

## COLONISATION DES CATHÉTERS VEINEUX CENTRAUX PAR LES LEVURES DU GENRE *CANDIDA* EN MILIEU DE RÉANIMATION DU CHU DE SÉTIF

MERADJI A<sup>(1)</sup>, RANQUE S<sup>(2)</sup>, MOSBAH N<sup>(3)</sup>, ANNANE N.H<sup>(4)</sup>, BENMEZDAD A<sup>(1)</sup>,  
BELOUAHAR Z<sup>(4)</sup>, MOULAHM T<sup>(1)</sup>.

1) Service de Parasitologie et Mycologie Médicales, CHU Constantine.

2) Laboratoire Méditerranée Infeciton, Hôpital de la Timone, Marseille, France.

3) Service de Réanimation Médicale, CHU Sétif.

4) Laboratoire Central, CHU Sétif.

**E-mail :** Meradji A : [assia.meradji@yahoo.fr](mailto:assia.meradji@yahoo.fr) ; Ranque S : [stephane,ranque@ap-hm.fr](mailto:stephane,ranque@ap-hm.fr) ;  
Mosbah N : [mosbahabil05@gmail.com](mailto:mosbahabil05@gmail.com) ; Annane N.H : [pharmnour2593@gmail.com](mailto:pharmnour2593@gmail.com) ;  
Benmezdad A : [benmezdad@gmail.com](mailto:benmezdad@gmail.com) ; Belouahar Z : [BELOUAHAR-ZAKIA@hotmail.fr](mailto:BELOUAHAR-ZAKIA@hotmail.fr) ;  
Moulahem T : [tmoulahem@gmail.com](mailto:tmoulahem@gmail.com)

### RÉSUMÉ :

Les infections fongiques invasives sont des infections graves dont l'incidence est en constante progression ces 30 dernières années. Les levures appartenant au genre *Candida* sont les agents pathogènes les plus fréquemment impliqués dans ces infections invasives. Il existe plusieurs facteurs de risque qui prédisposent à ce genre d'infection, notamment la présence d'un cathéter vasculaire. L'objectif de cette étude est de rechercher les levures du genre *Candida* colonisant les cathéters vasculaires prélevés à partir de patients hospitalisés dans les services de réanimation du CHU de Sétif et d'évaluer leur sensibilité vis-à-vis de neuf antifongiques (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, amphotéricine B, 5 flucytosine, caspofungine, micafungine et anidulafungine) avec calcul de la CMI. L'identification des *Candida spp.* est faite par le MALDI TOF et la sensibilité aux antifongiques est réalisée par le SensititreYeast One. Les résultats de notre étude ont montré que le taux de colonisation des cathéters veineux est de 27.45%. Cinq espèces de *Candida* sont isolées à partir des cathéters ; *C.albicans* (42.85%), *C.parapsilosis* (21.42%), *C.glabrata* (14.3%), *C.tropicalis* (14.3%) et *C.dubliniensis* (7.14%). La plupart des isolats sont sensibles aux antifongiques testés.

**Mots clés :** *Candida spp.*, Cathéter veineux central, MALDI TOF, Sensibilité aux antifongiques, Concentration minimale inhibitrice.

### ABSTRACT : COLONIZATION OF CENTRAL VEIN CATHETERS BY YEASTS OF THE CANDIDA GENUS THE INTENSIVE CARE UNIT OF SETIF UNIVERSITY HOSPITAL.

Invasive fungal infections are serious diseases with a steadily increasing incidence over the past 30 years. Yeasts belonging to the genus *Candida* are the pathogens most frequently involved in these invasive infections. There are several risk factors that predispose to this type of infection, including the presence of a vascular catheter. The aim of this study is to search for *Candida* yeasts colonizing vascular catheters collected from patients hospitalized in the intensive care unit of the Setif University Hospital and to evaluate their sensitivity to nine antifungal agents (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, amphotericin B, 5 flucytosine, caspofungin, micafungin and anidulafungin) with MIC calculation. Identification of *Candidas pp.* is done by the MALDI TOF and sensitivity to antifungal agents is performed by the Yeast One Sensititre. The results of our study showed that the venous catheter colonization rate is 27.45%. Five species of *Candida* are isolated from the catheters; *C.albicans* (42.85%), *C.parapsilosis* (21.42%), *C.glabrata* (14.3%), *C.tropicalis* (14.3%) and *C.dubliniensis* (7.14%). Most isolates are susceptible to the antifungal agents tested.

**Key words :** *Candida spp.*, Central venous catheter, MALDI TOF, Sensitivity to antifungal agents, Minimal inhibitory concentration.

## INTRODUCTION

Les infections fongiques invasives sont des infections graves dont l'incidence est en constante progression ces 30 dernières années [1,2]. Une étude américaine a révélé que le nombre annuel des sepsis causés par les agents fongiques a augmenté de 207% entre 1979 et 2000 [3]. En raison à la fois des modifications des pratiques médicales (antibiothérapie à large spectre, traitement immunosuppresseurs, séjour en réanimation, ...) et de l'augmentation considérable de la population à risque (cancer, transplantation d'organe, pathologies sous-jacentes, ...) [4]. Les levures appartenant au genre *Candida* sont les agents pathogènes les plus fréquemment impliqués dans ces infections invasives [5]. Il existe de nombreux facteurs de risque qui prédisposent à ce genre d'infection, notamment la présence d'un cathéter vasculaire [1,6].

Des études américaines estiment que plus de 45 millions de dispositifs médicaux sont implantés chaque année aux États-Unis et au moins 50% de toutes les infections hospitalières sont associées à ces implants [7]. Cependant, l'OMS estime qu'entre 5 à 12% des patients hospitalisés dans le monde développent une infection associée aux soins, dont plus de 60% sont associées à l'implantation d'un dispositif médical ou chirurgical [8]. La présence d'un matériel médical augmente le risque pour le patient de développer une infection invasive à *Candida* d'un facteur de sept. Par ailleurs, il a été démontré que la plupart des dispositifs médicaux invasifs, comme les cathéters sont propices à la colonisation et à la formation des biofilms par les levures du genre *Candida* [9]. En servant de réservoir, la colonisation et la formation de biofilm sur un matériel médical peuvent être la source d'une future infection à savoir pour le genre *Candida*, une future Candidémie [10]. L'objectif de cette étude est de rechercher les levures du genre *Candida* colonisant les cathéters veineux centraux prélevés à partir de patients hospitalisés dans les services de réanimation du CHU de Sétif et d'évaluer leur sensibilité vis-à-vis de neuf antifongiques (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, amphotéricine B, 5 flucytosine, caspofungine, micafungine et anidulafungine) avec calcul de la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).

## PATIENTS ET MÉTHODES

## 1. Prélèvements des cathéters

Les cathéters veineux centraux sont prélevés à partir de patients hospitalisés dans les services de réanimation du CHU de Sétif, entre le 1er novembre 2016 et le 30 novembre 2017. Après ablation des cathéters quel que soit le motif (suspicion d'infection liée au cathéter, décès du patient ou fin d'utilisation), ils sont immédiatement recueillis dans des tubes secs stériles et acheminés au laboratoire pour la culture.

2. Isolement et identification des levures du genre *Candida*

La culture des cathéters est réalisée selon la technique semi-quantitative de Maki [11,12]. L'extrémité distale du cathéter est roulée sur la surface d'une boîte de pétri contenant le milieu Sabouraud avec chloramphénicol. La lecture se fait après 24 à 48h d'incubation à 37°C.

L'identification des isolats est effectuée par la spectrométrie de masse de type MALDI TOF. Cette analyse a été réalisée au Laboratoire Méditerranée infection, Hôpital de la Timone, Marseille, France. Cette identification est effectuée sur des colonies de levures obtenues après 48 heures de culture sur milieu Chromagar *Candida* à 30°C. L'extraction des protéines est réalisée selon les recommandations du Laboratoire Méditerranée infection. Une à trois colonies sont prélevées à l'aide d'une

anse et mises en suspension dans 300µl d'eau HPLC et 900 µl d'éthanol à 70°. Après deux centrifugations à 13000 tours/min pendant cinq minutes et deux minutes respectivement, le culot est séché puis remis en suspension dans 10 µl d'acide formique à 70% (qui permet de lyser la paroi). Après 5 min d'incubation, un volume de 10 µl d'acétonitrile (arrêter la réaction) à 100% est ajouté. Après centrifugation à 13000 tours/min pendant deux minutes, un volume de 1 µl de surnageant est déposé sur une plaque métallique à l'emplacement d'un spot puis séché. Un volume de 1 µl de solution de matrice (Acide alpha-Cyano-4 Hydroxy-Cinnamique) à 10mg/ml est ajouté à l'extrait de protéines fongiques et séché à nouveau. Dans chaque série d'analyses sont inclus un contrôle d'extraction négatif et un contrôle positif issus d'extraits d'une souche de référence représentée par *C.krusei* ATCC 6258.

Les analyses sont réalisées sur un spectromètre de masse de type biotyper (BrukerDaltonics GmbH, Bremen, Germany), ce dernier est équipé d'un logiciel MALDI bioTyper RTC, SIR WEB, MALDI Biotyper 3TM. Les spectres générés pour chaque levure sont comparés aux spectres de référence de la base de données «Brukertaxonomy». Les scores d'identification générés sont interprétés comme suit ; un score égal ou supérieur à 2 permettait une identification d'espèce ; un score compris entre 1.7 et 1.9 permettait une identification du genre ; un score inférieur à 1.7 ne permettait aucune identification. En cas de non identification de l'espèce, une seconde analyse est réalisée après une nouvelle extraction, comme précédemment décrit. Le témoin positif doit être identifié avec un score supérieur à 2 et le témoin négatif représenté par la matrice doit avoir un score inférieur à 1.7 pour valider la réaction.

## 3. Sensibilité aux antifongiques

La détermination de la concentration minimale inhibitrice vis-à-vis des antifongiques est réalisée par la technique de SENSITITRE Yeast One (SENSITITRE east One- Trek diagnostics-ThermofisherelectronOxoid) dans le Laboratoire Méditerranée infection, Hôpital de la Timone, Marseille, France.

Le SENSITITRE Yeast One est un test de micro dilutions colorimétriques en milieu liquide qui permet de calculer la CMI vis-à-vis de neuf antifongiques (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, amphotéricine B, 5 flucytosine, caspofungine, micafungine et anidulafungine). L'inoculum de départ est préparé dans une ampoule NaCl 0.85 % Medium (2ml) avec une densité optique de 0.5 à 0.7 Mac Farland (correspondant à environ 10<sup>6</sup>UFC/ml) calculée par un densitomètre. Après un transfert de 20µl de la suspension dans le milieu liquide d'inoculum yeast One, 100µl d'inoculum par cupule est réparti sur la totalité de la plaque. La lecture est faite après une incubation de 24 à 48 heures à 35°C par visualisation des dessous des cupules à l'aide d'un miroir. La croissance fongique dans les cupules est mise en évidence par le virage de l'indicateur colorimétrique qui passe du bleu (négatif) au rose (positif). La CMI correspond à la première cupule bleue. La valeur obtenue est comparée avec les valeurs seuils de sensibilité établies par le Laboratoire Méditerranée Infection.

## RÉSULTATS

Durant la période d'étude, 51 cathéters provenant de patients souffrant de candidémie ou suspectés de cette pathologie ont fait l'objet d'une culture pour déterminer la présence ou non d'une colonisation fongique. Pour 14 d'entre eux (27.45%), la culture s'est avérée positive.

La durée moyenne du cathétérisme chez les patients qui ont bénéficié d'une culture du cathéter est de 8.02 ± 4.51 jours, 9.86 ±

3.63 jours est la durée moyenne de l'implantation des cathéters colonisés (tableau I).

Tableau I. Durée moyenne du cathétérisme.

|                                | Tous les cathéters | cathéter colonisé | Cathéter non colonisé |
|--------------------------------|--------------------|-------------------|-----------------------|
| Durée du cathétérisme par jour | 8.02 ± 4.51        | 9.86 ± 3.63       | 7.32 ± 4.66           |

L'identification mycologique a révélé une prédominance de *C.albicans* avec 6 isolats (42.85%), suivie de *C.parapsilosis* avec trois isolats (21.42%). *C.glabrata* et *C.tropicalis* ont été retrouvés deux fois chacun (14.3%) et *C.dubliniensis* une seule fois (7.14%). Les espèces retrouvées sont illustrées dans la figure 1.

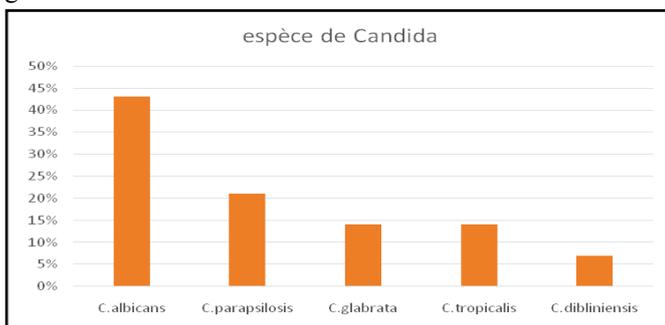


Figure 1. Espèces fongiques isolées à partir des cathéters.

Toutes les souches de *C.albicans* isolées à partir des cathéters sont sensibles à tous les antifongiques. Les deux souches de *C.glabrata* testées sont résistantes à l'itraconazole. Une souche a présenté une sensibilité intermédiaire au voriconazole et au posaconazole et une souche est résistante au posaconazole. Les deux souches sont sensibles aux échinocandines, à l'amphotéricine B et au 5 fluorocytosine. Toutes les souches de *C.parapsilosis* sont sensibles à tous les antifongiques. Les deux souches de *C.tropicalis* ont présenté une sensibilité intermédiaire vis-à-vis de l'itraconazole et une souche a présenté une sensibilité intermédiaire au posaconazole. *C.tropicalis* est sensible aux échinocandines, au fluconazole, et à la 5 fluorocytosine. *C.dubliniensis* est sensible à tous les antifongiques testés (tableau II).

Tableau II. CMI (µg/ml) des antifongiques testés vis-à-vis des espèces de candida isolées à partir des cathéters.

|                          | <i>C.albicans</i><br>(6 souches)    | <i>C.glabrata</i><br>(2 souches) | <i>C.parapsilosis</i><br>(3 souches) | <i>C.tropicalis</i><br>(2 souches) | <i>C.dubliniensis</i><br>(1 souche) |
|--------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Fluconazole (µg/ml)      | 0.25(2), 0.5(1), 1(1), 2(2)         | 8(1), 16(1)                      | 0.5(3)                               | 1(2)                               | 4                                   |
| Itraconazole (µg/ml)     | 0.015(2), 0.03(1), 0.06(1), 0.12(2) | 1(2) ®                           | 0.06(2), 0.12(1)                     | 0.25(1), (SI), 0.5(1)(SI)          | 0.12                                |
| Voriconazole (µg/ml)     | 0.015(4), 0.08(2)                   | 0.5(1), 1(1) (SI)                | 0.015(1), 0.03(1), 0.06(1)           | 0.12 (2)                           | 0.12                                |
| Posaconazole (µg/ml)     | 0.008(1), 0.015(5)                  | 1(1) (SI), 2(1) ®                | 0.06(2), 0.12(1)                     | 0.12(1), 0.25(1)(SI)               | 0.12                                |
| Amphotericine B (µg/ml)  | 0.12(1), 0.25(2), 0.5(1), 1(2)      | 1(2)                             | 0.5(3)                               | 1(2)                               | 1                                   |
| 5-fluorocytosine (µg/ml) | 0.06(1), 0.12(2), 0.25(1), 0.5(2)   | 0.06(2)                          | 0.06(3)                              | 0.06(1), 0.12(1)                   | 0.03                                |
| Caspofungine (µg/ml)     | 0.015(1), 0.03(3), 0.06(2)          | 0.06(2)                          | 0.5(2), 1(1)                         | 0.06(1), 0.12(1)                   | 0.03                                |
| Micafungine (µg/ml)      | 0.015(6)                            | 0.015(2)                         | 1(1), 2(2)                           | 0.03(2)                            | 0.03                                |
| Anidulafungine (µg/ml)   | 0.015(3), 0.06(3)                   | 0.03(2)                          | 1(1), 2(2)                           | 0.06(1), 0.12(1)                   | 0.015                               |

® : Résistant; (SI) : sensibilité intermédiaire.

DISCUSSION

Le taux de colonisation des cathéters observé dans notre étude est de 27.45%. Dans la littérature ce chiffre est variable, une étude marocaine et une autre française ont rapporté des taux de colonisation à 5% et 58.4%, respectivement [13,14]. Deux études algériennes réalisées aux CHU de Tlemcen et d'Oran sur les cathéters veineux périphériques ont rapporté des taux de colonisation à 19 et 8.33% respectivement [15,16]. Les voies vasculaires principalement le cathéter veineux central avec l'appareil digestif constituent les principales portes d'entrée des infections à *Candida*. Cependant, la colonisation fongique n'est pas un synonyme d'infection.

Les cathéters vasculaires à demeure ont été impliqués comme un facteur de risque important chez les patients atteints de candidémie dans le monde entier [17-21]. Les espèces de *Candida* adhèrent fortement aux matériaux utilisés dans les dispositifs intravasculaires et fournissent un nid potentiel d'infection.

Selon nos résultats, cinq espèces de candida sont isolées à partir des cathéters. *C.albicans* est l'espèce majoritaire (42.85%), suivie de *C.parapsilosis* (21.42%), *C.glabrata* et *C.tropicalis* (14.3%) et *C.dubliniensis* (7.14%). Une étude réalisée à l'hôpital universitaire de Tlemcen sur la colonisation des cathéters périphériques a révélé une prédominance de *C.parapsilosis* (60%), suivi de *C.albicans* (20%), *C.glabrata* (14.3%) et *C.famata* (5.7%) [22]. Une autre étude réalisée au CHU d'Oran a montré aussi une prédominance de *C.parapsilosis* (64%), les autres espèces retrouvées sont *C.albicans*, *C.glabrata* et *C.krusei* [23].

La résistance acquise des *Candida spp.* aux antifongiques est rare et ne possède pas la même ampleur que celle des bactéries vis-à-vis des antibiotiques du fait de sa faible prévalence. En effet, chez les levures, l'absence de transmission horizontale et le faible nombre de transmissions croisées limitent la dissémination rapide des résistances. Dans une étude récente réalisée dans le cadre du programme de surveillance des antimicrobiens (SENTRY) sur une large collection de souches responsables de candidoses invasives (20788 souches de *Candida*) provenant de 135 centres médicaux de 39 pays d'Amérique du nord, Europe, Amérique du sud, Australie et Asie, la prévalence globale de la résistance à la caspofungine pour les cinq espèces de *Candida* les plus courantes (*C.albicans*, *C.glabrata*, *C.parapsilosis*, *C.tropicalis* et *C.krusei*) reste faible, variant de 0% pour

*C.parapsilosis* à 1.7% pour *C.krusei*. Pour le fluconazole, la résistance varie de 0.3% pour *C. albicans* à 8.1% pour *C. glabrata*, sachant que *C.krusei* présente une résistance naturelle au fluconazole [24].

On peut constater à l'observation des données recueillies dans notre étude, que les levures du genre *Candida* restent très sensibles vis-à-vis des différents antifongiques à l'exception de quelques souches de *Candida* non *albicans* qui présentent une résistance ou une sensibilité diminuée à l'itraconazole.

### CONCLUSION

Les résultats de notre étude sont en accord avec certaines données de la littérature; le taux de colonisation des cathéters, espèces isolées et sensibilités aux antifongiques. Les accès intravasculaires représentent un facteur de risque ajeur des candidémies. Dans notre étude, tous les azolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole et posaconazole) sont actifs contre *C.albicans* qui est l'espèce majoritaire.

### CONFLITS D'INTÉRÊT :

Aucun.

DATE D'ENVOI : 04/10/2020.

DATE D'ACCEPTATION : 14/03/2021.

DATE DE PUBLICATION : 23/09/2021.

### RÉFÉRENCES

1. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. 2007;20(1):133-63.
2. Toubas D. Épidémiologie des candidoses invasives. Revue Francophone des Laboratoires. 2013;2013(450):27-36.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003;348(16):1546-54.
4. Lamoth F, Lockhart SR, Berkow EL, Calandra T. Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis. J Antimicrob Chemother. 2018;73(suppl 1):i4-i13.
5. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive Candidiasis. N Engl J Med. 2015;373(15):1445-56.
6. Gauzit R. Épidémiologie et facteurs de risque des candidoses systémiques en réanimation. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation. 2001;20(4):394-9.
7. Kojic EM, Darouiche RO. *Candida* infections of medical devices. Clin Microbiol Rev. 2004;17(2):255-67.
8. Espinasse F, Page B, Cottard-Boulle B. Risques infectieux associés aux dispositifs médicaux invasifs. Revue Francophone des Laboratoires. 2010;2010(426):51-63.
9. Cavalheiro M, Teixeira MC. *Candida* Biofilms: Threats, Challenges, and Promising Strategies. Frontiers in medicine. 2018;5:28.
10. Nobile CJ, Johnson AD. *Candida albicans* Biofilms and Human Disease. Annual review of microbiology. 2015;69:71-92.
11. Mermel LA, Allon M, Bouza E. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America (vol 49, pg 1, 2009). Clinical Infectious Diseases. 2010;50:1079-.
12. Riboli DF, Lyra JC, Silva EP, Valadao LL, Bentlin MR, Corrente JE, et al. Diagnostic accuracy of semi-quantitative and quantitative culture techniques for the diagnosis of catheter-related infections in newborns and molecular typing of isolated microorganisms. BMC Infect Dis. 2014;14:283.
13. Aissaoui Y, Chouaib N, Chouikh C, Rafai M, Azendour H, Balkhi H, et al. Bactériémies liées aux cathéters veineux centraux : étude prospective dans une unité de réanimation médicale marocaine. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation - ANN FR ANESTH REANIM. 2010;29:897-901.
14. Talarmin JP, Boutoille D, Tattevin P, Dargère S, Weinbreck P, Ansart S, et al. Épidémiologie des candidémies : étude observationnelle prospective d'un an dans l'Ouest de la France. Médecine et Maladies Infectieuses. 2009;39(12):877-85.
15. Seghir A, Boucherit-Otmani Z, Belkherroubi-Sari L, Boucherit K. Cathétérisme et risque infectieux fongique au centre hospitalo-universitaire de Tlemcen : épidémiologie et sensibilité aux antifongiques. Journal de Mycologie Médicale. 2014;24(4):e179-e84.
16. Bendjelloul M, Boucherit-Otmani Z, Boucherit K. Study of strains of *Candida* spp. Isolated from catheters in UHC of Oran (Algeria): Identification and antifungal susceptibility. J Mycol Med. 2016;26(3):212-6.
17. Ulu Kilic A, Alp E, Cevahir F, Ture Z, Yozgat N. Epidemiology and cost implications of candidemia, a 6-year analysis from a developing country. Mycoses. 2017;60(3):198-203.
18. Tavec L, Talarmin JP, Gastinne T, Bretonniere C, Miegerville M, Le Pape P, et al. Epidemiology, risk factor, species distribution, antifungal resistance and outcome of *Candidemia* at a single French hospital: a 7-year study. Mycoses. 2016;59(5):296-303.
19. Chakrabarti A, Sood P, Rudramurthy SM, Chen S, Kaur H, Capoor M, et al. Incidence, characteristics and outcome of ICU-acquired candidemia in India. Intensive Care Med. 2015;41(2):285-95.
20. Doi AM, Pignatari AC, Edmond MB, Marra AR, Camargo LF, Siqueira RA, et al. Epidemiology and Microbiologic Characterization of Nosocomial *Candidemia* from a Brazilian National Surveillance Program. PloS one. 2016;11(1):e0146909.
21. Toda M, Williams SR, Berkow EL, Farley MM, Harrison LH, Bonner L, et al. Population-Based Active Surveillance for Culture-Confirmed Candidemia — Four Sites, United States, 2012–2016. MMWR. 2019;68.
22. Boucherit-Atmani Z, Seddiki SML, Boucherit K, Sari-Belkharroubi L, Kunkel D. *Candida albicans* biofilms formed into catheters and probes and their resistance to amphotericin B. Journal de Mycologie Médicale. 2011;21(3):182-7.
23. Seddiki SM, Boucherit-Otmani Z, Boucherit K, Kunkel D. [Fungal infectivities of implanted catheters due to *Candida* spp. Biofilms formation and resistance]. J Mycol Med. 2015;25(2):130-5.
24. 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 Infectious Diseases. 2019;6(Supplement\_1):S79-S94.