

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2021

Thèse n°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)

et

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE
(Décret 88-996 du 19 octobre 1988)

présentée et soutenue publiquement
le 18 octobre 2021 à POITIERS
par Monsieur ARNAULT Simon

Étude épidémiologique de la susceptibilité aux
antifongiques des souches testées au CHU de Poitiers
de janvier 2018 à décembre 2020

Composition du jury :

Président : Madame le Professeur IMBERT Christine
Membres : Madame le Docteur PERRAUD Estelle
Madame le Docteur MINOZA Alida

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur BRUNET Kévin

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 2021

Thèse n°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)

et

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE
(Décret 88-996 du 19 octobre 1988)

présentée et soutenue publiquement
le 18 octobre 2021 à POITIERS
par Monsieur ARNAULT Simon

Étude épidémiologique de la susceptibilité aux
antifongiques des souches testées au CHU de Poitiers
de janvier 2018 à décembre 2020

Composition du jury :

Président : Madame le Professeur IMBERT Christine
Membres : Madame le Docteur PERRAUD Estelle
Madame le Docteur MINOZA Alida

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur BRUNET Kévin



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

Le Doyen,

Année universitaire 2020 - 2021

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE**Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- BOULETI Claire, cardiologie
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRASCA Denis, anesthésiologie-réanimation
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOJJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- ISAMBERT Nicolas, cancérologie
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation (en disponibilité)
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECLERE Franck, chirurgie plastique, reconstructrice
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- MACCHI Laurent, hématologie
- MCHEIK Jiad, chirurgie infantile
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT-POCHAT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation

- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie (retraite 01/03/2021)
- SAULNIER Pierre-Jean, thérapeutique
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie
- XAVIER Jean, pédopsychiatrie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique (en mission 2020/21)
- ALLAIN Géraldine, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie (en cours d'intégration PH)
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail (en détachement)
- BILAN Frédéric, génétique
- BOISSON Matthieu, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire (en mission 1 an à/c nov.2020)
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CAYSSIALS Emilie, hématologie
- COUDROY Rémy, réanimation
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- GACHON Bertrand, gynécologie-obstétrique
- GARCIA Magali, bactériologie-virologie
- JAVAUGUE Vincent, néphrologie
- KERFORNE Thomas, anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
- LAFAY-CHEBASSIER Claire, pharmacologie clinique
- LIUU Evelyne, gériatrie
- MARTIN Mickaël, médecine interne
- PALAZZO Paola, neurologie (en dispo 1 an)
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- SAPANET Michel, médecine légale
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités

- PELLERIN Luc, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- FRECHE Bernard
- MIGNOT Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VALETTE Thierry
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- JEDAT Vincent

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié

Professeurs émérites

- CARRETIER Michel, chirurgie générale (08/2021)
- GIL Roger, neurologie (08/2023)
- GOMES DA CUNHA José, médecine générale (08/2021)
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion (08/2023)
- HERPIN Daniel, cardiologie (08/2023)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire (16/02/2021)
- MARECHAUD Richard, médecine interne (24/11/2023)
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire (08/2021)
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire (08/2022)
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (08/2023)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2021)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie
- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ALLAL Joseph, thérapeutique (ex-émérite)
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- EUGENE Michel, physiologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (ex-émérite)
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (ex-émérite)
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- POURRAT Olivier, médecine interne (ex-émérite)
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A Madame le Professeur Christine IMBERT,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Je tenais également à vous remercier pour vos enseignements en parasitologie-mycologie au cours de mes études de pharmacie qui m'ont donné goût à cette discipline. Soyez assurée de ma reconnaissance.

A Madame le Docteur Estelle PERRAUD,

Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. J'ai apprécié travailler avec toi au cours de mon stage d'internat au laboratoire.

A Madame le Docteur Alida MINOZA,

Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance lors de mon stage au laboratoire.

A Monsieur le Docteur Kévin BRUNET,

Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour tes précieux conseils et de ta disponibilité tout au long de ce travail, et ce malgré la distance.

Aux biologistes et aux techniciens que j'ai pu rencontrer tout au long de mon parcours.

A Maman, Papa, Alice, Tata Véro, la « Famille Arnault »

Je vous remercie pour votre soutien et votre dévouement depuis toutes ces années. Merci d'avoir toujours cru en moi.

A la famille Pouly Roberti Mimault

A l'ensemble de mes co-internes rencontrés à Poitiers et à Bordeaux.

A mes amis de la fac, « les Enervés », avec qui j'ai partagé de très bons moments pendant ma scolarité et avec qui j'en partage encore aujourd'hui.

A mes amis de longue date, mes amis de la première heure, je vous remercie pour ces moments de bonheur partagés ensemble. Merci les « Benêts ».

A Emilie, merci pour ta relecture attentive sur ce travail. Merci pour ton amour et ton soutien malgré mes (petits) sauts d'humeur durant la rédaction de cette thèse.

Résumé

Les infections fongiques invasives (IFI) représentent un véritable problème de morbi-mortalité chez les patients fragiles. Au niveau mondial, l'émergence de la résistance aux antifongiques menace le traitement efficace des IFI. La connaissance de l'épidémiologie locale semble donc essentielle pour orienter la prise en charge thérapeutique. Par ailleurs, l'évaluation de la susceptibilité aux antifongiques repose sur des bandelettes E-test® dont le temps de lecture n'a pas été clairement établi. Le but de cette étude était donc de décrire l'épidémiologie locale au centre hospitalier universitaire (CHU) de Poitiers et de comparer les temps de lecture des bandelettes E-test® à 24 heures et à 48 heures pour les levures du genre *Candida*.

Les valeurs de concentration minimale inhibitrice des isolats testés au laboratoire du CHU de Poitiers entre janvier 2018 et décembre 2020 ont été collectées, interprétées avec les valeurs seuils de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), puis analysées.

Au total, 704 souches (levures et champignons filamenteux) ont été examinées. Parmi les espèces de *Candida*, *C. albicans* était la plus représentée (52,65%), suivie par *C. glabrata* (17,55%) et le complexe *C. parapsilosis* (7,13%). Les taux de résistance acquis retrouvés étaient faibles. Les souches de *C. albicans* isolées étaient à 99,36% sensibles au fluconazole et à 99,37% sensibles aux échinocandines. Pour *C. glabrata*, seules 1,96% des souches étaient résistantes aux échinocandines. Pour *Aspergillus* section *fumigati*, la résistance aux azolés n'était pas négligeable, avec quatre souches résistantes à l'itraconazole sur les 94 testées. Les résultats de concordance entre la lecture des bandelettes E-test® après 24 heures d'incubation et la lecture après 48 heures étaient très satisfaisants pour *C. albicans* (100% pour le fluconazole). Pour les espèces non-*albicans*, les résultats étaient variables en fonction des espèces et des antifongiques testés.

Malgré les faibles taux de résistance révélés par notre étude, le maintien d'une surveillance continue de l'épidémiologie locale semble essentiel afin d'orienter au mieux les traitements empiriques et d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients.

Mots clés : infections fongiques invasives ; antifongiques ; sensibilité *in vitro* ; E-test® ; levures ; champignons filamenteux

Liste des abréviations

APC : Aspergillose pulmonaire chronique

API : Aspergillose pulmonaire invasive

CH : Centre hospitalier

CHU : Centre hospitalier universitaire

CI 50 : Concentration inhibitrice 50

CI 90 : Concentration inhibitrice 90

CMI : Concentration minimale inhibitrice

CNR : Centre national de référence

ECV : Epidemiological cut-off values

EUCAST : European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing

IFI : Infection fongique invasive

Table des matières

Introduction.....	10
Matériel et méthodes	14
Collecte des valeurs de CMI	14
Souches et identification	14
Tests de sensibilité aux antifongiques.....	14
Interprétation des valeurs de CMI.....	15
Analyses statistiques des valeurs de CMI.....	15
Comparaison des temps de lecture à 24 heures et à 48 heures.....	16
Résultats et discussion	17
Origine des souches étudiées.....	17
Répartition des souches par type de prélèvement	17
Répartition des espèces de <i>Candida</i>	18
Susceptibilité aux antifongiques des souches de <i>Candida albicans</i>	20
Susceptibilité aux antifongiques des souches de <i>Candida non-albicans</i>	24
<i>Candida glabrata</i>	24
Complexe <i>Candida parapsilosis</i>	24
<i>Candida tropicalis</i>	25
<i>Candida krusei</i>	25
Espèces rares de <i>Candida</i>	25
Épidémiologie locale de la susceptibilité aux antifongiques des levures et traitement antifongique	27
Répartition des genres de champignons filamenteux.....	31
Susceptibilité aux antifongiques d' <i>Aspergillus</i> section <i>fumigati</i>	32
Susceptibilité aux antifongiques des autres genres de champignons filamenteux	35
Épidémiologie locale de la susceptibilité aux antifongiques des champignons filamenteux et traitements.....	38
Comparaison des temps de lecture des bandelettes E-test® à 24 heures et à 48 heures pour les levures du genre <i>Candida</i>	39
Limites de l'étude	43
Conclusion	44

Introduction

Les infections fongiques invasives (IFI) sont responsables d'une forte morbi-mortalité et ont vu leur incidence augmenter ces dernières années en France (1). Ces infections touchent principalement des patients immunodéprimés (atteints d'hémopathies malignes, transplantés d'organes ou greffés de cellules souches hématopoïétiques) et des patients hospitalisés en service de réanimation (2). En dehors de la pneumocystose, les principaux champignons responsables d'IFI en Europe sont les levures du genre *Candida* (*Candida albicans* et *Candida non-albicans*) et les moisissures (*Aspergillus* sp, *Fusarium* sp, *Scedosporium* sp, *Mucorales*) (3,4).

Les choix thérapeutiques actuels pour le traitement des IFI sont peu nombreux et se limitent à 4 classes d'antifongiques : les azolés (fluconazole, isavuconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole), les échinocandines (anidulafungine, caspofungine, micafungine), une molécule de la famille des polyènes (amphotéricine B) et un analogue pyrimidique (5-fluorocytosine) (5). D'autres molécules sont actuellement en développement avec de nouveaux mécanismes d'action (6).

L'utilisation croissante des antifongiques au cours du temps, notamment du fluconazole en prophylaxie, a engendré une augmentation du nombre de souches de sensibilité diminuée à certaines familles antifongiques et une émergence de la résistance aux antifongiques (7,8).

Il existe actuellement plusieurs problématiques liées à la résistance aux antifongiques, notamment avec les levures. Selon les recommandations européennes, le traitement des candidémies et autres candidoses invasives repose en première intention sur les échinocandines (anidulafungine, caspofungine, micafungine), molécules ayant le plus large spectre (9). En fonction de l'espèce identifiée et de la sensibilité aux antifongiques, il est possible de désescalader le traitement avec l'utilisation de fluconazole de façon à épargner les échinocandines. L'amphotéricine B reste une alternative s'il existe une intolérance ou lorsque les souches sont résistantes aux autres molécules, mais elle est rarement utilisée car elle présente une toxicité rénale importante. Enfin, la 5-fluorocytosine n'est pas utilisée seule car elle génère rapidement des résistances en monothérapie. La résistance aux antifongiques dans les infections à levures soulève trois problématiques thérapeutiques. La première est liée à l'augmentation du nombre de souches résistantes aux azolés. Les échinocandines restent alors la seule option thérapeutique en dehors de

l'amphotéricine B, ce qui expose cette classe d'antifongiques à l'apparition de résistances. De plus, l'augmentation de la résistance aux échinocandines est particulièrement problématique chez les espèces naturellement peu ou pas sensibles aux azolés, telles que *Candida glabrata*. Enfin, *Candida auris* est très redouté pour sa multirésistance aux antifongiques, avec des souches décrites comme résistantes à l'ensemble de l'arsenal thérapeutique (10).

La résistance aux azolés chez *Candida* sp est classiquement associée à trois mécanismes pouvant conduire à une résistance à l'ensemble de la classe ou uniquement au fluconazole. Une surexpression des pompes d'efflux peut engendrer une diminution de la concentration intracellulaire des molécules azolés (11). Des mutations de l'ERG11 codant pour la lanostérol 14 α -deméthylase, cible des azolés, peuvent modifier sa structure et donc diminuer son affinité pour les azolés (12). Enfin, l'augmentation de la production de la lanostérol 14 α -deméthylase due à l'augmentation de l'expression du gène ERG11 augmente la synthèse de la cible des azolés et réduit leur efficacité (13).

La résistance aux échinocandines chez *Candida* sp est due à des altérations de la cible de ces agents antifongiques : la 1,3 β -D-glucan synthase. Des mutations dans 2 régions hot spot de la glucan synthase GSC1 (FKS1 et FKS2) conduisent à des substitutions d'acides aminés responsables de cette résistance (14).

Des problématiques liées à la résistance aux azolés se posent également chez *Aspergillus* section *fumigati*. Selon les recommandations européennes, le traitement de première intention de l'aspergillose pulmonaire invasive (API) repose sur l'isavuconazole ou le voriconazole (15). L'utilisation de l'amphotéricine B sous forme liposomale est possible en seconde intention. En revanche, les échinocandines et la 5-fluorocytosine ont peu ou pas d'efficacité. La prise en charge thérapeutique des aspergilloses pulmonaires chroniques (APC) repose en première ligne sur l'itraconazole ou le voriconazole au long cours, avec un traitement durant plusieurs mois. La problématique de la résistance aux azolés chez *Aspergillus* section *fumigati* est double. D'une part, l'amphotéricine B est la seule alternative dans le traitement de l'API, mais est associée à une mortalité plus élevée que les traitements par azolés (16). D'autre part, l'amphotéricine B, disponible uniquement par voie parentérale, n'est pas utilisable au long cours dans le traitement de l'APC.

Le principal mécanisme de résistance aux azolés chez *Aspergillus* implique des mutations dans le gène *cyp51A* ou son promoteur, codant pour l'enzyme cible des azolés

(lanostérol 14 α -deméthylase). Ces mutations entraînent des modifications ou une surexpression de la cible (17). D'autres mécanismes peuvent également être à l'origine de ces résistances, comme l'altération des transporteurs, l'augmentation des systèmes d'efflux ou la formation de biofilm. Cette résistance aux azolés a deux origines possibles. La première est thérapeutique, chez des patients atteints de formes chroniques ou invasives traités au long cours par des azolés. Dans ce cas, on retrouve classiquement des mutations ponctuelles dans le gène *cyp51A*, le plus souvent associées à une résistance à une seule molécule azolée. La seconde est environnementale, associée à l'usage intensif de fongicides azolés dans l'agriculture et l'horticulture. Dans ce cas, les patients n'ayant jamais été exposés à des antifongiques azolés s'infectent directement avec des isolats résistants. On retrouve le plus souvent une mutation dans le gène *cyp51A* associée à une mutation dans son promoteur (TR34/L98H) générant fréquemment une résistance à plusieurs molécules de la classe des azolés (18).

La connaissance de l'épidémiologie locale est importante afin de permettre une prise en charge thérapeutique optimale des patients souffrant d'IFI. En effet, la susceptibilité des champignons aux antifongiques varie d'un hôpital à l'autre, notamment en fonction de la politique locale d'utilisation des antifongiques. Ainsi, les études locales permettent de fournir des données utiles pour éclairer les thérapeutiques empiriques et pour adapter par la suite les traitements. Par ailleurs, un plan d'action et des recommandations ont été adoptés par la Commission européenne pour l'utilisation prudente des anti-infectieux en médecine humaine en 2017 (19). Une utilisation optimale en fonction de l'épidémiologie locale doit donc être mise en place.

L'étude de l'épidémiologie locale repose en partie sur la détermination de la sensibilité *in vitro* des champignons aux antifongiques. La méthode de référence pour la déterminer est la méthode de dilution en milieu liquide (20). Pour interpréter les résultats, des valeurs seuils appelées breakpoints cliniques et des temps d'incubation précis ont été définis par l'European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) (21). Les résultats sont exprimés en concentration minimale inhibitrice (CMI) (mg/l), soit la plus petite concentration d'antifongique donnant une réduction visible de la croissance de l'inoculum par rapport à un témoin (22). Cette méthode de référence, chronophage et onéreuse, n'est pas disponible en laboratoire de microbiologie de routine hospitalière.

En routine, des techniques commerciales sont privilégiées comme les bandelettes E-test® utilisées au centre hospitalier universitaire (CHU) de Poitiers. Les bandelettes comportent un gradient exponentiel continu d'antifongiques sur une face et une échelle de lecture et d'interprétation sur l'autre face. Elles sont appliquées sur une gélose ensemencée avec le microorganisme testé. Après incubation, une ellipse d'inhibition de croissance du champignon testé apparaît. Il est alors possible de lire la CMI à l'intersection de la bandelette et de l'ellipse. Cette technique a pour but de produire des résultats précis dans un délai suffisamment court pour orienter les décisions cliniques. Une bonne corrélation a été décrite entre la technique de référence et les bandelettes E-test® pour les espèces de *Candida* (23). Cependant, la technique utilisant les bandelettes E-test® n'a pas de valeurs seuils d'interprétation et le temps d'incubation nécessaire au rendu des résultats n'est pas spécifié. L'interprétation des résultats des bandelettes E-test® peut donc s'avérer complexe.

L'objectif principal de cette étude était de décrire l'épidémiologie locale de la susceptibilité aux antifongiques des souches testées au CHU de Poitiers. L'objectif secondaire était de comparer les temps de lecture des bandelettes E-test® à 24 heures et à 48 heures pour les levures du genre *Candida*.

Matériel et méthodes

Collecte des valeurs de CMI

L'ensemble des valeurs de CMI testées par les bandelettes E-test® au laboratoire de parasitologie et mycologie du CHU de Poitiers entre janvier 2018 et décembre 2020 a été collecté de manière rétrospective.

Souches et identification

Les souches testées étaient des souches isolées à partir de cultures issues d'hémocultures, de sites normalement stériles, de prélèvements respiratoires ou de sites superficiels. Le choix des antifongiques testés a été fait en fonction de l'espèce et de la pertinence clinique sur avis du mycologue.

L'identification des levures a été réalisée par spectrométrie de masse MALDI TOF (VITEK®MS, bioMérieux) et l'identification des moisissures par lecture microscopique, au bleu de méthyle. Un séquençage 18S a été réalisé en cas de difficultés d'identification au microscope.

Tests de sensibilité aux antifongiques

L'étude de la susceptibilité aux antifongiques a été réalisée avec les bandelettes E-test® du laboratoire bioMérieux (Marcy-l'Étoile, France) pour le fluconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole, l'anidulafungine, la caspofungine, la micafungine, l'amphotéricine B et la 5-fluorocytosine, et avec les bandelettes E-test® du laboratoire Liofilchem (Roseto degli Abruzzi, Italie) pour l'isavuconazole.

La lecture des CMI a été réalisée selon les recommandations des fournisseurs. La CMI était déterminée à l'intersection de la bandelette et de l'ellipse de pousse du champignon.

Pour chaque antifongique, la valeur de CMI après une lecture à 24 heures a été collectée pour les champignons filamenteux, et après une lecture à 48 heures pour les levures. Pour les espèces de *Candida*, les valeurs de CMI à 24 heures ont également été relevées pour l'étude comparative des temps de lecture.

Interprétation des valeurs de CMI

Les valeurs seuils (breakpoints cliniques) de la version de l'EUCAST 10.0 ont été utilisées pour interpréter les valeurs de CMI des antifongiques testés en fonction des souches (21). Les breakpoints cliniques ont permis de classer les souches en trois catégories de sensibilité : S (souches sensibles avec utilisation d'un schéma posologique standard), I (souches sensibles avec une exposition accrue à l'antifongique) et R (souches résistantes).

Des valeurs seuils épidémiologiques (ECV pour epidemiological cut-off values) ont également été utilisées pour interpréter les valeurs de CMI (24). L'ECV est définie comme étant la concentration la plus haute de CMI pour une population sauvage. Ainsi, nous avons classé en souches sauvages ou non sauvages les microorganismes pour lesquels aucun breakpoint clinique n'était disponible.

Analyses statistiques des valeurs de CMI

Une analyse statistique a été effectuée pour les valeurs de CMI correspondant aux espèces les plus fréquemment retrouvées, à savoir *Candida albicans*, *Candida glabrata*, le complexe *Candida parapsilosis* (*Candida parapsilosis*, *Candida orthopsilosis*, *Candida metapsilosis*), *Candida tropicalis*, *Candida krusei* et *Aspergillus* section *fumigati*. Plusieurs paramètres statistiques ont été relevés :

- Le MODE, correspondant à la valeur de CMI la plus représentée au sein d'une population ;
- Le minimum, correspondant à la plus petite valeur de CMI au sein d'une population ;
- Le maximum, correspondant à la plus grande valeur de CMI au sein d'une population ;
- La concentration inhibitrice 50 (CI 50), correspondant à la valeur de CMI englobant 50% des isolats au sein d'une population ;
- La concentration inhibitrice 90 (CI 90), correspondant à la valeur de CMI englobant 90% des isolats au sein d'une population.

Les valeurs de CMI des espèces les moins fréquentes ont été relevées mais n'ont pas été analysées statistiquement.

Comparaison des temps de lecture à 24 heures et à 48 heures

Une comparaison de sensibilité a été réalisée à partir des valeurs de CMI pour les espèces de levures les plus fréquentes (*C. albicans*, *C. glabrata*, le complexe *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. krusei*) entre le temps de lecture intermédiaire à 24 heures et le temps de lecture définitif à 48 heures.

Pour cela, un pourcentage de concordance a été calculé. La concordance est définie par l'obtention d'une même interprétation de sensibilité entre les résultats de CMI obtenus après une lecture des bandelettes E-test® à 24 heures et une lecture à 48 heures.

Résultats et discussion

Origine des souches étudiées

Cette étude rétrospective conduite entre 2018 et 2020 a permis d'analyser 704 souches : 586 provenant de prélèvements de patients hospitalisés au CHU de Poitiers et 118 provenant de prélèvements de patients hospitalisés dans des centres périphériques au CHU de Poitiers (centre hospitalier (CH) d'Angoulême, CH Nord Deux Sèvres, CH de La Rochelle, CH de Niort, CH de Saintes et laboratoire privé). Au total, 650 souches étaient issues de cultures mono-microbiennes et 54 souches provenaient de cultures poly-microbiennes.

Répartition des souches par type de prélèvement

Les principaux sites de prélèvement des souches étudiées étaient : les hémocultures (26,91%) ; les prélèvements respiratoires (25,92%) (comprenant les expectorations, les aspirations bronchiques et trachéales, les lavages broncho-alvéolaires et les prélèvements distaux protégés) ; et les pus profonds et biopsies (24,79%) (Figure 1).

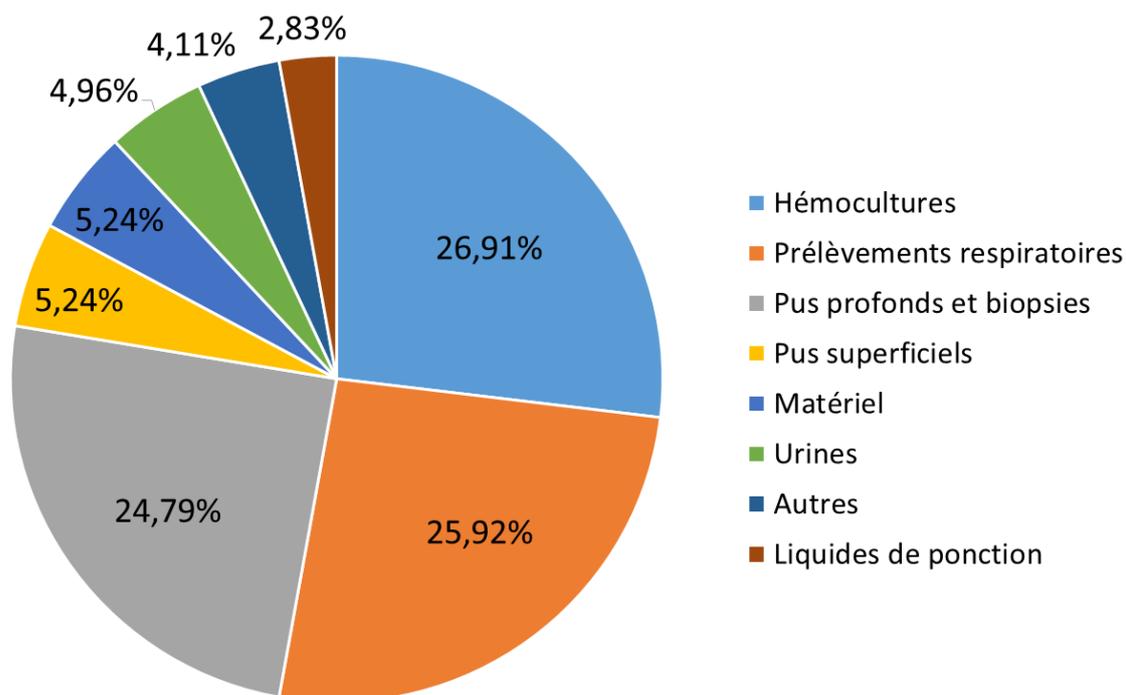


Figure 1. Répartition des 704 souches par type de prélèvement. Résultats obtenus sur les prélèvements isolés entre 2018 et 2020.

Répartition des espèces de *Candida*

Les espèces de *Candida* les plus fréquemment isolées étaient : *C. albicans* (52,65%), *C. glabrata* (17,55%), le complexe *C. parapsilosis* (7,13%), *C. tropicalis* (6,40%) et *C. krusei* (4,75%) (Figure 2). Cette répartition des espèces de *Candida* était identique si l'on s'intéresse spécifiquement aux candidémies : *C. albicans* (45,60%), *C. glabrata* (27,47%), le complexe *C. parapsilosis* (9,34%), *C. tropicalis* (6,04%) et *C. krusei* (4,40%) (Figure 3).

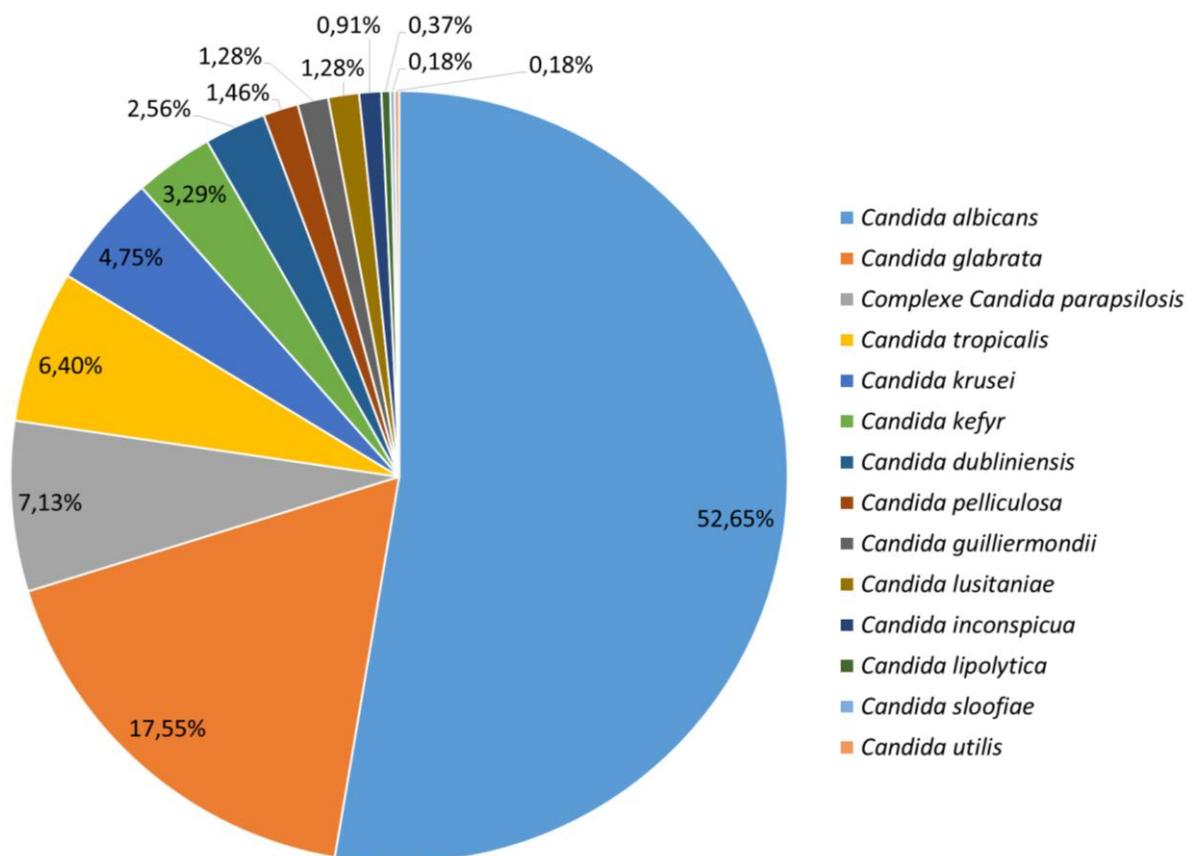


Figure 2. Répartition des 547 souches de *Candida* isolées entre 2018 et 2020.

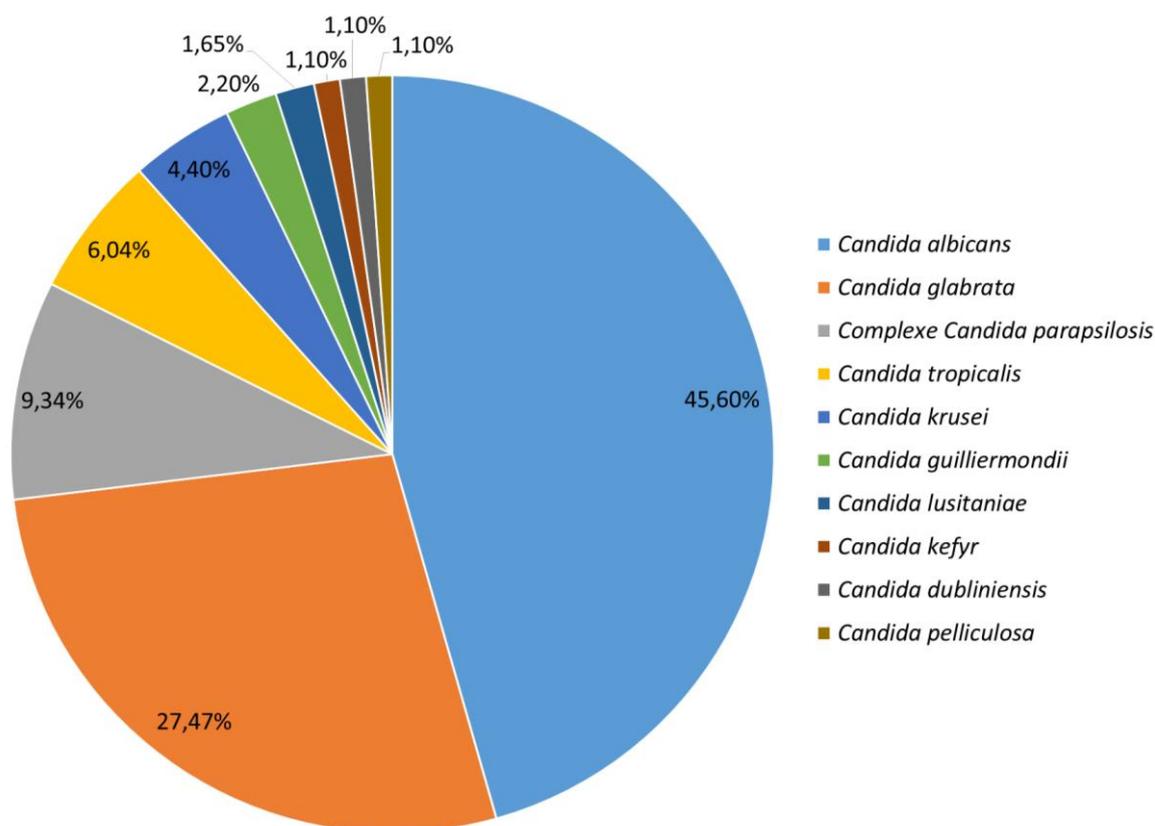


Figure 3. Répartition des 182 souches de *Candida* isolées des hémocultures entre 2018 et 2020.

La répartition des espèces de *Candida* dans notre étude est comparable aux autres études épidémiologiques conduites en France (25,26).

L'épidémiologie des candidoses a évolué au cours des dernières années. *C. albicans* reste l'espèce la plus fréquemment isolée, mais une augmentation des *Candida* non-*albicans* a été observée dans la plupart des régions du monde (27). Ce changement épidémiologique a principalement été constaté chez des patients âgés ou immunodéprimés, probablement en lien avec une exposition accrue aux azolés (28).

En Amérique du Nord, en Europe et en Australie, on retrouve la même répartition des espèces de *Candida* qu'en France sur des souches issues d'hémocultures. *C. albicans* est majoritaire, suivie par *C. glabrata*, le complexe *C. parapsilosis* et *C. tropicalis* (29–31). En Amérique du Sud et en Asie, *C. albicans* reste l'espèce la plus fréquemment rencontrée au cours des candidémies mais est suivie par *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. glabrata* (32,33).

Il est important de réaliser un suivi de la répartition des espèces car cela reflète de manière indirecte la susceptibilité aux antifongiques. En effet, un taux élevé d'espèces naturellement résistantes aux antifongiques témoigne d'une résistance globale plus

importante. Il a été montré que la pression de sélection exercée par les antifongiques sur les espèces de *Candida* peut avoir une influence sur leur répartition. Une étude conduite sur dix ans au CHU de Grenoble a mis en évidence que la consommation d'antifongiques influençait la distribution des espèces de *Candida* (25). Par ailleurs, du fait de sa résistance naturelle au fluconazole, *C. krusei* est particulièrement surveillé. Il a été établi qu'une préexposition au fluconazole favorisait l'émergence de *C. krusei* (34), montrant ainsi que son utilisation en prophylaxie doit être soigneusement évaluée.

Au cours des trois années de recueil, aucune souche de *C. auris* n'a été isolée au CHU de Poitiers. *C. auris* a été identifié pour la première fois en 2009 au Japon, et a depuis été isolé sur les cinq continents. Selon le Réseau de surveillance des IFI, au cours de l'année 2019 en France, seuls trois cas de colonisation à *C. auris* ont été rapportés (35). Actuellement, aucun seuil de sensibilité aux antifongiques spécifique à cette espèce n'a été établi. Par ailleurs, les isolats testés ont révélé des CMI élevées au fluconazole ($\geq 16 \mu\text{g/ml}$) avec des sensibilités variables aux autres azolés, aux échinocandines et à l'amphotéricine B (36).

Susceptibilité aux antifongiques des souches de Candida albicans

La surveillance épidémiologique des résistances de *C. albicans* est primordiale puisqu'il s'agit de l'espèce la plus fréquemment isolée dans les prélèvements.

Les souches de *C. albicans* isolées dans cette étude étaient à 99,26% sensibles au fluconazole (Tableau 1). Seule une souche (soit 0,37%) était résistante. Son mécanisme de résistance n'a pas été analysé. On retrouve cette sensibilité dans les mêmes proportions dans la littérature (37). Une importance particulière doit être portée sur la résistance au fluconazole chez *C. albicans*. Du fait de la prévalence des infections à *C. albicans*, un taux important de résistance aux azolés pourrait engendrer une utilisation accrue des échinocandines, avec pour conséquence un risque d'émergence de résistance à cette classe thérapeutique. Les échinocandines étant plus onéreuses que le fluconazole, le coût des traitements augmenterait également de façon importante.

Les souches de *C. albicans* isolées dans cette étude étaient à 99,37% sensibles aux échinocandines. Ce résultat est similaire à une étude réalisée dans 29 pays entre 2014 et 2015, dans laquelle 99,9% des souches de *C. albicans* étaient sensibles à l'anidulafungine (37). La valeur très basse du CI 90 à 0,006 µg/ml pour l'anidulafungine confirme la nature sauvage de la population locale. Au cours de cette étude, une seule souche s'est avérée résistante à l'anidulafungine avec une CMI testée par E-test® au laboratoire à 0,38 µg/ml, puis déterminée à 8 µg/ml avec la méthode de dilution en milieu liquide par le Centre national de référence (CNR). Cette souche présentait la mutation FKS1 S645P, fréquemment observée dans les isolats cliniques résistants aux échinocandines chez *C. albicans*. Une préexposition à la caspofungine quelques semaines avant l'apparition de la résistance a été identifiée chez le patient, pouvant expliquer cette résistance acquise. Un lien entre une exposition antérieure aux échinocandines et le développement de résistance ayant déjà établi dans la littérature (38), une recherche des antécédents de traitements devrait être réalisée lors de la mise en place d'une thérapeutique antifongique.

Tableau 1. Activité des antifongiques contre les espèces de *Candida* les plus communes.

Espèces et antifongiques (nombre de souches)	MODE (µg/ml)	Minimum (µg/ml)	Maximum (µg/ml)	CI50 ^a (µg/ml)	CI90 ^b (µg/ml)	CBP EUCAST ^c (S;I;R) (µg/ml)	ECV ^d (µg/ml)	Pourcentage d'isolats (nombre de souches)				
								EUCAST			ECV	
								S ^e	I ^e	R ^e	Sauvage	Non sauvage
<i>Candida albicans</i> (n = 288)												
Amphotéricine B	0,25	0,032	1	0,25	0,38	≤ 1 ; > 1	1	100 (n = 136)	-	-	100 (n = 136)	-
Anidulafungine	0,002	0,002	0,38	0,003	0,006	≤ 0,03 ; > 0,03	0,008	99,37 (n = 159)	-	0,63 (n = 1)	97,5 (n = 156)	2,5 (n = 4)
Fluconazole	0,19	0,003	48	0,25	0,5	≤ 2 ; 3 - 4 ; > 4	1	99,26 (n = 265)	0,37 (n = 1)	0,37 (n = 1)	98,88 (n = 264)	1,12 (n = 3)
Voriconazole	0,008	0,002	0,5	0,008	0,023	≤ 0,06 ; 0,125 - 0,03 0,25 ; > 0,25	0,03	98,30 (n = 115)	0,85 (n = 1)	0,85 (n = 1)	92,31 (n = 108)	7,69 (n = 9)
<i>Candida glabrata</i> (n = 96)												
Amphotéricine B	0,5	0,125	2	0,5	1	≤ 1 ; > 1	2	95,45 (n = 63)	-	4,55 (n = 3)	96,97 (n = 64)	3,03 (n = 2)
Anidulafungine	0,012	0,002	8	0,012	0,023	≤ 0,06 ; > 0,06	0,03	98,04 (n = 50)	-	1,96 (n = 1)	98,04 (n = 50)	1,96 (n = 1)
Fluconazole	8	1	> 256	12	32	≤ 0,001 ; ≤ 16 ; - > 16	-	-	70,51 (n = 55)	29,49 (n = 23)	-	-
Voriconazole	0,25	0,032	8	0,25	1,5	-	-	-	-	-	-	-
Complexe <i>Candida parapsilosis</i> (n = 39)												
Amphotéricine B	0,25	0,064	0,75	0,25	0,5	≤ 1 ; > 1	2	100 (n = 23)	-	-	100 (n = 23)	-
Anidulafungine	0,75 ; 2 ; 4	0,064	> 32	2	32	≤ 4 ; > 4	8	68 (n = 17)	-	32 (n = 8)	80 (n = 20)	20 (n = 5)
Fluconazole	0,5	0,094	> 256	0,38	1	≤ 2 ; 3 - 4 ; > 4	2	97,37 (n = 37)	-	2,63 (n = 1)	97,27 (n = 37)	2,63 (n = 1)
Voriconazole	0,023	0,003	1	0,023	0,064	≤ 0,125 ; 0,25 ; > 0,25	0,12	95,45 (n = 21)	-	4,55 (n = 1)	90,91 (n = 20)	9,09 (n = 2)

Espèces et antifongiques (nombre de souches)	MODE (µg/ml)	Minimum (µg/ml)	Maximum (µg/ml)	CI50 ^a (µg/ml)	CI90 ^b (µg/ml)	CBP EUCAST ^c (S;I;R) (µg/ml)	ECV ^d (µg/ml)	Pourcentage d'isolats (nombre de souches)				
								EUCAST			ECV	
								S ^e	I ^e	R ^e	Sauvage	Non sauvage
<i>Candida tropicalis</i> (n = 35)												
Amphotéricine B	0,25	0,25	1,5	0,38	1,5	≤ 1 ; > 1	2	76,92 (n = 10)	-	23,08 (n = 3)	100 (n = 13)	-
Anidulafungine	0,012	0,006	0,094	0,012	0,016	≤ 0,06 ; > 0,06	0,03	96,15 (n = 25)	-	3,85 (n = 1)	96,15 (n = 25)	3,85 (n = 1)
Fluconazole	0,5	0,25	64	0,75	1,5	≤ 2 ; 3 - 4 ; > 4	4	92,86 (n = 26)	-	7,14 (n = 2)	92,86 (n = 26)	7,14 (n = 2)
Voriconazole	0,032	0,032	1	0,064	0,125	≤ 0,125 ; 0,25 ; > 0,25	0,25	92,86 (n = 13)	-	7,14 (n = 1)	92,86 (n = 13)	7,14 (n = 1)
<i>Candida krusei</i> (n = 26)												
Amphotéricine B	0,75	0,023	1,5	0,75	1	≤ 1 ; > 1	4	90,48 (n = 19)	-	9,52 (n = 2)	100 (n = 21)	-
Anidulafungine	0,032 ; 0,064	0,032	0,064	0,047	0,064	≤ 0,06 ; > 0,06	0,12	100 (n = 11)	-	-	100 (n = 11)	-
Fluconazole	32 ; 128 ; 32 > 256	32	> 256	128	> 256	R	-	-	-	100 (n = 13)	-	-
Voriconazole	0,38	0,023	2	0,38	0,5	-	1	-	-	-	94,74 (n = 18)	5,26 (n = 1)

^aCI50 : Concentration inhibitrice 50 ; ^bCI90 : Concentration inhibitrice 90 ; ^cCBP EUCAST : Clinical break point European committee on antimicrobial susceptibility testing ; ^dECV : Epidemiological cut-off values ; ^eS : Sensible, I : Intermédiaire, R : Résistant

Susceptibilité aux antifongiques des souches de Candida non-albicans

Candida glabrata

Les souches de *C. glabrata* isolées dans cette étude étaient à 29,49% résistantes au fluconazole (Tableau 1). Il a été établi que *C. glabrata* est intrinsèquement de sensibilité intermédiaire au fluconazole et présente un taux de résistance acquise aux azolés élevé. Le rapport annuel du CNR des mycoses invasives portant sur l'exercice de 2019 a montré un taux similaire de souches résistantes au fluconazole (31,3%) (35). Toutefois, les valeurs seuils de l'EUCAST pour l'interprétation des CMI de fluconazole pour *C. glabrata* ont changé, passant de 32 mg/L à 16 mg/L dans la version de février 2020, rendant ainsi la comparaison de nos résultats à ceux de la littérature plus délicate.

Seules 1,96% des souches de *C. glabrata* étaient résistantes à l'anidulafungine. Ce taux relativement faible est similaire à celui décrit dans le rapport annuel du CNR des mycoses invasives (35). L'émergence de la résistance aux échinocandines parmi les souches de *C. glabrata* résistantes au fluconazole est actuellement un sujet de préoccupation. Dans une étude menée aux Etats-Unis en 2010 portant sur 1 669 souches de *C. glabrata*, 11,1% des souches résistantes au fluconazole étaient également résistantes à une ou plusieurs échinocandines (39). L'amphotéricine B reste alors la seule option thérapeutique pour le traitement de ces souches multirésistantes. Notons toutefois que la résistance aux échinocandines chez *C. glabrata* est plus importante aux Etats-Unis qu'en France.

Complexe *Candida parapsilosis*

Concernant les souches du complexe *C. parapsilosis* (*C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis* et *C. metapsilosis*), la résistance au fluconazole et au voriconazole était faible : 2,63% et 4,55% respectivement (Tableau 1). Aucune tendance significative à la hausse n'a été signalée en France, contrairement à ce qui est rapporté dans d'autres pays européens (40). Il est important de surveiller ce phénomène car le fluconazole représente l'option thérapeutique de première intention selon les recommandations européennes, ces souches ayant une sensibilité naturellement diminuée pour les échinocandines (9).

Notre étude a montré que 32% des souches du complexe *C. parapsilosis* étaient résistantes à l'anidulafungine selon les valeurs seuils de l'EUCAST. Ce résultat est en accord

avec le profil de résistance des espèces du complexe *C. parapsilosis*, intrinsèquement de moindre sensibilité ou résistantes aux échinocandines.

Candida tropicalis

Pour *C. tropicalis*, la résistance aux azolés est relativement faible avec 7,14% des souches résistantes au fluconazole et 7,14% des souches résistantes au voriconazole (Tableau 1). Une telle situation n'est pas retrouvée dans toutes les régions du monde. En effet, le taux de résistance aux azolés est particulièrement inquiétant dans les pays d'Asie. Une étude menée en Chine a rapporté une augmentation importante des souches de *C. tropicalis* résistantes au fluconazole, passant de 5,7% en 2009 à 31,8% en 2018 (41).

Les isolats résistants à l'anidulafungine sont extrêmement rares dans la littérature. Un seul cas a été identifié dans notre étude (3,85%).

Candida krusei

Les infections causées par *C. krusei* sont plus rares, mais la résistance intrinsèque au fluconazole limite l'arsenal thérapeutique (42). Il existe peu de résistance acquise aux échinocandines décrite pour *C. krusei*. Dans notre étude, les souches de *C. krusei* étaient toutes sauvages pour l'anidulafungine (Tableau 1).

Espèces rares de *Candida*

Certaines espèces rares apparaissent majoritairement sensibles aux azolés et aux échinocandines telles que *Candida kefyr*, *Candida dubliniensis* et *Candida lusitanae* (43).

D'autres espèces rares de *Candida* apparaissent moins sensibles à l'amphotéricine B, aux échinocandines et/ou au fluconazole (44).

Parmi les espèces de sensibilité diminuée au fluconazole, on retrouve *Candida pelliculosa* qui est intrinsèquement de sensibilité diminuée au fluconazole. Les souches de notre étude possèdent des CMI relativement élevées pour le fluconazole, allant de 1,5 µg/ml à 6 µg/ml (Tableau 2). On retrouve également *Candida guilliermondii*. Dans notre étude, la majorité des souches de *C. guilliermondii* étaient sauvages selon les ECV, mais les valeurs de CMI étaient plus élevées que pour les autres espèces de *Candida*. La CMI la plus basse du fluconazole était de 1 µg/ml (Tableau 2). De plus, cette espèce semble également posséder

des CMI relativement élevées aux échinocandines (CMI allant de 1 µg/ml à 2 µg/ml). Le traitement de ces souches avec l'amphotéricine B peut alors être une des options thérapeutiques envisageables (45). D'autre part, *Candida inconspicua* est également intrinsèquement de sensibilité diminuée au fluconazole. Notre étude a mis en évidence des CMI élevées pour le fluconazole allant de 16 µg/ml à 48 µg/ml (Tableau 2). Cette espèce garde cependant une sensibilité aux échinocandines. Dans notre étude, *Candida lipolytica* a également présenté des CMI au fluconazole élevées, avec une souche présentant une CMI à 0,5 µg/ml et une autre présentant une CMI supérieure à 256 µg/ml (Tableau 2).

L'annexe 1 présente les résultats des autres espèces de *Candida* qui n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique ou qui n'ont pas été discutées.

A ce jour, peu de données sont disponibles sur le traitement des infections par ces espèces rares de *Candida*. Il est donc important de connaître leurs profils de sensibilité intrinsèque et leur épidémiologie locale pour adapter au mieux les traitements antifongiques. De nombreuses espèces de *Candida* aux profils de sensibilité variés ont été isolées dans notre étude (Annexe 1). L'émergence de nouvelles espèces doit être surveillée car elle pourrait poser des problèmes d'identification et de susceptibilité aux antifongiques. Par exemple, un cas d'infection humaine à *Candida bovina* dont le profil de sensibilité était inconnu avant d'être testé par le CNR a été rapporté pour la première fois au CHU de Poitiers en 2019 (46).

Tableau 2. Activité des antifongiques contre les espèces rares de *Candida*.

Espèces et antifongiques	CMI ^a (µg/ml)																																						
	> 256	192	128	96	64	48	>32	32	24	16	12	8	6	4	3	2	1,5	1	0,75	0,5	0,38	0,25	0,19	0,125	0,094	0,064	0,047	0,032	0,023	0,016	0,012	0,008	0,006	0,004	0,003	0,002	<0,002		
<i>Candida pelliculosa</i> (n = 8)																																							
Amphotéricine B																						2																	
Anidulafungine																															2	2					1		
Fluconazole														1	1	2		1																					
Isavuconazole																							1																
Posaconazole										1																													
Voriconazole																									2														
<i>Candida guilliermondii</i> (n = 7)																																							
Amphotéricine B																						1			1	1													
Anidulafungine																	1	1	1																				
Caspofungine							1																																
Fluconazole												1			2	1		2																					
Isavuconazole																										1													
Voriconazole																											1	1	1										
<i>Candida inconspicua</i> (n = 5)																																							
Anidulafungine																															1			2		1			
Fluconazole						1		1		1																													
Isavuconazole																										1													
Posaconazole																										1													
Voriconazole																											1												

Épidémiologie locale de la susceptibilité aux antifongiques des levures et traitement antifongique

Les levures testées au CHU de Poitiers de 2018 à 2020 ont globalement peu de résistance acquise aux antifongiques. Sans préexposition à la caspofungine et avant identification de l'espèce, il semble pertinent d'utiliser la caspofungine en première intention pour la prise en charge des infections à levures. Les échinocandines semblent en effet actives sur la très grande majorité des souches isolées au CHU de Poitiers. L'utilisation du fluconazole en première intention semble risquée devant l'émergence de certaines espèces non-*albicans* de sensibilité diminuée ou résistantes à cette molécule (*C. glabrata* ou *C. krusei*).

Lorsque l'identification de l'espèce révèle un *C. albicans*, l'utilisation de fluconazole devrait être envisagée pour épargner les échinocandines. Compte tenu de notre épidémiologie locale, le risque de résistance au fluconazole est faible.

Pour les espèces de *Candida non-albicans*, il est important de connaître le profil de sensibilité intrinsèque de chaque espèce et son épidémiologie locale pour déterminer de façon optimale l'antifongique à administrer en première intention dès l'identification. Par la suite, il semble important d'adapter le traitement à l'antifongigramme, certaines espèces présentant un taux de résistance acquise plus important (*C. parapsilosis*).

Plusieurs hypothèses peuvent expliquer les faibles taux de résistances acquises chez les levures au CHU de Poitiers. Tout d'abord, notre CHU, de taille modeste, utilise probablement moins d'antifongiques que les grands centres nationaux ou internationaux. De plus, le CHU de Poitiers accueille peu de patients rapatriés de l'étranger, ce qui diminue l'import de souches ayant subi des pressions de sélection dans des pays ayant un usage moins raisonné des anti-infectieux. Enfin, des actions pour une utilisation prudente des antifongiques sont primordiales pour maîtriser l'émergence de résistances. Au CHU de Poitiers, l'instauration des traitements antifongiques chez les patients présentant les cas les plus complexes est discutée lors de réunions clinico-biologiques. De plus, le suivi des traitements est assuré par des réunions de concertation pluridisciplinaire faisant intervenir des médecins, des pharmaciens et des biologistes.

Au niveau international, plusieurs groupes d'experts proposent des recommandations pour une utilisation prudente des agents antifongiques de façon à limiter l'émergence de résistances. Parmi eux, le Mycoses Study Group aux Etats-Unis propose un ensemble de mesures visant à promouvoir de meilleures pratiques pour la gestion des antifongiques (47). L'une d'entre elle repose sur un programme d'éducation ayant pour objectif d'augmenter les connaissances des professionnels de santé sur la prise en charge des IFI (interprétation des résultats de laboratoire, différenciation entre colonisation et infection, monitoring du traitement antifongique, etc). Une autre mesure propose qu'une consultation par un médecin infectiologue soit systématiquement réalisée en cas de diagnostic d'IFI. Enfin, la mise en place d'équipes de gestions des antifongiques est recommandée. Ces équipes sont responsables, entre autres, de l'évaluation de la pertinence de la prescription avec un retour d'information aux prescripteurs.

Répartition des genres de champignons filamenteux

Les genres/sections/espèces de champignons filamenteux les plus fréquemment isolés étaient : *Aspergillus* section *fumigati* (65,28%), *Aspergillus* section *nigri* (12,50%) et *Aspergillus* section *nidulantes* (6,25%) (Figure 4).

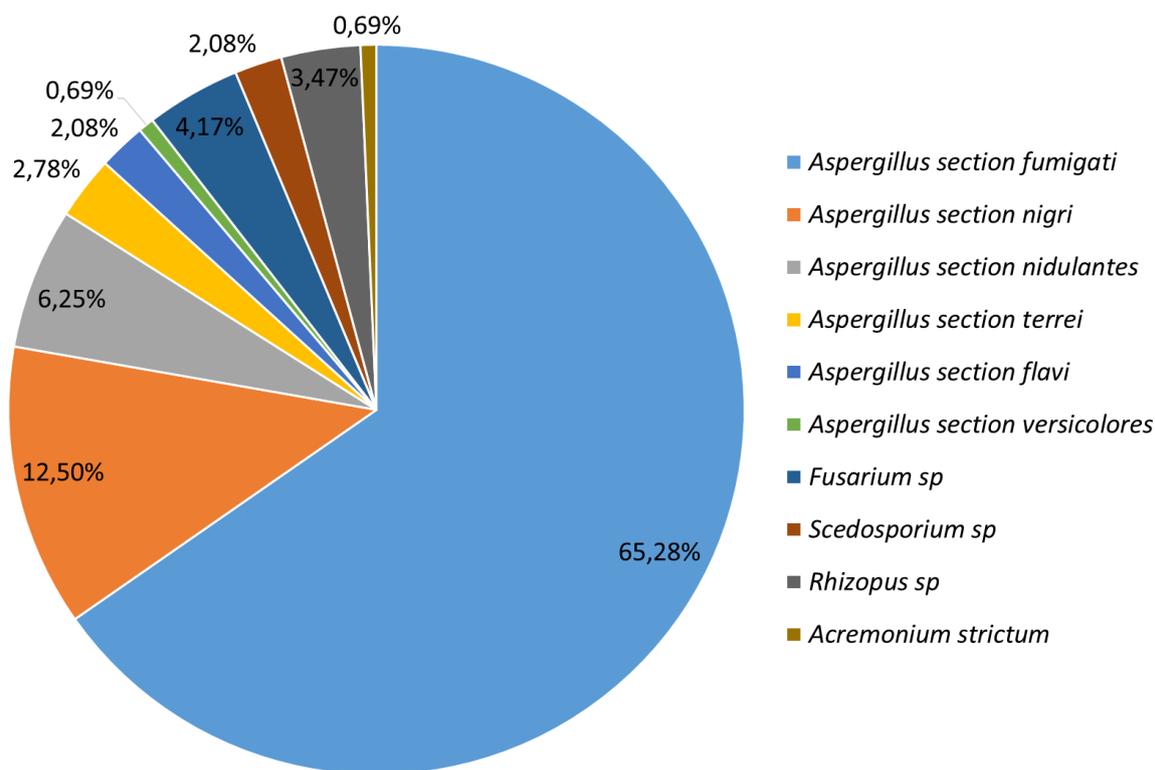


Figure 4. Répartition des 144 souches de champignons filamenteux isolées entre 2018 et 2020.

L'épidémiologie locale semble largement dominée par *Aspergillus* section *fumigati*. Malgré la prévalence importante des autres sections d'*Aspergillus*, ces souches sont moins fréquemment impliquées dans les IFI. L'analyse de leur susceptibilité, même si elle reflète l'incidence globale des résistances, a donc moins d'impact sur la prise en charge des patients.

Susceptibilité aux antifongiques d'Aspergillus section fumigati

Au cours de cette étude, 4 souches sur 67 (soit 5,97%) ont montré une résistance à un ou plusieurs antifongiques azolés (Tableau 3).

Une première souche présentait une CMI pour l'itraconazole supérieure à 32 µg/ml testée par E-test® au laboratoire, puis déterminée à 16 µg/ml avec la méthode de dilution en milieu liquide par le CNR. Cette résistance était engendrée par une mutation du gène *cyp51A* aboutissant à la substitution d'une glycine en position 54 (G54). Le patient avait bénéficié d'un traitement au long cours par itraconazole.

Une seconde souche avec une CMI pour l'itraconazole à 4 µg/ml testée par E-test® au laboratoire n'a pas été envoyée au CNR pour confirmer la résistance.

Une troisième souche était à la fois résistante à l'itraconazole et de sensibilité intermédiaire au posaconazole. Cette souche présentait une CMI pour l'itraconazole à 2 µg/ml testée au laboratoire, qui a été confirmée avec une CMI à 4 µg/ml par le CNR. Elle présentait une CMI pour le posaconazole à 0,25 µg/ml testée au laboratoire, le CNR ayant confirmé cette résistance avec une CMI identique. La souche avait une mutation TR34 (répétition en tandem dans la région promotrice du gène *cyp51A*) et L98H (substitution en acides aminés : leucine/histidine) du gène *cyp51A* chez un patient avec un traitement au long cours par itraconazole.

Enfin, une quatrième souche était résistante à l'itraconazole et au posaconazole. Cette souche présentait une résistance à l'itraconazole avec une CMI à 4 µg/ml testée au laboratoire, puis déterminée à 16 µg/ml par le CNR. Elle présentait une résistance au posaconazole avec une CMI à 0,38 µg/ml testée au laboratoire, puis testée à 0,5 µg/ml par le CNR. La souche avait une mutation TR34/L98H du gène *cyp51A*, chez un patient qui n'avait pas été préalablement exposé aux antifongiques.

Les souches d'*Aspergillus section fumigati* isolées au cours de cette étude étaient toutes sensibles à l'amphotéricine B.

La section *Aspergillus fumigati* est composée de différentes espèces, *Aspergillus fumigatus* étant l'espèce la plus représentée (48). Les moyens conventionnels d'identification sont basés sur des caractéristiques morphologiques et ne permettent pas de différencier les espèces au sein de cette section. La plupart des souches d'*A. fumigatus* sont sensibles aux antifongiques, bien qu'une résistance acquise aux azolés soit possible (49). Certaines espèces de la section *fumigati* ont cependant des CMI naturellement élevées aux antifongiques. Les quatre souches isolées au CHU de Poitiers correspondaient à l'espèce *fumigatus* et possédaient donc une résistance acquise.

Entre 2012 et 2019, en France, le Réseau de surveillance des IFI a recensé 21 souches d'*A. fumigatus* résistantes aux azolés sur 866 souches (soit 2,4%) (35).

La prévalence de la résistance aux azolés pour *A. fumigatus* est variable au sein des pays d'Europe. En effet, elle est plus importante dans les pays du nord de l'Europe (9,4% aux Pays Bas, 6,6% au Royaume-Uni et 5,5% en Belgique) que dans les pays du sud (0,3% en Espagne et 2,7% en Grèce) (50).

La prévalence retrouvée dans notre étude est similaire à la prévalence nationale. Le CHU de Poitiers se situant dans une zone rurale, les activités agricoles impliquent l'utilisation de fongicides qui peut expliquer l'infection des patients par des souches d'emblée résistantes. De plus, des patients atteints d'APC sont suivis en pneumologie au CHU de Poitiers et bénéficient de traitements au long cours par des azolés. Ces patients présentent donc un risque de développer des résistances.

La résistance aux azolés se traduit par de véritables problèmes de santé publique. Aux Pays-Bas, une étude a montré un taux de létalité de 88% chez des patients atteints d'API avec des souches résistantes aux azolés du fait d'une mutation du gène *cyp51A* (TR34/L98H), alors qu'il était de 30 à 50% chez des patients atteints d'API avec des souches sensibles (51).

Dans le traitement des APC, la résistance des souches aux azolés peut avoir de lourdes conséquences sur la qualité de vie des patients. En effet, les seules options thérapeutiques envisageables sont des traitements parentéraux au long cours (amphotéricine B liposomale ou échinocandines) ou des aérosols d'amphotéricine B utilisés hors autorisation de mise sur le marché.

Tableau 3. Activité des antifongiques contre les espèces d'*Aspergillus* section *fumigati*.

Espèces et antifongiques (nombre de souches)	MODE (µg/ml)	Minimum (µg/ml)	Maximum (µg/ml)	CI50 ^a (µg/ml)	CI90 ^b (µg/ml)	CBP EUCAST ^c (S;I;R) (µg/ml)	ECV ^d (µg/ml)	Pourcentage d'isolats (nombre de souches)				
								EUCAST			ECV	
								S ^e	I ^e	R ^e	Sauvage	Non sauvage
<i>Aspergillus</i> section <i>fumigati</i> (n = 94)												
Amphotéricine B	0,25	0,008	1	0,25	0,38	≤ 1 ; > 1	2	100 (n = 77)	-	-	100 (n = 77)	-
Isavuconazole	0,125	0,064	0,75	0,125	0,25	≤ 1 ; 2 ; > 2	-	100 (n = 31)	-	-	-	-
Itraconazole	0,25	0,094	> 32	0,38	0,75	≤ 1 ; > 1	2	94,02 (n = 63)	-	5,98 (n = 4)	95,52 (n = 64)	4,48 (n = 3)
Posaconazole	0,047	0,016	0,38	0,047	0,125	≤ 0,125 ; 0,25 ; > 0,25	0,25	97 (n = 65)	1,5 (n = 1)	1,5 (n = 1)	98,5 (n = 66)	1,5 (n = 1)
Voriconazole	0,125	0,064	1	0,125	0,19	≤ 1 ; > 1	0,5	100 (n = 76)	-	-	97,37 (n = 74)	2,63 (n = 2)

^aCI50 : Concentration inhibitrice 50 ; ^bCI90 : Concentration inhibitrice 90 ; ^cCBP EUCAST : Clinical break point European committee on antimicrobial susceptibility testing ; ^dECV : Epidemiological cut-off value ; ^eS : Sensible, I : Intermédiaire, R : Résistant

Susceptibilité aux antifongiques des autres genres de champignons filamenteux

Pour le genre *Fusarium*, les CMI de l'amphotéricine B allaient de 0,5 µg/ml à 4 µg/ml et les CMI du voriconazole de 1 µg/ml à 4 µg/ml (Tableau 4). Le posaconazole possédait une faible activité *in vitro* contre les champignons du genre *Fusarium*, avec des CMI allant de 1 µg/ml à 3 µg/ml. Ces CMI élevées sont classiquement retrouvées dans la littérature (52). Selon les recommandations européennes, la prise en charge des infections par les champignons du genre *Fusarium* doit inclure un débridement chirurgical des tissus infectés puis un traitement par voriconazole ou par amphotéricine B liposomale (53). L'utilisation du posaconazole est possible en seconde intention. Les champignons du genre *Fusarium* possèdent naturellement des CMI élevées à tous les antifongiques. Ils sont naturellement résistants au fluconazole, à l'itraconazole et aux échinocandines (54). La résistance aux échinocandines est la conséquence de la mutation F639Y d'une sous unité de la β-glucane synthase, qui est la cible des échinocandines. Les molécules les plus actives *in vitro* contre les champignons du genre *Fusarium* sont l'amphotéricine B et le voriconazole.

Pour *Scedosporium*, les trois souches incluses dans notre étude présentaient des CMI très basses au voriconazole, allant de 0,008 µg/ml à 0,032 µg/ml (Tableau 4). La prise en charge des infections causées par les champignons du genre *Scedosporium* repose sur un débridement chirurgical des tissus infectés, suivi par un traitement par voriconazole (53). Les champignons du genre *Scedosporium* sont naturellement résistants à l'amphotéricine B. Le voriconazole et le posaconazole restent actifs *in vitro* sur certaines souches. D'autres souches semblent peu sensibles à l'ensemble des antifongiques (55).

Dans notre étude, les champignons du genre *Rhizopus*, appartenant à l'ordre des *Mucorales*, avaient des CMI à l'amphotéricine B allant de 0,125 µg/ml à 1,5 µg/ml (Tableau 4). Selon les ECV publiés, les cinq souches de *Rhizopus* de notre étude étaient sauvages (56). L'efficacité *in vitro* de l'isavuconazole est variable en fonction des espèces de *Mucorales*. Notre étude a mis en évidence des CMI pour l'isavuconazole allant de 0,38 µg/ml à 0,75 µg/ml pour les champignons du genre *Rhizopus*. L'efficacité *in vitro* du posaconazole est également variable en fonction des espèces. En effet, les champignons du genre *Rhizopus* présentaient des CMI pour le posaconazole allant de 1,5 µg/ml à 4 µg/ml. Le voriconazole et les échinocandines n'ont démontré aucune efficacité *in vitro* contre les *Mucorales*. La prise en charge des mucormycoses repose sur l'amphotéricine B liposomale

par voie intraveineuse à dose élevée (≥ 5 mg/kg) et la chirurgie lorsque que celle-ci est indiquée (57). L'utilisation de l'isavuconazole et du posaconazole est possible en seconde intention.

L'annexe 2 présente les résultats des autres espèces de champignons filamenteux qui n'ont pas fait l'objet d'une analyse statistique ou qui n'ont pas été discutées.

Tableau 4. Activité des antifongiques contre les autres genres de champignons filamenteux.

Espèces et antifongiques	CMI ^a (µg/ml)																							
	> 32	32	4	3	2	1,5	1	0,75	0,5	0,38	0,25	0,19	0,125	0,094	0,064	0,047	0,032	0,023	0,012	0,016	0,008	0,004	0,002	
<i>Fusarium sp</i> (n = 6)																								
Amphotéricine B			1	1		1	1		1															
Isavuconazole			1				2																	
Itraconazole	1																							
Posaconazole				1			1																	
Voriconazole			2	1		1	2																	
<i>Scedosporium sp</i> (n = 3)																								
Voriconazole																	2					1		
<i>Rhizopus sp</i> (n = 5)																								
Amphotéricine B						1		1			1		1											
Caspofungine	1																							
Isavuconazole								2		1														
Itraconazole	1																							
Posaconazole			1		1	1																		

^aCMI : Concentration minimale inhibitrice

Épidémiologie locale de la susceptibilité aux antifongiques des champignons filamenteux et traitements

Devant la très grande variabilité de susceptibilité aux antifongiques selon les genres, il semble important d'adapter le traitement antifongique au champignon filamenteux identifié. En effet, les genres de champignons filamenteux autres qu'*Aspergillus* section *fumigati* sont très rarement décrits comme porteurs de résistances acquises mais possèdent de nombreuses résistances naturelles.

En ce qui concerne les résistances acquises, le nombre de souches d'*Aspergillus* résistantes aux azolés n'était pas négligeable et confirme les données européennes sur le sujet. Dans ce contexte, il est nécessaire d'être attentif au traitement mis en place chez les patients pré-exposés aux azolés et de réaliser systématiquement un antifongogramme sur les souches d'*Aspergillus* section *fumigati* isolées au cours d'une IFI.

Comparaison des temps de lecture des bandelettes E-test® à 24 heures et à 48 heures pour les levures du genre *Candida*

Le nombre de souches de *C. albicans* rapporté avec un temps de lecture à 24 heures et à 48 heures était de 99 pour l'amphotéricine B et l'anidulafungine, 90 pour le fluconazole et 92 pour le voriconazole (Tableau 5).

Pour l'ensemble des souches de *C. albicans* testées avec l'amphotéricine B, l'anidulafungine et le fluconazole, une concordance de 100% entre une lecture après 24 heures d'incubation et une lecture après 48 heures a été constatée.

La concordance des souches de *C. albicans* testées avec le voriconazole était de 97,8%. Seules deux souches sur 93 ont montré une discordance. Une première souche est passée de la catégorie sensible avec une CMI à 0,006 µg/ml après une lecture à 24 heures, à la catégorie résistante avec une CMI à 0,5 µg/ml après une lecture à 48 heures. Une seconde souche est passée de la catégorie sensible avec une CMI à 0,016 µg/ml après une lecture à 24 heures, à la catégorie résistante avec une CMI à 0,12 µg/ml après une lecture à 48 heures. Ces deux souches n'ont pas été envoyées au CNR pour confirmer les valeurs de CMI.

Actuellement, au laboratoire de mycologie du CHU de Poitiers, l'ensemble des résultats de CMI pour *C. albicans* est rendu après une incubation d'une durée de 48 heures. Compte tenu du nombre de souches de *C. albicans* recueilli dans cette étude et des résultats de concordance satisfaisants entre les temps de lecture des bandelettes E-test® à 24 heures et à 48 heures pour le fluconazole (100%), nous pourrions envisager de rendre des résultats de susceptibilité aux antifongiques après une incubation de 24 heures. Ce changement de temps d'incubation permettrait aux cliniciens de désescalader le traitement vers le fluconazole plus rapidement.

Pour les souches de *Candida non-albicans*, les résultats de concordance entre une lecture après 24 heures d'incubation et une lecture après 48 heures étaient variables en fonction des espèces et des antifongiques.

Concernant *C. glabrata*, une souche testée avec l'amphotéricine B est passée de la catégorie sensible avec une CMI à 0,25 µg/ml après une lecture à 24 heures, à la catégorie résistante avec une CMI à 2 µg/ml après une lecture à 48 heures. Une concordance de 100% a été retrouvée pour les souches testées avec l'anidulafungine. Pour le fluconazole, dix

souches sont passées d'une interprétation de sensibilité intermédiaire après 24 heures d'incubation à la catégorie résistante après 48 heures d'incubation.

En ce qui concerne les souches du complexe *C. parapsilosis*, une faible concordance (42,8%) a été retrouvée pour l'anidulafungine : trois souches sur les 11 testées étaient sensibles après une incubation de 24 heures mais résistantes après une incubation de 48 heures. Une concordance de 100% a été retrouvée pour l'amphotéricine B, le fluconazole et le voriconazole.

Pour *C. tropicalis*, une souche testée avec l'amphotéricine B est passée de la catégorie sensible avec une CMI à 0,5 µg/ml après une lecture à 24 heures, à la catégorie résistante avec une CMI à 1,5 µg/ml après une lecture à 48 heures. Avec le fluconazole, une souche est passée de la catégorie sensibilité intermédiaire avec une CMI à 4 µg/ml avec une lecture à 24 heures, à la catégorie résistante avec une CMI à 6 µg/ml après 48 heures. Cette souche s'est finalement révélée sensible au fluconazole après une détermination par la méthode de référence du CNR avec une CMI à 1 µg/ml. Pour l'anidulafungine et le voriconazole, une concordance de 100% a été retrouvée.

Pour *C. krusei*, une concordance de 88,9% a été retrouvée pour l'amphotéricine B. Deux souches ont vu leur interprétation de sensibilité pour l'amphotéricine B changer, passant de sensible à résistant entre 24 et 48 heures d'incubation : augmentation de la CMI de 0,19 µg/ml à 1,5 µg/ml pour l'une, et augmentation de la CMI de 0,38 µg/ml à 1,5 µg/ml pour l'autre. Pour l'anidulafungine et le fluconazole, une concordance de 100% a été retrouvée.

Compte tenu du faible nombre de souches analysées et de la variabilité des taux de concordance, il semblerait que le passage d'un temps de lecture après 48 heures d'incubation vers un temps de lecture après 24 heures d'incubation pour les souches de *Candida non-albicans* ne soit pas envisageable au CHU de Poitiers à l'heure actuelle afin d'éviter de rendre des souches faussement sensibles.

L'interprétation des résultats d'E-test® n'est pas aisée en l'absence de vérification des valeurs de CMI par la méthode de référence. En effet, en cas de discordance, il est complexe de déterminer si l'interprétation correcte est celle à 24 heures ou à 48 heures d'incubation. Par exemple, une étude de 2002 a déterminé que la concordance pour les CMI du voriconazole était plus élevée entre les E-test® et la méthode de référence de l'EUCAST lorsque les E-test® étaient lus après 24 heures (98%) plutôt qu'après 48 heures d'incubation

(90%) (58). Une autre étude conduite sur 512 espèces de *Candida* a comparé les CMI de plusieurs antifongiques obtenues avec les E-test® après 24 et 48 heures d'incubation avec la méthode de référence du Clinical and Laboratory Standards Institute (59). Les CMI obtenues avec les E-test® après 24 heures d'incubation ont montré une meilleure concordance que les CMI obtenues après 48 heures d'incubation : 97,5% de concordance *versus* 97,1% pour le 5-fluorocytosine ; 94,9% *versus* 91,6% pour le fluconazole et 98,6% *versus* 98,2% pour le voriconazole. Seules les CMI de l'amphotéricine B ont montré une moins bonne concordance : 96,3% avec les E-test® après 24 heures d'incubation *versus* 97,1% les E-test® après 48 heures d'incubation.

Dans la suite de ce travail, nous pourrions envisager de tester les souches avec une mauvaise concordance par la méthode de dilution en milieu liquide, qui est la méthode de référence.

Tableau 5. Concordance des résultats d'interprétation de sensibilité des temps de lecture des bandelettes E-test® à 24 heures et à 48 heures pour les levures du genre *Candida*.

Espèces et antifongiques (nombre de souches)	Concordance (%)
<i>Candida albicans</i>	
Amphotéricine B (n = 99)	100
Anidulafungine (n = 99)	100
Fluconazole (n = 90)	100
Voriconazole (n = 92)	97,8
<i>Candida glabrata</i>	
Amphotéricine B (n = 50)	98
Anidulafungine (n = 33)	100
Fluconazole (n = 58)	82,75
Complexe <i>Candida parapsilosis</i>	
Amphotéricine B (n = 15)	100
Anidulafungine (n = 11)	42,8
Fluconazole (n = 21)	100
Voriconazole (n = 13)	100
<i>Candida tropicalis</i>	
Amphotéricine B (n = 8)	87,5
Anidulafungine (n = 18)	100
Fluconazole (n = 22)	95,45
Voriconazole (n = 11)	100
<i>Candida krusei</i>	
Amphotéricine B (n = 18)	88,9
Anidulafungine (n = 8)	100
Fluconazole (n = 11)	100

Limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs limites. Premièrement, nous pouvons citer un biais lié au recueil des données. La saisie manuelle des valeurs de CMI à partir des cahiers de paillasse sur un document Excel® est associée à un risque d'omission ou d'erreurs de retranscription. Une vérification de la saisie par un deuxième opérateur aurait permis d'éviter ce risque. Deuxièmement, la détermination des CMI après 24 heures d'incubation pour les champignons filamenteux et 48 heures pour les levures a exclu deux souches de notre étude qui ne répondaient pas à ces critères. La lecture des CMI a été réalisée après 48 heures d'incubation pour une souche d'*Exophiala dermatidis* au lieu de 24 heures. Pour une souche de *Geotrichum sp*, les CMI ont été lues après seulement 24 heures d'incubation au lieu de 48 heures. De plus, avant mars 2020, le laboratoire du CHU de Poitiers rendait des résultats définitifs de CMI pour la caspofungine après seulement 24 heures d'incubation pour les levures. Ces données n'ont pas pu être recueillies dans notre étude qui s'intéressait à déterminer les CMI après 48 heures d'incubation. Troisièmement, nous ne pouvons pas certifier que l'envoi des souches par les centres extérieurs au laboratoire de mycologie du CHU de Poitiers était exhaustif. On peut se demander si les souches envoyées reflétaient réellement leur écologie locale ou bien s'il s'agissait uniquement des souches qui leur posaient des problèmes de détermination de sensibilité. Enfin, cette étude conduite sur trois années ne reflète peut-être pas parfaitement l'épidémiologie locale. Une étude prospective sur une période plus longue pourrait être envisagée pour compléter ces données.

Conclusion

Cette étude a permis de décrire la distribution et la susceptibilité aux antifongiques des levures et des champignons filamenteux testés au CHU de Poitiers entre 2018 à 2020. Les taux de résistance acquis retrouvés restent relativement faibles pour les levures du genre *Candida*. Cependant, la part importante des espèces de *Candida non-albicans* présentant des sensibilités intrinsèques diminuées montre que l'identification et l'antifongigramme restent primordiaux. Le taux de résistance d'*Aspergillus* aux antifongiques azolés doit être surveillé car pourrait s'avérer problématique. Nous avons également montré qu'une lecture des bandelettes E-test® après seulement 24 heures d'incubation pourrait être envisagée pour *C. albicans* au CHU de Poitiers.

Il apparaît important de continuer le dépistage des IFI et la surveillance de la sensibilité des souches aux antifongiques. L'émergence de la résistance aux antifongiques au niveau mondial et la prévalence croissante des espèces peu communes souligne l'importance d'une surveillance locale. De plus, l'antifongigramme qui représente une aide au choix de l'antifongique à privilégier ne peut prédire à lui seul la réponse thérapeutique. En outre, l'amélioration des stratégies diagnostiques et des outils de suivi épidémiologique semble primordiale. Par ailleurs, la mise en place des programmes de gestion des antifongiques et le développement des réseaux internationaux de surveillance sont essentiels pour limiter l'émergence des résistances.

Références

1. Gangneux J-P, Bougnoux M-E, Hennequin C, Godet C, Chandenier J, Denning DW, et al. An estimation of burden of serious fungal infections in France. *J Mycol Med*. 2016 Dec;26(4):385–90.
2. Bassetti M, Garnacho-Montero J, Calandra T, Kullberg B, Dimopoulos G, Azoulay E, et al. Intensive care medicine research agenda on invasive fungal infection in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2017 Sep;43(9):1225–38.
3. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses*. 2009 May;52(3):197–205.
4. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med*. 2015 Oct;373(15):1445–56.
5. Odds FC, Brown AJP, Gow NAR. Antifungal agents: mechanisms of action. *Trends Microbiol*. 2003 Jun;11(6):272–9.
6. Perfect JR. The antifungal pipeline: a reality check. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Sep;16(9):603–16.
7. Roilides E, Iosifidis E. Acquired resistance in fungi: how large is the problem? *Clin Microbiol Infect*. 2019 Jul;25(7):790–1.
8. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis*. 2017 Dec;17(12):e383–92.
9. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 7:19–37.
10. Pristov KE, Ghannoum MA. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Jul;25(7):792–8.
11. Sanglard D, Odds FC. Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis*. 2002 Feb;2(2):73–85.
12. Morio F, Loge C, Besse B, Hennequin C, Le Pape P. Screening for amino acid substitutions in the *Candida albicans* Erg11 protein of azole-susceptible and azole-resistant clinical isolates: new substitutions and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2010 Apr;66(4):373–84.
13. Cowen LE, Sanglard D, Howard SJ, Rogers PD, Perlin DS. Mechanisms of antifungal drug resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014 Nov;5(7):a019752.
14. Niimi K, Monk BC, Hirai A, Hatakenaka K, Umeyama T, Lamping E, et al. Clinically significant micafungin resistance in *Candida albicans* involves modification of a glucan synthase catalytic subunit GSC1 (FKS1) allele followed by loss of heterozygosity. *J Antimicrob Chemother*. 2010 May;65(5):842–52.

15. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*. 2018 May;24 Suppl 1:e1–38.
16. Lestrade PPA, Meis JF, Melchers WJG, Verweij PE. Triazole resistance in *Aspergillus fumigatus*: recent insights and challenges for patient management. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Jul;25(7):799–806.
17. Pérez-Cantero A, López-Fernández L, Guarro J, Capilla J. Azole resistance mechanisms in *Aspergillus*: update and recent advances. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Jan;55(1):105807.
18. Verweij PE, Mellado E, Melchers WJG. Multiple-triazole-resistant aspergillosis. *N Engl J Med*. 2007 Apr;356(14):1481–3.
19. European commission. European Union guidelines for the prudent use of antimicrobials in human health. 2017. Disponible sur : https://ec.europa.eu/health/antimicrobial-resistance/eu-action-on-antimicrobial-resistance_en
20. Berkow EL, Lockhart SR, Ostrosky-Zeichner L. Antifungal susceptibility testing: current approaches. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Jun;33(3).
21. Arendrup MC, Friberg N, Mares M, Kahlmeter G, Meletiadis J, Guinea J, et al. How to interpret MICs of antifungal compounds according to the revised clinical breakpoints v. 10.0 European committee on antimicrobial susceptibility testing (EUCAST). *Clin Microbiol Infect*. 2020 Nov;26(11):1464–72.
22. Lass-Flörl C, Perkhofer S, Mayr A. In vitro susceptibility testing in fungi: a global perspective on a variety of methods. *Mycoses*. 2010 Jan;53(1):1–11.
23. Cuenca-Estrella M, Gomez-Lopez A, Mellado E, Rodriguez-Tudela JL. Correlation between the procedure for antifungal susceptibility testing for *Candida* spp. of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing (EUCAST) and four commercial techniques. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Jun;11(6):486–92.
24. Salsé M, Gangneux J-P, Cassaing S, Delhaes L, Fekkar A, Dupont D, et al. Multicentre study to determine the Etest epidemiological cut-off values of antifungal drugs in *Candida* spp. and *Aspergillus fumigatus* species complex. *Clin Microbiol Infect*. 2019 Dec;25(12):1546–52.
25. Bailly S, Maubon D, Fournier P, Pelloux H, Schwebel C, Chapuis C, et al. Impact of antifungal prescription on relative distribution and susceptibility of *Candida* spp. - Trends over 10 years. *J Infect*. 2016 Jan;72(1):103–11.
26. Bitar D, Lortholary O, Le Strat Y, Nicolau J, Coignard B, Tattevin P, et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jul;20(7):1149–55.
27. Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD, Castanheira M, Jones RN. Twenty years of the SENTRY Antifungal Surveillance Program: results for *Candida* species from 1997-2016. *Open Forum Infect Dis*. 2019 Mar;6(Suppl 1):S79–94.

28. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. *J Antimicrob Chemother.* 2018 Jan;73(suppl_1):i4–13.
29. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM, Hollick R, Stein B, Chiller TM, et al. Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of *Candida* resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. *PLoS One.* 2015 Mar;10(3):e0120452.
30. Beyer R, Spettel K, Zeller I, Lass-Flörl C, Achleitner D, Krause R, et al. Antifungal susceptibility of yeast bloodstream isolates collected during a 10-year period in Austria. *Mycoses.* 2019 Apr;62(4):357–67.
31. Chapman B, Slavin M, Marriott D, Halliday C, Kidd S, Arthur I, et al. Changing epidemiology of candidaemia in Australia. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Apr;72(4):1103–8.
32. da Matta DA, Souza ACR, Colombo AL. Revisiting species distribution and antifungal susceptibility of *Candida* bloodstream isolates from Latin American medical centers. *J Fungi (Basel).* 2017 May;3(2):E24.
33. Xiao M, Sun Z-Y, Kang M, Guo D-W, Liao K, Chen SC-A, et al. Five-year national surveillance of invasive candidiasis: species distribution and azole susceptibility from the China Hospital Invasive Fungal Surveillance Net (chif-net) study. *J Clin Microbiol.* 2018 Jul;56(7):e00577-18.
34. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Feb;55(2):532–8.
35. Centre national de référence mycoses invasives et antifongiques. Rapport annuel d'activité. 2020. Disponible sur : <https://www.pasteur.fr/fr/file/39845/download>
36. Spivak ES, Hanson KE. *Candida auris*: an Emerging Fungal Pathogen. *J Clin Microbiol.* 2018 Feb;56(2):e01588-17.
37. Castanheira M, Deshpande LM, Davis AP, Rhomberg PR, Pfaller MA. Monitoring antifungal resistance in a global collection of invasive yeasts and molds: application of CLSI epidemiological cutoff values and whole-genome sequencing analysis for detection of azole resistance in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Oct;61(10):e00906-17.
38. Shields RK, Nguyen MH, Clancy CJ. Clinical perspectives on echinocandin resistance among *Candida* species. *Curr Opin Infect Dis.* 2015 Dec;28(6):514–22.
39. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J Clin Microbiol.* 2012 Apr;50(4):1199–203.

40. Mesini A, Mikulska M, Giacobbe DR, Del Puente F, Gandolfo N, Codda G, et al. Changing epidemiology of candidaemia: increase in fluconazole-resistant *Candida parapsilosis*. *Mycoses*. 2020 Apr;63(4):361–8.
41. Wang Y, Fan X, Wang H, Kudinha T, Mei Y-N, Ni F, et al. Continual decline in azole susceptibility rates in *Candida tropicalis* over a 9-year period in China. *Front Microbiol*. 2021 Jul;12:702839.
42. Jamiu AT, Albertyn J, Sebolai OM, Pohl CH. Update on *Candida krusei*, a potential multidrug-resistant pathogen. *Med Mycol*. 2021 Jan;59(1):14–30.
43. Diekema DJ, Messer SA, Boyken LB, Hollis RJ, Kroeger J, Tendolkar S, et al. In vitro activity of seven systemically active antifungal agents against a large global collection of rare *Candida* species as determined by CLSI broth microdilution methods. *J Clin Microbiol*. 2009 Oct;47(10):3170–7.
44. Pfaller MA, Castanheira M, Diekema DJ, Messer SA, Jones RN. Triazole and echinocandin MIC distributions with epidemiological cutoff values for differentiation of wild-type strains from non-wild-type strains of six uncommon species of *Candida*. *J Clin Microbiol*. 2011 Nov;49(11):3800–4.
45. Majoros L, Kardos G, Feiszt P, Szabó B. Efficacy of amphotericin B and flucytosine against fluconazole-resistant *Candida inconspicua* clinical isolates. *J Antimicrob Chemother*. 2005 Jul;56(1):253–4.
46. Brunet K, Minoza A, Rammaert B, Portet-Sulla V, Hubert F, Lorenzo J-C, et al. Invasive *Candida bovina* Infection, France. *Emerg Infect Dis*. 2020 Mar;26(3):626–7.
47. Johnson MD, Lewis RE, Dodds Ashley ES, Ostrosky-Zeichner L, Zaoutis T, Thompson GR, et al. Core recommendations for antifungal stewardship: a statement of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *J Infect Dis*. 2020 Aug;222(Suppl 3):S175–98.
48. Samson RA, Visagie CM, Houbraeken J, Hong S-B, Hubka V, Klaassen CHW, et al. Phylogeny, identification and nomenclature of the genus *Aspergillus*. *Stud Mycol*. 2014 Jun;78:141–73.
49. van der Linden JWM, Arendrup MC, Warris A, Lagrou K, Pelloux H, Hauser PM, et al. Prospective multicenter international surveillance of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. *Emerg Infect Dis*. 2015 Jun;21(6):1041–4.
50. Resendiz Sharpe A, Lagrou K, Meis JF, Chowdhary A, Lockhart SR, Verweij PE, et al. Triazole resistance surveillance in *Aspergillus fumigatus*. *Med Mycol*. 2018 Apr;56(suppl_1):83–92.
51. van der Linden JWM, Snelders E, Kampinga GA, Rijnders BJA, Mattsson E, Debets-Ossenkopp YJ, et al. Clinical implications of azole resistance in *Aspergillus fumigatus*, The Netherlands, 2007-2009. *Emerg Infect Dis*. 2011 Oct;17(10):1846–54.
52. Nucci M, Anaissie E. *Fusarium* infections in immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2007 Oct;20(4):695–704.

53. Tortorano AM, Richardson M, Roilides E, van Diepeningen A, Caira M, Munoz P, et al. ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. Clin Microbiol Infect. 2014 Apr;20 Suppl 3:27–46.
54. Alastruey-Izquierdo A, Cuenca-Estrella M, Monzón A, Mellado E, Rodríguez-Tudela JL. Antifungal susceptibility profile of clinical *Fusarium* spp. isolates identified by molecular methods. J Antimicrob Chemother. 2008 Apr;61(4):805–9.
55. Cortez KJ, Roilides E, Quiroz-Telles F, Meletiadiis J, Antachopoulos C, Knudsen T, et al. Infections caused by *Scedosporium* spp. Clin Microbiol Rev. 2008 Jan;21(1):157–97.
56. Dannaoui E. Antifungal resistance in *Mucorales*. Int J Antimicrob Agents. 2017 Nov;50(5):617–21.
57. Brunet K, Rammaert B. Mucormycosis treatment: Recommendations, latest advances, and perspectives. J Mycol Med. 2020 Sep;30(3):101007.
58. Chryssanthou E, Cuenca-Estrella M. Comparison of the Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antibiotic Susceptibility Testing proposed standard and the E-test with the NCCLS broth microdilution method for voriconazole and caspofungin susceptibility testing of yeast species. J Clin Microbiol. 2002 Oct;40(10):3841–4.
59. Fleck R, Dietz A, Hof H. In vitro susceptibility of *Candida* species to five antifungal agents in a German university hospital assessed by the reference broth microdilution method and Etest. J Antimicrob Chemother. 2007 Apr;59(4):767–71.

Espèces et antifongiques	CMI ^a (µg/ml)																																							
	> 256	192	128	96	64	48	> 32	32	24	16	12	8	6	4	3	2	1,5	1	0,75	0,5	0,38	0,25	0,19	0,125	0,094	0,064	0,047	0,032	0,023	0,016	0,012	0,008	0,006	0,004	0,003	0,002	< 0,002			
Complexe <i>Candida parapsilosis</i> (n = 39)																																								
5-fluorocytosine																										1														
Amphotéricine B																			1	4	4	6	3	4		1														
Anidulafungine							2	2		1		2	1	3	1	3	1	2	3		2	1				1														
Caspofungine							1											1	1		2																			
Fluconazole	1																2	3	4	9	7	1	6	4	1															
Voriconazole																		1						1		2			4	8		1	1	1	1	2	1			
<i>Candida tropicalis</i> (n = 35)																																								
Amphotéricine B																	3	1	2		3	4																		
Anidulafungine																									1				1	9	11	3	1							
Caspofungine																												1												
Fluconazole					1								1				2	4	7	10	2	1																		
Voriconazole																		1						1	1	5		6												
<i>Candida krusei</i> (n = 26)																																								
Amphotéricine B																	2	3	11	3	1																	1		
Anidulafungine																										4	3	4												
Caspofungine																					1	1																		
Fluconazole	3	1	3	1	1	1		3																																
Isavuconazole																	1			1		2																		
Itraconazole																1																								
Micafungine																								1																
Posaconazole																					3																			
Voriconazole																1				4	5	4	2	1	1												1			

ANNEXE 2. Activité des antifongiques contre les champignons filamenteux.

Espèces et antifongiques	CMI ^a (µg/ml)																							
	> 32	32	4	3	2	1,5	1	0,75	0,5	0,38	0,25	0,19	0,125	0,094	0,064	0,047	0,032	0,023	0,012	0,016	0,008	0,004	0,002	
<i>Acremonium strictum</i> (n = 1)																								
Amphotéricine B																		1						
Isavuconazole																			1					
Posaconazole																						1		
Voriconazole																					1			
<i>Aspergillus section fumigati</i> (n = 94)																								
Amphotéricine B							1	1	5	11	24	9	16	6		1					2	1		
Anidulafungine														1										
Fluconazole								1	1															
Isavuconazole								1		2	2	8	9	7	2									
Itraconazole	1		2		1		1	5	12	19	20	5		1										
Posaconazole										1	1	3	2	2	12	20	16	5			5			
Voriconazole							1	1	1	2	2	10	37	19	3									
<i>Aspergillus section nigri</i> (n = 18)																								
Amphotéricine B										1	6		2		2	1	1	1						
Anidulafungine																								1
Isavuconazole												1		4	1									
Itraconazole								5	5	1			1											
Posaconazole														2	3	4	3							
Voriconazole											1	1	6	6	2									

Espèces et antifongiques	CMI ^a (µg/ml)																							
	> 32	32	4	3	2	1,5	1	0,75	0,5	0,38	0,25	0,19	0,125	0,094	0,064	0,047	0,032	0,023	0,012	0,016	0,008	0,004	0,002	
<i>Aspergillus</i> section <i>nidulantes</i> (n = 9)																								
Amphotéricine B							2		1		1				1									
Isavuconazole																1	2	1						
Itraconazole									1	1					1									
Posaconazole															1	1	1	1			1			
Voriconazole															1	3	1							
<i>Aspergillus</i> section <i>terrei</i> (n = 4)																								
Amphotéricine B							1																	
Isavuconazole																1								
Itraconazole										1		1												
Posaconazole														1	1		1							
Voriconazole											2			1										
<i>Aspergillus</i> section <i>flavi</i> (n = 3)																								
Amphotéricine B							1		1															
Isavuconazole													1											
Itraconazole									1			1												
Posaconazole															1		1							
Voriconazole												1												
<i>Aspergillus</i> section <i>versicolores</i> (n = 1)																								
Amphotéricine B							1																	
Posaconazole													1											
Voriconazole															1									

Espèces et antifongiques	CMI ^a (µg/ml)																								
	> 32	32	4	3	2	1,5	1	0,75	0,5	0,38	0,25	0,19	0,125	0,094	0,064	0,047	0,032	0,023	0,012	0,016	0,008	0,004	0,002		
<i>Fusarium sp</i> (n = 6)																									
Amphotéricine B			1	1		1	1		1																
Isavuconazole			1				2																		
Itraconazole		1																							
Posaconazole				1			1																		
Voriconazole			2	1		1	2																		
<i>Scedosporium sp</i> (n = 3)																									
Voriconazole																	2					1			
<i>Rhizopus sp</i> (n = 5)																									
Amphotéricine B						1		1			1		1												
Caspofungine	1																								
Isavuconazole								2		1															
Itraconazole	1																								
Posaconazole			1		1	1																			

^aCMI : Concentration minimale inhibitrice



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :

Résumé

Les infections fongiques invasives (IFI) représentent un véritable problème de morbi-mortalité chez les patients fragiles. Au niveau mondial, l'émergence de la résistance aux antifongiques menace le traitement efficace des IFI. La connaissance de l'épidémiologie locale semble donc essentielle pour orienter la prise en charge thérapeutique. Par ailleurs, l'évaluation de la susceptibilité aux antifongiques repose sur des bandelettes E-test® dont le temps de lecture n'a pas été clairement établi. Le but de cette étude était donc de décrire l'épidémiologie locale au centre hospitalier universitaire (CHU) de Poitiers et de comparer les temps de lecture des bandelettes E-test® à 24 heures et à 48 heures pour les levures du genre *Candida*.

Les valeurs de concentration minimale inhibitrice des isolats testés au laboratoire du CHU de Poitiers entre janvier 2018 et décembre 2020 ont été collectées, interprétées avec les valeurs seuils de l'EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), puis analysées.

Au total, 704 souches (levures et champignons filamenteux) ont été examinées. Parmi les espèces de *Candida*, *C. albicans* était la plus représentée (52,65%), suivie par *C. glabrata* (17,55%) et le complexe *C. parapsilosis* (7,13%). Les taux de résistance acquis retrouvés étaient faibles. Les souches de *C. albicans* isolées étaient à 99,36% sensibles au fluconazole et à 99,37% sensibles aux échinocandines. Pour *C. glabrata*, seules 1,96% des souches étaient résistantes aux échinocandines. Pour *Aspergillus* section *fumigati*, la résistance aux azolés n'était pas négligeable, avec quatre souches résistantes à l'itraconazole sur les 94 testées. Les résultats de concordance entre la lecture des bandelettes E-test® après 24 heures d'incubation et la lecture après 48 heures étaient très satisfaisants pour *C. albicans* (100% pour le fluconazole). Pour les espèces non-*albicans*, les résultats étaient variables en fonction des espèces et des antifongiques testés.

Malgré les faibles taux de résistance révélés par notre étude, le maintien d'une surveillance continue de l'épidémiologie locale semble essentiel afin d'orienter au mieux les traitements empiriques et d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients.

Mots clés : infections fongiques invasives ; antifongiques ; sensibilité *in vitro* ; E-test® ; levures ; champignons filamenteux