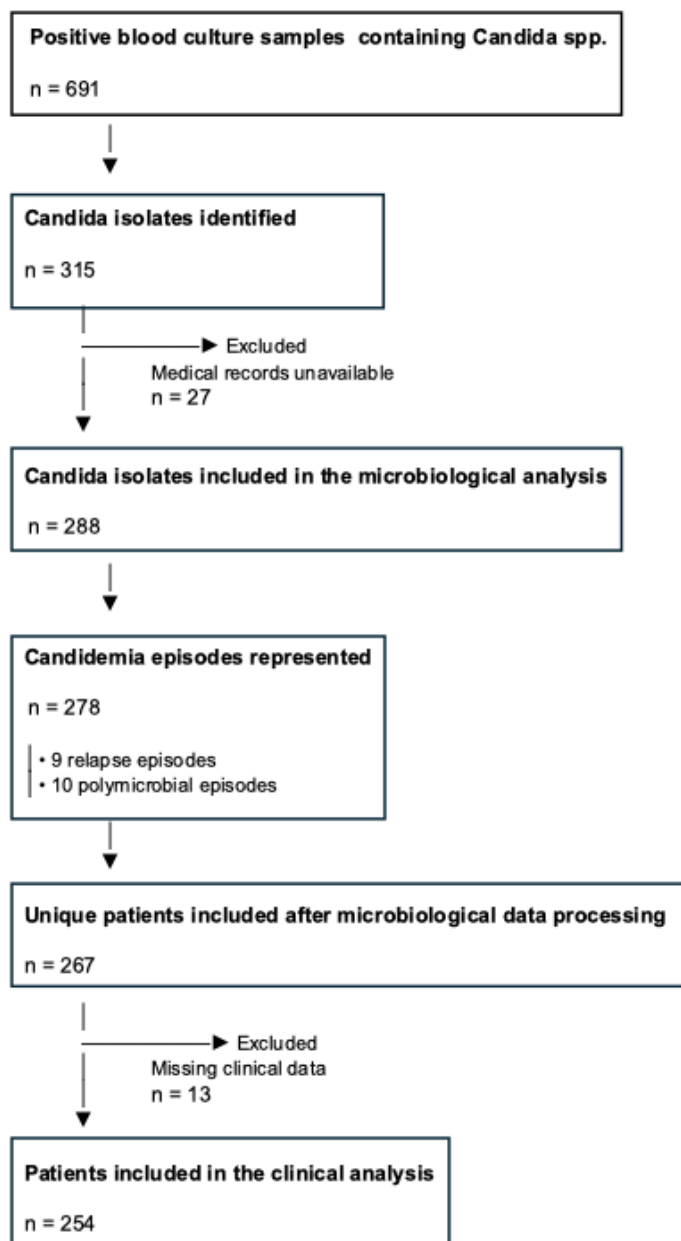


Figure 1. Flow diagram of the study population included in the microbiological and clinical analysis

5.1) Population d'étude

La sélection des patients inclus dans l'étude est présentée à la Figure 1.

Au total, 691 hémocultures positives pour une espèce du genre *Candida* ont été identifiées entre le 1er janvier 2014 et le 31 décembre 2024. Après regroupement des prélèvements appartenant à un même épisode infectieux, 278 épisodes de candidémie correspondant à 267 patients ont été retenus pour l'analyse microbiologique, représentant un total de 288 isolats de *Candida*.

Parmi ces 267 patients, 13 ont été exclus de l'analyse clinique en raison de l'absence ou de l'inaccessibilité de leur dossier médical. La cohorte clinique finale comprenait ainsi 254 patients, inclus dans les analyses cliniques ultérieures.

5.2) Caractéristiques générales de la population étudiée

	Total	C.albicans	Non-albicans	p-value
Population				
Isolats	288,0			
Episodes	278,0			
Patients	267,0			
Période d'étude				
Années	2014-2024			
Groupe d'espèces				
albicans	152 (52,8%)	152 (100%)		
<i>Non-albicans</i>	136 (47,2%)		136 (100%)	
Espèces de Candida				
Candida albicans	152 (52,8%)	152 (100%)		
Candida glabrata	62 (21,5%)		62 (45,6%)	
Candida parapsilosis	26 (9%)		26 (19,1%)	
Candida tropicalis	22 (7,6%)		22 (16,2%)	
Candida lusitaniae	10 (3,5%)		10 (7,4%)	
Candida krusei	7 (2,4%)		7 (5,1%)	
Candida guilliermondii	3 (1%)		3 (2,2%)	
Candida dubliniensis	2 (0,7%)		2 (1,5%)	
Candida kefyr	2 (0,7%)		2 (1,5%)	
Candida metapsilosis	1 (0,3%)		1 (0,7%)	
<i>Candida utilis</i>	1 (0,3%)		1 (0,7%)	
Sources de candidémies				0.7843
Cathéter veineux central	92 (31,9%)	47 (30,9%)	45 (33,1%)	
Cathéter artériel	50 (17,4%)	27 (17,8%)	23 (16,9%)	
Sang veineux	72 (25%)	35 (23%)	37 (27,2%)	
Ponction percutanée	50 (17,4%)	30 (19,7%)	20 (14,7%)	
Cathéter implanté	10 (3,5%)	6 (3,9%)	4 (2,9%)	
Cathéter de dialyse	4 (1,4%)	1 (0,7%)	3 (2,2%)	
<i>Non renseigné</i>	10 (3,5%)	6 (3,9%)	4 (2,9%)	
Episodes particuliers				
Rechutes	9 (3,2%)	4 (2,6%)	5 (3,9%)	0.7363
Polymicrobiens	10 (3,6%)	4 (2,6%)	6 (4,7%)	0.5203
Sexe				
Masculin	145 (53,3%)	72 (53,3)	73 (61,3%)	0,246
Féminin	109 (46,7%)	63 (46,7%)	46 (38,7%)	

Age (années) médiane (IQR) (n=253)	61 [45–71]	61 [43.2–72.8]	62 [45–68.5]	0.973
Catégorie d'âge				0,318
Adulte (>= 18 ans)	214 (84,3%)	112 (83,0 %)	102 (85,7 %)	
Adolescents (	3 (1,2 %)	0 (0,0 %)	3 (2,5 %)	
Enfants (	16 (6,3 %)	9 (6,7 %)	7 (5,9 %)	
Nourrisson (	15 (5,9 %)	10 (7,4 %)	5 (4,2 %)	
Nouveaux nés (	6 (2,4 %)	4 (3,0 %)	2 (1,7 %)	
Soins intensifs				
séjour aux soins intensifs	161 (63,6%)	90 (66,7%)	71 (60,2%)	0,347
soins intensifs lors du diagnostic	118 (46,6%)	62 (45,9%)	56 (47,5%)	0,907
Facteurs de risques				
Cathéter veineux central	174 (68.8%)	98 (72.6%)	76 (64.4%)	0.206
Nutrition parenteral	76 (30.0%)	40 (29.6%)	36 (30.5%)	0.988
Ventilation mécanique	89 (35.2%)	47 (34.8%)	42 (35.6%)	1.000
Neutropénie	52 (20.6%)	26 (19.3%)	26 (22.0%)	0.697
Immunodépression	160 (63.5%)	92 (68.7%)	68 (57.6%)	0.092
Hémopathie	37 (14.6%)	15 (11.1%)	22 (18.6%)	0.130
Cancer actif	65 (25.7%)	41 (30.4%)	24 (20.3%)	0.093
Corticothérapie	86 (34.0%)	48 (35.6%)	38 (32.2%)	0.668
Chirurgie récente	154 (61.1%)	88 (65.2%)	66 (56.4%)	0.195
Antibiothérapie préalable	239 (94.8%)	126 (94.0%)	113 (95.8%)	0.737
Complications				
Respiratoire	163 (64.2%)	85 (63.0%)	78 (65.5%)	0.766
Rénale	160 (63.0%)	86 (63.7%)	74 (62.2%)	0.905
Cardiaque	119 (46.9%)	63 (46.7%)	56 (47.1%)	1.000
Neurologique	113 (44.5%)	58 (43.0%)	55 (46.2%)	0.693
Hémodynamique	150 (59.1%)	80 (59.3%)	70 (58.8%)	1.000

Figure 2. Caractéristiques générales de la population étudiée

Les caractéristiques microbiologiques et cliniques de la population étudiée sont présentées dans la Figure 2. Les analyses complémentaires détaillées sont présentées dans les sections suivantes.

Description des espèces isolées

Au total, 288 isolats correspondant à 278 épisodes de candidémie ont été identifiés chez 267 patients.

Candida albicans représentait l'espèce la plus fréquemment isolée avec 152 isolats (52.8 %). Les espèces non-*albicans* représentaient 136 isolats (47.2 %), dont *Candida glabrata* qui constituait la principale espèce (62 isolats ; 21.5 %), suivie de *Candida parapsilosis* (26 ; 9.0 %), *Candida tropicalis* (22 ; 7.6 %) et *Candida lusitanae* (10 ; 3.5 %). Les autres espèces représentaient chacune moins de 3 % des isolats.

Sources des candidémies

Les hémocultures prélevées sur cathéter veineux central représentaient la principale source diagnostique des candidémies, avec 31.9 % des prélèvements. Venaient ensuite les prélèvements sur sang veineux périphérique (25.0 %), les cathéters artériels (17.4 %) et les ponctions percutanées (17.4 %). Les cathéters implantés (3.5 %) et les cathéters de dialyse (1.4 %) étaient des sources beaucoup plus rares.

Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant la distribution des sources de prélèvement (**p = 0.7843**). Les proportions étaient globalement comparables, quelle que soit l'espèce responsable de la candidémie.

Épisodes particuliers

Sur les 278 épisodes recensés, neuf correspondaient à des rechutes (3.2 %) et dix à des épisodes polymicrobiens (3.6 %).

- Pour les rechutes, quatre concernaient des épisodes à *Candida albicans* (2.6 %) et cinq des espèces non-*albicans* (3.9 %).

La différence entre les deux groupes n'était pas statistiquement significative (**p = 0.7363**).

- Pour les épisodes polymicrobiens, quatre impliquaient *Candida albicans* (2.6 %) et six des espèces non-*albicans* (4.7 %), sans différence significative non plus entre les groupes (**p = 0.5203**).

Au final, la fréquence des rechutes comme celle des épisodes polymicrobiens ne semblait pas varier selon le groupe d'espèces responsable de la candidémie.

Sexe

La cohorte était majoritairement composée d'hommes, avec 145 patients (57.1 %) contre 109 femmes (42.9 %).

Parmi les candidémies à *Candida albicans*, 72 patients (53.3 %) étaient des hommes contre 73 patients (61.3 %) dans le groupe des espèces non-*albicans*. Les femmes représentaient respectivement 46.7 % et 38.7 % des deux groupes.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant la répartition du sexe entre les deux groupes (**p = 0.246**).

Âge

La variable âge ne suivait pas une distribution normale, comme le montrait le test de Shapiro-Wilk, confirmé visuellement par l'histogramme et le QQ-plot présentés en annexe. L'âge a donc été décrit sous forme de médiane et d'intervalle interquartile (IQR).

L'âge médian de la population était de 61 ans [45–71].

Chez les patients avec une candidémie à *Candida albicans*, la médiane était de 61 ans [43,2–72,8], contre 62 ans [45–68,5] dans le groupe non-*albicans*.

La comparaison entre les deux groupes a été réalisée avec le test de Wilcoxon (Mann-Whitney). Aucune différence significative n'a été retrouvée ($p = 0.973$).

En pratique, cela veut dire que l'âge des patients ne semblait pas varier selon le groupe d'espèces isolé. Les candidémies à *Candida albicans* et celles dues aux espèces non-*albicans* survenaient chez des patients d'âge globalement comparable.

Catégories d'âge

Les patients étaient majoritairement des adultes (214 patients ; 84.3 %), tandis que les enfants (16 ; 6.3 %), les nourrissons (15 ; 5.9 %), les nouveau-nés (6 ; 2.4 %) et les adolescents (3 ; 1.2 %) représentaient une faible proportion de la cohorte.

En raison des faibles effectifs observés dans plusieurs catégories pédiatriques, les conditions d'application du test du χ^2 n'étaient pas remplies. La comparaison a donc été réalisée au moyen du test exact de Fisher.

La distribution des catégories d'âge ne différait pas significativement entre les candidémies à *Candida albicans* et celles dues aux espèces non-*albicans* ($p = 0.318$).

Séjour en soins intensifs

Au total, 161 patients (63.6 %) ont séjourné en unité de soins intensifs au cours de leur hospitalisation.

Cette proportion était de 66.7 % chez les patients présentant une candidémie à *Candida albicans* contre 60.2 % chez ceux présentant une candidémie à espèces non-*albicans*.

Les effectifs théoriques attendus étant tous supérieurs à cinq, la comparaison a été réalisée à l'aide du test du χ^2 de Pearson.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre un séjour en soins intensifs et le groupe d'espèces isolé ($p = 0.347$). La fréquence des admissions en soins intensifs apparaît donc similaire pour les candidémies à *Candida albicans* et celles dues aux espèces non-*albicans*.

Diagnostic réalisé en soins intensifs

Parmi les 253 patients qui disposaient de cette information, 118 (46.6 %) ont présenté leur candidémie alors qu'ils étaient hospitalisés en unité de soins intensifs.

Cette proportion était comparable entre les candidémies à *Candida albicans* (45.9 %) et celles dues aux espèces non-*albicans* (47.5 %).

Les conditions d'application du test du χ^2 étant respectées, cette comparaison a été réalisée à l'aide du test du χ^2 de Pearson. Aucune différence statistiquement significative n'a été retrouvée (**p = 0.907**).

La valeur de p très élevée confirme l'absence de différence entre les deux groupes. Le lieu de diagnostic de la candidémie (en soins intensifs ou hors soins intensifs) ne semble donc pas dépendre de l'espèce de *Candida* isolée.

Facteurs de risque

Les principaux facteurs de risque étudiés étaient le cathéter veineux central, la nutrition parentérale, la ventilation mécanique et la neutropénie.

Pour chacune de ces variables, les effectifs théoriques attendus étaient suffisants, permettant l'utilisation du test du χ^2 de Pearson.

- Le cathéter veineux central était présent chez 174 patients (68.8 %), sans différence entre les candidémies à *Candida albicans* (72.6 %) et celles dues aux espèces non-*albicans* (64.4 % ; **p = 0.206**).

Bien que le cathéter veineux central constitue le principal facteur de risque observé dans la cohorte, sa fréquence ne diffère pas significativement entre les candidémies à *Candida albicans* et celles dues aux espèces non-*albicans*.

- La nutrition parentérale concernait 76 patients (30.0 %) et était observée avec une fréquence comparable entre les deux groupes (29.6 % vs 30.5 % ; **p = 0.988**).

Les proportions pratiquement identiques observées dans les deux groupes indiquent qu'aucune association n'existe entre la nutrition parentérale et le groupe d'espèces responsable de la candidémie.

- Une ventilation mécanique était rapportée chez 89 patients (35.2 %), sans différence significative entre les candidémies à *Candida albicans* (34.8 %) et celles à espèces non-*albicans* (35.6 % ; **p = 1.000**).

Les fréquences observées sont très comparables entre les deux groupes. La ventilation mécanique ne semble donc pas influencer le type d'espèce de *Candida* responsable de la candidémie.

- Enfin, une neutropénie était présente chez 52 patients (20.6 %), avec des proportions similaires dans les deux groupes (19.3 % vs 22.0 % ; **p = 0.697**).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence concernant la présence d'une neutropénie. Cette dernière apparaît répartie de manière comparable entre les deux groupes microbiologiques.

Immunodépression

Au total, 160 patients (63.3 %) présentaient au moins un facteur d'immunodépression.

Cette proportion était de 68.1 % dans le groupe *Candida albicans* contre 57.6 % dans le groupe des espèces non-*albicans*, sans atteindre le seuil de significativité statistique (**p = 0.092**).

Bien qu'une proportion légèrement plus élevée de patients immunodéprimés ait été observée dans le groupe *Candida albicans*, cette différence n'atteint pas le seuil de significativité statistique. Ces résultats suggèrent une tendance qui ne peut toutefois être considérée comme démontrée dans cette cohorte.

Parmi les différents facteurs étudiés,

- une hémopathie était retrouvée chez 37 patients (14.6 %) (**p = 0.130**), La présence d'une hémopathie n'était pas associée de manière significative au groupe d'espèces responsable de la candidémie.
- un cancer actif chez 65 patients (25.7 %) (**p = 0.093**), Une tendance vers une fréquence plus élevée de cancers actifs chez les patients présentant une candidémie à *Candida albicans* était observée, sans toutefois atteindre la significativité statistique.
- une corticothérapie chez 86 patients (34.0 %) (**p = 0.668**), La corticothérapie préalable ne présentait aucune association statistiquement significative avec le groupe d'espèces isolé.
- chirurgie récente chez 154 patients (61.1 %) (**p = 0.195**), La fréquence des interventions chirurgicales récentes était comparable entre les deux groupes microbiologiques.
- Enfin, une antibiothérapie préalable était rapportée chez 239 patients (94.8 %), avec des proportions comparables entre les candidémies à *Candida albicans* (94.0 %) et celles dues aux espèces non-*albicans* (95.8 % ; **p = 0.737**), L'antibiothérapie préalable concernait une très grande majorité des patients, sans différence significative entre les candidémies à *Candida albicans* et celles dues aux espèces non-*albicans*.

Pour l'ensemble de ces variables, les effectifs théoriques attendus permettaient l'utilisation du test du χ^2 de Pearson.

Complications

Les complications les plus fréquemment observées étaient les complications respiratoires (163 patients ; 64.2 %) et les complications rénales (160 patients ; 63.0 %), suivies des complications hémodynamiques (150 patients ; 59.1 %), des complications cardiaques (119 patients ; 46.9 %) et des complications neurologiques (113 patients ; 44.5 %).

Les effectifs théoriques attendus étaient suffisants pour l'ensemble des comparaisons, justifiant l'utilisation du test du χ^2 de Pearson.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les candidémies à *Candida albicans* et celles dues aux espèces non-*albicans*

- Concernant les complications respiratoires (63.0 % vs 65.5 % ; **p = 0.766**), elles étaient fréquentes dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative selon l'espèce de *Candida* responsable de la candidémie.
- Les complications rénales (63.7 % vs 62.2 % ; **p = 0.905**) était comparable entre les candidémies à *Candida albicans* et celles dues aux espèces non-*albicans*.
- Les complications cardiaques (47.6 % vs 47.1 %; **p = 1.000**), Aucune différence n'a été mise en évidence concernant la survenue de complications cardiaques entre les deux groupes microbiologiques.
- Les complications neurologiques (43.0 % vs 46.2 %; **p = 0.693**) présentaient une répartition similaire dans les deux groupes d'espèces.
- Finalement les complications hémodynamiques (59.3 % vs 58.3 %; **p = 1.000**) survenaient avec une fréquence comparable quelle que soit l'espèce de *Candida* isolée.

Aucune association significative entre le groupe d'espèces isolé et la survenue de complications n'a donc été mise en évidence dans cette cohorte.

5.3) Évolution annuelle de la distribution des espèces de Candida

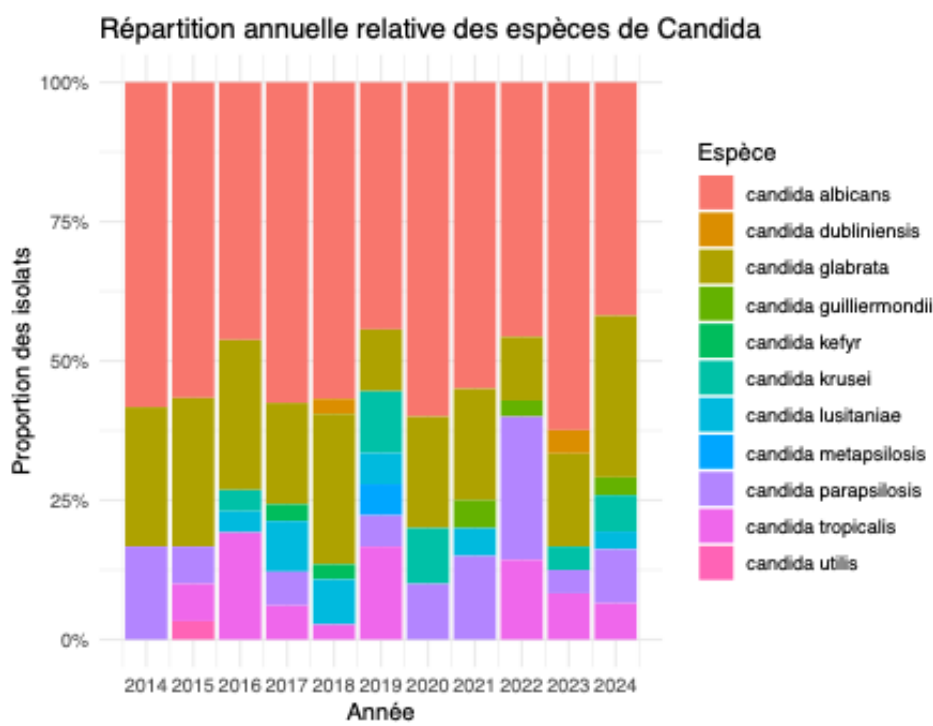


Figure 3. Répartition relative annuelle des espèces de Candida responsables de candidémie entre 2014 et 2024

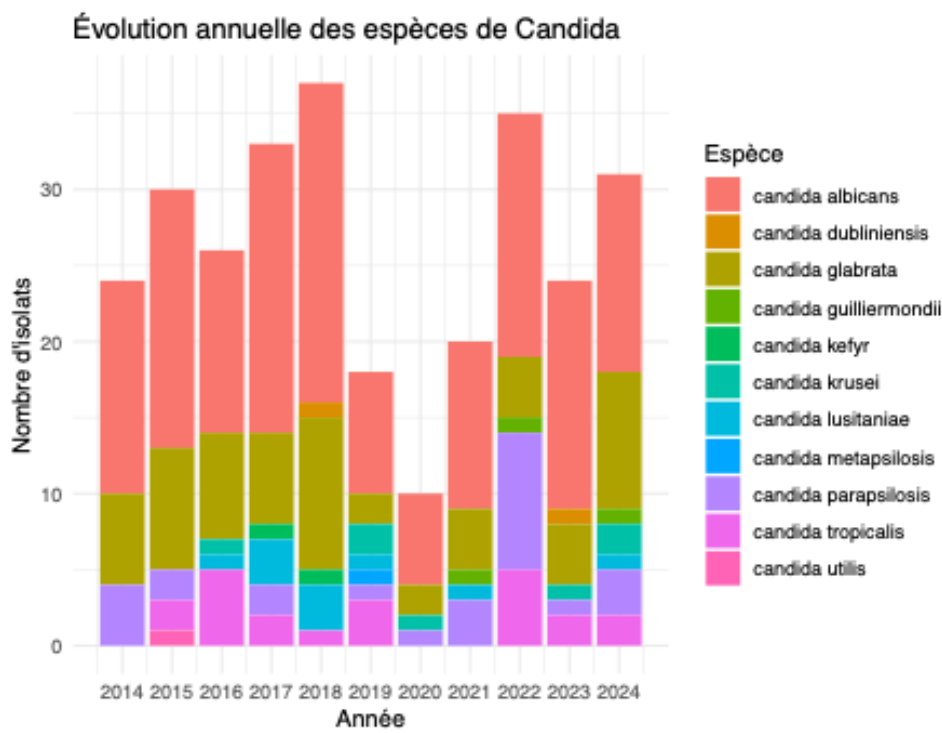


Figure 4. Évolution annuelle du nombre d'isolats des différentes espèces de Candida entre 2014 et 2024.

La répartition annuelle des espèces de *Candida* responsables de candidémie entre 2014 et 2024 est présentée à la Figures 3.

Sur l'ensemble de la période, *Candida albicans* est restée l'espèce la plus fréquemment isolée chaque année. Parmi les espèces non-*albicans*, *Candida glabrata* occupait systématiquement la deuxième place, suivie de *Candida parapsilosis* et *Candida tropicalis*. Les autres espèces apparaissaient de façon plus sporadique, avec des effectifs faibles.

Le nombre annuel d'isolats variait d'une année à l'autre (Figure 4), tout comme la proportion relative des différentes espèces. Malgré tout, le test exact de Fisher avec simulation de Monte-Carlo n'a mis en évidence aucune différence statistiquement significative dans la distribution des espèces selon les années ($p = 0.084$).

En conclusion, même si des fluctuations annuelles existaient, la distribution des espèces de *Candida* est restée globalement stable entre 2014 et 2024.

5.4) Évolution de la répartition des candidémies à *Candida albicans* et aux espèces non-*albicans*

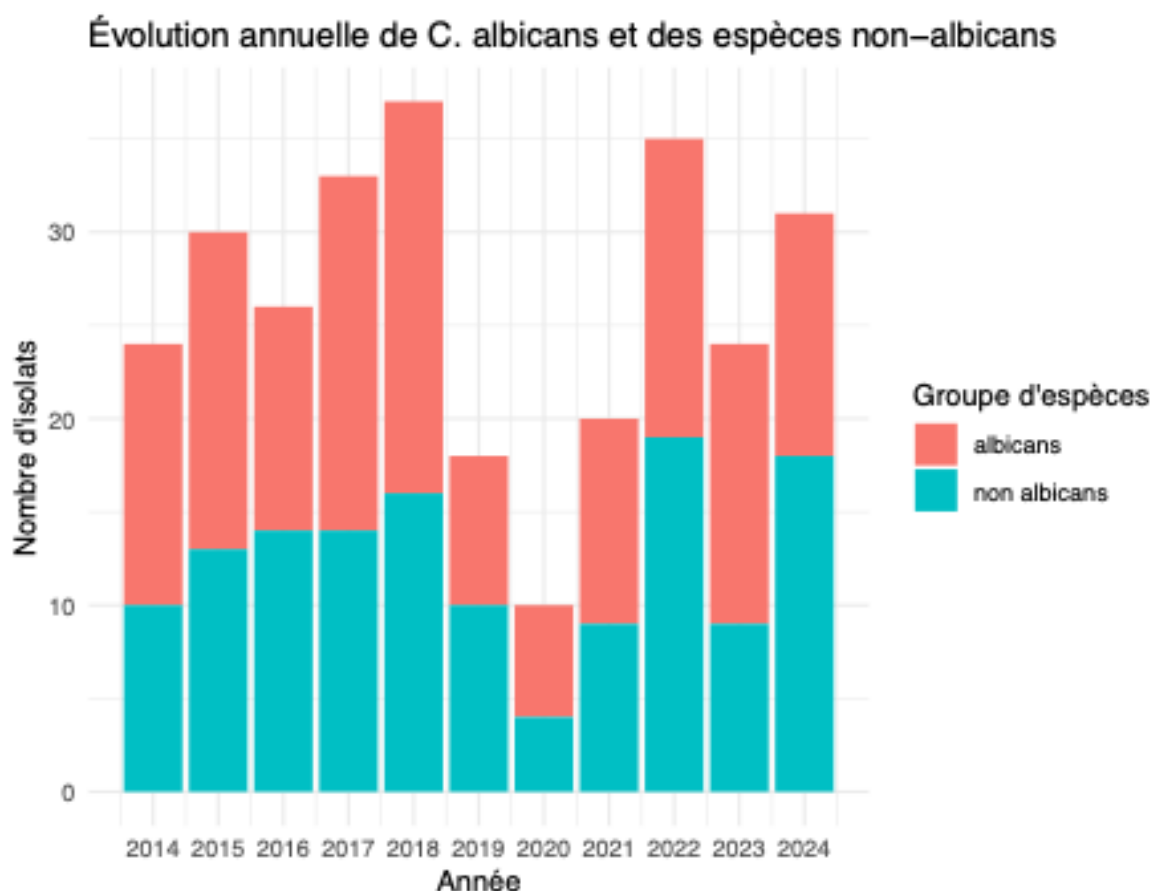


Figure 5. Répartition annuelle *albicans* vs non-*albicans*

L'évolution annuelle de la répartition des candidémies dues à *Candida albicans* et aux espèces non-*albicans* est présentée à la Figure 5.

Sur toute la période, *Candida albicans* est resté le groupe dominant et donc représentait la majorité des isolats chaque année. Du côté des espèces non-*albicans*, la proportion a fluctué d'une année à l'autre, avec des hausses observées notamment en 2019, 2022 et 2024, alors qu'en 2023 c'est *Candida albicans* qui prenait une part plus importante.

Cela dit, le test exact de Fisher n'a montré aucune variation statistiquement significative dans la répartition des deux groupes sur l'ensemble de la période ($p = 0.879$). La distribution entre *Candida albicans* et espèces non-*albicans* est donc restée globalement stable entre 2014 et 2024.

5.5) Évolution de la proportion de *Candida glabrata*

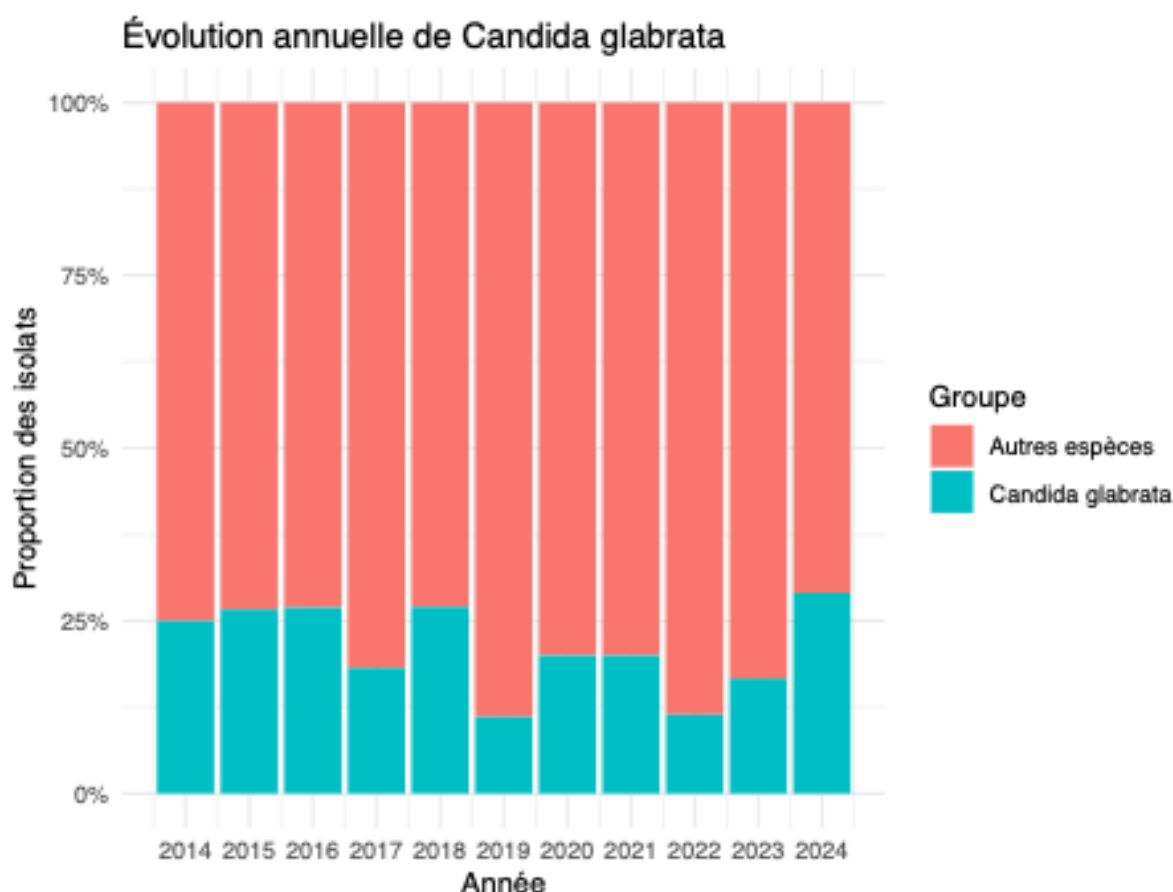


Figure 6. Évolution de la proportion de *Candida glabrata*

L'évolution annuelle de la proportion des candidémies dues à *Candida glabrata* est présentée à la Figure 6. Tout au long de la période d'étude, *Candida glabrata* est resté la principale espèce non-*albicans* observé dans cette étude. Sa proportion a changé d'une année à l'autre, représentant approximativement 10 % à 30 % des isolats annuels.

Ainsi, le test exact de Fisher n'a mis en évidence aucune variation statistiquement significative de la proportion de candidémies à *Candida glabrata* au cours de la période étudiée ($p = 0.758$). La fréquence de cette espèce est ainsi resté globalement stable entre 2014 et 2024.

5.6) Profils de sensibilité aux antifongiques selon les espèces

Espèce	FLU	VOR	POS	ITR	5-FC	ANI	MCF	CAS	AMB
<i>Candida albicans</i>	97,3 / 0,0 / 2,7	98,0 / 0,0 / 2,0	98,3 / 0,0 / 1,7	94,6 / 0,0 / 5,4	93,5 / 0,0 / 6,5	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0
<i>Candida glabrata</i>	46,3 / 19,5 / 34,1	77,4 / 3,2 / 19,4	75,0 / 0,0 / 25,0	54,8 / 29,0 / 16,1	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	96,7 / 1,7 / 1,7	100,0 / 0,0 / 0,0
<i>Candida parapsilosis</i>	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	96,0 / 4,0 / 0,0
<i>Candida tropicalis</i>	94,7 / 5,3 / 0,0	42,9 / 57,1 / 0,0	50,0 / 0,0 / 50,0	83,3 / 16,7 / 0,0	60,0 / 0,0 / 40,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0
<i>Candida krusei</i>	0,0 / 0,0 / 100,0	57,1 / 14,3 / 28,6	66,7 / 0,0 / 33,3	66,7 / 0,0 / 33,3	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	57,1 / 28,6 / 14,3	100,0 / 0,0 / 0,0
<i>Candida lusitanae</i>	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	0,0 / 0,0 / 100,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	77,8 / 22,2 / 0,0	87,5 / 0,0 / 12,5

Figure 7(a). Profil de sensibilité des espèces principales en fonction des antifongiques (S/I/R)

Les profils de sensibilité des principales espèces de *Candida* vis-à-vis des principaux antifongiques sont présentés dans la Figure 7a.

Dans l'ensemble, les espèces de *Candida* présentaient une excellente sensibilité aux échinocandines (anidulafungine, micafungine et caspofungine), avec des taux de résistance faibles voire nuls pour la majorité des espèces étudiées. De même, les résistances à l'amphotéricine B demeuraient exceptionnelles.

Des différences plus marquées étaient observées pour les antifongiques de la famille des azolés. Concernant le fluconazole, *Candida albicans* présentait un taux de sensibilité de 97.3 %, tandis que seulement 46.3 % des isolats de *Candida glabrata* étaient sensibles. Comme attendu, les sept isolats de *Candida krusei* disposant d'une interprétation clinique étaient résistants au fluconazole (100 %). Pour les autres azolés, une diminution de la sensibilité était également observée chez *Candida glabrata*, avec 77.4 % d'isolats sensibles au voriconazole, 75.0 % au posaconazole et 54.8 % à l'itraconazole, alors que *Candida albicans* conservait une sensibilité élevée à ces molécules.

Candida tropicalis présentait également un profil de sensibilité globalement favorable au fluconazole (94.7 %), mais une diminution de la sensibilité était observée pour le voriconazole (42.9 % calculé sur 21 isolats interprétables) et le posaconazole (50.0 % calculé sur 16 isolats interprétable). Chez *Candida lusitanae*, les profils de sensibilité demeuraient globalement favorables pour la majorité des antifongiques testés. Une diminution de la sensibilité était toutefois observée pour la caspofungine (77.8 % chez 9 isolats disposant d'une interprétation clinique), tandis qu'un isolat sur huit testés (8 isolats disposant d'une interprétation clinique) était résistant à l'amphotéricine B.

Globalement, les profils de sensibilité variaient principalement selon l'espèce de *Candida*, les niveaux de résistance les plus élevés étant observés chez *Candida glabrata* et *Candida krusei*, en particulier vis-à-vis des antifongiques de la famille des azolés.

NB : À partir de 2018, les rapports microbiologiques ont progressivement intégré une interprétation selon les catégories « wild type » (WT), « non-wild type » (NWT) et « sensible dose-dépendant » (SDD), avec une utilisation plus fréquente à partir de 2021. Toutefois, en raison du nombre important de données manquantes et du fait que cette nomenclature ne couvrait pas l'ensemble de la période d'étude (2014–2024), les résultats correspondants sont présentés en Annexe (Figure 7b) à titre informatif et n'ont pas été inclus dans l'analyse des profils de sensibilité.

5.7) Traitement

Variable	Total n (%)	C. albicans n (%)	Non-albicans n (%)	p
Traitement antifongique initial				
Fluconazole	120 (54.3%)	72 (58.5%)	48 (49.0%)	0,395
Anidulafungine	60 (27.1%)	33 (26.8%)	27 (27.6%)	
Caspofungine	34 (15.4%)	14 (11.4%)	20 (20.4%)	
Amphotéricine B	4 (1.8%)	2 (1.6%)	2 (2.0%)	
Voriconazole	2 (0.9%)	1 (0.8%)	1 (1.0%)	
Échinocandine non précisée	1 (0.5%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	
Adaptation thérapeutique				
Oui	101 (45.9%)	53 (43.1%)	48 (49.5%)	0,419
Non	119 (54.1%)	70 (56.9%)	49 (50.5%)	
Traitement de relais				
Fluconazole	48 (47.5%)			
Anidulafungine	28 (27.7%)			
Caspofungine	13 (12.9%)			
Amphotéricine B	9 (8.9%)			
Voriconazole	1 (1.0%)			
Flucytosine	1 (1.0%)			
Autre	1 (1.0%)			

Figure 8. Traitement administrées 2014-2024

Traitement antifongique initial

Sur les 221 patients pour lesquels le traitement antifongique initial était renseigné, le fluconazole était la molécule la plus utilisée, chez 120 patients (54,3 %). Venait ensuite l'anidulafungine chez 60 patients (27,1 %), puis la caspofungine chez 34 patients (15,4 %). L'amphotéricine B, le voriconazole et une échinocandine non précisée étaient beaucoup plus rares, utilisés respectivement chez 4 patients (1,8 %), 2 patients (0,9 %) et 1 patient (0,5 %).

Dans le groupe *Candida albicans*, le fluconazole était le traitement initial le plus fréquent (58,5 %), contre 49,0 % dans le groupe non-*albicans*. La caspofungine, elle, était plus souvent utilisée dans le groupe non-*albicans* (20,4 % contre 11,4 %). Les proportions d'anidulafungine étaient proches dans les deux groupes (26,8 % versus 27,6 %).

Vu les faibles effectifs pour certaines molécules dont l'amphotéricine B, voriconazole et échinocandine non précisée, la comparaison entre les deux groupes a été faite avec un test exact de Fisher à p-value simulée.

Aucune différence significative n'a été retrouvée dans la distribution du traitement initial entre candidémies à *C. albicans* et espèces non-*albicans* (**p = 0,395**). Lors du regroupement des molécules selon leur classe pharmacologique, les azolés constituaient la classe antifongique la plus fréquemment utilisée en première intention (122 patients ; 55,2 %), suivis des échinocandines (95 patients ; 43,0 %), tandis que les polyènes demeuraient rarement prescrits (4 patients ; 1,8 %).

Adaptation thérapeutique

Parmi les 220 patients pour lesquels l'information était disponible, une adaptation du traitement antifongique a été réalisée chez 101 patients (45,9 %), tandis que 119 patients (54,1 %) n'ont pas bénéficié d'un changement thérapeutique.

Une adaptation était rapportée chez 53 patients du groupe *C. albicans* (43,1 %) et chez 48 patients du groupe non-*albicans* (49,5 %). L'absence d'adaptation concernait respectivement 70 patients (56,9 %) et 49 patients (50,5 %).

Les effectifs théoriques attendus étant tous supérieurs à cinq, la comparaison a été réalisée au moyen du test du χ^2 de Pearson.

La fréquence des adaptations thérapeutiques ne différait pas significativement entre les candidémies à *C. albicans* et celles causées par les espèces non-*albicans* (**p = 0,419**). Le groupe d'espèces isolé ne semble donc pas, à lui seul, avoir déterminé la réalisation ou non d'une adaptation thérapeutique dans cette cohorte.

Traitements de relais

Parmi les 101 patients ayant bénéficié d'une adaptation thérapeutique, le fluconazole représentait le traitement de relais le plus fréquemment utilisé, concernant 48 patients (47,5 %). Il était suivi de l'anidulafungine chez 28 patients (27,7 %), de la caspofungine chez 13 patients (12,9 %) et de l'amphotéricine B chez 9 patients (8,9 %). Le voriconazole, la flucytosine et les autres traitements ne concernaient chacun qu'un seul patient (1,0 %).

Stratégies thérapeutiques

Stratégie thérapeutique	n (%)
Autres stratégies	3 (3,0 %)
Changement entre échinocandines	3 (3,0 %)
Désescalade : polyène → azolé	2 (2,0 %)
Désescalade : échinocandine → azolé	47 (47,0 %)
Escalade : azolé → échinocandine	35 (35,0 %)
Passage vers l'amphotéricine B	10 (10,0 %)

Figure 9. Stratégies thérapeutiques

Parmi les patients ayant bénéficié d'une adaptation thérapeutique et pour lesquels les deux traitements, initial et de relais, étaient renseignés (n = 100), la stratégie la plus souvent observée était une désescalade thérapeutique, c'est-à-dire le passage d'une échinocandine vers un azolé, retrouvée chez 47 patients (47,0 %).

Une escalade thérapeutique (passage d'un azolé vers une échinocandine) concernait 35 patients (35,0 %). Le passage vers l'amphotéricine B était retrouvé chez 10 patients (10,0 %), un changement au sein de la classe des échinocandines chez 3 patients (3,0 %), et d'autres stratégies thérapeutiques chez 3 autres patients (3,0 %). Enfin, 2 patients (2,0 %) bénéficiaient d'une désescalade de l'amphotéricine B vers un azolé. En résumé, les adaptations thérapeutiques étaient dominées par deux stratégies : la désescalade d'une échinocandine vers un azolé en premier lieu, suivie de l'escalade dans le sens inverse.

5.8) Évolution de la résistance au fluconazole

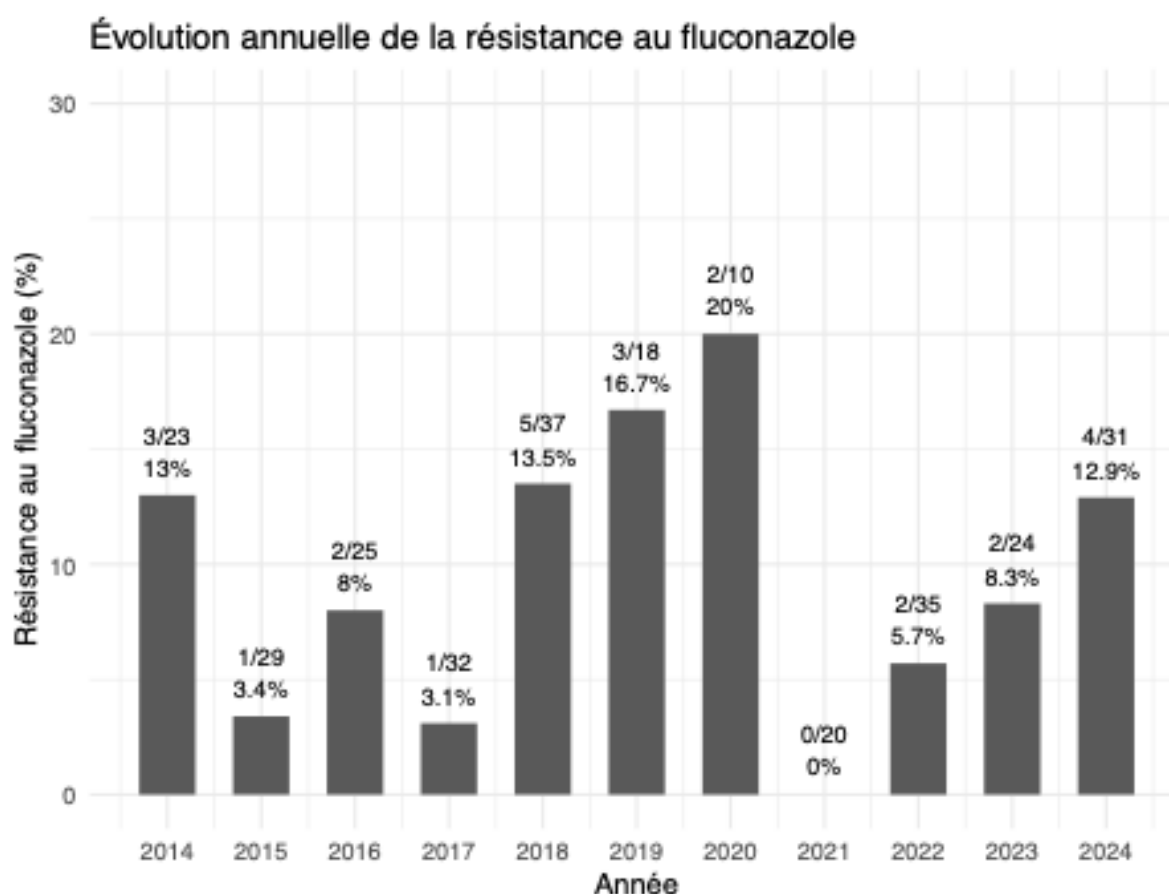


Figure 10. Evolution de la résistance au fluconazole

Etant donnée que la fluconazole soit fréquemment utilisé en pratique clinique, une analyse de son rôle sur le développement de résistances des candidémies au cours du temps a été étudié plus profondément.

L'évolution annuelle de la proportion d'isolats résistants au fluconazole entre 2014 et 2024 est présentée à la Figure 10.

La variation annuelle de la proportion de résistance des isolats est comprises entre 0 % (2021) et 20,0 % (2020). Les proportions les plus élevées ont pu être observées en 2019 (16,7 %) et 2020 (20,0 %), tandis que les années 2015, 2017 et 2021 présentaient les proportions les plus basses avec des taux de résistances inférieures à 5 %.

Afin de pouvoir démontré l'existence d'une réelle évolution temporelle de la résistance au fluconazole, une régression logistique a été réalisée en considérant la résistance comme une variable binaire (isolat résistant vs non résistant) et l'année de prélèvement comme variable explicative. Aucune association significative entre l'année de prélèvement et la probabilité de résistance au fluconazole n'a été mise en évidence ($p = 0,792$).

Ces résultats indiquent que, malgré la présence objectivable de fluctuations à travers les années des proportions de résistance, on ne peut pas conclure que cette évolution soit significative dans le cadre de la période étudiée.

5.9) Résistance au fluconazole selon l'espèce

Espèce de Candida	Non résistant, n (%)	Résistant, n (%)	Total testé, n
candida albicans	148 (97,4 %)	4 (2,6 %)	152
candida dubliniensis	2 (100,0 %)	0 (0,0 %)	2
candida glabrata	46 (76,7 %)	14 (23,3 %)	60
candida guilliermondii	3 (100,0 %)	0 (0,0 %)	3
candida kefyr	2 (100,0 %)	0 (0,0 %)	2
candida krusei	0 (0,0 %)	7 (100,0 %)	7
candida lusitanae	9 (100,0 %)	0 (0,0 %)	9
candida metapsilosis	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	1
candida parapsilosis	26 (100,0 %)	0 (0,0 %)	26
candida tropicalis	21 (100,0 %)	0 (0,0 %)	21
candida utilis	1 (100,0 %)	0 (0,0 %)	1

Figure 11. Tableau récapitulatif des résistances au fluconazole par espèces

D'après le tableau récapitulatif, on peut voir que les profils de résistance au fluconazole diffèrent significativement selon l'espèce de *Candida* (test exact de Fisher, $p < 0,001$) (Figure 11).

Parmi les espèces étudiées, *Candida krusei* présente un taux de résistance de 100%. *Candida glabrata* représente la deuxième espèce la plus résistante, avec 23,3 % des isolats classés résistants au fluconazole. À l'inverse, *Candida albicans* présente le taux de résistance le plus faible avec seulement 2,6 % d'isolats résistants.

Aucune résistance au fluconazole n'a été observée parmi les autres espèces identifiées au cours de la période d'étude, notamment *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida metapsilosis*, *Candida dubliniensis* et *Candida utilis*.

5.10) Résistance au fluconazole selon le groupe d'espèces

Groupe d'espèces	Non résistant, n (%)	Résistant, n (%)	Total testé, n
C. albicans	148 (97,4 %)	4 (2,6 %)	152
Non-albicans	111 (84,1 %)	21 (15,9 %)	132

Figure 12. Tableau des résistances au fluconazole selon le groupe d'espèces

La résistance au fluconazole différait significativement entre les candidémies dues à *Candida albicans* et celles causées par des espèces non-*albicans* (test Chi², *p* < 0,001).

Parmi les 152 isolats de *Candida albicans*, 4 (2,6 %) étaient résistants au fluconazole, tandis que 148 (97,4 %) demeuraient sensibles. En revanche, 21 des 132 isolats (15,9 %) appartenant au groupe des espèces non-*albicans* étaient résistants, contre 111 (84,1 %) sensibles.

L'analyse de l'association montrait que les candidémies dues à des espèces non-*albicans* présentaient une probabilité significativement plus élevée d'être résistantes au fluconazole que celles dues à *Candida albicans* (OR = 7 ; IC95 % : 2.336576 ;20.970853 , *p* < 0,001).

Les espèces non-*albicans* présentaient environ **7 fois plus de risque (odds)** d'être résistantes au fluconazole que *Candida albicans*.

5.11) Concentrations minimales inhibitrices : MIC50, MIC90 et intervalles de MIC des principales espèces

Dans notre étude, les MIC50, MIC90 et intervalles de MIC ont été calculés pour chaque espèce de *Candida* et pour chaque antifongique testé lorsque les données étaient disponibles. Les valeurs de MIC50, de MIC90 ainsi que les intervalles de concentrations minimales inhibitrices (MIC ranges) des principaux antifongiques sont présentés dans les Figures 13-14 et 15. Les MIC ont été calculées pour les espèces de *Candida* disposant d'un nombre suffisant d'isolats et pour lesquelles les données étaient disponibles entre 2016 et 2024

Échinocandines

Espèce	ANI			MCF			CAS		
	MIC50	MIC range	MIC90	MIC50	MIC range	MIC90	MIC50	MIC range	MIC90
<i>Candida albicans</i>	0.015	0.008–0.060	0.03	0.008	0.008–0.030	0.015	0.03	0.008–0.120	0.06
<i>Candida glabrata</i>	0.030	0.015–0.060	0.03	0.015	0.006–0.015	0.015	0.06	0.015–2.000	0.12
<i>Candida parapsilosis</i>	0.500	0.250–2.000	2.00	1.000	0.250–2.000	2.000	0.25	0.250–1.000	0.50
<i>Candida tropicalis</i>	0.030	0.015–0.120	0.12	0.030	0.015–0.030	0.030	0.03	0.015–0.250	0.12
<i>Candida krusei</i>	0.030	0.006–0.120	0.12	0.120	0.120–0.250	0.250	0.25	0.250–1.000	1.00
<i>Candida lusitanae</i>	0.120	0.120–0.120	0.12	0.060	0.060–0.060	0.060	0.25	0.120–0.250	0.25

Figure 13. Tableau MIC50, Ranges et MIC90 échinocandines

Les trois échinocandines (anidulafungine, micafungine et caspofungine) présentaient les valeurs de MIC les plus faibles parmi les antifongiques étudiés, traduisant une excellente activité *in vitro* vis-à-vis de l'ensemble des

principales espèces de *Candida*. Les MIC50 demeuraient ≤ 0.5 mg/L pour toutes les espèces, tandis que les MIC90 restaient inférieures ou égales à 2 mg/L.

Les valeurs de MIC les plus élevées étaient observées chez *Candida parapsilosis*, en particulier pour l'anidulafungine et la micafungine (MIC50 = 0,5 mg/L ; MIC90 = 2 mg/L), tandis que les autres espèces conservaient des valeurs de MIC faibles et des intervalles de MIC étroits, témoignant d'une activité in vitro conservée de cette classe d'antifongiques.

Azols

Espèce	FLU			VOR			POS			ITR		
	MIC50	MIC range	MIC90	MIC50	MIC range	MIC90	MIC50	MIC range	MIC90	MIC50	MIC range	MIC90
<i>Candida albicans</i>	0.5	0.025–256.000	1.0	0.015	0.008–8.000	0.030	0.015	0.006–8.000	0.080	0.03	0.003–16.000	0.06
<i>Candida glabrata</i>	8.0	2.000–256.000	128.0	0.250	0.030–21.000	2.000	0.500	0.030–8.000	8.000	0.50	0.015–16.000	4.00
<i>Candida parapsilosis</i>	0.5	0.250–7.000	1.0	0.015	0.008–0.080	0.060	0.015	0.008–0.030	0.030	0.03	0.008–0.060	0.06
<i>Candida tropicalis</i>	2.0	0.500–4.000	4.0	0.250	0.030–0.500	0.500	0.250	0.030–0.500	0.500	0.25	0.060–0.500	0.50
<i>Candida krusei</i>	64.0	32.000–256.000	256.0	0.500	0.250–2.000	2.000	0.250	0.120–1.000	1.000	0.50	0.060–1.000	1.00
<i>Candida lusitanae</i>	0.5	0.120–0.500	0.5	0.008	0.008–0.015	0.015	0.015	0.008–0.015	0.015	0.03	0.015–0.060	0.06

Figure 14. Tableau MIC50, Ranges et MIC90 des azols

Les antifongiques de la famille des azols présentait les variations interspécifiques les plus importantes.

Concernant le fluconazole, *Candida albicans* présentait des valeurs de MIC faibles, avec une MIC50 de 0,5 mg/L et une MIC90 de 1 mg/L, traduisant une bonne activité de cette molécule vis-à-vis de la majorité des isolats. En revanche, *Candida glabrata* présentait une MIC50 de 8 mg/L et une MIC90 de 128 mg/L, indiquant que 90 % des isolats nécessitaient des concentrations inhibitrices nettement plus élevées. Cette différence était encore plus marquée chez *Candida krusei*, dont les valeurs atteignaient une MIC50 de 64 mg/L et une MIC90 de 256 mg/L, avec un intervalle de MIC compris entre 32 et 256 mg/L.

Des tendances comparables étaient observées pour les autres azols. Les valeurs de MIC du voriconazole, du posaconazole et de l'itraconazole demeuraient faibles chez *Candida albicans*, alors que des MIC50, des MIC90 et des intervalles de MIC plus élevés étaient observés chez *Candida glabrata* et *Candida krusei*, traduisant une diminution globale de leur sensibilité aux antifongiques de cette classe.

Amphotéricine B et 5Flucytosine

Espèce	AMB			5FC		
	MIC50	MIC range	MIC90	MIC50	MIC range	MIC90
<i>Candida albicans</i>	0.50	0.250–1.000	1.0	0.06	0.003–64.000	0.50
<i>Candida glabrata</i>	1.00	0.250–2.000	1.0	0.06	0.030–0.500	0.06
<i>Candida parapsilosis</i>	0.50	0.120–2.000	1.0	0.06	0.030–2.000	0.25
<i>Candida tropicalis</i>	1.00	0.500–1.000	1.0	0.06	0.060–64.000	64.00

Espèce	AMB			5FC		
	MIC50	MIC range	MIC90	MIC50	MIC range	MIC90
<i>Candida krusei</i>	1.00	0.500–1.000	1.0	16.00	16.000–16.000	16.00
<i>Candida lusitanae</i>	0.25	0.120–0.500	0.5	0.03	0.030–64.000	64.00

Figure 15. Tableau MIC50, Ranges et MIC90 du 5FC et AMB

Les valeurs de MIC de l'amphotéricine B demeuraient faibles et relativement homogènes pour l'ensemble des espèces étudiées. Les MIC50 variaient entre 0.25 et 1 mg/L, tandis que les MIC90 restaient inférieures ou égales à 2 mg/L, avec des intervalles de MIC peu étendus, suggérant une activité in vitro conservée de cette molécule.

Chez *Candida albicans*, *Candida glabrata* et *Candida parapsilosis*, les valeurs de MIC de la flucytosine demeuraient globalement faibles. À l'inverse, des MIC90 plus élevées étaient observées pour *C. tropicalis* et *C. lusitanae*. Dans le cas de *C. tropicalis*, ces valeurs étaient principalement liées à un petit nombre d'isolats présentant des MIC particulièrement élevées. Les résultats concernant *C. lusitanae* doivent toutefois être interprétés avec prudence, compte tenu du faible effectif analysé.

Chez *C. krusei*, les valeurs de MIC étaient uniformément élevées (MIC50 = MIC90 = 16 mg/L), mais cette observation repose sur un nombre limité d'isolats.

5.12) Impact de la prise en charge sur l'évolution clinique des patients

La normalité de la distribution du délai thérapeutique a été évaluée à l'aide d'un histogramme, d'un graphique quantile-quantile (Q-Q plot) et du test de Shapiro-Wilk. La distribution n'étant pas normale ($W = 0.683$; $p < 0.001$), cette variable est décrite par sa médiane et son intervalle interquartile (IQR). Les comparaisons entre groupes ont été réalisées à l'aide du test de Wilcoxon (voir Annexe).

Le délai entre la première hémoculture positive et l'instauration du traitement antifongique a pu être calculé chez 176 des 254 patients (69.3 %). Chez les 78 patients (30.7 %) restants, la date de début du traitement n'était pas disponible.

Le délai thérapeutique présentait une médiane de 2 jours [0–3], avec des valeurs comprises entre –22 et 30 jours. Les valeurs négatives correspondaient aux patients ayant déjà reçu un traitement antifongique avant la première hémoculture positive, soit dans un contexte de prophylaxie antifongique, soit pour la prise en charge d'une autre infection fongique documentée ou suspectée.

species_group	n	mediane	Q1	Q3	minimum	maximum
C. albicans	98	2	0	3	-22	30
Non-albicans	78	2	0	2	-9	10

Figure 16. Comparaison du délai thérapeutique selon le groupe d'espèces

Le délai thérapeutique médian était de 2 jours [0–3] chez les patients présentant une candidémie à *Candida albicans* et de 2 jours [0–2] chez ceux présentant une candidémie à *Candida non-albicans*. Les délais étaient compris entre –22 et 30 jours dans le groupe *C. albicans* et entre –9 et 10 jours dans le groupe *non-albicans*. Aucune différence

statistiquement significative n’a été observée entre les deux groupes selon le test de Wilcoxon-Mann-Whitney (**W** = 3783,5 ; **p** = 0.908).

Ces résultats indiquent que, dans cette cohorte, le groupe d’espèces isolé n’était pas associé au délai d’instauration du traitement antifongique.

5.13) Mortalité

Variable	n (%)
Mortalité globale	
Vivant	86 (33.9 %)
Décédé	168 (66.1 %)
Mortalité liée à la candidémie	
Non	227 (89.4 %)
Oui	27 (10.6 %)

Figure 17. Tableau reprenant la mortalité globale et liée à la candidémie

Parmi les 254 patients inclus dans cette étude, 168 (66.1 %) sont décédés au cours de leur hospitalisation, tandis que 86 (33.9 %) sont sortis vivants de l’hôpital.

Parmi l'ensemble de la cohorte, 27 patients (10.6 %) présentaient un décès jugé directement attribuable à la candidémie, alors que pour 227 patients (89.4 %), le décès était attribué à une autre cause ou le patient était vivant au terme de l'hospitalisation.

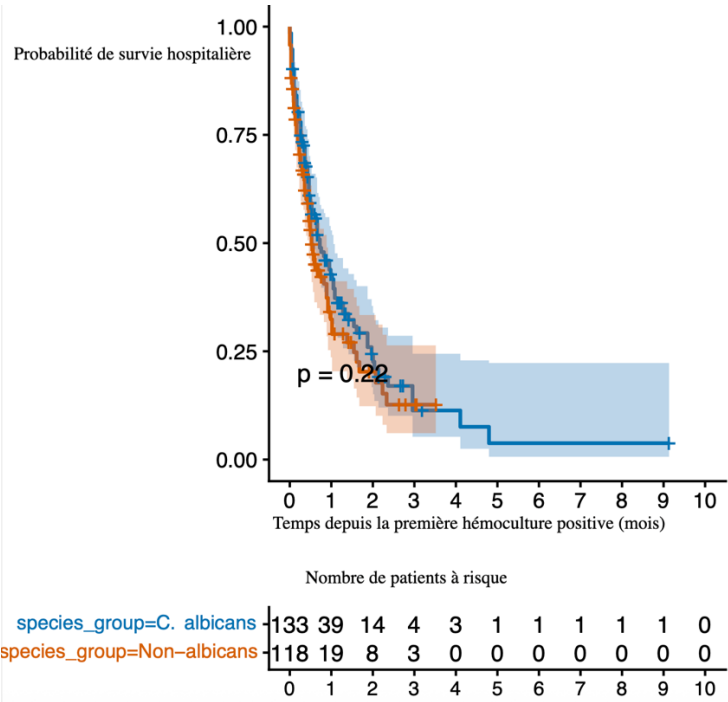


Figure 18. Survie hospitalière selon le groupe d'espèces de Candida

Une analyse de survie de Kaplan-Meier a été réalisée afin de comparer la survie hospitalière des patients présentant une candidémie à *Candida albicans* et à des espèces non-*albicans*. Les patients sortis vivants de l'hôpital ont été considérés comme censurés. Les courbes de survie ont été comparées à l'aide du test du log-rank.

L'analyse de survie portait sur 251 patients, trois patients ayant été exclus en raison de données de suivi incomplètes. Parmi eux, 133 présentaient une candidémie à *Candida albicans* et 118 une candidémie à une espèce non-*albicans*.

Les courbes de Kaplan-Meier montraient une diminution rapide de la probabilité de survie hospitalière au cours des premières semaines suivant la première hémoculture positive dans les deux groupes (Figure 14).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les patients présentant une candidémie à *Candida albicans* et ceux présentant une candidémie à une espèce non-*albicans* (test du log-rank : $\chi^2 = 1.50$; $p = 0.215$).

5.14) Facteurs de risques selon l'espèce

Facteur de risque	C. albicans (n = 135)	C. glabrata (n = 59)	C. parapsilosis (n = 21)	C. tropicalis (n = 19)	C. krusei (n = 7)	p
Séjour en soins intensifs	90 (66,7 %)	38 (65,5 %)	10 (47,6 %)	9 (47,4 %)	5 (71,4 %)	0,260
Soins intensifs au diagnostic	62 (45,9 %)	33 (56,9 %)	5 (23,8 %)	8 (42,1 %)	4 (57,1 %)	0,119
Cathéter veineux central	98 (72,6 %)	35 (59,3 %)	15 (71,4 %)	10 (55,6 %)	7 (100,0 %)	0,089
Nutrition parentérale	40 (29,6 %)	15 (25,4 %)	9 (42,9 %)	4 (22,2 %)	4 (57,1 %)	0,265
Ventilation mécanique	47 (34,8 %)	25 (42,4 %)	6 (28,6 %)	3 (16,7 %)	3 (42,9 %)	0,326
Neutropénie	26 (19,3 %)	8 (13,6 %)	4 (19,0 %)	5 (27,8 %)	4 (57,1 %)	0,096
Immunodépression	92 (68,7 %)	30 (50,8 %)	10 (47,6 %)	13 (72,2 %)	5 (71,4 %)	0,073
Hémopathie	15 (11,1 %)	10 (16,9 %)	1 (4,8 %)	3 (16,7 %)	5 (71,4 %)	0,003
Cancer actif	41 (30,4 %)	10 (16,9 %)	4 (19,0 %)	5 (27,8 %)	1 (14,3 %)	0,294
Corticothérapie	48 (35,6 %)	16 (27,1 %)	7 (33,3 %)	5 (27,8 %)	2 (28,6 %)	0,810
Chirurgie récente	88 (65,2 %)	32 (55,2 %)	13 (61,9 %)	9 (50,0 %)	3 (42,9 %)	0,449

Figure 19. Facteurs de risques selon les 5 espèces principales

Les résultats de cette analyse sont présentés dans la Figure 19. Parmi les différents facteurs de risque étudiés, seule l'hémopathie était significativement associée à l'espèce de *Candida* isolée ($p = 0,003$). Cette comorbidité était particulièrement fréquente chez les patients présentant une candidémie à *Candida krusei* (71.4 %), contre 16.9 % pour *Candida glabrata*, 16.7 % pour *Candida tropicalis*, 11.1 % pour *Candida albicans* et 4.8 % pour *Candida parapsilosis*.

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant le séjour en soins intensifs ($p = 0.260$), la présence en soins intensifs au moment du diagnostic ($p = 0.119$), la présence d'un cathéter veineux central ($p = 0.089$), la nutrition parentérale ($p = 0.265$), la ventilation mécanique ($p = 0.326$), la neutropénie ($p = 0.096$),

l'immunodépression ($p = 0.073$), le cancer actif ($p = 0.294$), la corticothérapie ($p = 0.810$) ou la chirurgie récente ($p = 0.449$).

Des variations de fréquence étaient néanmoins observées pour certains facteurs de risque, notamment une proportion plus élevée de neutropénie, d'immunodépression et de présence d'un cathéter veineux central chez les patients présentant une candidémie à *Candida krusei*, ainsi qu'une fréquence plus importante d'immunodépression chez les patients atteints d'une candidémie à *Candida tropicalis*. Toutefois, ces différences n'atteignaient pas le seuil de significativité statistique.

5.15) Antibiothérapie selon l'espèce

Variable	<i>C. albicans</i> (n = 135)	<i>C. glabrata</i> (n = 59)	<i>C. parapsilosis</i> (n = 21)	<i>C. tropicalis</i> (n = 19)	<i>C. krusei</i> (n = 7)	p
Antibiothérapie, oui	126/134 (94,0 %)	55/59 (93,2 %)	20/21 (95,2 %)	18/18 (100,0 %)	7/7 (100,0 %)	0,949
Nombre d'antibiotiques reçus	3,0 [2,0–5,0] (n = 134)	3,0 [2,0–5,0] (n = 59)	4,0 [2,0–6,0] (n = 21)	3,0 [2,0–4,8] (n = 18)	4,0 [2,5–4,5] (n = 7)	0,766
Durée cumulée d'antibiothérapie, jours	19,0 [9,0–38,0] (n = 97)	11,5 [5,0–21,8] (n = 42)	30,5 [12,8–40,2] (n = 14)	14,5 [10,0–31,5] (n = 14)	36,0 [18,8–57,0] (n = 6)	0,036

Figure 20. Antibiothérapie selon les 5 principales espèces

Les caractéristiques de l'antibiothérapie selon l'espèce de *Candida* sont présentées dans la Figure 20.

La proportion de patients ayant reçu une antibiothérapie préalable était élevée dans l'ensemble des groupes, variant de 93,2 % à 100 %, sans différence statistiquement significative entre les espèces de *Candida* (**p = 0.949**).

De même, le nombre total d'antibiotiques administrés au cours de l'hospitalisation ne différait pas significativement selon l'espèce de *Candida* (test de Kruskal-Wallis, **p = 0.766**). La médiane variait entre 3 et 4 antibiotiques selon les groupes (voir Annexe normalité non prouvée).

En revanche, une différence statistiquement significative était observée concernant la durée cumulée de l'antibiothérapie (test de Kruskal-Wallis, **p = 0.036**). Les patients présentant une candidémie à *Candida krusei* présentaient la durée médiane la plus élevée (36.0 jours [18.8–57.0]), suivis des patients infectés par *Candida parapsilosis* (30.5 jours [12.8–40.2]), *Candida albicans* (19.0 jours [9.0–38.0]), *Candida tropicalis* (14.5 jours [10.0–31.5]) et *Candida glabrata* (11.5 jours [5.0–21.8]) (voir Annexe normalité non prouvée).

Toutefois, les comparaisons post-hoc réalisées à l'aide du test de Dunn avec correction de Holm n'ont mis en évidence **aucune différence statistiquement significative** entre les comparaisons deux à deux (toutes les valeurs de p ajustées > 0.05) (Voir annexe)

5.16) Service diagnostique

categorie_service	n	Pourcentage (%)
Soins intensifs adultes	63	24.8%
Médecine	61	24.0%
Hématologie / Oncologie	48	18.9%
Chirurgie digestive / transplantation	27	10.6%
Autres	13	5.1%
Soins intensifs pédiatriques / néonataux	13	5.1%
Chirurgie cardiovasculaire	10	3.9%
Urologie	10	3.9%
Gynécologie / Obstétrique	5	2.0%
Pédiatrie	4	1.6%

Figure 21. Service diagnostique impliqués dans les candidémies

La répartition des candidémies selon les catégories de services diagnostiques est présentée dans la Figure 21.

Les candidémies étaient principalement diagnostiquées dans les services de soins intensifs adultes, qui représentaient 24.8 % de l'ensemble des cas (63/254), suivis des services de médecine (24.0 % ; 61/254) et d'hématologie/oncologie (18.9 % ; 48/254). Les services de chirurgie digestive et de transplantation représentaient 10.6 % des cas (27/254), tandis que les soins intensifs pédiatriques et néonataux en représentaient 5.1 % (13/254). Les autres catégories de services étaient moins fréquemment représentées, chacune correspondant à moins de 5 % des cas.

Afin de mieux décrire la distribution des principales espèces de *Candida* dans les secteurs hospitaliers les plus représentés, une seconde analyse descriptive a été réalisée en regroupant les services représentant moins de 5 % de la cohorte dans une catégorie unique intitulée « Autres services ». Les résultats sont présentés dans la Figure 22.

Catégorie de service	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>	Total
Soins intensifs adultes	35 (58,3 %)	14 (23,3 %)	1 (1,7 %)	6 (10,0 %)	4 (6,7 %)	60 (100 %)
Médecine	32 (55,2 %)	13 (22,4 %)	7 (12,1 %)	6 (10,3 %)	0 (0,0 %)	58 (100 %)
Hématologie / Oncologie	20 (45,5 %)	13 (29,5 %)	5 (11,4 %)	3 (6,8 %)	3 (6,8 %)	44 (100 %)
Chirurgie digestive / transplantation	16 (64,0 %)	8 (32,0 %)	1 (4,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	25 (100 %)
Soins intensifs pédiatriques / néonataux	11 (91,7 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (8,3 %)	0 (0,0 %)	12 (100 %)
Autres services	21 (50,0 %)	11 (26,2 %)	7 (16,7 %)	3 (7,1 %)	0 (0,0 %)	42 (100 %)

Figure 22. Service diagnostique en fonction des 5 principales espèces

Candida albicans demeurait l'espèce prédominante dans l'ensemble des principales catégories de services, avec des proportions variant de 45.5 % en hématologie/oncologie à 91.7 % dans les soins intensifs pédiatriques et néonataux.

Candida glabrata constituait la deuxième espèce la plus fréquemment isolée, avec une représentation plus importante dans les services de chirurgie digestive et transplantation (32.0 %) et d'hématologie/oncologie (29.5 %).

Candida parapsilosis était retrouvée dans l'ensemble des principales catégories de services, avec des proportions comprises entre 1.7 % et 16.7 %, tandis que *Candida tropicalis* demeurait moins fréquente, atteignant au maximum 10.3 % dans les services de médecine.

Enfin, *Candida krusei* était essentiellement observée dans les services d'hématologie/oncologie (6.8 %) et de soins intensifs adultes (6.7 %), et n'était pas retrouvée dans les autres principales catégories de services.

6) Discussion

Notre étude a permis d'analyser 278 épisodes de candidémie, correspondant à 288 isolats provenant de 267 patients, dont 254 ont finalement été inclus dans l'analyse clinique. Cette cohorte représente l'une des plus importantes séries monocentriques belges couvrant une période de onze années (2014–2024), offrant ainsi une vision représentative de l'épidémiologie récente des candidémies dans un hôpital universitaire tertiaire.

La distribution des espèces observée dans notre étude était largement dominée par *Candida albicans* (52.8 % des isolats), suivie de *Candida glabrata* (21.5 %), *Candida parapsilosis* (9.0 %) et *Candida tropicalis* (7.6 %). Cette répartition est en accord avec les données récemment rapportées dans plusieurs études belges. Dans leur étude monocentrique menée au CHU UCL Namur, Deckers et al. retrouvaient également une prédominance de *C. albicans* (57.1 %), suivie de *C. glabrata* (18.4 %) et de *C. parapsilosis* (9.7 %). De même, l'étude multicentrique belge de Trouvé et al., incluant 30 hôpitaux, rapportait une fréquence de 50.4 % pour *C. albicans*, 27.3 % pour *C. glabrata* et 9.8 % pour *C. parapsilosis*. Cette concordance suggère que l'épidémiologie des candidémies est restée relativement stable en Belgique au cours de la dernière décennie.

La proportion de *C. albicans* observée dans notre cohorte est également cohérente avec les données françaises et européennes. Dans l'Observatoire des levures d'Île-de-France (C. Renaudat et al), *C. albicans* représentait 54.1 % des infections, devant *C. glabrata* (18.0 %), *C. parapsilosis* (11.1 %) et *C. tropicalis* (9.0 %).

La prédominance de *Candida glabrata* comme principale espèce non-*albicans* observée dans notre cohorte est cohérente avec les principales études belges et françaises. Dans l'étude multicentrique belge de Trouvé et al., *C. glabrata* représentait 27.3 % des candidémies, tandis que Swinne et al. rapportaient déjà, en 2004, une augmentation progressive de cette espèce par rapport à *C. albicans*. Des résultats comparables ont également été observés dans l'Observatoire des levures d'Île-de-France de Renaudat et al., où *C. glabrata* constituait la principale espèce non-*albicans*.

À l'inverse, la fréquence de *C. parapsilosis* varie fortement selon les populations étudiées. Dans notre cohorte, elle représentait 9.0 % des isolats, une proportion proche de celles rapportées par Trouvé et al. (9.8 %) et Goemaere et al. (8.0 %), mais nettement inférieure aux 31.8 % observés dans une étude croate. Cette différence peut être liée à la structure des populations hospitalisées et à la plus forte représentation de patients pédiatriques, néonataux ou porteurs de cathéters dans certaines cohortes, populations dans lesquelles *C. parapsilosis* est plus fréquemment isolée.

Concernant les caractéristiques démographiques, notre cohorte présentait une légère prédominance masculine et un âge médian de 61 ans. Ce profil est comparable à celui des principales études européennes : Renaudat et al. rapportaient 60 % d'hommes et un âge moyen de 60 ans, Goemaere et al. 59 % d'hommes et un âge médian de 62 ans, tandis que Trouvé et al. retrouvaient un âge médian de 67 ans et 53 % d'hommes. Deckers et al. rapportaient également un âge médian de 64 ans et 58 % d'hommes.

Les épisodes polymicrobiens représentaient 3.6 % des épisodes dans notre étude. Cette faible fréquence est cohérente avec les données de la littérature, qui rapportent également que les candidémies impliquant plusieurs espèces de *Candida* demeurent peu fréquentes. Goemaere et al. rapportaient ainsi une fréquence de 3.0 % d'infections mixtes dans leur cohorte, tandis que Trouvé et al. et Marekovic et al. décrivaient respectivement 13 patients (3.8 %) et 9 patients (5.6 %) présentant une infection impliquant plusieurs espèces de *Candida*. Les comparaisons directes doivent toutefois être interprétées avec prudence, les études ne reposant pas toutes sur les mêmes définitions ni sur les mêmes dénominateurs (patients, épisodes ou isolats).

Les rechutes représentaient 3.2 % des épisodes dans notre étude. À notre connaissance, peu des études retenues dans notre revue de la littérature rapportaient explicitement la fréquence des rechutes selon une définition directement comparable à celle utilisée dans notre travail. La plupart décrivaient les épisodes de candidémie sans distinguer les nouveaux épisodes des récurrences chez un même patient. Il n'a donc pas été possible d'effectuer une comparaison directe avec la littérature.

Dans l'ensemble, la répartition des espèces, l'âge, le sexe ainsi que la fréquence des épisodes polymicrobiens et des rechutes observés dans notre étude sont donc très proches des résultats rapportés dans les principales cohortes belges et françaises.

6.2 Évolution temporelle de l'épidémiologie des candidémies

Entre 2014 et 2024, le nombre annuel de candidémies a fluctué dans notre institution, avec une augmentation jusqu'en 2018, suivie d'une diminution marquée en 2019 et 2020, puis d'une nouvelle hausse à partir de 2021. Malgré ces variations quantitatives, aucune modification statistiquement significative de la composition microbiologique n'a été mise en évidence. La distribution annuelle des différentes espèces est restée globalement stable ($p = 0.084$), de même que la répartition entre *Candida albicans* et les espèces non-*albicans* ($p = 0.879$). La proportion de *Candida glabrata*, principale espèce non-*albicans* de notre cohorte, a également fluctué d'une année à l'autre sans présenter de tendance significative ($p = 0.758$). Ces résultats suggèrent que les fluctuations du nombre de cas ne se sont pas accompagnées d'un remplacement progressif de *C. albicans* par les espèces non-*albicans*, ni d'une augmentation durable de *C. glabrata*.

Cette stabilité contraste en partie avec certaines évolutions précédemment rapportées en Belgique. Dans une enquête nationale publiée en 2004, Swinne *et al.* rapportaient une diminution de la fréquence de *C. albicans*, associée à une augmentation des espèces non-*albicans*, principalement *C. glabrata* (Swinne *et al.*, 2004). Plus tard, à l'UZ Leuven, Goemaere *et al.* ont observé, entre 2004 et 2015, une augmentation de l'incidence globale des candidémies, principalement dans les unités de soins intensifs, alors que *C. albicans* demeurait l'espèce prédominante (59 % des épisodes), suivie de *C. glabrata* (22,4 %) (Goemaere *et al.*, 2017). Nos résultats suggèrent qu'au cours de la période plus récente étudiée aux Cliniques universitaires Saint-Luc, la progression des espèces non-*albicans* décrite dans des travaux antérieurs ne s'est pas poursuivie de manière mesurable. Ils concordent toutefois avec les données de l'étude multicentrique belge de Trouvé *et al.*, dans laquelle *C. albicans* représentait 50,4 % des isolats, devant *C. glabrata* (27,3 %), confirmant le maintien d'une prédominance de *C. albicans* associée à une contribution importante des espèces non-*albicans* en Belgique (Trouvé *et al.*, 2017).

Cette stabilité de la répartition des espèces ne signifie toutefois pas que l'épidémiologie des candidémies soit homogène dans l'ensemble de l'hôpital. Trouvé *et al.* ont montré que la distribution des espèces variait significativement selon les secteurs hospitaliers : *C. albicans* était particulièrement représentée dans les unités de soins intensifs, *C. glabrata* était plus fréquente en médecine interne et dans les services chirurgicaux, tandis que *C. parapsilosis* était proportionnellement plus représentée dans les services de pédiatrie et de néonatalogie (Trouvé *et al.*, 2017). Ainsi, les variations annuelles observées dans notre étude pourraient refléter des modifications de la population hospitalisée, de la répartition des patients entre les différents services ou encore de leurs expositions thérapeutiques. Ces hypothèses ne peuvent toutefois pas être confirmées par la seule analyse microbiologique annuelle et devront être confrontées aux résultats de l'analyse clinique de notre cohorte.

Particularité de l'année 2020

L'évolution observée en 2020 constitue un résultat particulièrement intéressant. Dans notre institution, le nombre de candidémies a diminué cette année-là, prolongeant la baisse amorcée en 2019. Cette observation contraste avec les résultats rapportés par Deckers *et al.* au CHU UCL Namur–Mont-Godinne. Dans cette étude portant sur la période 2013–2023, l'incidence des candidémies dues aux espèces non-*albicans* est restée stable, tandis qu'un pic significatif de candidémies à *C. albicans* a été observé en 2020. Les auteurs suggèrent qu'un lien avec la pandémie de COVID-19 est possible, sans toutefois pouvoir l'établir de manière formelle (Deckers *et al.*, 2024).

Cette divergence doit néanmoins être interprétée avec prudence. Premièrement, notre étude décrit l'évolution du nombre annuel de cas recensés, alors que Deckers *et al.* rapportent une incidence rapportée au nombre d'admissions hospitalières. Dès lors, une diminution du nombre absolu de candidémies ne permet pas de conclure à une baisse de l'incidence si le nombre total d'admissions a lui aussi diminué au cours de la même période. Une comparaison directe entre les deux études nécessiterait donc de disposer, pour chaque année, du nombre d'admissions ou de journées d'hospitalisation afin de calculer des incidences standardisées.

Deuxièmement, bien que Deckers *et al.* évoquent un impact potentiel de la pandémie de COVID-19 sur l'augmentation des candidémies à *C. albicans*, aucune relation causale n'a été démontrée (Deckers *et al.*, 2024). Les différences observées entre les deux centres pourraient refléter des variations dans l'intensité de l'activité liée au

COVID-19, l'organisation des unités de soins intensifs, la diminution des hospitalisations programmées, le maintien de l'activité chirurgicale ou encore les caractéristiques des populations prises en charge. Notre étude ne permet toutefois pas d'explorer ces hypothèses, puisqu'aucune analyse spécifique de ces paramètres n'a été réalisée. Dans ces conditions, la seule conclusion qui puisse être retenue est que l'évolution observée en 2020 diffère entre les deux centres belges. Cette divergence suggère que l'impact de la pandémie sur l'épidémiologie des candidémies a probablement varié selon le contexte hospitalier propre à chaque établissement.

Dans l'ensemble, nos résultats mettent en évidence une stabilité de l'épidémiologie des candidémies aux Cliniques universitaires Saint-Luc entre 2014 et 2024. *Candida albicans* est demeurée l'espèce prédominante, aucune augmentation durable des espèces non-*albicans* n'a été observée et la proportion de *C. glabrata* est restée stable au cours de la période étudiée. La principale divergence par rapport aux données belges récentes concerne l'année 2020, marquée dans notre cohorte par une diminution du nombre de cas, contrairement au pic de candidémies à *C. albicans* rapporté à Mont-Godinne. Cette différence souligne l'importance d'une surveillance épidémiologique locale ainsi que de l'utilisation d'indicateurs standardisés avant toute comparaison entre établissements hospitaliers.

6.3 Résistance aux antifongiques

Dans notre cohorte, l'analyse temporelle de la résistance au fluconazole entre 2014 et 2024 n'a pas mis en évidence d'augmentation significative au cours du temps ($p = 0.797$). En revanche, la fréquence de la résistance différait significativement selon l'espèce de *Candida* ($p < 0.001$) et était significativement plus élevée parmi les espèces non-*albicans* que parmi *C. albicans* ($p < 0.001$). Ces résultats indiquent que, dans notre institution, la résistance au fluconazole n'a pas progressé de manière globale au cours de la période étudiée, mais qu'elle reste fortement dépendante de l'espèce isolée.

Cette absence de progression temporelle est concordante avec les données rapportées récemment au CHU UCL Namur–Mont-Godinne. Dans leur cohorte couvrant la période 2013–2023, Deckers et al. ont observé une résistance globale au fluconazole de 10 %, demeurée stable au cours du suivi. La résistance concernait 2 % des isolats de *C. albicans*, contre 21 % des espèces non-*albicans*, et aucune résistance aux échinocandines n'a été mise en évidence. La stabilité observée dans notre étude ne constitue donc pas un résultat isolé, mais rejoint l'évolution décrite dans un autre centre universitaire belge sur une période presque superposable.

Les résultats de la surveillance multicentrique belge menée par Trouvé et al. montrent également que la résistance globale aux antifongiques restait relativement limitée en Belgique, mais qu'elle variait fortement selon l'espèce. Parmi 355 isolats recueillis dans 30 hôpitaux, la résistance globale au fluconazole était de 7.6 %, avec un taux de 3.9 % chez *C. albicans* et un maximum de 20 % chez *C. tropicalis*. Une seule souche de *C. glabrata* était résistante aux échinocandines. Ainsi, comme dans notre cohorte, la faible résistance de *C. albicans* contrastait avec une moindre sensibilité de certaines espèces non-*albicans*.

La différence significative observée entre *C. albicans* et les espèces non-*albicans* doit toutefois être interprétée en tenant compte de la composition de ce second groupe. Celui-ci rassemble des espèces présentant des profils de sensibilité différents et ne constitue donc pas une catégorie microbiologiquement homogène. Les données belges

rapportent une résistance au fluconazole plus fréquente chez *C. glabrata* et *C. tropicalis* que chez *C. albicans*. Par ailleurs, *C. krusei*, désormais dénommée *Pichia kudriavzevii*, est reconnue pour sa résistance intrinsèque au fluconazole. Ainsi, le risque plus élevé de résistance observé parmi les espèces non-*albicans* s'explique avant tout par la composition de ce groupe, qui comprend plusieurs espèces présentant une sensibilité naturellement réduite au fluconazole ou chez lesquelles des résistances acquises sont plus souvent rapportées.

Cette hétérogénéité explique également pourquoi l'analyse par espèce apporte davantage d'informations que la seule comparaison entre les groupes *albicans* et non-*albicans*. Dans notre étude, l'association hautement significative entre l'espèce et le profil de résistance ($p < 0.001$) confirme que l'identification de l'espèce demeure déterminante pour interpréter la sensibilité au fluconazole. Les études belges de Trouvé et al. et Deckers et al. confirment également que les taux de résistance au fluconazole varient selon l'espèce. Alors que Deckers et al. rapportaient une résistance de 2 % chez *C. albicans* contre 21 % chez les espèces non-*albicans*, Trouvé et al. observaient une résistance globale au fluconazole de 7.6 %, avec 3.9 % chez *C. albicans* et jusqu'à 20 % chez *C. tropicalis*.

Concernant *C. parapsilosis*, notre interprétation doit rester particulièrement prudente. Si aucune augmentation marquée de la résistance au fluconazole n'a été observée dans les cohortes belges, Deckers et al. rapportent qu'une étude paneuropéenne retrouvait une résistance au fluconazole de 17 % chez *C. glabrata*. À l'inverse, Marekovic et al. ont observé un taux de résistance de 83,3 % dans une cohorte croate, témoignant d'une forte variabilité entre les études européennes. Ces différences rappellent que les profils de résistance restent largement influencés par le contexte géographique et les caractéristiques propres à chaque centre hospitalier, ce qui souligne l'intérêt d'une surveillance microbiologique locale.

Dans notre cohorte, aucune augmentation significative de la résistance au fluconazole n'a été mise en évidence au cours de la période 2014–2024, un résultat en accord avec les données récemment publiées dans un autre centre belge. En revanche, cette stabilité observée à l'échelle de la cohorte ne doit pas faire oublier les différences existant entre les espèces. En effet, les espèces non-*albicans* présentaient un risque de résistance au fluconazole significativement plus élevé que *C. albicans*. Ces résultats soutiennent l'importance de l'identification rapide de l'espèce et de l'étude de la sensibilité antifongique pour guider le traitement, tout en justifiant la poursuite d'une surveillance microbiologique locale afin de détecter précocement une éventuelle émergence de résistance spécifique à une espèce.

6.4 Profils de sensibilité et concentrations minimales inhibitrices (MIC50/MIC90)

L'analyse des concentrations minimales inhibitrices (MIC50 et MIC90) complète les profils de sensibilité présentés précédemment en apportant une évaluation quantitative de l'activité des différents antifongiques vis-à-vis des principales espèces de *Candida*. Dans notre cohorte, les valeurs de MIC confirmaient les différences de sensibilité observées entre les espèces, particulièrement pour les azolés, alors que les échinocandines et l'amphotéricine B conservaient une activité in vitro globalement préservée pour la majorité des isolats.

Concernant le fluconazole, les MIC90 étaient faibles chez *Candida albicans* (1 mg/L) et *Candida parapsilosis* (1 mg/L), traduisant une bonne activité in vitro de cette molécule contre ces espèces dans notre série. Les MIC90 les plus élevées étaient retrouvées chez *C. glabrata* (128 mg/L) et *C. krusei* (256 mg/L), traduisant une sensibilité plus faible

au fluconazole que celle observée pour les autres espèces. Des résultats comparables ont été rapportés par Trouvé et al., avec des MIC₉₀ de 2 mg/L pour *C. albicans*, de 1 mg/L pour *C. parapsilosis* et de 64 mg/L pour *C. glabrata*. Bien que les valeurs absolues diffèrent légèrement entre les deux études, la même tendance se dégage, avec une diminution de la sensibilité au fluconazole principalement observée chez certaines espèces non-*albicans*, en particulier *C. glabrata*.

Des tendances comparables étaient observées pour les autres azolés. Les valeurs de MIC du voriconazole, du posaconazole et de l'itraconazole demeuraient faibles chez *C. albicans*, alors que des MIC₅₀, des MIC₉₀ et des intervalles de MIC plus élevés étaient observés chez *C. glabrata* et *C. krusei*, traduisant une diminution globale de leur sensibilité aux antifongiques de cette classe. Ces observations sont cohérentes avec les données de Trouvé et al., qui rapportaient également une diminution de la sensibilité à plusieurs azolés chez certaines espèces non-*albicans*.

Les échinocandines conservaient une excellente activité in vitro dans notre cohorte, avec des MIC₅₀ et des MIC₉₀ faibles pour la majorité des espèces étudiées. Des valeurs plus élevées étaient toutefois observées chez *C. parapsilosis*, notamment pour l'anidulafungine et la micafungine, dont les MIC₅₀ atteignaient respectivement 0.5 et 1 mg/L et les MIC₉₀ 2 mg/L. Un profil comparable était rapporté par Trouvé et al., avec des MIC₅₀/MIC₉₀ de 1/2 mg/L pour l'anidulafungine et de 1/1 mg/L pour la micafungine chez cette espèce. Malgré ces MIC plus élevées, aucun isolat de *C. parapsilosis* n'était considéré comme résistant dans leur étude. Trouvé et al. ne rapportaient qu'un seul isolat de *C. glabrata* résistant aux trois échinocandines ; l'analyse moléculaire avait mis en évidence chez cet isolat une délétion de la phénylalanine 658 dans la région HS1 du gène *FKS2*. Cet isolat provenait d'un patient atteint d'une endocardite à *C. glabrata* ayant reçu plusieurs traitements par anidulafungine.

L'amphotéricine B présentait également des MIC faibles et homogènes pour l'ensemble des espèces étudiées dans notre étude. Cette observation rejoint les résultats de Trouvé et al., qui rapportaient une sensibilité uniforme de l'ensemble des 355 isolats étudiés à cette molécule.

Concernant la flucytosine, les distributions de MIC différaient selon les espèces. Chez *C. albicans*, la quasi-totalité des isolats (93/95) présentait une MIC ≤ 1 mg/L. Les deux valeurs plus élevées (8 et 64 mg/L) correspondaient à des cas isolés et expliquaient à elles seules l'étendue de l'intervalle des MIC, sans traduire une diminution globale de la sensibilité de l'espèce au fluconazole.

La distribution des MIC était différente chez *C. tropicalis*. Parmi les 19 isolats analysés, dix présentaient une MIC de 0,06 mg/L, cinq une MIC de 0,12 mg/L et quatre une MIC de 64 mg/L. Cette répartition explique la MIC₉₀ de 64 mg/L et met en évidence un petit groupe d'isolats présentant des valeurs nettement plus élevées que le reste de la population. Chez *C. lusitaniae*, six des sept isolats avaient une MIC comprise entre 0,03 et 2 mg/L, alors qu'un seul isolat présentait une MIC de 64 mg/L. Compte tenu du faible nombre d'isolats, cette observation doit cependant être interprétée avec prudence.

Ces exemples montrent que les indicateurs tels que la MIC₅₀, la MIC₉₀ ou l'intervalle des MIC doivent toujours être interprétés en tenant compte de la distribution des valeurs individuelles. Quelques isolats présentant des MIC très

élevées peuvent en effet modifier sensiblement ces paramètres sans refléter le profil de sensibilité de l'ensemble de l'espèce.

Globalement, nos résultats rejoignent ceux des études belges récentes : la sensibilité aux antifongiques varie essentiellement selon l'espèce de *Candida*. Les différences concernent principalement le fluconazole et, plus largement, les azolés, alors que les échinocandines et l'amphotéricine B conservent une excellente activité *in vitro*. Ces résultats rappellent également l'importance d'identifier rapidement l'espèce en cause et de réaliser un antifongogramme afin d'orienter le choix du traitement antifongique.

6.5 Facteurs de risque et facteurs associés aux espèces de *Candida*

Les patients de notre cohorte présentaient fréquemment plusieurs conditions classiquement décrites chez les patients atteints de candidémie, notamment une exposition aux antibiotiques, une immunodépression, une chirurgie récente, la présence d'un cathéter veineux central, la nutrition parentérale ou encore un séjour en soins intensifs. Ces caractéristiques correspondent au profil généralement rapporté dans la littérature, où les candidémies surviennent principalement chez des patients hospitalisés fragilisés et cumulant des expositions invasives, thérapeutiques et immunologiques. L'exposition préalable aux antibiotiques, la présence d'un cathéter veineux central, la nutrition parentérale totale, la ventilation mécanique et la chirurgie font notamment partie des facteurs fréquemment retrouvés dans les cohortes de candidose invasive (I. Marekovic et al, 2021) (C. Deckers et al ; 2024) (D.Swinne et al ; 2004).

Une distinction méthodologique est toutefois nécessaire. Notre étude ne comportait pas de groupe témoin constitué de patients hospitalisés sans candidémie. Elle ne permet donc pas d'estimer l'effet propre de ces variables sur le risque de développer une candidémie. Les données recueillies décrivent leur fréquence parmi les patients atteints et évaluent principalement si leur répartition différait selon l'espèce isolée. Elles ne doivent pas être interprétées comme des mesures d'association causale entre chaque exposition et la survenue de l'infection.

Exposition aux antibiotiques

L'exposition aux antibiotiques constituait l'une des caractéristiques les plus constantes de notre cohorte. Une antibiothérapie durant l'hospitalisation était documentée chez 239 patients, soit 94.8 % de la population analysée. Cette proportion était comparable entre les candidémies à *C. albicans* et celles dues aux espèces non-*albicans* respectivement 94.0 % et 95.8 % sans différence statistiquement significative. Lors de l'analyse par espèce, la proportion de patients exposés variait seulement de 93.2 % à 100 %, sans différence significative non plus ($p = 0,949$). Le nombre d'antibiotiques administrés était également comparable entre les principales espèces, avec des médianes comprises entre trois et quatre molécules ($p = 0.766$).

Cette fréquence très élevée concorde avec la place reconnue de l'antibiothérapie parmi les principales expositions observées avant une candidémie. La suppression d'une partie de la flore bactérienne protectrice par une antibiothérapie à large spectre est notamment évoquée dans la littérature comme un élément susceptible de favoriser la prolifération de *Candida* et son passage vers une infection invasive chez les patients fragilisés (PE. Charles et al ; 2016).

La durée cumulée d'antibiothérapie différait en revanche globalement selon l'espèce isolée ($p = 0.036$). Les durées médianes les plus élevées étaient observées pour *C. krusei* (36 jours) et *C. parapsilosis* (30,5 jours) contre 19 jours

pour *C. albicans*, 14.5 jours pour *C. tropicalis* et 11.5 jours pour *C. glabrata*. Ce résultat indique qu'au moins une différence existait entre les cinq distributions comparées, mais le test global de Kruskal–Wallis ne permet pas, à lui seul, d'identifier précisément les groupes responsables de cette différence.

Bien que le test global de Kruskal–Wallis ait mis en évidence une différence entre les distributions ($p = 0.036$), les comparaisons post hoc corrigées pour les tests multiples n'ont pas permis d'identifier de différence significative entre deux espèces en particulier. Ces résultats suggèrent que la différence globale observée doit être interprétée avec prudence.

Cette observation doit toutefois être interprétée avec prudence en raison de données manquantes. La durée exacte de traitement n'était disponible que pour une partie des patients, notamment pour six des sept cas de *C. krusei* et seulement quatorze cas de *C. parapsilosis* et de *C. tropicalis*. Les estimations obtenues pour ces espèces doivent donc être interprétées avec réserve, le faible nombre de cas limitant leur robustesse.

La relation entre durée d'antibiothérapie et espèce isolée pourrait en outre être influencée par la durée d'hospitalisation, la gravité de l'état clinique, les infections bactériennes concomitantes ou les pathologies sous-jacentes, variables qui n'ont pas été contrôlées dans cette analyse univariée. Ce résultat doit ainsi être considéré comme exploratoire plutôt que comme la démonstration d'une sélection spécifique d'espèce par une exposition antibiotique prolongée.

Dispositifs invasifs, soins intensifs et chirurgie

La présence d'un cathéter veineux central, la nutrition parentérale, la ventilation mécanique, le séjour en soins intensifs et la chirurgie récente étaient fréquents dans plusieurs groupes d'espèces, mais aucune de ces variables ne différait significativement selon l'espèce isolée. Les valeurs de p étaient respectivement de 0,089 pour le cathéter veineux central, 0,265 pour la nutrition parentérale, 0,326 pour la ventilation mécanique, 0,260 pour le passage en soins intensifs, 0,119 pour la présence en soins intensifs au moment du diagnostic et 0,449 pour la chirurgie récente.

Ces expositions sont également largement rapportées dans les cohortes publiées. Dans l'Observatoire des levures d'Île-de-France (C. Renaudat et al ; 2013), près des trois quarts des patients atteints de candidémie étaient porteurs d'un cathéter veineux central au moment de la fongémie, 48 % étaient hospitalisés en soins intensifs et 39 % avaient subi une intervention chirurgicale dans les 30 jours précédents. La revue de PE. Charles et al consacrée aux candidoses invasives en réanimation identifie également le cathéter veineux central, la nutrition parentérale, la chirurgie récente et la ventilation mécanique parmi les principaux facteurs de risque de candidose invasive.

Dans notre étude, l'absence de différence significative entre les espèces suggère que ces caractéristiques étaient globalement communes aux candidémies causées par les principales espèces de *Candida*. Elle ne remet toutefois pas en cause leur rôle dans la survenue d'une candidémie. Une telle conclusion ne pourrait être établie qu'au moyen d'une comparaison avec une population hospitalisée ne présentant pas de candidémie.

Une tendance à une fréquence plus élevée du cathéter veineux central était observée chez les patients présentant une candidémie à *C. krusei* ; toutefois, cette différence n'atteignait pas le seuil de significativité statistique ($p = 0,089$).

Immunodépression et pathologies sous-jacentes

L'immunodépression était fréquente dans notre population, mais sa proportion ne différait pas significativement entre les cinq principales espèces étudiées ($p = 0.073$). Il en allait de même pour la neutropénie ($p = 0.096$), le cancer actif ($p = 0.294$) et la corticothérapie ($p = 0.810$). Les proportions relativement élevées d'immunodépression observées pour *C. tropicalis* et *C. krusei*, ainsi que la fréquence plus importante de neutropénie parmi les cas à *C. krusei*, constituent donc uniquement des tendances descriptives et ne peuvent être présentées comme des associations statistiquement démontrées.

La seule association significative mise en évidence concernait l'hémopathie maligne ($p = 0.003$). Une hémopathie était présente chez 71.4 % des patients atteints de candidémie à *C. krusei*, contre 16.9 % pour *C. glabrata*, 16.7 % pour *C. tropicalis*, 11.1 % pour *C. albicans* et 4.8 % pour *C. parapsilosis*.

Les études antérieures suggèrent également que la distribution des espèces de *Candida* varie selon les pathologies sous-jacentes. Ainsi, l'Observatoire des levures d'Île-de-France rapportait une proportion plus élevée de *C. tropicalis* et de *C. kefyr* chez les patients atteints d'une hémopathie maligne (Renaudat *et al.*, 2013). Dans notre cohorte, l'association observée concernait principalement *C. krusei*, ce qui diffère de ces observations. Cette divergence pourrait s'expliquer par des différences de population, de période d'étude ou d'effectif entre les deux cohortes et souligne l'importance d'une surveillance épidémiologique propre à chaque centre.

Ce résultat doit toutefois être interprété avec prudence. Il repose sur seulement sept épisodes de candidémie à *C. krusei*, dont cinq survenus chez des patients présentant une hémopathie maligne. Un effectif aussi limité réduit la précision des estimations et rend la proportion observée (71.4 %) particulièrement sensible à chaque cas individuel. Par ailleurs, l'analyse réalisée était univariée et ne tenait pas compte de facteurs potentiellement confondants, tels que la neutropénie, la chimiothérapie, le service d'hospitalisation ou une exposition antifongique préalable. Ainsi, bien qu'une association statistiquement significative entre les hémopathies malignes et les candidémies à *C. krusei* ait été observée dans notre cohorte, celle-ci repose sur un très faible nombre de cas et devra être confirmée par des études incluant des effectifs plus importants.

6.6. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge antifongique observée dans notre cohorte reposait principalement sur le fluconazole et les échinocandines. Parmi les 221 patients pour lesquels le traitement initial était renseigné, le fluconazole constituait la molécule la plus fréquemment administrée, chez 120 patients (54.3 %). Les échinocandines représentaient ensemble 42.5 % des traitements initiaux : 60 patients (27.1 %) avaient reçu de l'anidulafungine, 34 (15.4 %) de la caspofungine et un patient (0.5 %) une échinocandine non précisée. L'amphotéricine B et le voriconazole étaient rarement employés en première intention, respectivement chez 1.8 % et 0.9 % des patients.

Cette prédominance du fluconazole est proche de celle rapportée par l'Observatoire des levures d'Île-de-France, où cette molécule représentait 51 % des traitements initiaux administrés aux patients pouvant être traités. La proportion d'échinocandines y était toutefois plus faible, à 19.7 %, contre 42.5 % dans notre cohorte (C. Renaudat *et al.* ; 2013). Cette comparaison doit rester prudente, car les périodes d'étude, les populations hospitalières et les pratiques

thérapeutiques n'étaient pas identiques. Elle montre néanmoins que le fluconazole occupait une place importante dans les deux cohortes, tandis que le recours initial aux échinocandines apparaissait plus fréquent dans notre centre.

Cette pratique doit être replacée dans le contexte des recommandations thérapeutiques. Les recommandations de l'ESCMID, rappelées par Trouvé et al., privilégient une échinocandine comme traitement probabiliste de première intention des candidémies, avec un relais secondaire vers le fluconazole lorsque le patient est cliniquement stable et que l'isolat est sensible. PE. Charles et al soulignent toutefois que le fluconazole conserve une place en traitement initial chez certains patients sélectionnés, notamment lorsqu'ils ne présentent pas de défaillance hémodynamique, n'ont pas été récemment exposés aux azolés et présentent un faible risque d'infection par une espèce résistante

Le fait que le fluconazole ait été utilisé en première intention chez plus de la moitié de nos patients ne peut donc pas être considéré, à lui seul, comme une prise en charge inadéquate. L'évaluation de la conformité thérapeutique aurait nécessité de connaître, pour chaque patient, la gravité clinique au moment de l'instauration du traitement, l'existence d'une exposition antérieure aux azolés, la présence éventuelle d'une neutropénie, l'identification de l'espèce disponible au moment de la prescription et le profil de sensibilité de l'isolat. Notre analyse descriptive ne permettait pas de réunir systématiquement ces informations au moment précis de la décision thérapeutique. Elle ne permet donc pas de déterminer rétrospectivement si le choix initial était conforme aux recommandations dans chaque situation individuelle.

La distribution du traitement antifongique initial ne différait pas significativement entre les candidémies à *C. albicans* et celles dues aux espèces non-*albicans* ($p = 0.395$). Le fluconazole était administré initialement chez 58.5 % des patients présentant une candidémie à *C. albicans* et chez 49.0 % de ceux présentant une candidémie à une espèce non-*albicans*. À l'inverse, la caspofungine était numériquement plus fréquente dans le groupe non-*albicans* 20.4 % contre 11.4 % mais la comparaison globale des différentes molécules n'atteignait pas le seuil de significativité.

L'absence d'association observée est cohérente avec les contraintes de la prise en charge initiale des candidémies. Au moment de l'instauration du traitement antifongique, l'espèce responsable et son profil de sensibilité ne sont généralement pas encore connus. Comme le souligne l'Observatoire des levures, le choix du traitement initial ne peut donc pas reposer sur les résultats de l'antifongigramme, dont l'obtention nécessite un délai supplémentaire après l'identification de l'isolat. Il est principalement guidé par l'état clinique du patient, les expositions antifongiques antérieures et les données microbiologiques disponibles au moment de la décision thérapeutique (Renaudat *et al.*, 2013).

Adaptations et relais thérapeutiques

Parmi les 220 patients pour lesquels cette information était disponible, 101 (45.9 %) avaient bénéficié d'une adaptation du traitement antifongique. La fréquence de cette adaptation ne différait pas significativement entre les candidémies à *C. albicans* et celles dues aux espèces non-*albicans*, respectivement 43.1 % et 49.5 %, avec une valeur de p de 0.419.

Le fluconazole représentait également la principale molécule utilisée comme traitement de relais, chez 48 des 101 patients ayant bénéficié d'une adaptation thérapeutique. Il était suivi par l'anidulafungine chez 28 patients, la caspofungine chez 13 patients et l'amphotéricine B chez neuf patients.

Lorsque le traitement initial et le traitement de relais étaient tous deux renseignés, la séquence la plus fréquente était le passage d'une échinocandine vers un azolé, observé chez 47 des 100 patients concernés. Une escalade d'un azolé vers une échinocandine était retrouvée chez 35 patients, tandis que dix patients avaient été orientés vers l'amphotéricine B. Les autres modifications étaient moins fréquentes et comprenaient notamment des changements au sein de la classe des échinocandines ou un passage d'un polyène vers un azolé.

La fréquence élevée des passages d'une échinocandine vers un azolé est compatible avec le principe de désescalade décrit dans les recommandations internationales : après un traitement initial par échinocandine, un relais par fluconazole peut être envisagé lorsque le patient est stable et que la sensibilité de l'isolat est démontrée. Il ne serait toutefois pas rigoureux de conclure que les 47 désescalades observées étaient toutes conformes aux recommandations. Notre base de données ne permettait pas de vérifier systématiquement, au moment du relais, la stabilité clinique, la négativation des hémocultures, le résultat de l'antifongigramme ni le nombre exact de jours de traitement préalable.

De même, les 35 passages d'un azolé vers une échinocandine ne peuvent pas être interprétés automatiquement comme des corrections d'un traitement initial inapproprié. Plusieurs explications sont possibles, tels qu'une aggravation clinique, l'identification d'une espèce moins sensible aux azolés, la mise en évidence d'une résistance ou encore une décision liée au profil individuel du patient. Ces motifs n'ayant pas été analysés séparément dans notre étude, aucune explication causale ne peut être privilégiée.

La proportion d'adaptations thérapeutiques était comparable entre les groupes *C. albicans* et non-*albicans*, malgré les différences de sensibilité au fluconazole mises en évidence dans l'analyse microbiologique. Cette apparente discordance pourrait s'expliquer par l'hétérogénéité du groupe non-*albicans*, qui regroupe des espèces présentant des profils de sensibilité variables. Elle peut également traduire l'influence d'autres facteurs cliniques intervenant dans la décision d'adapter le traitement. Toutefois, les motifs ayant conduit à ces modifications n'ayant pas été analysés dans notre étude, il n'est pas possible de déterminer la contribution respective de chacun de ces facteurs.

Délai d'instauration du traitement antifongique

Le délai entre la première hémoculture positive et l'instauration du traitement antifongique a pu être calculé chez 176 patients, soit 69.3 % de la cohorte. La date de début du traitement n'était pas disponible chez les 78 patients restants, représentant 30.7 % de la population. Le délai médian était de deux jours, avec un intervalle interquartile compris entre zéro et trois jours. Certaines valeurs étaient négatives, correspondant à des patients chez lesquels un traitement antifongique avait été instauré avant le prélèvement ou avant la confirmation microbiologique de la candidémie.

Le délai médian était identique dans les deux groupes microbiologiques : deux jours [0–3] pour les candidémies à *C. albicans* et deux jours [0–2] pour les candidémies non-*albicans*. Aucune différence statistiquement significative n'était observée ($p = 0,908$). Le groupe d'espèces n'était donc pas associé au délai d'instauration du traitement dans notre cohorte.

La précocité du traitement est fréquemment présentée dans la littérature comme un élément important du pronostic des candidémies. Plusieurs travaux ont montré qu'un retard thérapeutique est associé à une augmentation de la mortalité, notamment les études de Morrell et al. (2005) et de Garey et al. (2006), résultats également rappelés dans la revue de P.E.Charles et al.

Néanmoins, nos résultats ne permettent pas de conclure à l'existence d'un retard thérapeutique évitable. En effet, le délai a été calculé à partir de la date de la première hémoculture positive et non à partir du moment où le clinicien disposait des résultats microbiologiques lui permettant d'adapter le traitement. Une partie de ce délai correspond donc au temps nécessaire pour détecter la levure, identifier l'espèce et réaliser l'antifongigramme. À titre d'exemple, dans l'étude belge de Trouvé et al., le profil complet de sensibilité n'était disponible qu'après un délai médian d'environ 59 heures, ce qui reflète le temps nécessaire à l'identification de l'espèce et à la réalisation de l'antifongigramme avec les méthodes conventionnelles.

Par ailleurs, une médiane de deux jours ne permet pas de savoir combien de patients ont réellement reçu un traitement dans les 12 ou 24 premières heures suivant le diagnostic microbiologique. Elle ne permet pas non plus de déterminer si le traitement instauré était d'emblée adapté à l'espèce de *Candida* responsable de la candidémie. De plus, les patients ayant reçu un traitement empirique avant la confirmation microbiologique et ceux traités plus tardivement sont analysés ensemble, ce qui limite l'interprétation de ce délai. Enfin, la date de début du traitement était absente chez près d'un tiers des patients, ce qui peut avoir introduit un biais de sélection si les patients disposant de cette information différaient de ceux pour lesquels elle était indisponible.

Enfin, notre analyse comparait le délai selon le groupe d'espèces, mais n'évaluait pas son association avec la mortalité ou les complications. Il serait donc incorrect de déduire de nos données que le délai observé a eu, ou n'a pas eu, un effet sur le pronostic. Une telle conclusion aurait nécessité une analyse spécifique tenant compte de la gravité initiale, du caractère approprié du traitement, des traitements empiriques préalables et des autres facteurs pronostiques.

6.7. Évolution clinique, complications et mortalité

L'évolution clinique des patients de notre cohorte était marquée par une fréquence élevée de complications au cours de l'hospitalisation. Les atteintes les plus fréquentes étaient respiratoires (64.2 %), rénales (63.0 %) et hémodynamiques (59.1 %), suivies des complications cardiaques (46.9 %) et neurologiques (44.5 %). Ces résultats illustrent la sévérité des candidémies dans cette population hospitalière, dont l'évolution est souvent marquée par une atteinte multiviscérale.

Complications cliniques

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les candidémies à *Candida albicans* et celles dues aux espèces non-*albicans*. Les complications respiratoires concernaient respectivement 63.0 % et 65.5 % des patients ($p = 0.766$), les complications rénales 63.7 % et 62.2 % ($p = 0.905$), les complications cardiaques 47.6 % et 47.1 % ($p = 1.000$), les complications neurologiques 43.0 % et 46.2 % ($p = 0.693$), et les complications hémodynamiques 59.3 % et 58.8 % ($p = 1.000$). Le groupe d'espèces isolé n'était donc associé à aucune des catégories de complications analysées.

Cette absence de différence pourrait suggérer que, dans notre cohorte, la survenue de complications dépendait probablement davantage de l'état clinique général et des pathologies sous-jacentes que de la seule appartenance de l'isolat au groupe *C. albicans* ou non-*albicans*. Cette interprétation doit cependant rester prudente, car notre analyse était univariée et ne contrôlait pas la gravité initiale, l'âge, l'immunodépression, le séjour en soins intensifs, la ventilation mécanique, les comorbidités ni le délai thérapeutique. Les données disponibles ne permettent donc pas d'identifier les déterminants indépendants de ces complications.

Il est également essentiel de préciser la nature des événements enregistrés. Dans notre étude, les catégories respiratoire, rénale, cardiaque, neurologique et hémodynamique regroupaient les complications cliniques documentées après la candidémie. Elles ne correspondaient pas nécessairement à des localisations secondaires microbiologiquement ou radiologiquement attribuées à *Candida*. Elles ne doivent donc pas être assimilées aux complications métastatiques spécifiques de la candidémie, telles que l'endophtalmie, l'endocardite ou les infections ostéoarticulaires.

Les fréquences élevées des complications respiratoires, rénales et hémodynamiques observées dans notre série doivent plutôt être replacées dans le contexte d'une cohorte hospitalière particulièrement fragile. Une proportion importante des patients avait séjourné en soins intensifs, avait nécessité une ventilation mécanique, présentait une immunodépression ou avait subi une chirurgie récente. La candidémie survenait donc souvent dans un contexte clinique déjà complexe, au sein duquel une défaillance d'organe pouvait résulter de plusieurs causes concomitantes : infection fongique, infection bactérienne associée, choc, pathologie sous-jacente, toxicité médicamenteuse ou complications de la réanimation. En l'absence d'une adjudication causale standardisée, notre étude ne permet pas de déterminer la part directement attribuable à la candidémie dans chacune de ces atteintes.

Mortalité hospitalière

Parmi les 254 patients inclus dans l'analyse clinique, 168 sont décédés au cours de leur hospitalisation, soit une mortalité hospitalière globale de 66.1 %. Les 86 patients restants, représentant 33.9 % de la cohorte, sont sortis vivants. Un décès considéré comme directement lié à la candidémie ou auquel celle-ci avait contribué de manière majeure était documenté chez 27 patients, soit 10.6 % de l'ensemble de la cohorte.

La mortalité hospitalière globale observée dans notre étude est particulièrement élevée. Elle dépasse notamment la mortalité à 30 jours de 38 % rapportée par Deckers et al. au CHU UCL Namur Mont-Godinne. Dans cette étude belge, la mortalité était de 41 % pour les candidémies à *C. albicans* et de 34 % pour les candidémies non-*albicans*, sans différence significative entre les deux groupes ($p = 0.398$).

Cette différence ne doit toutefois pas être interprétée comme la preuve d'un pronostic nécessairement plus défavorable à Saint-Luc. Les critères de jugement ne sont pas identiques. Deckers et al. ont évalué la mortalité toutes causes à 30 jours, tandis que notre étude a enregistré tout décès survenu avant la sortie de l'hôpital, quelle que soit la durée du séjour et quelle qu'en soit la cause. Un patient décédé plusieurs semaines ou plusieurs mois après la candidémie était donc comptabilisé dans notre mortalité hospitalière, même lorsque le décès était attribuable à une autre affection. Les deux proportions ne sont ainsi pas directement comparables.

L'écart important entre la mortalité hospitalière globale (66.1 %) et la mortalité directement attribuée à la candidémie (10.6 %) souligne la complexité de l'évaluation du pronostic dans cette population. La plupart des décès sont survenus chez des patients présentant des pathologies sous-jacentes sévères et de nombreux facteurs de risque. Dans ce contexte, la candidémie a pu être la cause directe du décès, contribuer au décès en association avec d'autres comorbidités, ou constituer un marqueur de la gravité de l'état clinique plutôt que la cause principale du décès.

L'estimation de la mortalité attribuable reste toutefois délicate dans les études rétrospectives. Dans notre travail, elle reposait sur les informations disponibles dans les dossiers médicaux et sur le jugement clinique des médecins. Elle dépendait donc de la qualité des données recueillies, mais aussi de leur niveau de détail. En pratique, il n'est pas toujours possible de déterminer avec certitude la part exacte de la candidémie dans le décès d'un patient, en particulier lorsque plusieurs défaillances d'organes ou des comorbidités sévères sont présentes simultanément. Il est ainsi probable que certains décès liés, au moins en partie, à la candidémie n'aient pas été identifiés comme tels. Le taux de 10,6 % rapporté dans cette étude doit donc être interprété comme une estimation clinique de la mortalité attribuable plutôt que comme une mesure précise de la mortalité directement imputable à la candidémie.

La distinction entre la mortalité toutes causes et la mortalité attribuable à la candidémie est essentielle pour interpréter le pronostic de ces patients. Dans l'étude européenne multicentrique de Salmanton-García *et al.*, les auteurs distinguaient également ces deux indicateurs, la mortalité attribuée à l'infection fongique étant évaluée selon des critères cliniques définis par l'étude. De leur côté, Zaoutis *et al.* ont estimé l'impact attribuable à la candidémie en comparant des patients présentant une candidémie à des patients hospitalisés sans candidémie. Afin de rendre les groupes plus comparables, les auteurs ont utilisé un appariement sur score de propension, calculé à partir des caractéristiques des patients. Les différences de mortalité, de durée d'hospitalisation et de coûts observées entre les groupes appariés ont ensuite été utilisées pour estimer les conséquences attribuables à la candidémie.

Une telle approche n'était pas réalisable dans notre étude en l'absence d'une population témoin comparable.

L'attribution du décès reposait donc sur les informations consignées dans les dossiers médicaux ainsi que sur le jugement clinique documenté. Ainsi, la mortalité hospitalière de 66.1 % reflète le pronostic global de cette population hospitalisée, tandis que le taux de 10.6 % correspond aux décès considérés comme directement liés ou fortement associés à la candidémie. Ces deux indicateurs reposent sur des définitions différentes et doivent donc être interprétés séparément.

Survie hospitalière selon le groupe d'espèces

L'analyse de Kaplan–Meier a porté sur 251 patients, trois patients ayant été exclus en raison de données de suivi incomplètes. Parmi eux, 133 présentaient une candidémie à *C. albicans* et 118 une candidémie due à une espèce non-*albicans*. Les patients sortis vivants ont été censurés à la date de leur sortie. Le test du log-rank n'a pas mis en évidence de différence significative entre les deux courbes de survie hospitalière, avec un χ^2 de 1,50 et une valeur de *p* de 0.215.

Les courbes montraient une diminution rapide de la probabilité de survie au cours des premières semaines suivant la première hémoculture positive, sans séparation statistiquement significative entre les deux groupes. Cette absence de différence selon le groupe d'espèces est cohérente avec les résultats de Deckers *et al.*, qui ne retrouvaient pas non plus de différence significative de mortalité à 30 jours entre les candidémies à *C. albicans* et celles dues aux

espèces non-*albicans*. Les critères de jugement étant néanmoins différents, cette concordance doit être interprétée avec prudence.

Il serait toutefois incorrect de conclure que toutes les espèces de *Candida* sont associées au même pronostic. La comparaison réalisée oppose *C. albicans* à un groupe non-*albicans* très hétérogène, comprenant notamment *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* et plusieurs espèces rares. Ces espèces diffèrent par leur écologie, leurs profils de sensibilité et les caractéristiques des patients concernés. Le regroupement augmente la puissance statistique, mais peut masquer des différences propres à une espèce donnée.

Le test du log-rank est une analyse non ajustée. L'absence de différence statistiquement significative indique que les courbes de survie observées ne différaient pas suffisamment pour mettre en évidence une différence de survie hospitalière entre les groupes *C. albicans* et non-*albicans*. Elle ne permet toutefois pas de conclure que leur pronostic est identique. En outre, notre analyse visait uniquement à comparer la survie selon le groupe d'espèces et non à identifier les facteurs indépendamment associés à la mortalité. Les différences potentielles liées à l'âge, à la gravité clinique, aux comorbidités, à l'immunodépression, au séjour en soins intensifs, au traitement antifongique ou au délai d'instauration du traitement n'ont donc pas été prises en compte.

Par ailleurs, l'analyse portait exclusivement sur la survie au cours de l'hospitalisation. Les patients sortis vivants étaient censurés à la date de leur sortie, de sorte que les courbes de Kaplan-Meier décrivent uniquement l'évolution de la survie pendant l'hospitalisation après la première hémoculture positive. Elles ne permettent donc pas d'évaluer les décès survenus après la sortie ni d'estimer la survie à long terme.

6.8. Forces et limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs points forts. Tout d'abord, elle repose sur une cohorte monocentrique couvrant une période de onze années (2014–2024), permettant d'étudier l'évolution de l'épidémiologie des candidémies, de la distribution des espèces et des profils de sensibilité aux antifongiques au sein d'un même établissement. Les études belges couvrant une période aussi prolongée dans un centre unique demeurent relativement peu nombreuses, ce qui constitue un atout pour apprécier les évolutions temporelles au sein d'une même institution.

Un autre point fort réside dans l'approche combinant des données microbiologiques et cliniques. Au-delà de la description des espèces isolées et de leurs profils de sensibilité, notre travail a permis d'étudier les caractéristiques des patients, les principaux facteurs de risque, les modalités de prise en charge thérapeutique ainsi que le devenir clinique. Cette approche permet de replacer les résultats microbiologiques dans leur contexte clinique et offre une vision plus globale des candidémies au sein d'un hôpital universitaire tertiaire.

Par ailleurs, l'identification des levures et la réalisation des antifongigrammes ont été effectuées au sein d'un laboratoire de microbiologie unique, selon des procédures harmonisées. Cette homogénéité méthodologique limite la variabilité analytique pouvant être observée dans les études multicentriques utilisant différentes plateformes d'identification ou différentes méthodes de détermination des sensibilités.

Notre étude présente néanmoins plusieurs limites.

Son caractère rétrospectif expose inévitablement à des données manquantes ou incomplètes. Certaines informations cliniques n'étaient pas disponibles dans les dossiers médicaux, ce qui a conduit à l'exclusion de 13 patients de l'analyse clinique et a limité l'analyse de certaines variables, notamment lorsque la date de début du traitement antifongique ou certaines informations relatives aux facteurs de risque n'étaient pas retrouvées.

Le caractère monocentrique constitue également une limite. Les résultats reflètent l'épidémiologie propre aux Cliniques universitaires Saint-Luc et ne peuvent être généralisés à l'ensemble des hôpitaux belges. Les différences de recrutement des patients, de pratiques médicales, de consommation d'antifongiques ou d'organisation hospitalière peuvent influencer la distribution des espèces et les profils de résistance.

Une autre limite concerne la faible fréquence de certaines espèces de *Candida*. Les effectifs de *C. krusei*, *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. dubliniensis*, *C. utilis* ou *C. metapsilosis* étaient très réduits. Les pourcentages de sensibilité et les valeurs de MIC obtenus pour ces espèces doivent donc être interprétés avec prudence, car quelques isolats seulement peuvent modifier fortement les estimations. Cette limitation explique également pourquoi certaines analyses statistiques n'ont pu être réalisées que sur les espèces les plus fréquemment isolées.

Certaines variables cliniques importantes n'étaient pas disponibles ou n'étaient pas recueillies de manière standardisée, notamment les scores de gravité clinique ainsi que certaines informations détaillées relatives à la prise en charge thérapeutique ou d'autres facteurs susceptibles d'influencer le pronostic.

Enfin, les analyses des concentrations minimales inhibitrices n'ont pu être réalisées qu'à partir de 2016, les données antérieures n'étant pas disponibles de manière exploitable. Les analyses des MIC ne couvrent que la période 2016–2024. Les résultats obtenus doivent donc être interprétés en tenant compte de cette durée d'observation plus courte, qui ne permet pas d'évaluer l'évolution des concentrations minimales inhibitrices sur l'ensemble de la période d'étude.

Cette étude apporte néanmoins des données récentes sur les candidémies diagnostiquées dans un centre hospitalier universitaire belge. En associant les résultats microbiologiques aux données cliniques et en les confrontant aux principales études belges publiées, elle permet de mieux situer notre cohorte par rapport aux observations nationales. Ces résultats pourront également servir de point de comparaison pour les travaux réalisés au cours des prochaines années et contribuer au suivi de l'épidémiologie locale des candidémies.

7) Conclusion

Ce travail avait pour objectif de mieux décrire les candidémies diagnostiquées aux Cliniques universitaires Saint-Luc entre 2014 et 2024, aussi bien sur le plan microbiologique que clinique. Il s'intéressait à l'évolution des espèces de *Candida*, à leur sensibilité aux principaux antifongiques, mais également aux caractéristiques des patients, à leur prise en charge et à leur évolution au cours de l'hospitalisation.

Les résultats montrent avant tout une grande stabilité de l'épidémiologie des candidémies au sein de notre institution. Durant les onze années étudiées, *Candida albicans* est restée l'espèce prédominante, suivie de *Candida glabrata*, sans modification significative de la distribution des espèces. De la même manière, aucune évolution significative de la résistance au fluconazole n'a été observée au cours de la période étudiée. En revanche, cette stabilité globale ne doit pas masquer les différences importantes existant entre les espèces. La sensibilité au fluconazole dépendait largement de l'espèce de *Candida*, les espèces non-*albicans* présentant un risque de résistance significativement plus élevé que *C. albicans*. Les échinocandines et l'amphotéricine B conservaient par ailleurs une excellente activité *in vitro*, alors que des sensibilités diminuées aux azolés étaient observées chez certaines espèces, notamment *C. glabrata* et *C. krusei*.

Les données cliniques confirment que les candidémies concernent essentiellement des patients déjà fragilisés par leur état de santé. Une antibiothérapie préalable, la présence d'un cathéter veineux central, une immunodépression, une chirurgie récente ou encore un passage en soins intensifs étaient fréquemment retrouvés dans notre cohorte. Les différences observées entre les espèces restaient limitées, à l'exception de l'association entre *C. krusei* et les hémopathies malignes, qui mérite d'être prise en compte lors de l'interprétation des résultats.

Comme attendu, la mortalité hospitalière demeurait élevée. Ce résultat reflète toutefois la gravité des patients inclus dans l'étude plus que l'effet propre de la candidémie, la plupart présentant plusieurs comorbidités et un contexte clinique complexe. À l'inverse, la mortalité directement attribuée à la candidémie restait nettement plus faible. De plus, aucune différence significative de survie n'a été mise en évidence entre les candidémies à *C. albicans* et celles dues aux espèces non-*albicans*.

L'un des points forts de ce travail est d'avoir réuni des données microbiologiques et cliniques sur une période de onze ans. Cette approche permet de mieux caractériser les candidémies observées dans notre institution tout en les replaçant dans leur contexte clinique. Les comparaisons réalisées avec les études belges récentes montrent d'ailleurs que nos résultats s'inscrivent globalement dans les tendances décrites à l'échelle nationale. Cette étude constitue également un point de référence pour notre institution et pourra servir de base à de futurs travaux visant à suivre l'évolution de l'épidémiologie des candidémies et des profils de sensibilité aux antifongiques.

Certaines limites doivent néanmoins être prises en considération. Le caractère rétrospectif de l'étude, son déroulement dans un seul centre hospitalier ainsi que le faible effectif de certaines espèces limitent la portée de quelques analyses. De futurs travaux multicentriques permettront de compléter ces observations et d'affiner l'étude des facteurs associés au pronostic des candidémies.

En conclusion, cette étude apporte une description récente des candidémies observées aux Cliniques universitaires Saint-Luc et confirme que, malgré une épidémiologie globalement stable, l'identification de l'espèce de *Candida* reste essentielle pour interpréter les profils de sensibilité aux antifongiques. Elle rappelle également que ces infections surviennent le plus souvent chez des patients particulièrement vulnérables et souligne l'intérêt d'une surveillance microbiologique et clinique continue afin de suivre l'évolution de l'épidémiologie locale et d'enrichir les connaissances sur ces infections invasives.

8) Bibliographie

- Araujo, J. M. et al. (2024). Epidemiological assessment and risk factors for mortality of bloodstream infections by *Candida* sp. and the impact of the COVID-19 pandemic era. *Journal of Fungi*, 10(4), 268. <https://doi.org/10.3390/jof10040268>
- Arya, N. R., et al. (2023, May 29). Candidiasis. In StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560624/>
- Benjamin, D. K. et al (2010). Neonatal candidiasis: Epidemiology, risk factors, and clinical judgment. *Pediatrics*, 126(4), e865–e873. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3412>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2024, April 24). Clinical overview of invasive candidiasis. U.S. Department of Health and Human Services. <https://www.cdc.gov/candidiasis/hcp/clinical-overview/index.html>
- Charles, P.-E. et al. (2016). Épidémiologie des candidoses invasives en France. *Réanimation*, 25(S1), S37–S43. <https://doi.org/10.1007/s13546-016-1183-6>
- Deckers, C. et al (2024). A decade of candidaemia: A comprehensive analysis of prognosis and risk factors at a Belgian tertiary hospital. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 110, 116493. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2024.116493>
- Ericsson, J. et al. (2013). Candidaemia in Sweden: A nationwide prospective observational survey. *Clinical Microbiology and Infection*, 19(6), E218–E221. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12111>
- Garey, K. W. et al. (2006). Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: A multi-institutional study. *Clinical Infectious Diseases*, 43(1), 25–31. <https://doi.org/10.1086/504810>
- Gloeckner, A. (2014). Endocarditis and endophthalmitis – Late complications after candidaemia. In *16th ICID Abstracts / International Journal of Infectious Diseases* (Vol. 21S, p. 283). <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2014.03.1007>
- Goemaere, B. et al (2017). Increasing candidaemia incidence from 2004 to 2015 with a shift in epidemiology in patients preexposed to antifungals. *Mycoses*, 60(1), 1–7. <https://doi.org/10.1111/myc.12714>
- Hayes, J. F. et al. (2024). *Candida auris*: Epidemiology update and a review of strategies to prevent spread. *Journal of Clinical Medicine*, 13(6675). <https://doi.org/10.3390/jcm13226675>
- Horn, D. L. et al (2009). Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry. *Clinical Infectious Diseases*, 48(12), 1695–1703. <https://doi.org/10.1086/599039>
- Kauffman, C. A., et al. (2024, 19 novembre). Chronic disseminated candidiasis (hepatosplenic candidiasis). In J. W. Baddley & J. B. Kruskal (Eds.), UpToDate. Wolters Kluwer. <https://www.uptodate.com/contents/chronic-disseminated-candidiasis-hepatosplenic-candidiasis>
- Marekovic, I. et al. (2021). Epidemiology of candidemia: Three-year results from a Croatian tertiary care hospital. *Journal of Fungi*, 7(4), 267. <https://doi.org/10.3390/jof7040267>
- Menezes, R. P. et al (2023). Epidemiological indicators and predictors of lethality associated with fungal infections in a NICU: A historical series. *Jornal de Pediatria*, 100(3), 267–276. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2023.11.005>
- Odoj, K. et al. (2024). Tracking candidemia trends and antifungal resistance patterns across Europe: An in-depth analysis of surveillance systems and surveillance studies. *Journal of Fungi*, 10, 685. <https://doi.org/10.3390/jof10100685>

- O'Donnell, M., et al. (2022). Screening for ocular candidiasis among patients with candidemia: Is it time to change practice? *Clinical Infectious Diseases*, 75(6), 1092–1096. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac233>
- Pappas, P. G. et al. (2016). Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 62(4), e1–e50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>
- Phongkhun, K. et al. (2023). Prevalence of ocular candidiasis and *Candida* endophthalmitis in patients with candidemia: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 76(10), 1738–1749. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad064>
- Poikonen, E. et al. (2010). Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004–2007. *BMC Infectious Diseases*, 10, 312. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-312>
- Reboli, A. C. et al. (2007). Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *The New England Journal of Medicine*, 356(24), 2472–2482. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066906>
- Renaudat, C. et al. (2013). Candidémies en Île-de-France : données de l'Observatoire des levures (2002–2010). *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, (12-13), 125–127
- Rentz, A. M. et al (1998). The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. *Clinical Infectious Diseases*, 27(4), 781–788.
- Saint Luke's Health System. (n.d.). Understanding candidemia. <https://www.saintlukeskc.org/health-library/understanding-candidemia>
- Salmanton-García, J. et al. (2024). Attributable mortality of candidemia – Results from the ECMM *Candida* III multinational European observational cohort study. *Journal of Infection*, 89, 106229. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106229>
- Shin, S. U. et al. (2020). Clinical characteristics and risk factors for complications of candidaemia in adults: Focus on endophthalmitis, endocarditis, and osteoarticular infections. *International Journal of Infectious Diseases*, 93, 126–132. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.049>
- Soriano, A. et al (2023). Invasive candidiasis: Current clinical challenges and unmet needs in adult populations. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 78(7), 1569–1585. <https://doi.org/10.1093/jac/dkad139>
- Swinne, D. et al (2004). A one-year survey of candidemia in Belgium in 2002. *Epidemiology and Infection*, 132(6), 1175–1180. <https://doi.org/10.1017/S095026880400295X>
- Tajane, S. B. et al (2025). Revisiting the history of candidiasis. *Cureus*, 17(2), e78878. <https://doi.org/10.7759/cureus.78878>
- Toda, M. et al (2019). Population-based active surveillance for culture-confirmed candidemia—Four sites, United States, 2012–2016. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*, 68(8), 1–15. https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/ss/ss6808a1.htm?s_cid=ss6808a1_w
- Trouvé, C. et al (2017). Epidemiology and reporting of candidaemia in Belgium: A multi-centre study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 36, 649–655. <https://doi.org/10.1007/s10096-016-2841-3>
- Wake, R. M. et al. (2024). Optimizing the treatment of invasive candidiasis—A case for combination therapy. *Open Forum Infectious Diseases*, 11(6), ofae072. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae072>

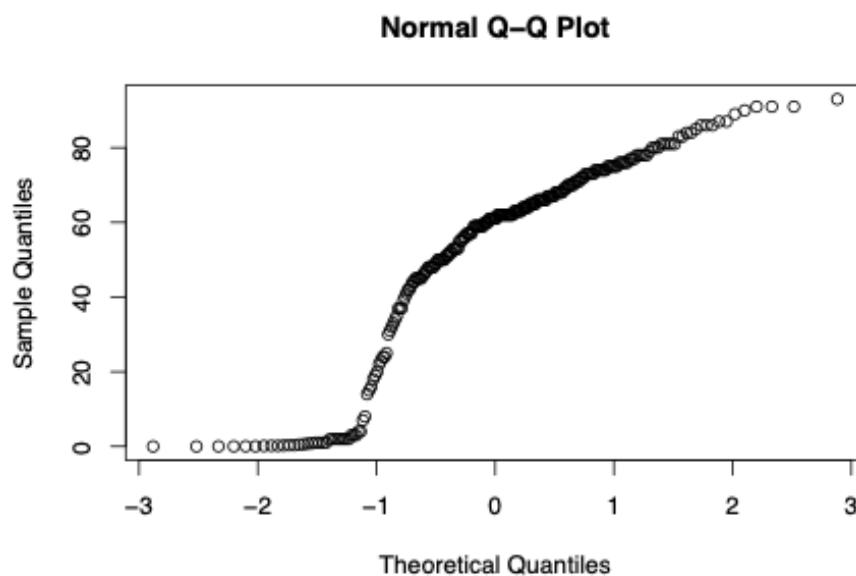
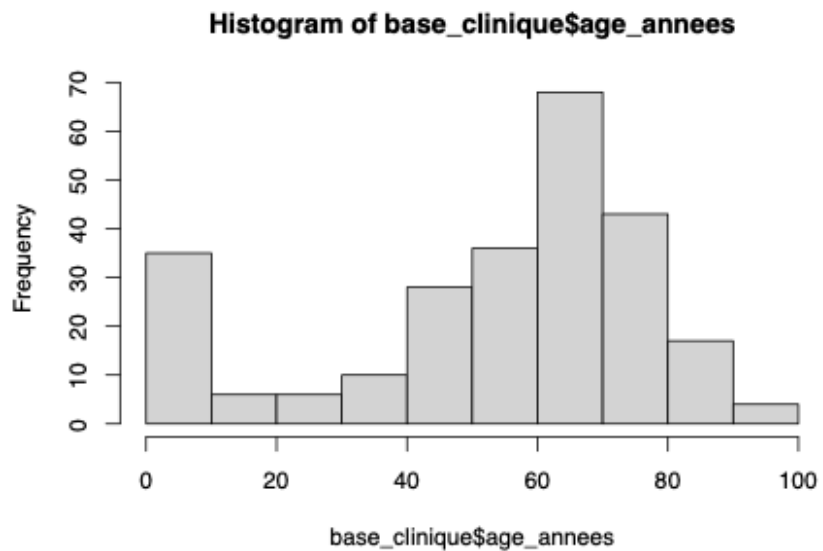
Yapar, N. et al. (2014). Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 10, 95–105. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S40160>

Zaoutis, T. E. et al. (2005). The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: A propensity analysis. *Clinical Infectious Diseases*, 41(9), 1232–1239. <https://doi.org/10.1086/496922>

9) Annexe

Partie clinique

- recherche de la normalité de la variable age

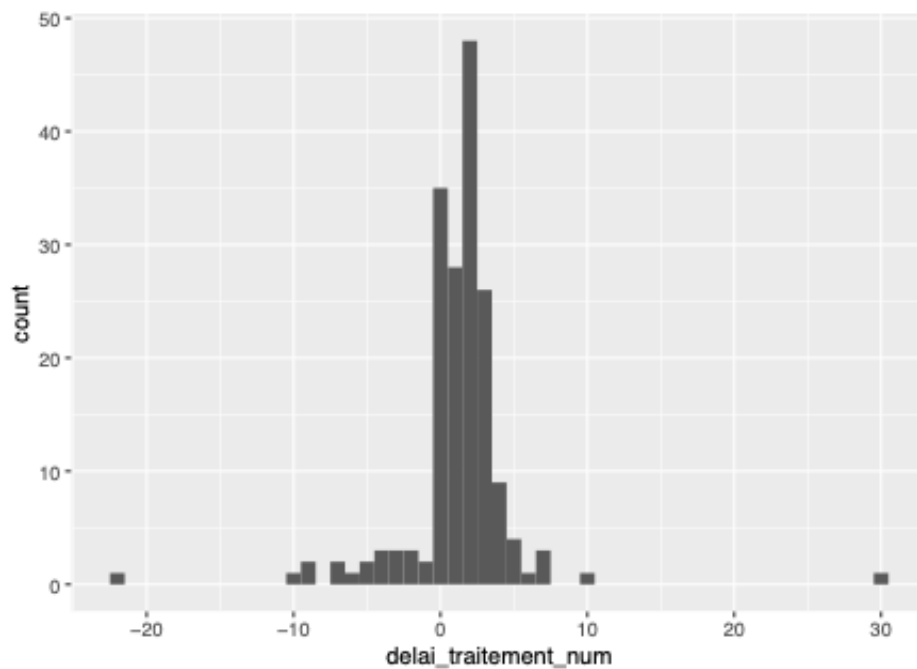
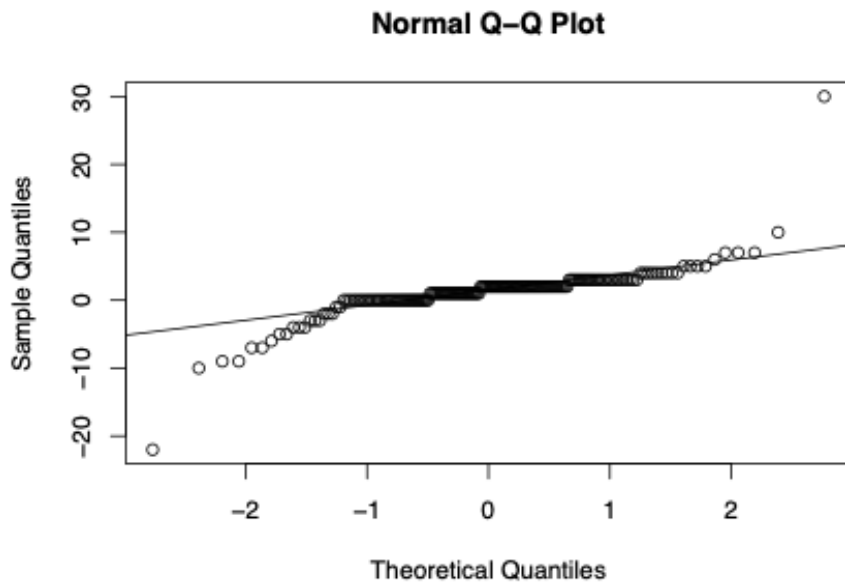


```
>  
> shapiro.test(base_clinique$age_annees)
```

Shapiro-Wilk normality test

```
data: base_clinique$age_annees  
W = 0.87615, p-value = 1.815e-13
```

- recherche normalité délai thérapeutique



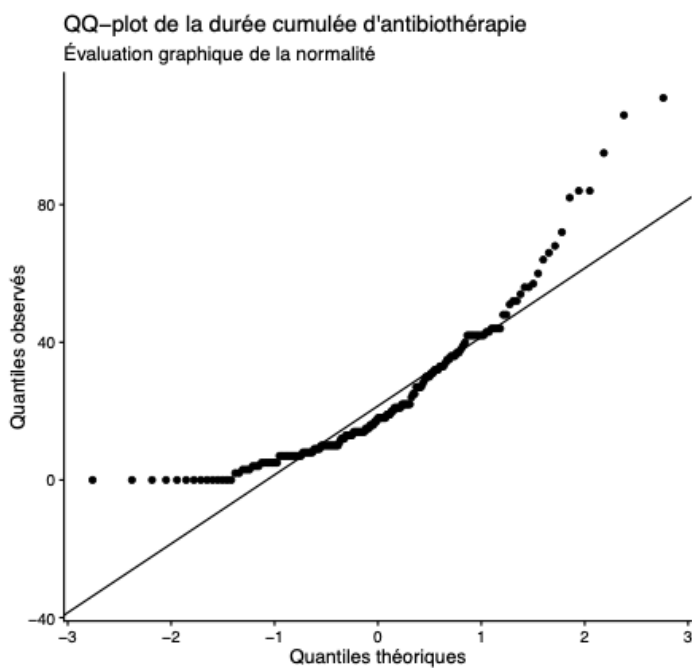
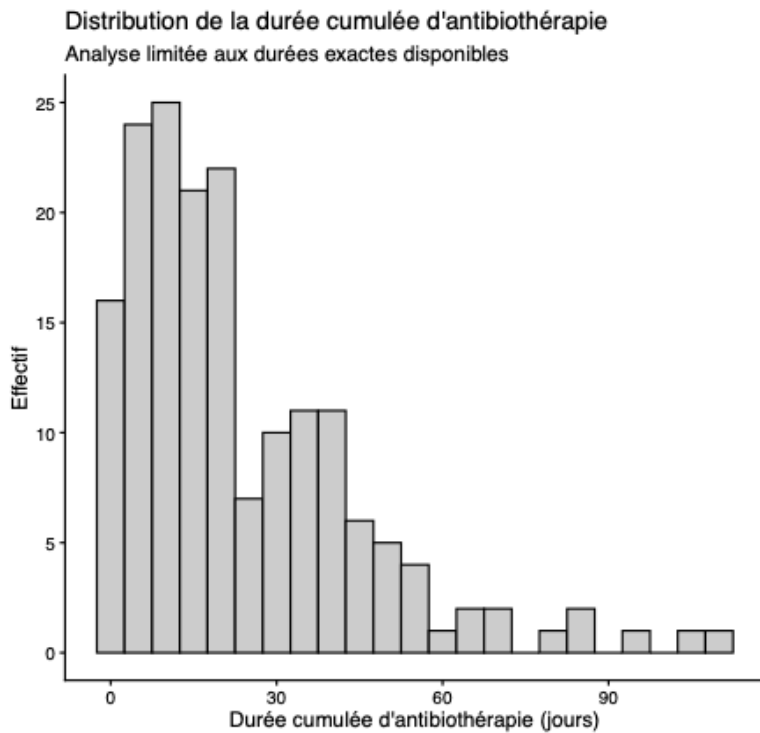
```
[1] [1] [1]
> shapiro.test(na.omit(base_clinique$delay_traitement_num))
```

Shapiro-Wilk normality test

```
data: na.omit(base_clinique$delay_traitement_num)
W = 0.68341, p-value < 2.2e-16
```

```
##> shapiro.test(na.omit(base_clinique$delay_traitement_num))
```

- normalité variable durée d'antibiothérapie



```
> shapiro_duree_global
```

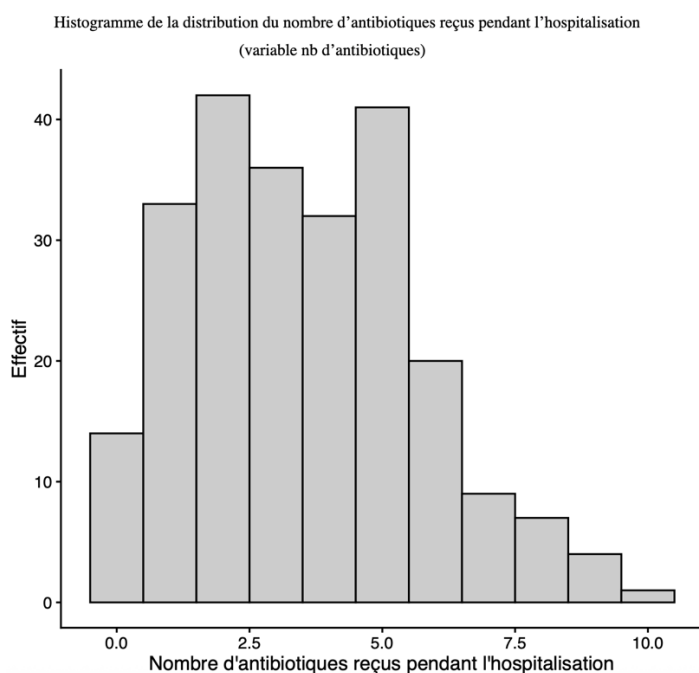
Shapiro-Wilk normality test

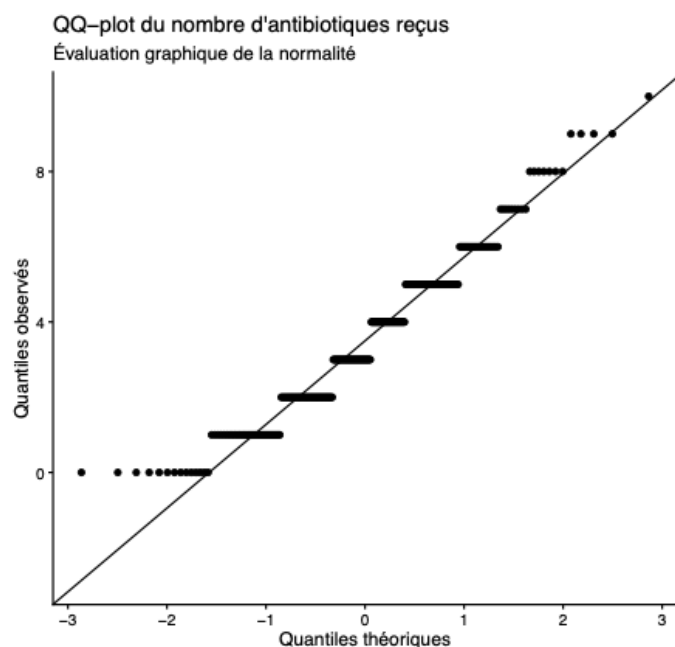
```
data: na.omit(base_antibiotiques$duree_antibiotherapie_clean)
W = 0.86216, p-value = 1.818e-11
```

Comparaison	Statistique Z	p brute	p ajustée de Holm
Candida albicans vs Candida glabrata	-2.441	0.0146	0.146
Candida albicans vs Candida parapsilosis	0.923	0.3561	1.000
Candida albicans vs Candida tropicalis	-0.353	0.7244	1.000
Candida albicans vs Candida krusei	1.255	0.2093	1.000
Candida glabrata vs Candida parapsilosis	2.316	0.0205	0.185
Candida glabrata vs Candida tropicalis	1.135	0.2565	1.000
Candida glabrata vs Candida krusei	2.243	0.0249	0.199
Candida parapsilosis vs Candida tropicalis	-0.965	0.3346	1.000
Candida parapsilosis vs Candida krusei	0.542	0.5881	1.000
Candida tropicalis vs Candida krusei	1.289	0.1974	1.000

Le tableau des comparaisons post-hoc

- normalité nombre d'antibiotiques





```
>
> shapiro_nombre_global
```

Shapiro-Wilk normality test

```
data: na.omit(base_antibiotiques$nombre_antibiotiques_clean)
W = 0.95647, p-value = 1.27e-06
```

- Tableau 7b (profil de sensibilité)

Espèce	FLU	VOR	POS	ITR	5-FC	ANI	MCF	CAS	AMB
<i>Candida albicans</i>	50,0 / 0,0 / 50,0	NR	97,9 / 2,1 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	97,7 / 2,3 / 0,0	NR	NR	NR	NR
<i>Candida glabrata</i>	5,3 / 0,0 / 94,7	75,0 / 25,0 / 0,0	85,0 / 15,0 / 0,0	85,0 / 15,0 / 0,0	94,7 / 0,0 / 5,3	NR	NR	NR	100,0 / 0,0 / 0,0
<i>Candida parapsilosis</i>	100,0 / 0,0 / 0,0	NR	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	NR	NR	NR
<i>Candida tropicalis</i>	0,0 / 0,0 / 100,0	NR	12,5 / 87,5 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	87,5 / 12,5 / 0,0	NR	NR	NR	NR
<i>Candida krusei</i>	NR	NR	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	NR	NR	NR	NR
<i>Candida lusitanae</i>	NR	NR	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	100,0 / 0,0 / 0,0	NR	NR	NR	NR

Background: Candidemia is one of the leading nosocomial invasive fungal infections and is associated with high mortality. Changes in the epidemiology of *Candida* species and the emergence of antifungal resistance highlight the importance of continuous microbiological surveillance. This study aimed to describe the epidemiological trends of candidemia diagnosed at Cliniques universitaires Saint-Luc between 2014 and 2024, to analyse antifungal susceptibility profiles and minimum inhibitory concentrations (MICs), and to characterize the main clinical features of affected patients.

Methods: A retrospective single-centre study was conducted using microbiological data and medical records of patients diagnosed with candidemia between January 1, 2014, and December 31, 2024. After grouping blood culture isolates belonging to the same infectious episode, 278 episodes corresponding to 288 isolates from 267 patients were included in the microbiological analysis. Following the exclusion of incomplete medical records, 254 patients were retained for the clinical analysis. Analyses included temporal trends in candidemia, species distribution, antifungal susceptibility profiles and MICs, clinical characteristics, risk factors, diagnostic departments, antifungal treatment strategies, time to initiation of antifungal therapy, and in-hospital survival. Statistical analyses were performed using the chi-square test, Fisher's exact test, Wilcoxon or Kruskal–Wallis tests, logistic regression to assess fluconazole resistance, and Kaplan–Meier survival analysis.

Results: *Candida albicans* remained the predominant species (52.8%), followed by *Candida glabrata* (21.5%), *Candida parapsilosis* (9.0%), and *Candida tropicalis* (7.6%). No significant changes were observed in species distribution over the study period ($p = 0.084$), nor in the proportion of *C. albicans* versus non-*albicans* *Candida* candidemia ($p = 0.879$). Likewise, no significant increase in fluconazole resistance was detected between 2014 and 2024 ($p = 0.792$). However, susceptibility profiles differed significantly according to species ($p < 0.001$), with non-*albicans* *Candida* species exhibiting an approximately seven-fold higher risk of fluconazole resistance than *C. albicans* (OR = 7.0; 95% CI: 2.34–20.97; $p < 0.001$). Echinocandins and amphotericin B retained excellent *in vitro* activity, whereas higher azole MICs were observed for *Candida glabrata* and *Candida krusei*. Candidemia was mainly diagnosed in intensive care, haematology, and oncology departments. The most common risk factors were prior antibacterial therapy (94.8%), the presence of a central venous catheter (68.8%), immunosuppression (63.5%), recent surgery (61.1%), and admission to the intensive care unit (63.6%). Fluconazole was the most frequently prescribed initial antifungal treatment (54.3%), followed by anidulafungin (27.2%) and caspofungin (15.4%). The median time from the first positive blood culture to initiation of antifungal therapy was two days, with no significant difference between the study groups. Kaplan–Meier survival analysis showed no significant difference in in-hospital survival between patients with *C. albicans* candidemia and those with non-*albicans* *Candida* candidemia. Overall in-hospital mortality reached 66.1%, whereas only 10.6% of deaths were considered directly attributable to candidemia.

Conclusion: This study demonstrates the stability of candidemia epidemiology and overall antifungal resistance patterns at Cliniques universitaires Saint-Luc between 2014 and 2024, with persistent predominance of *Candida albicans* and sustained excellent activity of echinocandins. However, fluconazole resistance differed significantly according to species, with non-*albicans* *Candida* species exhibiting a substantially higher risk of resistance than *C. albicans*. Clinically, candidemia mainly affected patients hospitalized in critical care or specialized departments who presented with multiple predisposing risk factors, while overall in-hospital mortality remained high despite a relatively low proportion of deaths being directly attributable to candidemia. These findings highlight the value of continuous microbiological and clinical surveillance to improve the understanding of local epidemiology and to guide diagnostic and therapeutic strategies.

Avenue Mounier, 73 bte B1.73.06, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique www.uclouvain.be/fasb

