



**HAL**  
open science

# Les candidoses systémiques en réanimation : difficultés diagnostiques et thérapeutiques, attitude consensuelle actuelle

Sylviane Pramayon

► **To cite this version:**

Sylviane Pramayon. Les candidoses systémiques en réanimation : difficultés diagnostiques et thérapeutiques, attitude consensuelle actuelle. Sciences pharmaceutiques. 2001. dumas-00784982

**HAL Id: dumas-00784982**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00784982>**

Submitted on 5 Feb 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : [thesebum@ujf-grenoble.fr](mailto:thesebum@ujf-grenoble.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1<sup>er</sup> exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2001

N° d'ordre :

7066

**LES CANDIDOSES SYSTEMIQUES EN REANIMATION :  
DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES,  
ATTITUDE CONSENSUELLE ACTUELLE**

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

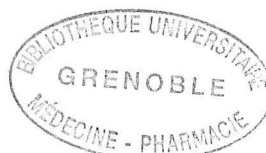
PRAMAYON Sylviane  
Née le 23 avril 1975 à Valence

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 DECEMBRE 2001 A 18 HEURES  
DEVANT UN JURY COMPOSE DE :**

Madame le Professeur **Renée GRILLOT**, Président du Jury

Madame le Docteur **Bernadette LEBEAU**, Praticien hospitalier

Madame le Docteur **Claudine PINEL**, Directeur de thèse



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2001

N° d'ordre :

**LES CANDIDOSES SYSTEMIQUES EN REANIMATION :  
DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES,  
ATTITUDE CONSENSUELLE ACTUELLE**

THESE  
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ETAT

PRAMAYON Sylviane  
Née le 23 avril 1975 à Valence

**THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 DECEMBRE 2001 A 18 HEURES  
DEVANT UN JURY COMPOSE DE :**

Madame le Professeur **Renée GRILLOT**, Président du Jury

Madame le Docteur **Bernadette LEBEAU**, Praticien hospitalier

Madame le Docteur **Claudine PINEL**, Directeur de thèse



Je remercie vivement Madame le Docteur Claudine Pinel pour sa disponibilité, ses conseils et ses encouragements tout au long de l'élaboration de ce travail. Je tiens à lui exprimer toute ma reconnaissance pour sa très grande gentillesse et sa constante bonne humeur.

Mes remerciements vont aussi à Madame le Professeur Renée Grillot pour me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et pour ses enseignements remarquables au cours de mes études de pharmacie.

J'exprime toute ma gratitude à Madame le Docteur Bernadette Lebeau pour le temps qu'elle a consacré à la lecture de mon travail et pour sa présence dans ce jury.

A mes parents, pour m'avoir permis de faire des études et pour m'avoir soutenue et encouragée pendant toutes ces années.

A ANTHONY, pour son aide, sa patience et pour tout ce qu'il sait...

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le professeur J. CALOP

**PROFESSEURS DE PHARMACIE**

ALARY	Josette	Chimie Analytique
BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-technique
CUSSAC	Max	Chimie Thérapeutique
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Générale
DEMENGE	Pierre	Physiologie/Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Microbiologie-Immunologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique-Pharmacie
GRILLOT	Renée	Parasitologie
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
RIBUOT	Christophe	Physiologie/Pharmacologie
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEWÉ	Denis	Pharmacie Galénique

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**  
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le professeur J. CALOP

MAITRES DE CONFERENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique
BARTOLI	Marie-Hélène	Pharmacie Clinique et Biotech.
BOUMENDJEL	Ahcène	Pharmacognosie
BURMEISTER	Wilhelm	Physique
CARON	Cécile	Biologie Moléculaire
CHARLON	Claude	Chimie Pharmacie
DELETRAZ	Martine	Droit Economie Pharmaceutique
DIJOUX-FRANCA	Marie-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER	Claire	Virologie moléculaire et structurale
ESNAULT	Danielle	Chimie Analytique
FAURE	Patrice	Biochimie
FAURE-JOYEUX	Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN	Jacqueline	Bactériologie-Virologie
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie Galénique
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique
GUIRAUD	Pascale	Biologie Cellulaire
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique
HININGER-FAVIER	Isabelle	LBSO-Biochimie
KRIVOBOK	Serge	Botanique-Cryptogamie
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique
PERA	Marie-Hélène	Chimie Organique
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique Alimentaire
PINEL	Claudine	Parasitologie
RAVEL	Anne	Chimie Analytique
RIBUOT	Diane	Physiologie-Pharmacologie
RICHARD	Jean-Michel	Chimie Toxicologie-Ecotoxicologie
RIONDEL	Jacqueline	Physiologie-Pharmacologie
TAILLANDIER	Georges	Chimie Organique
VILLEMAIN	Danièle	Physique Pharmacie
VILLET	Annick	Chimie Analytique



# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>12</b>
---------------------------	-----------

## 1. LE GENRE *CANDIDA*

<b>1.1 Les champignons : rappel</b> .....	<b>13</b>
1.2 Les levures.....	14
<b>1.3 Caractéristiques globales du genre <i>Candida</i></b> .....	<b>15</b>
1.3.1 Morphologie.....	15
1.3.2 Espèces pathogènes et habitat.....	17
1.3.3 Organisation cellulaire et facteurs de pathogénicité.....	18
1.3.3.1 La paroi.....	18
1.3.3.2 Le cytoplasme.....	19
1.3.3.3 Le noyau.....	19
<b>1.4 Mécanismes de défense de l'hôte</b> .....	<b>19</b>
1.4.1 Défense non-spécifique.....	19
1.4.2 Défense spécifique.....	20

## 2. LES CANDIDOSES SYSTEMIQUES

<b>2.1 Les candidoses : généralités</b> .....	<b>21</b>
2.1.1 Les candidoses superficielles.....	21
2.1.2 Les candidoses systémiques : définition.....	22
<b>2.2 Pathogénèse</b> .....	<b>22</b>
2.2.1 La contamination endogène.....	22
2.2.2 La contamination d'origine exogène.....	23

<b>2.3 Manifestations cliniques.....</b>	<b>23</b>
2.3.1 Septicémie à <i>Candida</i> .....	23
2.3.2 Localisations profondes .....	24
2.3.2.1 Manifestations pathognomoniques cutanées et oculaires .....	24
2.3.2.2 Candidose rénale.....	25
2.3.2.3 Candidose cardiaque.....	26
2.3.2.4 Candidose cérébro-méningée.....	26
2.3.2.5 Candidose ostéo-articulaire .....	27
2.3.2.6 Candidose hépatosplénique .....	27
2.3.2.7 Candidose péritonéale.....	27
2.3.2.8 Candidose pulmonaire .....	27
2.3.2.9 Candidose biliaire .....	28
2.3.2.10 Candidose pancréatique .....	28

### **3. EPIDEMIOLOGIE**

<b>3.1 Incidence et prévalence .....</b>	<b>29</b>
3.1.1 Tous services confondus.....	29
3.1.2 Service de réanimation .....	30
<b>3.2 Mortalité et morbidité .....</b>	<b>31</b>
3.2.1 Mortalité .....	32
3.2.2 Morbidité .....	33
<b>3.3 Espèces pathogènes.....</b>	<b>33</b>

### **4. FACTEURS DE RISQUE**

<b>4.1 Facteurs prédisposant à la colonisation et à l’envahissement des muqueuses .....</b>	<b>36</b>
4.1.1 La colonisation.....	36
4.1.2 L’antibiothérapie.....	38
<b>4.2 Facteurs responsables de l’altération de la barrière muco-cutanée .....</b>	<b>39</b>

4.2.1 Les dispositifs invasifs.....	39
4.2.2 Chirurgie.....	40
4.2.3 Traitement cytostatique, radiothérapie.....	40
4.2.4 Infection intestinale.....	40
4.2.5 Traumatismes, brûlures.....	40
<b>4.3 Facteurs liés à l'état immunitaire.....</b>	<b>41</b>
4.3.1 Neutropénie.....	41
4.3.2 Déficit de l'immunité cellulaire.....	41
4.3.3 Sévérité de la maladie sous-jacente.....	41
4.3.4 Co-morbidités.....	42
<b>4.4 Transmission croisée.....</b>	<b>43</b>

## 5. DIAGNOSTIC

<b>5.1 Diagnostic mycologique.....</b>	<b>44</b>
5.1.1 Prélèvements.....	44
5.1.2 Examen direct.....	45
5.1.3 Isolement.....	46
5.1.3.1 Milieux standards.....	46
5.1.3.2 Cas particulier des hémocultures.....	48
5.1.3.3 Milieux spéciaux.....	48
5.1.4 Identification.....	49
5.1.4.1 Identification de <i>C.albicans</i> .....	49
5.1.4.2 Espèces non- <i>albicans</i> .....	51
5.1.5 Numération.....	53
<b>5.2 Diagnostic indirect.....</b>	<b>54</b>
5.2.1 Tests sérologiques.....	54
5.2.2 Détection d'antigènes circulants.....	55
5.2.3 Recherche de métabolites.....	55
5.2.4 Biologie moléculaire.....	56
5.2.4.1 PCR.....	56



5.2.4.2 Typage .....	56
<b>5.3 Bilan .....</b>	<b>56</b>

## 6. TRAITEMENT

<b>6.1 Antifongiques actuels.....</b>	<b>58</b>
6.1.1 Polyènes .....	58
6.1.1.1 Amphotéricine B.....	58
6.1.1.2 Formulations lipidiques de l'amphotéricine B .....	62
6.1.2 Flucytosine.....	64
6.1.3 Dérivés azolés .....	66
6.1.3.1 Structures et mécanisme d'action .....	66
6.1.3.2 Propriétés pharmacocinétiques .....	67
6.1.3.2 Kétoconazole .....	67
6.1.3.4 Itraconazole.....	67
6.1.3.5 Fluconazole.....	67
<b>6.2 Antifongiques en cours de développement .....</b>	<b>71</b>
6.2.1 Les nouveaux azolés .....	71
6.2.1.1 Voriconazole.....	72
6.2.1.2 Posaconazole.....	73
6.2.1.3 Ravuconazole.....	73
6.2.3 Echinocandines ou pneumocandines .....	74
6.2.3.1 Caspofongine .....	74
6.2.3.2 Anidulafongine .....	75
6.2.3.3 Micafongine.....	75
6.2.4 Autres voies de recherche.....	75
<b>6.3 Association d'antifongiques .....</b>	<b>76</b>
6.3.1 Flucytosine et amphotéricine B .....	76
6.3.2 Flucytosine et fluconazole .....	76
6.3.3 Amphotéricine B et fluconazole .....	76

<b>6.4 Antifongigramme et surveillance des concentrations sériques.....</b>	<b>77</b>
6.4.1 Antifongigramme.....	77
6.4.2 Dosage sérique d'antifongiques.....	77
<b>6.5 Traitement curatif .....</b>	<b>77</b>
6.5.1 Avant-propos .....	77
6.5.2 Traitement de la candidémie.....	78
6.5.2.1 Doit-on traiter toute candidémie ? .....	78
6.5.2.2 Le choix de l'antifongique.....	78
6.5.2.3 Le choix de la posologie.....	79
6.5.2.4 La durée du traitement.....	80
6.5.2.5 Le maintien ou non des accès intravasculaires .....	81
6.5.3 Traitement des localisations viscérales.....	81
6.5.3.1 Endophtalmie.....	81
6.5.3.2 Endocardite.....	82
6.5.3.3 Méningite.....	82
6.5.3.4 Péritonite.....	82
6.5.3.5 Cholécystite et pancréatite.....	82
6.5.3.6 Candidose ostéo-articulaire .....	83
6.5.3.7 Candidose pulmonaire .....	83
6.5.3.8 Candidose rénale.....	83
<b>6.6 Traitement empirique .....</b>	<b>83</b>
<b>6.7 Prévention.....</b>	<b>84</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>86</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>87</b>

## INTRODUCTION

La mycologie médicale a subi de très nombreuses évolutions au cours de ces vingt dernières années. L'un des faits marquants est l'augmentation considérable, au sein des infections nosocomiales, du nombre de mycoses systémiques, liée à l'utilisation de thérapeutiques médicales et chirurgicales de plus en plus agressives et à l'accroissement du nombre de patients immunodéprimés.

Les levures du genre *Candida*, saprophytes habituels du tube digestif, représentent les micro-organismes les plus souvent impliqués dans les mycoses profondes. Le spectre des candidoses est vaste, et tous les organes peuvent en être le siège. Elles surviennent, non seulement chez les patients des services d'onco-hématologie et de transplantation, mais aussi, en grande partie, dans les unités de réanimation où les malades ne souffrent pourtant pas de neutropénie.

L'objectif de ce travail est de faire l'état des lieux de la situation actuelle des candidoses systémiques et de discuter de leur prise en charge chez un groupe de patients hétérogène que sont les malades de réanimation.

L'ampleur croissante des infections profondes à *Candida* et leur pronostic souvent fatal a en effet stimulé la recherche qui tente aujourd'hui de répondre à de nombreuses questions restées en suspens.

Des programmes de surveillance épidémiologique ont été mis en place afin d'évaluer leur incidence et leur impact en terme de mortalité et de morbidité ainsi que l'évolution des différentes espèces pathogènes.

La physiopathologie de ces mycoses est maintenant bien connue et a permis d'identifier les principaux facteurs de risque susceptibles de faire progresser le processus infectieux jusqu'à la dissémination.

Le diagnostic des candidoses systémiques est compliqué en partie car la frontière entre colonisation et infection est souvent difficile à établir. De plus, la gravité de la situation nécessite un diagnostic précoce que les méthodes actuelles ne sont pas toujours capables de satisfaire. Cependant, d'énormes progrès ont été réalisés ces dernières années dans le développement de nouvelles techniques de détection que ce soit dans la recherche directe des *Candida* ou par l'intermédiaire de tests séro-immunologiques ou biomoléculaires.

A ce jour, l'arsenal thérapeutique se résume à quelques molécules dont la toxicité et/ou l'émergence de résistances compliquent la décision thérapeutique. L'imperfection de ces traitements a conduit au développement d'antifongiques actifs et bien tolérés dont certains devraient être prochainement disponibles.

La prise en charge thérapeutique des patients non neutropéniques en réanimation n'a pas encore fait l'objet de protocoles définis. Cela a récemment conduit à la publication de conférences de consensus d'où sont ressorties certaines recommandations

Enfin, les conditions dans lesquelles un traitement empirique peut être instauré et l'intérêt d'un traitement prophylactique chez ce type de patients seront également abordés.

# 1. LE GENRE *CANDIDA*

Afin de mieux appréhender la mycose étudiée dans ce travail, il convient de déterminer dans un premier temps, les caractéristiques des agents fongiques responsables.

## 1.1 Les champignons : rappels

Longtemps assimilés au règne végétal, il a fallu attendre le vingtième siècle et les nouvelles méthodes d'observation pour que les champignons, ou mycètes, soient considérés comme un règne à part entière.

Ce sont des organismes eucaryotes, immobiles, dépourvus de pigment assimilateur, et hétérotrophes. Pour se nourrir, ils nécessitent donc des matières organiques préformées produites par des organismes vivants. Le passage des substances se fait par absorption. De part leur mode de nutrition, les mycètes sont donc très dépendants du monde vivant avec lequel ils entretiennent des rapports complexes. Quatre types d'interactions champignon-hôte (végétal ou animal) peuvent se produire : le saprophytisme, le parasitisme, le commensalisme et la symbiose.

La cellule fongique présente des particularités communes avec la cellule végétale : elle est limitée par une paroi différenciée et possède un système vacuolo-vésiculaire. Cependant, la paroi est constituée non pas de cellulose mais de chitine lui conférant une plus grande résistance aux contraintes du milieu environnant. Les cellules des champignons s'organisent en un appareil végétatif appelé thalle, constitué le plus souvent par un réseau de filaments, le mycélium. La reproduction, asexuée ou sexuée, s'effectue par l'intermédiaire de spores.

Leur grande faculté d'adaptation implique un polymorphisme extrêmement diversifié qui rend difficile leur taxonomie. Plus de 69000 espèces de champignons sont actuellement recensées. Le nombre réel serait cependant considérablement supérieur. Parmi elles, seules 500 espèces environ sont reconnues comme pathogènes pour l'homme mais ce chiffre est en constante progression (18).

Parmi les champignons microscopiques d'intérêt médical, trois groupes sont distingués selon la morphologie du thalle :

- Les champignons filamenteux dont le thalle est constitué de filaments ou mycélium. Il comprend les dermatophytes et les moisissures.
- Les champignons dimorphiques. Ils se présentent sous deux formes différentes : une forme levure parasite et une forme filamenteuse saprophyte. Responsables de mycoses profondes exotiques, ils sont rarement présents en Europe.
- Les levures dont le thalle est la plupart du temps réduit à un élément unicellulaire dénommé blastopore. Ce groupe est important médicalement puisqu'il renferme un grand nombre d'espèces responsables de mycoses humaines.

## 1.2 Les levures

Les levures sont des champignons unicellulaires qui se multiplient essentiellement par bourgeonnement. Leur forme est variée : rondes, ovalaires, allongées..., leur taille comprise entre 1 et 10 µm. Elles s'agglomèrent en colonies de couleur blanche à beige pour la majorité et de texture crémeuse, muqueuse ou coulante.

Cinq cent espèces regroupées en 60 genres sont recensées dans la dernière classification éditée par Kreger-van-Rij en 1984 (53). Le détail de la classification est représenté dans le tableau I.

**Tableau I. Classification des levures d'après (53).**

I. ASCOMYCOTINA
Hemiascomycètes
Endomycétales
- Spermophthoraceae : 3 genres
- Saccharomycetaceae :
• Schizosaccharomycetoideae : 1 genre <i>Schizosaccharomyces</i>
• Nadsonioideae : 4 genres
• Lipomycetoideae : 1 genre
• Saccharomycetoideae : 24 genres dont <i>Saccharomyces</i>
II. BASIDIOMYCOTINA
Ustilaginales
- Filobasidiaceae : 3 genres dont <i>Filobasidiella neoformans</i>
- Levures formant des teliospores : 3 genres
Tremellales
- Sirobasidiaceae : 2 genres
- Tremellaceae : 2 genres
III. DEUTEROMYCOTINA
Blastomycètes
- Cryptococcaceae : 15 genres dont <i>Candida</i> <i>Cryptococcus</i> <i>Malassezia</i> <i>Rhodotorula</i> <i>Trichosporon</i>
- Sporobolomycetaceae : 2 genres
En caractères gras, les genres impliqués en pathologie humaine.

Une trentaine d'espèces pathogènes pour l'homme est connue. Mis à part le genre *Saccharomyces*, ces agents de mycoses sont principalement retrouvés dans la classe des Blastomycètes, du sous type des Deutéromycètes ou *fungi imperfecti*, et sont caractérisés par une reproduction asexuée.

Le genre *Candida* est de loin le genre le plus fréquemment rencontré en pathologie humaine puisqu'il est responsable de près de 80 % des levuroses (18).

Il est à noter que le genre *Torulopsis* a été intégré dans le genre *Candida* depuis 1984, après analyse biochimique de l'ADN de ces levures (53).



### 1.3 Caractéristiques globales du genre *Candida*.

#### 1.3.1 Morphologie

Le genre *Candida*, qui comprend 196 espèces (53), rassemble des levures non pigmentées formant des colonies blanches crémeuses (figure1). Leur forme est variable : globuleuse, ovoïde, cylindrique ou allongée.

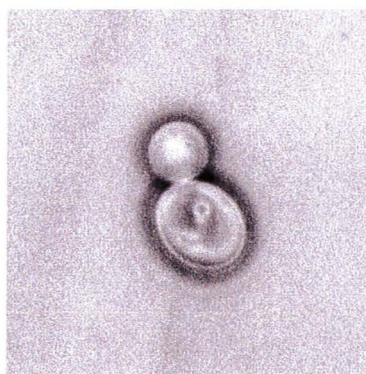
**Figure 1. Colonies de *Candida albicans* d'après (<http://www.mycology.adelaide.edu.au>).**



Les caractères morphologiques des *Candida* varient selon les espèces et peuvent dépendre du milieu de culture.

✓ Sur milieu de Sabouraud ordinaire, on observe des cellules qui se multiplient par bourgeonnement. Il s'agit d'une évagination se produisant à un point de la cellule mère, qui se développe en un bourgeon puis finit par s'individualiser en une cellule fille, appelée blastospore ou blastoconidie (figure 2).

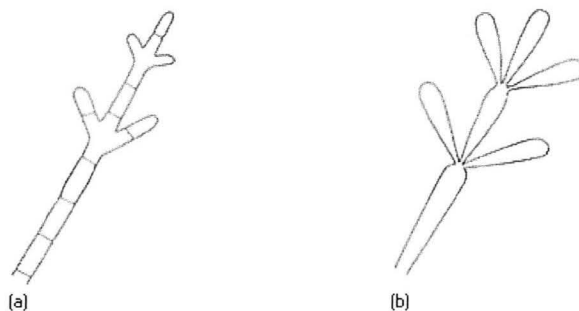
**Figure 2. Bourgeonnement d'une levure du genre *Candida* d'après (<http://www.dartmouth.edu>)**



✓ Sur milieu de culture pauvre en éléments nutritifs : milieu PCB (Pomme de terre, Carotte, Bile) ou milieu RAT (Rice, Agar, Tween 80), la plupart des espèces du genre *Candida* (à l'exception de l'ex-genre *Torulopsis*), donne naissance à des bourgeons dont la croissance est beaucoup plus importante dans l'axe de bourgeonnement. Chaque blastoconidie s'allonge d'une certaine longueur sans se détacher de la cellule mère. Cette succession de spores allongées est à l'origine de chaînes ramifiées évoquant le mycélium

des champignons filamenteux par son aspect buissonnant. Cependant, l'absence de cloisons entre les articles les différencie des vrais filaments. On les appelle des pseudofilaments ou pseudomycélium (figure 3).

**Figure 3. Le pseudomycélium d'après (53).**



Dessin comparatif d'un mycélium véritable (a) et d'un pseudomycélium (b).

Noter l'irrégularité du diamètre du pseudomycélium, ainsi que la présence de points de constriction et de renflements qui leur sont adjacents.

- **Particularités de l'espèce *Candida albicans* :**

Cette espèce possède deux stades morphologiques spécifiques :

1. La présence de spores globuleuses à parois épaisses à l'extrémité des rameaux pseudomycéliens, les chlamydospores (figure 4).

**Figure 4. Production de chlamydospores par *C. albicans* d'après (<http://www.doctorfungus.org>).**

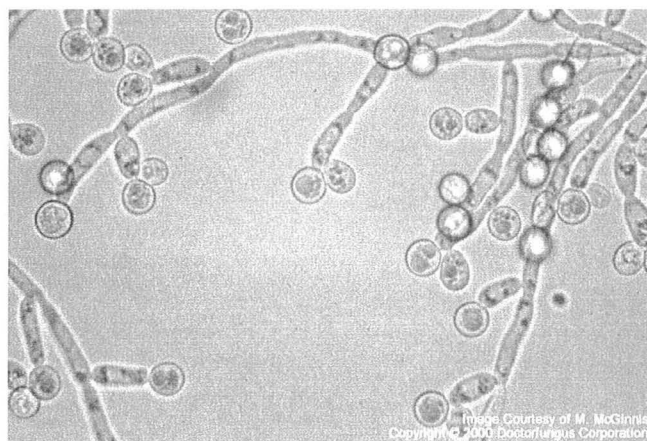


Image Courtesy of M. McGinnis  
Copyright © 2000 DoctorFungus Corporation

2. La formation sur milieux riches (sérum humain ou animal) d'un tube court, le tube germinatif. Cet élément va s'allonger et se rigidifier en un véritable filament (= forme parasitaire) (figure 5).

**Figure 5. Formation du tube germinatif par *C. albicans* d'après (<http://www.dartmouth.edu>).**



### 1.3.2 Espèces pathogènes et habitat

Une dizaine d'espèces de *Candida* est impliquée en pathologie humaine. Cependant, ce nombre ne cesse de croître du fait de la surveillance mycologique accrue des patients associée au développement de nouvelles techniques médico-chirurgicales à l'origine de nouvelles niches écologiques.

L'espèce la plus courante reste le *C. albicans*, mais nous avons assisté ces dernières années à l'émergence croissante d'autres espèces opportunistes du genre, dites «espèces non-*albicans*».

*C. albicans* vit à l'état saprophyte dans le tube digestif de l'homme, des mammifères et des oiseaux. Il n'est normalement jamais retrouvé dans l'environnement à moins d'une contamination par l'homme ou l'animal. La transmission se fait par contact maternel.

Sa dissémination est le plus souvent d'origine endogène à partir du tube digestif vers les sphères génitales, respiratoires, cutanées, ou par voie hématogène vers tous les organes.

*C. glabrata* (= *Torulopsis glabrata*) est également un endosaprophyte naturel du tube digestif de l'homme, avec un tropisme particulier pour les voies génito-urinaires.

Les autres espèces sont exosaprophytes, retrouvées sur la peau et dans l'environnement, mais peuvent aussi survivre et se multiplier dans le tube digestif ou provoquer des mycoses profondes. La contamination est d'origine alimentaire ou provenant du matériel médical.

Le tableau II résume l'état saprophyte des principales espèces pathogènes retrouvées chez l'homme.

**Tableau II. Etat saprophyte des principales espèces pathogènes de l'homme (83,53).**

Espèces	Homme	Environnement
<i>C. albicans</i>	Muqueuse : TD: +++ Voies urogénitales: ++	Absence (sauf contamination par l'homme ou l'animal)
<i>C. tropicalis</i>	Muqueuse : TD: + Voies urogénitales: +/-	Sol Eau Céréales
<i>C. glabrata</i>	Muqueuse : TD: ++ Voies urogénitales: +	Absence (sauf contamination par l'homme ou l'animal)
<i>C. parapsilosis</i>	Peau Muqueuse : TD: + Voies urogénitales: +/-	Eau Végétaux
<i>C. krusei</i>	Muqueuse : TD : + Voies urogénitales: +/-	Produits laitiers Bière
<i>C. kefyr</i> (= <i>pseudotropicalis</i> )	Peau Muqueuse respiratoire	Produits laitiers
<i>C. guilliermondi</i>	Peau Muqueuse : TD: +/-	Eau Produits alimentaires
<i>C. lusitaniae</i>	Peau Muqueuse : TD: +	Eau Fruits Produits laitiers

Le mode d'expression en + traduit la fréquence de l'espèce considérée en tant que saprophyte chez l'homme.

TD : tube digestif

### 1.3.3 Organisation cellulaire et facteurs de pathogénicité (83,16)

#### 1.3.3.1 La paroi

Un réseau lâche de longues microfibrilles recouvre la surface de la paroi. C'est à ce niveau que se situent les adhésines. Celles-ci interviennent dans des interactions spécifiques de type ligand-récepteur. Elles permettent ainsi l'adhérence aux cellules épithéliales mais aussi à la fraction C3 du complément, aux plaquettes et aux substances synthétiques comme les constituants des cathéters.

La paroi est constituée d'un réseau très dense de fibrilles de chitine et de glucanes. Dans les mailles de ce réseau sont logées des mannoprotéines structurales ou enzymatiques.

Les mannoprotéines structurales possèdent une cupule polysaccharidique composant le mannane pariétal. Celui-ci constitue le principal antigène de paroi des levures. Ses motifs

oligomannosidiques sont des déterminants antigéniques spécifiques d'espèces et de sérotypes ayant abouti à l'établissement d'une classification des levures grâce à l'utilisation d'anticorps polyclonaux monospécifiques. Par ce biais, on a pu différencier deux sérotypes, A et B, de *C. albicans*. De plus, le mannane possède des propriétés immunomodulatrices puissantes puisqu'il pourrait induire une immunosuppression à médiation lymphocytaire T (44).

Les mannoprotéines enzymatiques dégradent les substances nécessaires à la croissance des champignons. Parmi celles-ci, les aspartyl protéinases ont été associées à la virulence des *Candida*.

### 1.3.3.2 Le cytoplasme

Le cytoplasme des levures ne présente pas de particularités par rapport aux autres cellules eucaryotes mis à part la présence d'un système vacuolo-vésiculaire nécessaire à la synthèse de la paroi.

Deux protéines cytoplasmiques ont été plus spécialement étudiées du fait de leur caractère antigénique, l'énolase vacuolaire de 48 kDa ainsi qu'une protéine cytoplasmique de 47 kDa.

Dans la famille des phospholipases de *C. albicans*, certaines semblent être impliquées dans la virulence.

### 1.3.3.3 Le noyau

*C. albicans* est une espèce diploïde dont la principale caractéristique du génome est son polymorphisme. Cette variabilité génétique est considérée comme un facteur adaptatif fondamental des *Candida*.

## 1.4 Les mécanismes de défense de l'hôte (20,18,14)

Face aux facteurs de virulence du *Candida*, l'organisme humain possède des mécanismes de défense performants empêchant la prolifération et l'invasion fongique, créant ainsi un état d'équilibre entre les deux protagonistes.

### 1.4.1 La défense non-spécifique

#### ✓ « La barrière physique »

En premier lieu, l'homme dispose d'une barrière physique, la peau et les muqueuses, efficace contre l'invasion par les champignons. Les sécrétions superficielles (sébacées et sudorales) et la flore microbienne commensale sont aussi des facteurs importants qui contribuent à limiter l'envahissement des levures. En outre, les larmes et la salive possèdent un lysozyme qui a une activité anti-*Candida*.

#### ✓ La réponse inflammatoire

Lorsque le champignon parvient à pénétrer au-delà de la lame basale, la réaction inflammatoire constitue le mécanisme de défense le plus efficace de l'hôte. Les mannanes

pariétaux du *Candida* sont des puissants activateurs du complément induisant l'afflux des phagocytes (polynucléaires neutrophiles, monocytes et macrophages) ainsi que la production de diverses protéines de l'inflammation telles que les cytokines.

Plus particulièrement, les polynucléaires neutrophiles jouent un rôle fondamental face à l'invasion des levures. Ils assurent la première ligne de défense cellulaire de l'organisme en adhérant à la paroi fongique, liaison facilitée par l'opsonisation préalable du champignon par le fragment C3 du complément. La phagocytose qui s'en suit déclenche par ailleurs la production de radicaux libres de l'oxygène toxiques pour le champignon.

Les monocytes et macrophages, en plus de la fonction phagocytaire, jouent un rôle dans la réponse immunitaire en présentant l'antigène et en produisant des cytokines.

Ainsi, toute anomalie qualitative ou quantitative des phagocytes entraînera une très grande vulnérabilité à l'infection candidosique.

#### 1.4.2 La défense spécifique

Le rôle de l'immunité spécifique repose essentiellement sur l'immunité cellulaire grâce à l'action antifongique des lymphocytes T CD4+. Ils reconnaissent spécifiquement les antigènes du champignon phagocyté, présentés par les macrophages. Les lymphocytes activés produisent l'interféron  $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) et l'interleukine 2 (IL-2) qui vont stimuler les macrophages et les neutrophiles respectivement.

L'immunité humorale semble jouer un rôle limité dans la défense antifongique. Il n'y a pas de relation entre le taux d'anticorps et la protection acquise.

Le fragile équilibre hôte/parasite peut être rompu à tout moment en cas de défaillance d'un ou plusieurs mécanismes de défense de notre organisme. Le *Candida*, en tant qu'opportuniste, va alors provoquer une mycose caractérisée, la candidose.

## 2. LES CANDIDOSES SYSTEMIQUES

### 2.1 Les candidoses : généralités

Les formes cliniques des candidoses sont très variées. Pratiquement tous les tissus peuvent être le siège d'une infection. On distingue communément deux grands types : les candidoses superficielles et les candidoses profondes ou systémiques.

#### 2.1.1 Les candidoses superficielles.

Les candidoses superficielles concernent uniquement les infections du revêtement cutané-muqueux. Ne faisant pas l'objet de notre travail, elles sont donc simplement citées dans le tableau III.

Cependant, l'intense colonisation des muqueuses digestives et pulmonaires peut être à l'origine de dissémination et mérite donc une attention particulière.

**Tableau III. Principales localisations et formes cliniques des infections superficielles à *Candida*.**

**Candidose cutanée et unguéale :**

- intertrigo des plis
- périonyxis et onyxis
- candidose congénitale néo-natale
- candidose génito-fessière du nourrisson

**Candidose digestive :**

- **buccale :** - muguet
- glossite érythémateuse
- langue noire villose
- perlèche, chéilite
- **œsophagienne**
- **gastro-intestinale**
- **recto-anale**

**Candidose génito-urinaire :**

- vulvo-vaginite
- balanite, balano-posthite
- urétrite, cystite

### 2.1.2 Les candidoses systémiques : définition.

La terminologie appliquée pour décrire ce type d'infections varie selon la littérature. Les termes de candidoses profondes, systémiques, invasives, viscérales ou disséminées sont employés. Ils reflètent une difficulté de classification et rendent difficile l'interprétation des données publiées. Certains auteurs ont tenté d'établir une définition et regroupent dans les candidoses systémiques, les septicémies à *Candida* (ou candidémies) ainsi que l'atteinte de plusieurs sites non contigus, secondaires le plus souvent à une dissémination hématogène (28).

Les candidoses systémiques surviennent surtout chez les patients hospitalisés dans les services de réanimation, les unités d'onco-hématologie, de transplantés, de grands brûlés et de néonatalogie.

Seules les affections acquises à l'hôpital seront étudiées dans ce travail, nous n'aborderons donc pas les candidoses systémiques de l'héroïnomane, ni la candidose muco-cutanée chronique.

## 2.2 Pathogénèse

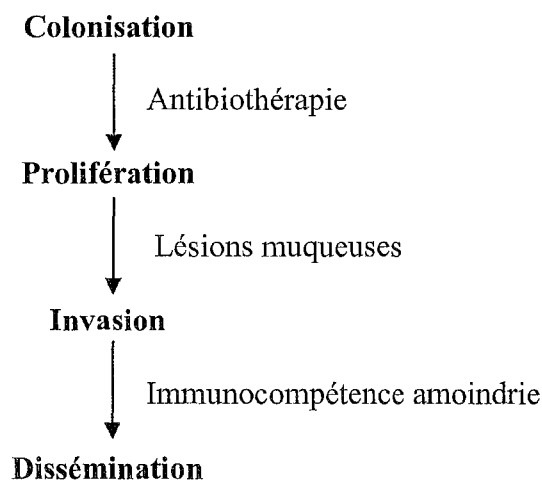
Le *Candida* peut atteindre les tissus profonds selon deux modes d'entrée : par voie endogène ou exogène.

### 2.2.1 La contamination endogène

Les levures du genre *Candida*, saprophytes du tube digestif et de la sphère oropharyngée, sont responsables, le plus souvent, d'une infection par voie endogène.

Dans ce cas, la pathogénie des candidoses systémiques peut se diviser en deux étapes (figure 6) :

**Figure 6. Physiopathologie des candidoses d'après (65, 57).**





1. La prolifération des *Candida* en quantité anormalement importante dans la lumière digestive sous l'effet de facteurs favorisants telle qu'une antibiothérapie à large spectre.

2. L'invasion par translocation à l'occasion d'une lésion muqueuse qui va finalement aboutir, en cas de troubles de l'immunité, à la dissémination dans tout l'organisme (Mimoz,lepape).

Le même processus peut se faire à partir de la peau ou des muqueuses lorsque des sites normalement stériles sont colonisés par les *Candida*.

### 2.2.2 La contamination d'origine exogène

Plus rarement, la transmission du *Candida* est croisée. Des épidémies ont été décrites, principalement dans les services de réanimation, et sont liées à des contaminations des liquides de perfusion ou de nutrition parentérale ou bien par manuportage (28).

Les différents facteurs de risque et situations favorisant l'apparition de candidoses seront détaillés dans le chapitre 4.

## 2.3 Manifestations cliniques

### 2.3.1 Septicémie à *Candida*

Environ 10 à 15 % des septicémies survenant à l'hôpital sont dues à *Candida* sp.

La candidémie est définie par l'isolement d'une espèce pathogène de *Candida* à partir d'au moins une hémoculture (83). Elle dénote le passage sanguin des levures permettant la dissémination vers d'autres tissus. Elle est associée à une mortalité et une morbidité élevée mais elle peut être transitoire et donc ne pas être décelée. Aussi, contrairement aux idées anciennement reçues, toute hémoculture positive doit être prise en considération et doit faire l'objet d'une investigation plus approfondie afin de rechercher les localisations métastatiques souvent associées et d'éviter ainsi un retard dans la mise en place d'un traitement.

La symptomatologie de la septicémie à *Candida* n'est absolument pas spécifique :

- Un état fébrile est retrouvé chez 80 % des patients atteints d'une candidose invasive (28). Il s'agit d'une fièvre d'intensité variable, allant de l'état septique simple au véritable choc septique (57). Seule sa persistance en dépit d'une antibiothérapie à large spectre permet de la distinguer d'une septicémie bactérienne (si l'on exclue les éventuelles résistances bactériennes aux antibiotiques).
- Une hyperleucocytose est mise en évidence dans 50% des cas (80).
- Une dégradation de l'état général est habituellement observée mais elle est souvent difficile à interpréter dans le contexte déjà instable du patient.

Les signes cliniques des atteintes métastatiques peuvent être associés à cette symptomatologie peu caractéristique.

## 2.3.2 Localisations profondes

### 2.3.2.1 Manifestations pathognomoniques cutanées et oculaires

#### a. Lésions cutanées

L'atteinte cutanée d'origine hématogène peut parfois accompagner la candidémie (dans moins de 10 % des cas (65)). Ce sont des lésions maculo-papuleuses ou maculo-nodulaires, rouges purpuriques, bien délimitées, siégeant au niveau du tronc et des membres, pouvant même couvrir entièrement le corps (83) (figure7).

**Figure 7. Lésions cutanées d'origine hématogène d'après (<http://www.merckmedicus.com>).**



Ces localisations cutanées apparaissent dès le début de la phase septicémique et peuvent être le premier signe visible d'une candidose profonde. Mais elles sont souvent confondues avec une allergie médicamenteuse. Seule une biopsie permet, après examen direct minutieux des fragments cutanés associé à une mise en culture, de détecter des bourgeons et des pseudofilaments.

Ces lésions sont essentiellement observées chez des malades atteints d'hémopathies graves et concernent donc peu les patients de réanimation (5).

#### b. Lésions rétinienne

L'incidence des infections oculaires dans les candidoses systémiques est très variable selon les séries examinées. Elles seraient présentes dans 9 à 15 % des candidémies (57).

Les patients peuvent se plaindre de douleur, d'une baisse de l'acuité visuelle, et d'une photophobie avec œil rouge (due à une iridocyclite), mais ces symptômes sont plutôt tardifs dans l'évolution de la maladie (83). L'examen du fond d'œil révèle une chorioretinite caractéristique avec des nodules rétinien blancs-jaunâtres, d'aspect cotonneux, saillant dans le vitré (figure 8).

L'atteinte rétinienne peut se compliquer d'une endophtalmie majeure. Le diagnostic n'est pas évident, surtout lorsque la candidémie n'a pas été décelée. Un prélèvement du vitré peut confirmer l'origine fongique de l'infection oculaire (102).

La plupart des auteurs préconisent la réalisation régulière d'un fond d'œil en cas de candidémie afin de détecter et de traiter au plus tôt l'atteinte rétinienne (55).

**Figure 8. Endophtalmie à *Candida* d'après (<http://www.mycology.adelaide.edu.au>).**



La présence d'une endophtalmie signe une dissémination importante du *Candida*, l'atteinte multi-viscérale est quasi-certaine. De cette constatation, sa découverte se présente comme un critère diagnostique et pronostique utile. Certains auteurs recommandent donc sa recherche systématique par funduscopie chez tout patient présentant des risques de candidose même si aucune hémoculture n'est positive (117,80).

Contrairement aux lésions cutanées, les patients neutropéniques présentent rarement une endophtalmie à *Candida*.

Il est à noter la possibilité (rare) d'une atteinte oculaire d'origine exogène suite à un traumatisme ou à un acte chirurgical par exemple.

#### 2.3.2.2 Candidose rénale

Le *Candida* a un tropisme particulier pour le rein. En effet, l'atteinte rénale touche au moins la moitié des patients atteints de candidoses disséminées (5).

L'infection se manifeste par une pyélonéphrite comprenant fièvre, frissons et douleurs lombaires. Elle est difficile à différencier d'une pyélonéphrite d'origine bactérienne (83).

En l'absence de traitement, l'infection se complique et provoque des micro-abcès parenchymateux (visibles à l'examen tomодensitométrique) qui peuvent entraîner une insuffisance rénale (figure 9).

**Figure 9. Abscès rénaux induits par *C. albicans* d'après (<http://www.merckmedicus.com>).**



La candidurie est présente mais ne peut pas être à elle seule un critère de diagnostic. Il est en effet difficile de distinguer s'il s'agit simplement d'une colonisation ou d'une véritable infection. De même, il faut déterminer si l'infection provient bien du rein ou si elle est limitée à la vessie.

L'infection rénale peut aussi avoir une origine rétrograde, favorisée par l'existence d'une sonde urinaire ou d'un diabète.

Dans certains cas rares, il a été mis en évidence une masse ronde de filaments fongiques, le « *fungus ball* » situé à différents niveaux de l'arbre urinaire obstruant les voies et provoquant une pyélonéphrite voire une insuffisance rénale anurique.

### 2.3.2.3 Candidose cardiaque

✓ L'endocardite est la principale manifestation cardiaque de l'infection à *Candida*. Les facteurs prédisposants sont (5,99) :

- Le port de prothèses valvulaires,
- Une valvulopathie préexistante,
- La chirurgie cardiaque,
- L'utilisation de cathéters veineux,
- L'endocardite bactérienne.

La symptomatologie est voisine des endocardites bactériennes : fièvre, purpura, splénomégalie, souffle. L'échocardiographie montre cependant des végétations plus volumineuses, responsables d'embolies artérielles gravissimes. La découverte d'une chorioretinite associée est aussi très évocatrice (5,99).

Le taux de survie de cette atteinte cardiaque dépasse rarement 50 % (99).

✓ La péricardite à *Candida* est une manifestation rare mais sérieuse qui peut aboutir à une septicémie sévère, une tamponnade voire à la mort si elle n'est pas diagnostiquée et traitée à temps. Les signes cliniques sont souvent subtils et non spécifiques. Toute fièvre inexplicquée accompagnée d'un épanchement pleural chez un patient à haut risque de candidoses systémiques oriente cependant le diagnostic (85).

✓ La myocardite à *Candida* est rarement dépistée *ante-mortem*. Son incidence est donc mal connue. Elle peut constituer l'extension d'une endocardite, ou surtout survenir sous la forme de micro-abcès disséminés dans le myocarde au cours d'une forme systémique (5).

### 2.3.2.4 Candidose cérébro-méningée

✓ Les localisations cérébrales sont constatées dans près de la moitié des candidoses systémiques fatales et font très souvent suite à une endocardite. Les lésions sont constituées essentiellement de micro-abcès disséminés, et plus rarement de macro-abcès, d'infarctus, d'anévrysmes mycosiques. Les manifestations varient suivant le nombre, la taille et la localisation des abcès et ne sont pas du tout spécifiques. Des troubles de la conscience ou un syndrome neurologique localisé sont en effet peu évocateurs. Le diagnostic est souvent trop tardif, l'examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) étant le plus souvent normal (83).

✓ La méningite s'observe surtout chez les nouveaux-nés à petit poids de naissance, mais aussi après intervention neurochirurgicale ou shunt ventriculaire. Un syndrome méningé classique peut être observé mais le diagnostic reste difficile car les modifications de la cytologie et de la chimie du LCR ne sont pas constantes (5). On retrouve plus fréquemment une pléocytose à prédominance de lymphocytes, une augmentation des protéines et une hypoglycorachie modérée. L'isolement par culture du *Candida* est rarement positif. Contrairement aux nouveaux-nés, l'intervalle entre le début des symptômes et le diagnostic des méningites de l'adulte peut être très long, de quelques semaines à plusieurs mois (113). Certains auteurs parlent alors de méningites chroniques à *Candida* (113). Elles se rapprochent beaucoup des méningites tuberculeuses ou cryptococciques (113).

#### 2.3.2.5 Candidose ostéo-articulaire

Rares chez l'adulte mais beaucoup plus fréquentes chez le nouveau-né (environ le quart des candidoses invasives néonatales), les candidoses ostéo-articulaires surviennent de façon tardive par rapport à la première phase septicémique (83). La symptomatologie se résume à des douleurs localisées qui touchent n'importe quel os ou articulations mais avec une prédominance pour le genou, les vertèbres lombaires (chez l'adulte) et les os longs (chez le nouveau-né). La culture de la biopsie osseuse ou du liquide synovial permet le diagnostic (5).

L'inoculation directe lors d'un acte chirurgical ou d'une injection intra-articulaire est possible mais inhabituelle.

#### 2.3.2.6 Candidose hépatosplénique

La candidose hépatosplénique ou candidose chronique disséminée se présente chez les patients neutropéniques, généralement leucémiques. Elle est révélée le plus souvent au sortir d'un épisode de neutropénie (114). Les symptômes associent fièvre, hépato-et/ou splénomégalie, anorexie, douleurs abdominales à la palpation avec élévation des phosphatases alcalines (44,83). L'échographie et le scanner révèlent des lésions nécrotiques et des micro-abcès. Le diagnostic de certitude repose sur la biopsie (114). Le pronostic est très sombre.

#### 2.3.2.7 Candidose péritonéale

La péritonite à *Candida* complique surtout la dialyse péritonéale ambulatoire ou la chirurgie abdominale (transplantation hépatique ou pancréatique, lâchage de sutures, perforation digestive). Elle s'accompagne de fièvre, douleurs abdominales, ileus paralytique ; le liquide péritonéal est trouble et riche en polynucléaires (83).

#### 2.3.2.8 Candidose pulmonaire

Les levures du genre *Candida* peuvent contaminer le poumon selon deux voies : par aspiration des sécrétions oropharyngées infectées (pneumopathie primitive) ou par envahissement direct au cours d'une septicémie (pneumopathie secondaire).

La colonisation de l'arbre trachéo-bronchique est un phénomène relativement fréquent en réanimation, particulièrement chez les patients sous ventilation mécanique. Cependant, le diagnostic de pneumonie n'est pas établi dans la plupart des cas ; ce qui remet en cause ce type de contamination (28). Pourtant, une série de 55 cas documentés de pneumonie primaire à *Candida* a été décrite chez des cancéreux au cours d'une période de 20 ans contribuant au décès de 84 % des patients examinés (46). Une autre étude, réalisée en réanimation chez des patients venant de décéder, affirme que les *Candida* isolés de la biopsie pulmonaire sont identiques à ceux retrouvés dans l'aspiration endotrachéale ou le lavage broncho-alvéolaire (LBA) (30). Les symptômes n'ont rien de spécifiques, ils correspondent à une fièvre, une polypnée, une toux avec expectorations et parfois des douleurs thoraciques (83,46).

La pneumopathie secondaire à la dissémination hémotogène se présente sous la forme d'atteintes parenchymateuses diffuses, mais les symptômes cliniques sont habituellement masqués par les autres manifestations de la candidose invasive.

Le diagnostic est très difficile, il est rarement affirmé *ante-mortem*, l'examen radiologique ne révélant rien de précis et la positivité du lavage alvéolaire est sans réelle valeur. Seule la biopsie est un critère diagnostique à prendre en considération (46).

#### 2.3.2.9 Candidose biliaire

Les candidoses des voies biliaires se présentent sous le tableau d'une cholécystite, d'une cholangite ou d'une obstruction par un « *fungus ball* ».

La symptomatologie est identique à celle d'autres étiologies avec douleur abdominale droite, troubles digestifs et ictère (83).

Leur incidence est mal connue, seules des descriptions de cas sont rapportées dans la littérature.

#### 2.3.2.10 Candidose pancréatique

De très rares cas de pancréatite ont été décrits. Les signes cliniques ne sont pas du tout spécifiques, ils sont identiques aux pancréatites bactériennes mais la mortalité semble être plus importante (43).

## 3. EPIDEMIOLOGIE

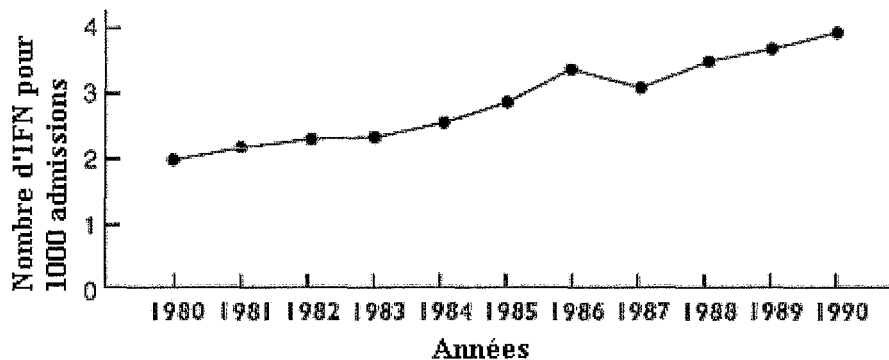
### 3.1. Incidence et prévalence

#### 3.1.1. Tous services confondus

Depuis deux décennies, la fréquence des infections fongiques systémiques est sans cesse croissante.

Entre 1980 et 1990, aux Etats-Unis, le programme de surveillance des infections nosocomiales (National Nosocomial Infections Surveillance [NNIS]) des CDC (Centers for Disease Control and Prevention) a enregistré une nette progression de l'incidence des infections fongiques. Elle a en effet pratiquement doublé passant de 2,0 à 3,8 épisodes pour 1000 patients hospitalisés (figure 10) (7). Les infections fongiques représentaient 6 % des infections nosocomiales en 1980 et ont atteint 10 % en 1990.

**Figure 10. Evolution des infections fongiques nosocomiales (IFN) de 1980 à 1990 dans les hôpitaux américains du programme NNIS (7).**

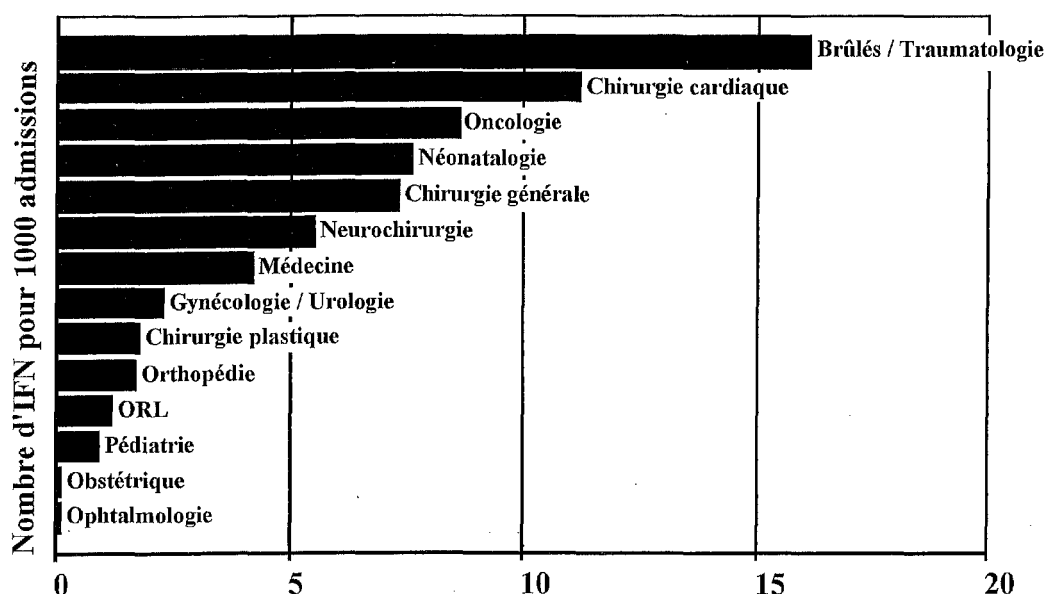


La majorité d'entre elles, plus de 80 %, est due à des levures du genre *Candida* (7).

L'augmentation de l'incidence a été observée pour toutes les manifestations cliniques mais a été plus spectaculaire en ce qui concerne les candidémies qui sont responsables de 7,8 % des septicémies nosocomiales.

De plus, bien que les infections fongiques nosocomiales soient plus souvent détectées dans les grands hôpitaux universitaires où les patients traités sont potentiellement à haut risque, l'augmentation de l'incidence concerne tous les types d'hôpitaux et touche aussi tous les services examinés (34). La répartition entre les différents services hospitaliers est détaillée figure 11 (34).

**Figure 11. Taux d'infections fongiques nosocomiales dans les hôpitaux américains du programme NNIS par type de service, de 1980 à 1990 d'après (34).**



Nous pouvons remarquer que les taux les plus élevés ne sont pas observés en service d'oncologie mais chez les brûlés ou grands traumatisés puis en chirurgie cardiaque.

De même, une étude dans un hôpital universitaire d'Iowa a révélé que les candidémies se produisaient beaucoup plus fréquemment en services de réanimation puisque 25 % d'entre elles ont été retrouvées en réanimation chirurgicale, 25 % en greffe de moelle osseuse, 20 % en réanimation médicale, 20 % en médecine générale et 10 % en oncologie (95,118). Globalement, selon les hôpitaux, 25 à 50 % des candidémies se produisent dans les services de réanimation (86).

### 3.1.2 Service de réanimation

Bien que l'incidence des infections fongiques soit élevée dans les services de transplantation ou d'oncologie où les patients sont profondément immunodéprimés, en particulier neutropéniques, nous avons pourtant assisté depuis quelques années à une forte augmentation de ces infections chez les patients séjournant en réanimation alors qu'ils ne possèdent pas ces facteurs prédisposants (82,67)

En Europe, en 1992, une enquête de prévalence a été menée au sein de 1471 services de réanimation dans 14 pays européens par l'organisation EPIC (European Prevalence of Infections in Intensive Care). Cette enquête a montré que 44,8 % des patients étaient porteurs d'une infection, 20,6 % avaient acquis l'infection dans le service de réanimation et 17,1 % étaient atteints d'une infection fongique (112). Ce taux élevé est à pondérer. D'une part, le rôle pathogène des *Candida* est controversé dans certaines circonstances (candidurie, prélèvement pulmonaire) et d'autre part, la mise en route d'un traitement antifongique suffisait à faire le diagnostic de candidose nosocomiale sans différencier colonisation et infection.

Le champignon a été dans cette étude le 5<sup>ème</sup> agent pathogène isolé après les entérocoques, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, et les staphylocoques coagulase-négatif respectivement.



Plus récemment, une étude incluant 115 hôpitaux américains du programme NNIS entre 1992 et 1997, indique que 12 % des infections nosocomiales septicémiques acquises en soins intensifs sont d'origine fongique, les levures du genre *Candida* occupant ici la quatrième place des agents pathogènes incriminés (95).

Il existe aux Etats-Unis un programme prospectif de surveillance portant exclusivement sur les infections fongiques dans les unités de soins intensifs, le National Epidemiology of Mycoses Survey (NEMIS). Il rapporte dans une étude effectuée sur 18 mois en 1995, une incidence de 9,8 candidémies pour 1000 admissions dans 7 services de réanimation chirurgicale. L'incidence dans 6 services de réanimation néonatale est de 12,3/1000 (86).

Nolla-Salas *et al*, dans une étude multicentrique prospective d'une durée de 15 mois, incluant 28 services de réanimation médico-chirurgicale espagnols, montrent que l'incidence des candidémies atteint 2/1000 admissions chez les patients non neutropéniques (70).

En Allemagne, Petri *et al*, dans une étude multicentrique prospective menée en réanimation chirurgicale, chez des malades non neutropéniques, montrent qu'il existe une infection à *Candida* sp. chez 2 % des patients (73).

Ainsi, l'incidence des candidoses invasives est variable selon les études considérées. En effet, leurs critères d'inclusion sont très différents rendant leur comparaison difficile. D'une part, l'incidence peut être surestimée lorsque colonisation et infections vraies ne sont pas distinguées, et, d'autre part, sous-évaluée quand seules les candidémies sont prises en compte. En effet, la candidémie, représentant « la partie visible de l'iceberg », peut être transitoire et donc non décelée par l'hémoculture (28).

Malgré ces réserves, l'augmentation des infections profondes à *Candida* dans les vingt dernières années reste une réalité épidémiologique et clinique et ce, particulièrement observée en service de réanimation. Les raisons de cette progression sont dues à la modification des pratiques médicales, aux progrès thérapeutiques, à l'amélioration des résultats de la réanimation et au vieillissement de la population, qui ont d'une part contribué à l'augmentation du nombre de patients à risque et d'autre part à prolonger la vie de cette même population (37).

Par conséquent, la place grandissante des candidoses systémiques parmi les infections nosocomiales ne doit surtout pas être négligée étant donné leurs conséquences délétères en terme de mortalité ou de morbidité.

### **3.2 Mortalité et morbidité**

Peu d'études ont mesuré l'impact des candidoses invasives en terme de mortalité ou de morbidité. Ces infections graves surviennent chez des personnes dont l'état est critique et qui sont donc susceptibles de décéder de leur affection sous-jacente. Dans ces conditions, il est difficile d'identifier si la mortalité ou la morbidité est directement imputable à l'infection fongique ou bien à la maladie sous-jacente.

### 3.2.1 Mortalité

#### ✓ Mortalité globale et attribuable :

En fonction des populations étudiées, la mortalité globale associée à la candidémie varie entre 25 et 60 % dans la plupart des séries (111,81).

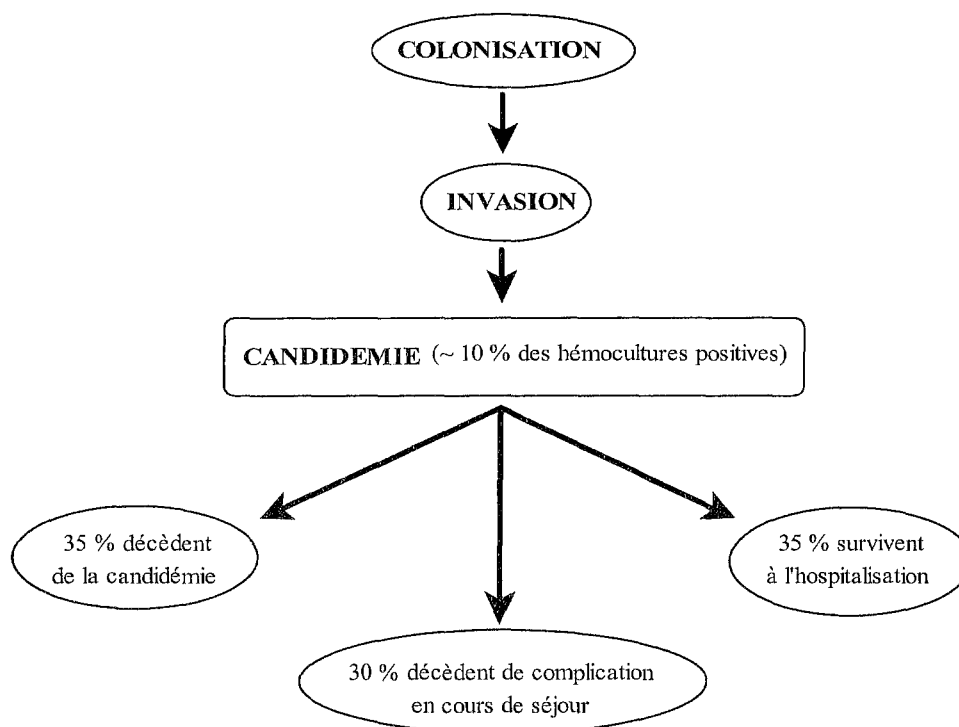
La mortalité globale ne tient pas compte d'autres facteurs d'influence tel que l'âge ou la maladie sous-jacente. Une approche pour déterminer la mortalité attribuable, c'est à dire la proportion de décès directement dus à l'épisode infectieux, consiste en la pratique d'études cas-témoins appariés conduites spécifiquement dans ce but. Une telle étude a été réalisée par Wey *et al.* dans un grand hôpital universitaire nord-américain chez des patients dont l'âge, le sexe, le service, la maladie de base, la durée du séjour ont été pris en compte (119). Le taux de mortalité global des patients ayant développé une candidémie nosocomiale a été de 57 %, celui des témoins de 19 %. Ainsi, le taux de mortalité attribuable à l'infection a été de 38 % (intervalle de confiance 26 à 49 %).

Une étude effectuée sur 21 ans, de 1976 à 1996, dans un hôpital canadien a constaté une mortalité directement imputable à l'infection candidosique chez 23 % des patients (51). Ce chiffre se rapproche de l'étude de Nolla-Salas *et al.*, menée chez des patients en réanimation, et pour laquelle le taux de mortalité attribuable est de 21,7 % (70). Il n'y a donc apparemment peu de différences entre le taux de mortalité due au *Candida* chez des patients en réanimation par rapport à celui de la population globale d'un hôpital.

Tout type de patients confondus, le taux de mortalité attribuable à la candidémie se situe entre 22 et 38 % et aucune diminution n'a été observée malgré le progrès médical de la dernière décennie (67).

Finalement, le devenir des patients atteints de candidose sévère peut se résumer comme indiqué figure 12.

**Figure 12. Pathogénie des candidoses systémiques (29,118).**



### ✓ Facteurs prédictifs de mortalité :

Il existe peu de données sur les facteurs de risque de mortalité des candidoses systémiques en réanimation. Globalement, l'existence d'une candidémie a été démontrée par Miller et Wenzel comme étant un facteur prédictif de mortalité indépendant des autres conditions affectant le patient (64).

La sévérité de l'affection sous-jacente et la neutropénie sont des facteurs de risque de mortalité retrouvés dans la plupart des articles de la littérature (70,67,40).

En ce qui concerne les autres facteurs, les résultats sont variables selon les études.

Une étude néerlandaise réalisée sur une période de huit ans chez des patients admis en service de réanimation avec une candidémie prouvée a évalué si les facteurs de risque de développer une candidémie peuvent aussi prédire la mortalité (115). L'âge, le cancer, la présence d'un cathéter intraveineux, et l'utilisation d'antibiotiques à large spectre n'ont pas été corrélés avec une mortalité plus importante dans cette série. Dans l'étude de Nolla-Salas *et al* précédemment citée, la mortalité est significativement associée avec une durée supérieure à 2 jours entre le début de la candidémie et la mise en place du traitement antifongique (70).

Il semble, par ailleurs, que la mortalité soit supérieure quand il s'agit d'une infection plurifongique associant plusieurs espèces de *Candida* ou lorsque l'espèce en cause est non *albicans* (37).

### 3.2.2 Morbidité

Wey *et al*, dans l'étude décrite ci-dessus, ont analysé les conséquences de la candidémie sur la durée du séjour hospitalier (119). Les patients atteints par l'infection sont hospitalisés, en moyenne, 8 jours supplémentaires par rapport aux témoins. Lorsque seuls les survivants sont pris en compte, la moyenne du séjour était alors de 30 jours de plus que pour les témoins. Les conséquences financières secondaires sont donc considérables.

### 3.3 Espèces pathogènes

De nombreuses études épidémiologiques ont analysé la proportion des différentes espèces responsables des candidémies. A la fin des années quatre-vingt-dix a été mis en place un programme international de surveillance de l'épidémiologie des agents pathogènes responsables d'infections nosocomiales ou communautaires, le programme SENTRY. 72 centres hospitaliers, répartis aux Etats Unis, au Canada, en Amérique du Sud et en Europe participent à ce programme. Les données recueillies en 1997 et 1998 concernant les espèces de *Candida* les plus fréquemment isolées des hémocultures sont présentées dans le tableau IV.

Cette enquête internationale indique une large prédominance de *C. albicans* tout zone géographique confondue.

Cependant, un changement dans la répartition des espèces a été observé dans le courant des années quatre-vingt-dix, avec l'émergence des espèces non *albicans* tels que *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* et *C. krusei*. (1,68).

Il semble que cette nouvelle répartition serait liée à la généralisation de l'utilisation du fluconazole, l'un des antifongiques majeurs dans le traitement des candidoses. En effet, Abi-Said *et al* ont démontré que l'introduction du fluconazole comme traitement préventif chez

des patients cancéreux a contribué à la régression des candidémies à *C. albicans* et *C. tropicalis* mais a favorisé l'augmentation de *C. glabrata* et *C. krusei* du fait de leur résistance partielle ou totale à l'antifongique (1). La responsabilité du fluconazole dans ce phénomène n'est toutefois pas clairement établie et reste controversée (36).(cf 6.1.3.5 Fluconazole, e. résistances).

D'autre part, la répartition des espèces varie considérablement, en fonction du type de population étudiée mais aussi en fonction de facteurs géographique (tableau IV). En effet, l'espèce non-*albicans* la plus fréquemment isolée est *C. glabrata* aux Etats Unis, alors qu'elle se trouve en deuxième position au Canada et en Europe et en troisième en Amérique latine. En Europe et au Canada, l'espèce non *albicans* la plus commune est *C. parapsilosis*. En Amérique du sud, *C. parapsilosis* est aussi au premier rang des espèces non *albicans* en 1997, mais il s'agit de *C. tropicalis* en 1998.

**Tableau IV. Répartition des espèces de *Candida* rapportées par le programme SENTRY d'après (76,77,78).**

	Etats Unis		Canada		Amérique latine		Europe 1997 (n = 170)
	1997 (n = 203)	1998 (n = 206)	1997 (n = 61)	1998 (n = 57)	1997 (n = 42)	1998 (n = 65)	
<i>C. albicans</i>	56,2 %	54,4 %	52,5 %	70,1 %	40,5 %	44,6 %	53 %
<i>C. glabrata</i>	18,7 %	21,8 %	11,5 %	12,3 %	2,4 %	9,2 %	12 %
<i>C. parapsilosis</i>	8,9 %	15,0 %	22,9 %	7,0 %	38,1 %	18,5 %	21 %
<i>C. tropicalis</i>	6,9 %	5,8 %	8,2 %	5,2 %	11,9 %	20,0 %	6 %
<i>C. krusei</i>	2,5 %	1,0 %	1,6 %	1,8 %	NS	1,5 %	1 %
<i>C. guilliermondii</i>	0,5 %	NS	NS	NS	2,4 %	NS	NS
Autres <i>Candida</i> sp.	6,3 %	2,0 %	3,3 %	3,6 %	4,7 %	6,2 %	7 %

NS : Non Spécifié

Les études réalisées en réanimation nous apportent peu d'informations supplémentaires (tableau V). Il est difficile de conclure à la prédominance d'une espèce non-*albicans* particulière dans ce type de service.

**Tableau V. Répartition des différentes espèces de *Candida* isolées chez des patients de réanimation (70,86).**

	D'après (70), Espagne Tous services de réanimations confondus	D'après (86), Etats Unis	
		Réanimation chirurgicale	Réanimation néonatale
<i>C. albicans</i>	60 %	48 %	63 %
<i>C. parapsilosis</i>	17 %	7 %	29 %
<i>C. tropicalis</i>	8 %	19 %	NS
<i>C. krusei</i>	2 %	NS	NS
<i>C. glabrata</i>	2 %	24 %	6 %
Autres <i>Candida</i> sp.	11 %	2 %	3 %

NS : Non Spécifié

Globalement, on peut retenir que *C. albicans* reste la levure majoritaire isolée des hémocultures. Elle est la cause de 48 à 60 % des candidémies selon les études (36).

Les autres espèces les plus fréquemment retrouvées étant *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. glabrata*.

*C. parapsilosis* a des capacités à proliférer dans les solutés glucosés et à adhérer aux matériaux synthétiques (34). Il est donc davantage impliqué dans les contaminations d'équipement de monitoring hémodynamique, ou associées aux accès vasculaires ou à la nutrition parentérale (80). Il serait de ce fait, plus souvent isolé en service de réanimation et plus particulièrement en néonatalogie.

*C. tropicalis* est responsable d'infection, à la fois chez les patients traités par chimiothérapie, mais aussi chez ceux hospitalisés en réanimation. Le mécanisme d'acquisition semble similaire à celui de *C. albicans* (34).

*C. glabrata* est le plus souvent associé aux infections des accès intravasculaires en réanimation chez des patients neutropéniques ou non (80).

Enfin, en plus des quatre espèces prédominantes citées, les isolements montrent ces dernières années une plus grande diversité avec l'émergence d'espèces habituellement peu détectées comme *C. krusei*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr*, *C. guilliermondi*, *C. dubliniensis*... ainsi qu'une augmentation des infections associant plusieurs types de *Candida*.

## 4. FACTEURS DE RISQUE

On trouve dans la littérature de nombreux facteurs associés à une augmentation du risque d'acquisition d'une candidose sévère. Les résultats sont cependant très variables d'une étude à l'autre en fonction de la population étudiée et de l'analyse statistique utilisée. Il est difficile de distinguer les facteurs de risque généraux d'infection nosocomiale (facteurs mineurs) des facteurs de risque spécifiques de candidoses systémiques (facteurs majeurs) (tableau VI).

**Tableau VI. Facteurs de risque de candidoses systémiques (29,37,67).**

<i>Facteurs majeurs</i>	<i>Facteurs mineurs</i>
Colonisation $\geq 2$ sites	Accès intravasculaires multiples
Antibiothérapie préalable ou concomitante	Sonde urinaire
Neutropénie	Nutrition parentérale
Immunodépression cellulaire	Séjour prolongé en réanimation (>7 jours)
Chirurgie abdominale majeure	Âges extrêmes (prématurés, nouveaux-nés, vieillards)
Brûlures étendues (>50%)	Co-morbidités (diabète, insuffisance rénale)
Traumatisme grave	Diarrhée
Hémodialyse	
Score de gravité Apache II élevé	

Aussi, nous avons choisi de suivre l'évolution pathogène endogène de la levure et d'indiquer les facteurs de risque susceptibles de faire progresser le processus infectieux jusqu'à la dissémination. La transmission par voie exogène sera étudiée en dernier lieu.

### 4.1 Facteurs prédisposant à la colonisation et à l'envahissement des muqueuses

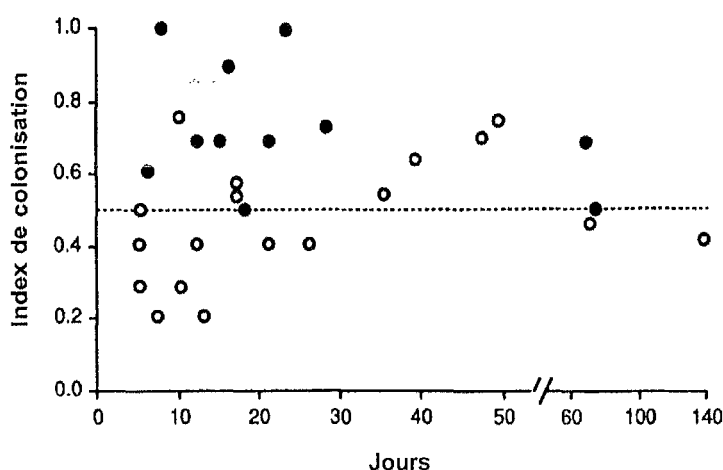
#### 4.1.1 La colonisation

Nous avons vu que la colonisation par les levures du genre *Candida* est l'étape initiale du processus infectieux d'origine endogène. De plus, il a été mis en évidence dès le début des années quatre-vingt que la colonisation secondaire d'autres sites corporels à partir de la cavité abdominale précédait souvent le développement d'une candidémie (106). Plusieurs études ont démontré, depuis, que l'intensité de la colonisation était un facteur de risque indépendant de l'acquisition d'une candidémie. Par exemple, l'étude cas-témoins de Wey et collaborateurs, précédemment citée, a révélé, après analyse de régression logistique, que la

colonisation de sites autre que le sang était un des quatre facteurs de risque indépendant de candidémie (120). Ceci a été vérifié aussi bien chez les patients neutropéniques que ceux ayant subi une intervention chirurgicale. Et plus les sites colonisés sont nombreux, plus le risque est grand. En effet, dans une cohorte de patients cancéreux, une candidémie est apparue chez 22 % des malades colonisés en de multiples sites et seulement chez 5 % de ceux colonisés en un seul site. Aucune candidémie ne s'est déclarée chez les patients sans colonisation préalable (62).

Le rôle de la colonisation par les *Candida* a été particulièrement bien étudié dans un travail prospectif chez des malades admis en réanimation chirurgicale ou néonatale (82). Au cours de cette étude, une recherche de levures a été effectuée sur des prélèvements systématiques ou orientés, deux à trois fois par semaine, sur une période de 6 mois. Une colonisation importante a été ainsi détectée chez 29 patients, 11 d'entre eux ont développé une candidose grave (dont 8 une candidémie). Pittet *et al* ont établi un index de colonisation (IC) afin d'apprécier le degré de colonisation. Celui-ci est défini comme le rapport du nombre de sites distincts colonisés par le même *Candida* sur le nombre total de sites distincts explorés. Calculé quotidiennement, ses valeurs ont été rapportées sur la figure 13.

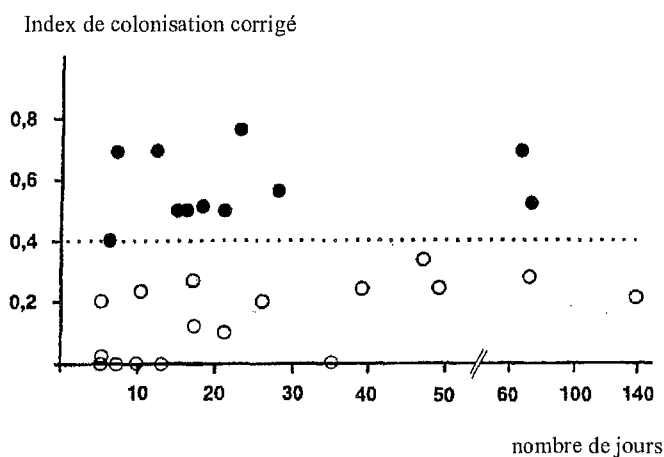
**Figure 13. Comparaison des index de colonisation par des levures du genre *Candida* chez deux groupes de patients séjournant en réanimation et ayant (cercles pleins) ou non (cercles vides) une candidose sévère d'après (82).**



L'IC s'avère plus élevé chez les patients ayant eu une infection candidosique (IC moyen = 0,7), comparé aux patients n'ayant pas contracté l'infection (IC moyen = 0,47) mais demeurant colonisés. Ainsi un IC supérieur ou égal à 0,5 est ici associé à un risque significativement augmenté d'acquérir une candidose grave dans les jours suivants. La sensibilité de l'index calculé à prédire l'infection était maximale dans cette étude et la valeur positive prédictive du test était de 66 % (tableau VII).

L'index de colonisation corrigé (ICC), défini par le produit de l'IC par le rapport du nombre de sites distincts fortement colonisés sur le nombre de sites distincts colonisés permet d'intégrer la densité de la colonisation. Un ICC supérieur ou égal à 0,4 (figure 14) montre que le risque d'une survenue d'une infection candidosique sévère est maximal et ce, en améliorant la performance de la prédiction par rapport à l'index simple (tableau VII).

**Figure 14. Comparaison des index de colonisation corrigés par des *Candida* chez deux groupes de patients séjournant en réanimation et ayant (cercles pleins), ou n'ayant pas (cercles vides), développé une candidose systémique d'après (82).**



**Tableau VII. Performances comparées de l'index de colonisation (IC) et de l'index de colonisation corrigé (ICC) dans la prédiction de la survenue secondaire d'une infection disséminée à *Candida* d'après (82).**

	<i>Sensibilité</i>	<i>Spécificité</i>	<i>Valeur prédictive positive</i>	<i>Valeur prédictive négative</i>
<b>IC <math>\geq</math> 0.5</b>	100 %	69 %	66 %	100 %
<b>ICC <math>\geq</math> 0.4</b>	100 %	100 %	100 %	100 %

L'objectif de l'index de Pittet et de sa surveillance au cours de l'hospitalisation est l'identification et le traitement précoce des patients à haut risque, afin d'éviter la dissémination de l'infection et tenter d'améliorer un pronostic sévère. Cependant, la mise en œuvre de l'IC nécessite un investissement important de la part de l'équipe soignante et du laboratoire de mycologie et entraîne un coût élevé (24).

#### 4.1.2 L'antibiothérapie

Une exposition préalable ou concomitante à une antibiothérapie à large spectre constitue un facteur de risque indépendant pour le développement d'infections à *Candida*, reconnu dans toutes les études épidémiologiques.

Wey et collaborateurs (120) ont apprécié 28 facteurs de risque lors d'une étude cas-témoins appariée chez 88 paires de patients hospitalisés dans l'hôpital universitaire d'Iowa. Le nombre d'antibiotiques différents administrés était le facteur de risque prédictif le plus important. Un patient est menacé de candidoses graves dès lors qu'il a reçu plus de deux classes d'antibiotiques distinctes, et ce risque croît exponentiellement avec le nombre de classes. Le risque relatif de développer une candidémie augmente de 1,73 par classe



différente d'antibiotiques utilisée (120). Ce facteur est important à connaître car il est relativement fréquent. Par exemple, Fraser *et al* (32) ont rapporté que 94 % des patients ayant présenté une candidémie avaient été exposés au préalable à des antibiotiques et 62 % avaient reçu plus de quatre molécules différentes.

De plus, la durée de l'antibiothérapie influencerait aussi la survenue d'une candidose disséminée puisqu'elle était l'un des trois facteurs qui différencient les patients infectés des non-infectés dans l'étude de Pittet *et al.* (82).

Tout antibiotique à large spectre favorise la colonisation voire l'envahissement de la muqueuse digestive par les *Candida* en particulier *C. albicans*, capable d'adhérer à des récepteurs des cellules épithéliales, rendus disponibles par la destruction de la flore bactérienne commensale (83). L'importance de l'effet dépend de l'agent anti-infectieux utilisé mais il est difficile d'attribuer à une classe précise d'antibiotiques un risque de sélection accrue de levures. Néanmoins, les antibiotiques efficaces contre les germes anaérobies (ticarcilline-acide clavulanique) ou à forte élimination biliaire (ceftriaxone) semblent provoquer une augmentation plus élevée et prolongée de la colonisation intestinale des levures que ne le font les antibiotiques à faible activité anaérobie (ceftazidime, aztréonam) ou à élimination rénale prépondérante (imipénème) (103).

Devant le constat qu'une antibiothérapie est source potentielle d'infections candidosiques graves, certains auteurs préconisent une durée de prescription aussi courte que possible chez les patients gravement atteints (82).

## 4.2 Facteurs responsables de l'altération de la barrière muco-cutanée.

### 4.2.1 Les dispositifs invasifs

L'exposition aux dispositifs invasifs est très fréquente chez les malades hospitalisés en réanimation. Ils sont souvent indispensables à la surveillance hémodynamique et au maintien des fonctions vitales mais ils représentent un véritable foyer-relais intravasculaire dans les candidoses.

Le recours à de multiples accès vasculaires constitue un facteur de risque prédominant chez le patient colonisé par *Candida* sp.; entre 60 et 80 % des épisodes de candidémie sont secondaires à des infections d'accès vasculaire (80,1,120,117). Ce sont les cathéters veineux centraux les plus souvent mis en cause. En effet, lors de la mise en place du cathéter, un traumatisme adventiciel se crée au niveau de l'orifice d'entrée, à l'origine d'une thrombose. La levure se multiplie au voisinage du point de pénétration du cathéter, puis s'infiltré dans la veine et colonise le thrombus préexistant. Celui-ci sera ainsi à l'origine de l'essaimage dans le sang voire d'embolies fongiques (107). Il existe par ailleurs une affinité particulière des levures et plus spécialement de *C. parapsilosis* pour le matériel plastique comme le polychlorure de vinyle qui constitue les cathéters intravasculaires (34).

Dans l'étude de Wey *et al*, l'utilisation préalable d'un cathéter implantable à émergence cutanée de type Hickman était associée à un risque relatif de 7,23 et comptait parmi les quatre facteurs de risque indépendants principaux (120).

Cependant, certains auteurs émettent un doute quant au rôle pathogène direct des voies veineuses centrales car le chiffre élevé de candidémies qui leur est associé provient d'essais non contrôlés où la définition de ce type d'infections reste imprécise (111,47). D'autre part, bien que le cathéter type Hickman soit un facteur de risque indépendant, il n'est pas utilisé de façon courante en réanimation selon Vincent *et al* (111). Pour eux, ces dispositifs invasifs reflètent essentiellement la gravité du patient. Une controverse existe

donc sur le maintien ou non des cathéters lors de la découverte d'une candidémie ; ce problème sera étudié plus en détails dans le chapitre concernant le traitement.

L'hémodialyse a aussi été trouvée comme facteur indépendant dans l'étude de Wey *et al* avec un risque relatif de 18,13. La dialyse péritonéale est, quant à elle, associée aux péritonites à *Candida* (120).

Les autres procédures ou dispositifs médicaux recensés pouvant augmenter le risque de candidémies n'ont pas été démontrés comme indépendants dans le contexte d'analyses multivariées comparant les facteurs de risque. Il s'agit du sondage urinaire, des transfusions sanguines multiples, de la ventilation mécanique, de l'intubation, des prothèses synthétiques et de l'alimentation parentérale (112,120,70,32). En ce qui concerne cette dernière, en plus du risque lié à la présence du cathéter se surajouterait la contamination possible du milieu nutritif (83). Cependant la fabrication des poches de nutrition est soumise actuellement à des contrôles très stricts rendant cette hypothèse incertaine.

Ces matériaux étrangers peuvent également représenter des portes d'entrée potentielles pour de véritables infections croisées (57).

#### 4.2.2 Chirurgie

La rupture de la barrière digestive suite à un acte chirurgical facilite la dissémination de la levure dans la circulation sanguine à partir de cet organe très vascularisé. La chirurgie digestive peut donc se compliquer par une candidose intra-abdominale de sombre pronostic puisque la mortalité se situe entre 22 et 77 % (106).

Parmi les autres chirurgies à haut risque, citons la chirurgie cardiaque, urologique et la transplantation d'organes ; cette dernière étant, en outre, accompagnée d'une immunodépression d'origine médicamenteuse.

#### 4.2.3 Traitement cytotatique, radiothérapie

Beaucoup de médicaments anti-cancéreux, outre leur hématotoxicité, provoquent des ulcérations gastro-intestinales ou des mucites lésant la barrière digestive.

La radiothérapie peut aussi, en irradiant des régions naturellement porteuses de *Candida*, être à l'origine de la translocation des spores fongiques.

#### 4.2.4 Infection intestinale

Les infections d'origine bactériennes ou virales participent à l'agression de la muqueuse intestinale et sont responsables de diarrhées décrites comme facteur de risque non spécifique de candidoses (67).

#### 4.2.5 Traumatismes, brûlures

La rupture cutanée par divers traumatismes ou brûlures étendues permet le passage dans la circulation sanguine des *Candida* naturellement présents au niveau de la peau.

### 4.3 Facteurs liés à l'état immunitaire

#### 4.3.1 La neutropénie

Les patients atteints d'hémopathies malignes comme la leucémie myéloïde ou lymphoïde sont à très haut risque de complications infectieuses. Approximativement 20 à 50 % des patients décédés d'une hémopathie maligne ont des signes évidents d'invasion fongique à l'autopsie (36). Ce type de maladies engendre, en effet, un déficit en polynucléaires neutrophiles qui, comme nous l'avons déjà vu, sont indispensables à la défense de l'organisme contre la dissémination des levures. La neutropénie peut aussi survenir lors du traitement de la leucémie par les médicaments cytostatiques ou les immunosuppresseurs utilisés en prévention du rejet de greffe de moelle osseuse.

La neutropénie sévère ( $< 0.5$  G/l) et prolongée ( $> 7$  jours) est le facteur de risque principal d'une candidose disséminée (37). Sa persistance est associée à un taux de décès élevé, malgré la mise en route d'un traitement antifongique.

Les candidoses systémiques chez le patient neutropénique ont été de ce fait bien étudiées mais concernent essentiellement les services d'onco-hématologie mais pas ou peu ceux de réanimation.

#### 4.3.2 Le déficit de l'immunité cellulaire

##### a. Le Sida :

Le déficit numérique et fonctionnel des lymphocytes T CD4+ induit par le VIH est responsable d'une candidose muqueuse oropharyngée et œsophagienne. Cependant, la candidose disséminée est exceptionnelle chez ces patients, les polynucléaires neutrophiles n'étant pas altérés dans leur fonction.

##### b. Les traitements :

✓ La chimiothérapie anticancéreuse, les immunosuppresseurs et la radiothérapie sont à l'origine de défaillance de l'immunité cellulaire.

✓ La corticothérapie générale, souvent utilisée en réanimation, intervient dans les réactions d'immunité à médiation cellulaire mais affecte aussi tous les autres niveaux de l'immunité. En effet, les corticoïdes inhibent le chimiotactisme des polynucléaires lors de la réponse inflammatoire, ils modifient la réponse humorale et la production de cytokines (44).

#### 4.3.3 Sévérité de la maladie sous-jacente

Un facteur qui apparaît avoir une influence majeure sur la probabilité de développer une infection à *Candida* systémique en réanimation est la sévérité de la condition sous-jacente du patient. La sévérité est soit mesurée directement à l'aide de scores de gravité soit évaluée par la durée de séjour.

Le score APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) est un score utilisé en réanimation afin d'évaluer la gravité de l'état clinique du patient et d'établir la probabilité de décès hospitalier. Calculé après 24 heures d'hospitalisation en réanimation, il comprend trois parties : les variables physiologiques, l'âge et l'état de santé chronique (56).

Dans l'étude de Pittet *et al*, chez des patients admis en réanimation chirurgicale, il a été montré qu'un score APACHE II supérieur à 20 était un facteur indépendamment prédictif du développement d'une infection sévère (82). Le risque relatif de développer une candidose systémique augmentant de 1,03 (intervalle de confiance à 95 % : 1,01-1,05) par point du score APACHE II. D'autres études l'ont positionné comme facteur de risque (112,32), ce qui autorise à penser que ce score pourrait être un bon moyen de détecter les patients de réanimation à haut risque d'infection fongique. Cependant, ce score n'a pas été retenu comme facteur de risque indépendant dans l'analyse de régression multiple de l'étude EPIC (112). De plus, ce score n'est pas obligatoire en France mais plutôt utilisé dans les pays anglo-saxons (56).

La durée de séjour en réanimation est un risque significatif dans l'étude de Wey *et al* mais pas après analyse de régression logistique (120). En revanche, le risque d'infection a augmenté de façon spectaculaire avec la durée de séjour dans l'étude EPIC (112). Les patients avec 21 jours ou plus d'hospitalisation en réanimation ont multiplié par 33 le risque d'acquérir une infection nosocomiale par rapport à ceux séjournant 24 à 48 heures dans le même service.

#### 4.3.4 Co-morbidités

##### a. Ages extrêmes

###### ✓ Les nouveaux-nés :

Les levures du genre *Candida* sont des agents pathogènes relativement fréquents dans les services de réanimation néonatale. L'incidence des candidémies mesurée dans six unités de néonatalogie aux Etats Unis est de 12,3 cas pour 1000 admissions (101).

Les nouveaux-nés en particulier les prématurés à faible poids de naissance (moins d'1,5 kg) requièrent des moyens diagnostic invasifs et des interventions thérapeutiques agressives qui augmentent les facteurs de risque d'acquisition d'une candidose systémique (intubation, nutrition parentérale, accès intravasculaire multiple...). En outre, l'immaturité du système immunitaire qui touche principalement les neutrophiles et les lymphocytes T prédispose d'autant plus cette population aux infections.

###### ✓ Les vieillards :

Les troubles fonctionnels liés au grand âge favorisent l'invasion fongique.

##### b. Affections métaboliques et défaillances d'organe :

Les endocrinopathies, et en particulier le diabète, constituent un terrain favorable aux *Candida*. Une élévation de la concentration tissulaire en sucre, qui favorise la croissance des levures, et des anomalies de l'immunité cellulaire en sont les principales causes.

Ces troubles de l'immunité sont aussi retrouvés en cas d'insuffisance rénale.

Une lymphopénie peut être présente chez les grands brûlés, chez qui la contamination proviendrait plutôt du tractus gastro-intestinal que par rupture de la barrière cutanée (36).

#### 4.4 Transmission croisée

La prédominance d'une transmission endogène des levures du genre *Candida* est fréquemment retrouvée dans la littérature. Il faut cependant rappeler que les candidoses systémiques ont surtout été étudiées chez les patients neutropéniques dans les services de transplantation ou d'onco-hématologie. Ces services ont l'avantage d'avoir des chambres simples, à pression positive, et des protocoles d'hygiène et de lavages de mains très stricts (118). Dans ces conditions, la transmission croisée d'un patient à un autre est extrêmement réduite (34). Les techniques d'analyse de génome permettant de distinguer les différentes souches d'une même espèce confirment cette hypothèse. Elles ont montré que les souches responsables de l'infection étaient identiques à celles retrouvées dans les sites préalablement colonisés (87).

Mais en dehors de ces services très spécialisés, la transmission croisée semble survenir plus souvent et en particulier dans les services de réanimation. L'organisation de ces unités peut expliquer ce phénomène : des chambres à plusieurs lits, le transport fréquent du patient afin de réaliser divers examens, le grand nombre de personnel soignant autour du malade (34). Les épidémies décrites sont liées la plupart du temps à des contaminations des accès vasculaires ou des solutions de perfusion mais aussi par manuportage (98).

Le portage manuel peut en effet être très important. Les résultats des cultures de surveillance effectuées pendant 18 mois auprès des patients et du personnel de 13 unités de réanimation confirment ces données (86). Des *Candida* ont été mis en évidence sur respectivement 33 % des cultures des mains du personnel soignant des unités adultes et 29 % des unités pédiatriques. D'autres études vont dans ce sens, Verduyn Lunel *et al* rapportent, par exemple, un portage manuel de levures chez 42 % du personnel soignant avec une prédominance de *C. albicans* et de *C. parapsilosis* (109). Il est intéressant de noter que l'espèce *albicans*, normalement absente de la sphère cutanée, a été retrouvée sur les mains du personnel soignant à la fin de leur journée de travail alors que la culture était négative au début de l'expérience.

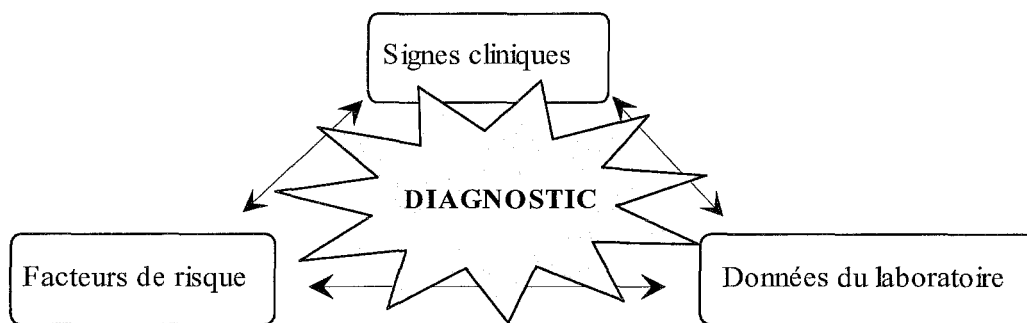
L'importance de la transmission croisée en réanimation semble être sous-estimée ; des mesures strictes concernant le lavage des mains entre chaque patient pourraient cependant réduire ce phénomène.

Les patients admis en réanimation sont à risque élevé de candidoses systémiques car ils cumulent la plupart du temps plusieurs facteurs de risque. La bonne connaissance de ces facteurs par le praticien hospitalier est essentielle afin d'établir un protocole de surveillance et de réduire ainsi le risque de survenue d'infections fongiques invasives. De plus, Leur détection apporte des arguments supplémentaires au diagnostic, souvent difficile.

## 5. DIAGNOSTIC

Comme nous l'avons vu, la candidose systémique est une pathologie grave, de sombre pronostic, en particulier chez le malade profondément débilité tel que le patient de réanimation. Il est donc absolument nécessaire d'établir un diagnostic le plus rapidement possible afin d'instaurer un traitement précoce et efficace pour augmenter ainsi les chances de survie. Il n'existe malheureusement pas de test suffisamment spécifique et sensible pour détecter une candidose invasive avec certitude. Par conséquent, le clinicien doit rassembler et analyser les trois sources d'information mises à sa disposition : les signes cliniques, les facteurs de risque et les données du laboratoire (figure 15). Les deux premiers items ayant été précédemment étudiés, nous allons considérer dans cette section l'aide au diagnostic apportée par le laboratoire.

Figure 15. Les trois composantes du diagnostic d'une candidose systémique.



### 5.1 Diagnostic mycologique

#### 5.1.1 Prélèvements (44, 53)

Les résultats du laboratoire sont dépendants de la bonne exécution des prélèvements. La nature des prélèvements à effectuer est guidée par le terrain sous-jacent, les signes cliniques observés (en général non significatifs) et les facteurs de risque associés.

Chez un patient de réanimation, face à un syndrome septique résistant à une antibiothérapie à large spectre, la mise en évidence d'une levure dans le sang prouve la dissémination hémotogène ; c'est un critère diagnostic de valeur pour affirmer une candidose systémique.

Autre critère important, la découverte du champignon au niveau de sites normalement stériles grâce aux biopsies d'organes ou aux ponctions (LCR, liquide synovial...). La décision de pratiquer ces prélèvements doit être cependant réfléchi car ce sont des procédures invasives et parfois difficilement réalisables chez des patients gravement atteints.

Les autres prélèvements effectués : bucco-pharyngé, crachats, LBA, selles, urine, vaginal et dispositifs médicaux (cathéters, drains) refléteront, s'ils sont positifs, une

colonisation mais pas obligatoirement une infection. Ils peuvent cependant représenter un argument complémentaire puisque le nombre de sites colonisés est un facteur de risque prédictif de l'invasion candidosique.

Tous ces prélèvements doivent être effectués de façon aseptique et acheminés très rapidement au laboratoire.

Le tableau VIII indique les différents procédés à appliquer selon les prélèvements effectués.

**Tableau VIII. Sites et modalités de prélèvements dans les candidoses systémiques (44).**

<b>Prélèvements</b>	<i>Modalités</i>
<b>Sang</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Volume prélevé minimum de 10 ml.</li> <li>- Directement sur milieux de culture spéciaux.</li> <li>- Répétition des prélèvements.</li> </ul>
<b>Biopsies d'organes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 fragment biopsique avec liquide fixateur pour l'anatomopathologie</li> <li>et</li> <li>- 1 fragment avec quelques gouttes d'eau physiologique stérile pour mise en culture.</li> </ul>
<b>Liquides de ponction</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Récipient stérile hépariné.</li> </ul>
<b>LCR</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Volume prélevé de 3 à 5 ml.</li> </ul>
<b>Muqueuses</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 2 écouvillonnages.</li> </ul>
<b>Urine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recueil des urines de milieu de jet dans un flacon stérile après toilette.</li> </ul>
<b>Selles</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Récipient stérile.</li> </ul>

### 5.1.2 Examen direct (44, 83)

Il consiste à rechercher les formes levures, les pseudofilaments ou les filaments au microscope. Selon la nature des prélèvements, l'examen peut se faire sur des préparations à l'état frais entre lame et lamelle avec un colorant (noir chlorazole, Lugol) ou non, ou sur des frottis colorés (Gram, Giemsa, Gomori-Grocott, Hémalum-Eosine Safran (HES), Periodic-Acid-Schiff (PAS)).

Le tableau IX indique les techniques d'examen direct utilisées en fonction de la nature du prélèvement.

Les levures ne sont pas en nombre suffisant dans le sang pour être détectées par l'examen direct.

L'examen anatomopathologique des tissus profonds nécessite une coloration des polysaccharides pariétaux fongiques afin de repérer plus facilement les levures parmi les autres cellules. Il existe pour cela plusieurs types de colorations : rouge violacé avec le PAS, noire par imprégnation argentique (Gomori-Grocott) (tableau IX)... Il est parfois difficile de distinguer les pseudofilaments des levures, du mycélium vrai des champignon filamenteux. C'est pourquoi l'examen au microscope est toujours associé à une mise en culture.

**Tableau IX. Techniques d'examen direct utilisées selon la nature des prélèvements (44).**

Nature des prélèvements	<i>Examen direct</i>
<b>Biopsies tissulaires</b>	- Examen histopathologique sur frottis colorés (PAS, HES, Gomori-Grocott, Giemsa).
<b>Liquides de ponction</b>	- Imprégnation argentique (Musto) sur frottis ou - Préparation à l'état frais colorée au noir chlorazole.
<b>Muqueuses</b>	- Coloration de Gram sur frottis.
<b>Urine</b>	- Observation du culot de centrifugation à l'état frais ou après coloration (Gram, bleu de Méthylène).
<b>Selles</b>	- Préparation à l'état frais colorée au Lugol.

En outre, lorsque la concentration des éléments fongiques est faible dans l'échantillon prélevé, la recherche au microscope devient difficile voire négative. Ainsi, tout examen négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic de mycose.

L'examen direct permet donc de déceler la présence d'agents fongiques, et même dans certains cas, de distinguer les champignons levuriformes des champignons filamenteux. Leur observation dans les prélèvements biopsiques est particulièrement intéressante car elle pose ou oriente fortement le diagnostic. De plus, sa rapidité d'exécution est un avantage sans commune mesure par rapport aux cultures spécialement chez les malades de réanimation où la mise en place d'un traitement est urgente.

### 5.1.3 Isolement

#### 5.1.3.1 Milieux de culture standards (44, 53, 18)

Au laboratoire, les prélèvements sont systématiquement ensemencés sur un milieu de culture type «Sabouraud». Il contient les éléments nécessaires au développement des champignons : une source de carbone organique (le glucose) et une source d'azote (la peptone). Des antibiotiques sont ajoutés afin d'inhiber les bactéries présentes sur le prélèvement, surtout lorsque celui-ci provient de sites non stériles. Il s'agit du chloramphénicol, de la gentamicine et de l'actidione (cycloheximide). Ce dernier empêche également la croissance des moisissures contaminantes ainsi que certaines espèces pathogènes de *Candida*. Le milieu Sabouraud-chloramphénicol-actidione (SCA) ne doit donc pas être utilisé comme unique milieu de culture dans la détection des levures. Il peut cependant faciliter l'isolement de *C. albicans* lorsque d'autres levures lui sont associées.

En pratique, deux milieux sont ensemencés : le milieu Sabouraud-chloramphénicol +/- gentamicine et le milieu SCA.



Ces milieux sont conditionnés en boîte ou en tube. Les boîtes offrent une plus grande surface d'isolement mais sont plus susceptibles d'être contaminées et craignent davantage la dessiccation que les tubes. Les biopsies sont inoculées, de ce fait, de préférence en tubes.

Tous les milieux sont ensuite incubés dans une étuve à une température de 25 à 37°C. Les levures ayant un temps de génération court, la lecture des cultures est possible après 24 à 48 heures.

L'examen macroscopique des cultures nous renseigne sur :

→ La présence ou non de levures :

L'aspect des colonies permet, en effet, de faire la distinction entre les levures et les champignons filamenteux. Ces derniers sont très facilement reconnaissables de part l'aspect duveteux des colonies et le développement aérien du mycélium. Les levures, quant à elles, possèdent des caractéristiques morphologiques variées : leur couleur est le plus souvent blanche ou crème mais certaines sont pigmentées en rouge ou saumon ; leur texture peut être lisse, crémeuse ou muqueuse ; leur aspect brillant, rugueux, bombé... (figure 16). Certains de ces critères orientent le diagnostic vers un genre voire une espèce plus précisément. Mais cela ne suffisant pas, d'autres tests plus spécifiques sont nécessaires à l'identification de la levure incriminée.

**Figure 16. Colonies de *Candida albicans* sur milieu Sabouraud d'après (<http://www.doctorfungus.org>).**



→ L'existence éventuelle d'associations de plusieurs agents pathogènes :

Il faut dans ce cas procéder à un repiquage de chacune des différentes colonies afin de pouvoir identifier l'espèce à laquelle elles appartiennent.

L'examen microscopique, entre lame et lamelle, apporte des arguments supplémentaires. La forme (ronde ou ovale), la taille, les modes de bourgeonnement (unipolaire, bipolaire, multipolaire) sont étudiés. Ils précisent le diagnostic, mais encore une fois, cet examen devra être complété par l'analyse des critères physiologiques indispensables à la reconnaissance du genre et de l'espèce mis en cause.

Les levures du genre *Candida* regroupent un grand nombre d'espèces d'aspect et de formes variées. Il est donc difficile d'établir un profil morphologique type. Elles ont cependant toutes en commun une absence de pigmentation et un bourgeonnement multilatéral.

### 5.1.3.2 Cas particulier des hémocultures (44,83,97)

Pendant longtemps, les prélèvements sanguins étaient inoculés sur des milieux pour hémoculture bactérienne mais leur manque de sensibilité a conduit au développement de milieux spécifiques à la croissance fongique. Plusieurs techniques ont ainsi été développées. La croissance des *Candida* sp. étant faible en anaérobie, la première approche a donc été d'utiliser des milieux aérés. Plus tard sont apparus les milieux biphasiques, puis les automates couplés à des systèmes de détection radiométriques et non radiométriques (BACTEC®). Enfin, la méthode de lyse-centrifugation ou Isolator® a largement contribué à améliorer la détection des levures dans le sang. Dans ce cas, le sang est prélevé dans un tube contenant un détergent qui va lyser les cellules sanguines. Après centrifugation, le culot est mis en culture sur un milieu approprié. Actuellement, de nouveaux types d'automates sont disponibles (BacT/Alert®, BACTEC® HBV-FM...) et d'autres sont en cours d'évaluation.

Grâce à ces nouvelles méthodes, la détection des *Candida* dans le sang a été nettement améliorée mais la sensibilité n'est pas encore maximale. Les études rétrospectives ont montré que les hémocultures sont positives dans moins de 50 % des cas de candidoses invasives prouvées à l'autopsie (97). Une hémoculture positive pose pourtant le diagnostic et permet de débiter d'emblée le traitement. Il faut donc procéder à des prélèvements répétés afin d'accroître les chances de détection.

### 5.1.3.3 Milieux spéciaux

Des milieux de primo-isolement spécifiques de *C. albicans* ont été mis sur le marché.

Ils contiennent un substrat chromogène ou fluorogène capable de réagir avec une enzyme propre à *C. albicans*. Les caractéristiques de ces différents milieux sont détaillés dans le tableau X.

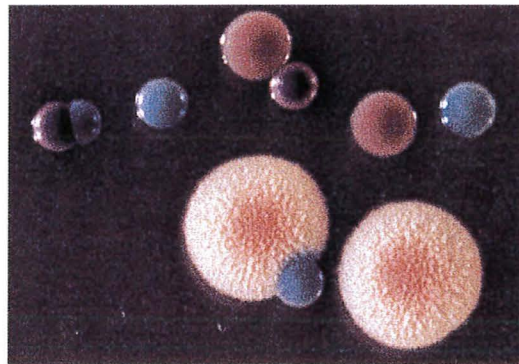
**Tableau X. Principales caractéristiques des milieux permettant la détection sélective de *C. albicans* (44,33).**

<i>Nom du milieu (fabricant)</i>	<i>Substrat</i>	<i>Enzyme</i>	<i>Aspect des colonies</i>
<b>Albicans ID®</b> (BioMérieux)	Chromogène	Hexosaminidase	Bleue
<b>Candisélect®</b> (BioRad)	Chromogène	Hexosaminidase	Bleue
<b>Candichrom albicans®</b> (International Mycoplasma)	Chromogène	$\beta$ -D-galactosaminidase Proline-aminopeptidase	Jaune Verte
<b>Fluoroplate®</b> (Merck)	Fluorogène	$\beta$ -D-galactosaminidase	Fluorescence bleutée (UV à 360nm)
<b>SDCA-MUAG agar®</b> (Biolife)	Fluorogène	$\beta$ -D-galactosaminidase	Fluorescence bleutée (UV à 360nm)

Ces milieux ont l'avantage de détecter très rapidement la présence de *C. albicans* en évitant toutes les manipulations et autres tests conduisant à son identification. D'une part, ils sont surtout utiles pour révéler d'un seul coup d'œil l'association de *C. albicans* avec d'autres espèces et, d'autre part, pour la surveillance des patients à haut risque de candidoses.

Un autre milieu est commercialisé : le CHROMagar Candida® (Becton-Dickinson). Il permet l'identification présomptive de 2 autres espèces en plus de *C. albicans* : *C. tropicalis* et *C. krusei* (figure 17). Un substrat chromogène révèle chacune des 3 espèces en couleur bien différenciée avec une sensibilité et une spécificité supérieure à 99 % (71).

**Figure 17. Colonies de *Candida* isolées sur milieu CHROMagar Candida® après 48 heures d'incubation à 37°C d'après (71).**



On distingue quatre colonies de *C. albicans* en bleu-vert, deux colonies de *C. tropicalis* en bleu foncé, deux colonies de *C. krusei* en rose pâle. La couleur rose foncée n'est pas suffisamment spécifique pour identifier les deux dernières colonies.

#### 5.1.4 Identification

L'importance de l'identité de la levure est double. Comme nous le verrons dans le chapitre sur le traitement, la sensibilité aux antifongiques des différentes espèces est variable. De plus, certaines espèces, telles que *C. krusei* et *C. lusitaniae* sont plus fréquemment à l'origine d'infections nosocomiales par contamination croisée car, en général, absentes de la flore normale (57).

##### 5.1.4.1 Identification de *C. albicans* (44, 83, 116)

De part son écologie, *C. albicans* est l'espèce la plus fréquemment isolée chez l'homme, que ce soit en tant que saprophyte ou que parasite. Il est donc logique de l'identifier en premier lieu, le plus rapidement possible grâce à des tests spécifiques.

#### a. Test de blastèse ou test de germination

Quelques colonies isolées du milieu de Sabouraud sont prélevées et émulsionnées avec un peu de sérum (humain ou animal), soit dans un tube en verre, soit directement sur une lame à concavité. Cette suspension est placée à l'étuve à 37°C, pendant 3 à 4 heures. Au microscope, on observe l'émission d'un tube de germination spécifique de cette espèce (figure 5, cf 1.3.1 morphologie).

Ce test est sensible (surtout la méthode sur lame), simple, rapide et peu onéreux. De faux-positifs peuvent tout de même avoir lieu, d'une part avec *C. dubliniensis* qui possède la même propriété, et d'autre part avec *C. tropicalis*. En effet, celle-ci produit, dans les mêmes conditions, un début de pseudofilamentation que l'on peut confondre avec le germe-tube de *C. albicans*. Dans ce cas, le filament est plus large et présente une constriction à sa base. Pour éviter ce genre de confusion, il est conseillé d'effectuer parallèlement un témoin positif (*C. albicans*) et un témoin négatif (*C. tropicalis*).

De plus, 5 % des souches de *C. albicans* peuvent ne pas produire de tubes germinatifs (83,116). De ce fait, le test de blastèse sera toujours complété par une autre méthode d'identification.

#### b. Production de chlamydo-spores

Quelques colonies sont inoculées sur un milieu pauvre : PCB (Pomme de terre-Carotte-Bile) ou RAT (Riz Agar Tween 80) dans le but de favoriser la pseudofilamentation des levures. La lecture est possible après incubation à 27°C, pendant 24 à 48 heures. Si elle révèle des chlamydo-spores, grosses spores globuleuses à paroi épaisse à l'extrémité des pseudofilaments, la présence de *C. albicans* est catégorique (figure 4, cf 1.3.1 morphologie).

Ce test permet aussi de différencier les levures du genre *Candida* des autres genres. La pseudofilamentation sur PCB/RAT est, en effet, caractéristique de la plupart des *Candida* à l'exception des levures de l'ex-genre *Torulopsis* (dont *C. glabrata*) qui restent sous forme de petites cellules rondes.

#### c. Utilisation d'anticorps monoclonaux (84,33)

Le Bichro-latex albicans<sup>®</sup> (Fumouze Diagnostics), est un test composé de particules de latex rouges recouvertes d'un anticorps monoclonal qui va réagir avec un antigène de paroi spécifique de *C. albicans*. Les particules de latex sont en suspension dans un colorant vert produisant un mélange marron. En présence de *C. albicans*, une réaction d'agglutination rouge sous fond vert a lieu. Ce test possède une sensibilité et une spécificité très satisfaisante, respectivement de 99.74 % et 99.87 % (84). Il est rapide (5 minutes) et très facile d'emploi. Son utilisation nécessite l'isolement préalable sur milieu de culture bien que son application directe sur le prélèvement sanguin soit aussi réalisée.

Le même principe a été mis en œuvre pour l'identification de *C. krusei* avec le Krusei Color<sup>®</sup> (Fumouze Diagnostics) mais il ne semble pas très utile en pratique clinique.

#### d. Milieux de primo-isolement

Ces milieux ont déjà été détaillés ci-dessus (cf 5.1.3.3)

#### e. Méthodes enzymatiques (33)

Ces tests utilisent le même principe que les milieux d'isolement spécifiques, c'est à dire la détection d'enzymes propres à *C. albicans* à l'aide de substrat chromogène ou fluorogène. Différents systèmes sont commercialisés : Albistrip<sup>®</sup>, Albicans-Sure<sup>®</sup>, BactiCard Candida<sup>®</sup>, MUAG test<sup>®</sup>, MUREX *C. albicans* CA50<sup>®</sup>. On doit les utiliser sur des levures préalablement isolées mais leur temps de détection est très court (5 minutes pour la plupart). Ils ont, en outre, montré à la fois une plus grande sensibilité, spécificité et rapidité que le test de blastèse.

#### 5.1.4.2 Espèces non-*albicans*

Les critères morphologiques étant pris en compte, l'identification des levures isolées repose sur des caractères physiologiques : assimilation de substances auxotrophes (auxanogramme), fermentation de substances organiques, analyse des profils enzymatiques (zymogramme), et résistance à certaines drogues (actidione). Il existe actuellement dans le commerce des galeries exploitant ces paramètres et rendant beaucoup moins fastidieux le travail d'identification. Nous pouvons séparer deux types de galeries selon le délai de lecture.

##### a. Galeries nécessitant plus de 24 heures d'incubation

Les galeries les plus utilisées sont référencées dans le tableau XI.

D'autres kits sont disponibles (Uni-Yeast-Tek<sup>®</sup>, Microring YT<sup>®</sup>, API Candida<sup>®</sup>) mais leur performance est discutée (33).

De plus, les systèmes automatisés sont en progression et plusieurs modèles, en plus du système ID 32 C<sup>®</sup>, permettent l'identification des levures (Vitek YBC<sup>®</sup>, Vitec 2 ID-YST<sup>®</sup>, YT Microplate<sup>®</sup>). Ils ont l'avantage d'intégrer toute une batterie de tests et offrent donc la possibilité de distinguer un grand nombre d'espèces entre elles.

**Tableau XI. Principales galeries d'identification de levures et leurs caractéristiques (44,33).**

<i>Paramètres</i>		Api 20 C Aux® (bioMérieux)	ID 32 C® (bioMérieux)	Auxacolor® (BioRad)	Fungichrom® (International Mycoplasma)	Fungifast® I twin (International Mycoplasma)
T E S T S	Assimilation	19 sucres	29 sucres	13 sucres	7 sucres	6 sucres
	Actidione	non	oui	oui	oui	non
	Phénol-oxydase	non	non	oui	non	non
	Uréase	non	non	oui	oui	non
	Enzymes spécifiques	non	non	non	6 enzymes	4 enzymes
Délai de lecture (heures)		48 à 72	48 à 72	24	24	24
Mode de lecture		Opacité	Opacité ou Lecteur automatique	Indicateur coloré	Agent chromogène	Agent chromogène
Nombre d'espèces identifiées		43	63	26	22	9

**b. Kits de détection rapide**

- Fongiscreen® (BioRad) est basé sur la recherche de 5 enzymes spécifiques, la réduction du tétrazolium et l'assimilation du tréhalose. Ce test permet d'identifier en 4 heures les 4 levures les plus fréquemment rencontrées en pathologie humaine : *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* et *Cryptococcus neoformans*.

- RapID Yeast Plus® (Innovative Diagnostic System) est constitué de 18 tests identifiant 43 espèces en 4 à 5 heures.

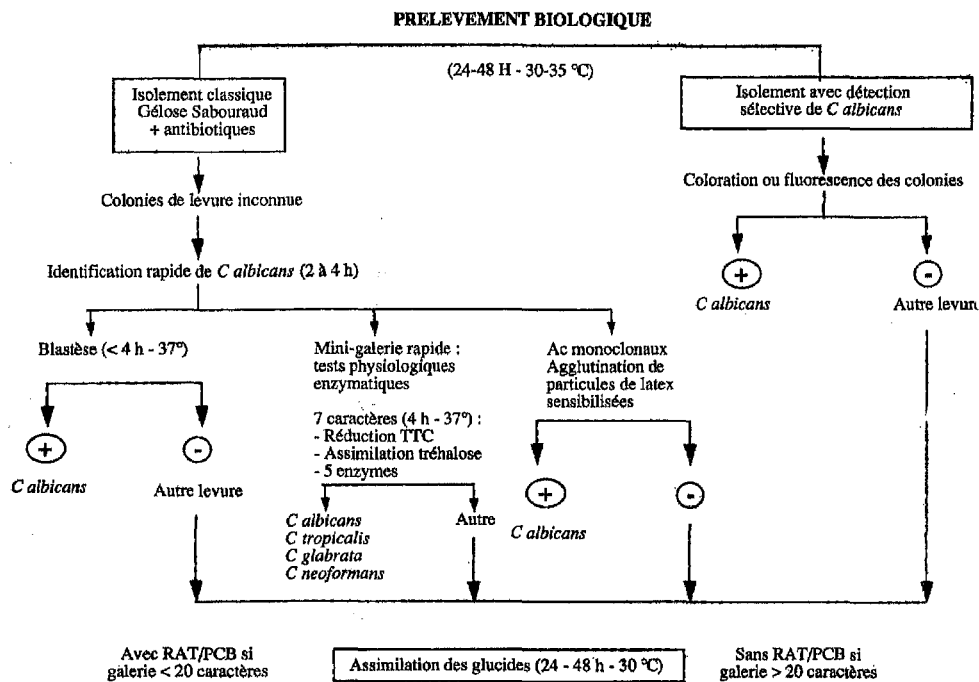
- Rapid Yeast Identification Panel® (Dade Microscan) est un système automatisé, composé de 27 tests, qui distingue 40 espèces différentes en 4 heures.

Ces systèmes standardisés sont fiables et requièrent peu de manipulations. Ils permettent l'identification des levures en quelques jours, voire en quelques heures. Cependant, il faut rappeler que le prélèvement initial est rarement stérile, soit contaminé par des bactéries, soit co-infecté par d'autres champignons. A ce titre, l'isolement sur un milieu contenant des antibiotiques, et les repiquages successifs de la souche à identifier sont donc indispensables mais rallongent le temps de détection. De plus, les kits d'identification ne dispensent pas de réaliser parallèlement un ensemencement sur milieu PCB ou RAT, à moins de posséder un nombre de caractères supérieur à 20 (44) ; les critères morphologiques

étant recoupés avec les critères biochimiques pour parvenir à distinguer les espèces entre elles.

Le choix entre ces différentes techniques est propre à chaque laboratoire de microbiologie. La figure 18 propose une démarche générale d'identification.

Figure 18. Démarche diagnostique d'identification d'une levure d'après (44).



### 5.1.5 Numération

La quantification des colonies de levure est une notion à prendre en compte. Elle est surtout utile lorsque les sites prélevés ne sont pas stériles. Elle permet ainsi de surveiller l'évolution d'une colonisation et d'anticiper le passage à l'infection chez des patients à haut risque de candidose systémique.

Il est fréquent d'apprécier l'importance de cette colonisation par une estimation du nombre de colonies isolées. La reproductibilité entre laboratoires est alors impossible mais cette méthode est néanmoins suffisante pour suivre la progression de la colonisation.

Un comptage plus précis des colonies est exprimé en nombre de CFU.mL<sup>-1</sup> (Colonie Formant Unité) ou CFU.g<sup>-1</sup>. Cette unité permet une standardisation mais n'est toutefois pas étendue à tous les types de prélèvements. On l'utilise préférentiellement pour les urines, quelquefois pour les prélèvements de bouche ou les selles (44).

L'intérêt de la numération des levures dans les urines a fait l'objet de nombreuses études. La découverte d'une candidurie pose en effet de véritables problèmes d'interprétation. Plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent être la cause de ce symptôme : une infection profonde d'origine hématogène ou ascendante, ou une colonisation simple de l'appareil urinaire. Plusieurs publications font état d'un seuil discriminant entre colonisation et infection. Selon les auteurs, ce seuil varie entre 10<sup>3</sup>

CFU.mL<sup>-1</sup> et 10<sup>5</sup> CFU.mL<sup>-1</sup> (17). Mais aucun consensus à propos de la signification diagnostique de la candidurie n'a été établi.

## 5.2 Diagnostic indirect

### 5.2.1 Tests sérologiques (44,18,96)

Un grand nombre de méthodes sérologiques ont été décrites pour le diagnostic indirect des candidoses. Quelques-unes ont abouti à la mise sur le marché de réactifs spéciaux permettant leur réalisation en laboratoire :

- Immunoprécipitation :

La méthode de diffusion en milieu gélifié, la plus utilisée dans le cadre des candidoses, est la technique d'immunoélectrophorèse. On se sert d'antigènes somatiques ou métaboliques pour mettre en évidence des anticorps précipitants anti-*Candida* spécifiques dans le sérum des patients. Certains de ces antigènes sont disponibles dans le commerce comme le Coffret antigènes *Candida albicans*<sup>®</sup> (BioRad), *Candida* Immuno-diffusion System<sup>®</sup> (Mériidian) et l'antigène somatique FSK<sup>®</sup> (Immunoteck).

- Immunofluorescence indirecte :

Cette méthode utilise des antigènes figurés. Le seul réactif commercialisé, le *Candida* Spot IF<sup>®</sup> (bioMérieux) est constitué de blastospores de *C. albicans* fixées sur lames.

- Hémagglutination indirecte :

Cette technique est basée sur l'emploi d'hématies sensibilisées par l'antigène fongique. Un kit de réalisation appelé Candidose hémagglutination<sup>®</sup> est commercialisé par Fumouze Diagnostics. Ce test doit obligatoirement être couplé à une autre technique.

- ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). Un kit de détection d'anticorps anti-mannane est commercialisé sous le nom de *Platelia Candida* Anticorps<sup>®</sup> (BioRad).

Malgré d'abondantes recherches dans ce domaine, le sérodiagnostic est encore loin d'être un atout majeur à la détection d'une candidose systémique. Il doit, en effet, faire face à de nombreux inconvénients :

- Quasiment tous les individus sains présentent des taux faibles d'anticorps anti-*Candida* du fait de l'endosaprophytisme de ces levures. Une réponse sérologique peut aussi résulter d'une candidose ancienne ou d'une candidose cutanéomuqueuse. L'interprétation de ces tests reste donc complexe. Pour l'améliorer, la recherche vise à détecter des anticorps spécifiques de l'invasion fongique (83).

- Les patients les plus à risque de candidoses disséminées sont aussi ceux qui ont la plus faible capacité de produire une réponse immune.

- Même chez les sujets immunocompétents, la réponse anticorps nécessite un délai d'apparition qui limite la valeur pratique de ces tests (36).

- Beaucoup de techniques manquent encore de sensibilité et surtout de spécificité. Peu sont validées et standardisées.

- La nécessité d'associer trois techniques (deux pour le dépistage et une pour la confirmation) alourdit la démarche diagnostique.

Finalement, c'est surtout la cinétique des anticorps (séroconversion ou augmentation du titre entre deux prélèvements) qui peut constituer un élément d'orientation. Des titres



élevées ou ascendants persistants peuvent faire rechercher une localisation profonde méconnue (48).

Les kits commercialisés sont faciles d'emploi et la lecture est rapide. Ils sont donc susceptibles d'être utilisés pour la surveillance des patients à haut risque de candidoses graves, tels que les patients de réanimation.

### 5.2.2 Détection d'antigènes circulants (44,18,96)

Comme pour les tests sérologiques, la recherche d'antigènes solubles circulants est principalement réalisée dans le sérum. Toutefois, la détection est aussi possible dans d'autres liquides biologiques tels que le LCR, les urines ou le LBA.

Cand-Tec<sup>®</sup> (Ramco) est le premier réactif mis sur le marché. Il est constitué de particules de latex sensibilisées par un anticorps polyclonal anti-*C. albicans*. Il est dirigé contre un antigène thermolabile qui n'a pas encore été identifié, mais il s'agirait vraisemblablement d'une glycoprotéine. Ce test permet une lecture immédiate, mais il souffre à la fois d'un manque de sensibilité et de spécificité. De faux-positifs peuvent être produits, soit par le facteur rhumatoïde, soit, plus fréquemment, par la colonisation (97). La sensibilité semble cependant améliorée par l'augmentation du nombre d'échantillons testés pour un même patient.

Pastorex *Candida*<sup>®</sup> (BioRad) est aussi un test au latex, toutefois, ici, les particules sont sensibilisées par un anticorps monoclonal anti-mannanes. Pour améliorer sa performance, le sérum doit être préalablement chauffé à 100°C afin de dissocier les possibles immunocomplexes. Ce test possède une bonne spécificité mais il est limité par la courte demi-vie des mannanes dans le sang (capture rapide par les phagocytes). Sa sensibilité trop faible a conduit à son remplacement par une technique ELISA (*Platelia Candida Antigène*<sup>®</sup>, BioRad) mais l'interprétation reste délicate et le manque de reproductibilité est un des handicaps majeurs de cette méthode.

Le troisième antigène que l'on peut détecter est le  $\beta$ -D-glucane mais sa présence chez de nombreux champignons est la cause de réactions croisées. Il n'existe pas de kits commercialisés en Europe, une méthode ELISA est en cours d'investigation.

Enfin, la recherche des antigènes 47 kDa et 48 kDa a présenté des résultats prometteurs qui ne semblent pas avoir été confirmés ultérieurement. Les kits commercialisés ont donc été retirés du marché.

A l'inverse des tests sérologiques, la recherche d'antigènes circulants est tout à fait réalisable chez des patients immunodéprimés. Elle présente, en outre, l'intérêt de pouvoir détecter les *Candida* dès le début de l'infection, élément primordial lorsqu'on connaît la conséquence d'un diagnostic tardif dans ce type de maladie. Cette technique est donc encourageante mais les tests commercialisés à ce jour ne sont pas capables d'affirmer le diagnostic ; ils servent tout au plus d'arguments complémentaires dans la découverte de l'infection.

### 5.2.3 Recherche de métabolites (97,83)

Deux métabolites ont été plus particulièrement étudiés : le D-arabinitol et le mannose.

Le D-arabinitol est un pentose produit par la plupart des espèces du genre *Candida* à l'exception de *C. krusei* et de *C. glabrata*. Son dosage peut être réalisé par chromatographie

en phase gazeuse mais cette technique, complexe et onéreuse a été abandonnée au profit d'une méthode enzymatique automatisée qui paraît prometteuse.

A l'inverse, le dosage du mannose a fourni des résultats de trop faible sensibilité qui ont limité son intérêt.

## 5.2.4 Biologie moléculaire

### 5.2.4.1 PCR (Polymerase Chain Reaction)

La détection de séquences d'ADN spécifiques à chaque espèce de *Candida* par la PCR a fait l'objet de nombreuses recherches ces dix dernières années.

Plusieurs types de fragments d'ADN sont amplifiés : le gène de la lanostérol déméthylase, celui de la chitine synthétase et diverses régions codant pour les ARN ribosomiaux (10).

Les premières expériences ont présenté une sensibilité variable, et des faux-positifs aussi bien que des faux-négatifs ont été rapportés (105).

Depuis, des progrès notables ont été réalisés en terme de spécificité et de sensibilité. Les amorces des espèces les plus courantes sont désormais identifiées et ont démontré une grande spécificité (97). De plus, les méthodes d'extraction de l'ADN et de détection des produits amplifiés sont de plus en plus performantes. Par exemple, Shin *et al* ont montré que la PCR couplée à une méthode de détection immuno-enzymatique était plus simple et sensible que l'identification par les techniques phénotypiques, et ceci en 7 heures contre une durée moyenne de 3,5 jours. La sensibilité serait aussi améliorée lorsque l'examen est pratiqué sur du sérum plutôt que du sang total (10).

Ce procédé promet donc d'être un outil diagnostique de choix dans un futur proche. Mais à ce jour, les techniques de PCR nécessitent encore une simplification et une standardisation des méthodes avant leur application en routine dans tous les laboratoires hospitaliers.

### 5.2.4.2 Typage (83, 81)

Bien que n'entrant pas dans la démarche diagnostique proprement dite, le typage permet de contrôler l'épidémiologie des candidoses profondes. En effet, les *Candida* étant ubiquitaires et l'espèce *albicans* majoritaire, il convient de caractériser les souches au sein d'une même espèce afin d'établir l'origine endogène ou exogène de l'infection.

Les techniques de typage recourent à l'analyse du génome des *Candida*. Plusieurs méthodes sont employées : électrophorèse à champ pulsé, PCR, RAPD (Random Amplified Polymorphic DNA), RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)...

## 5.3 Bilan

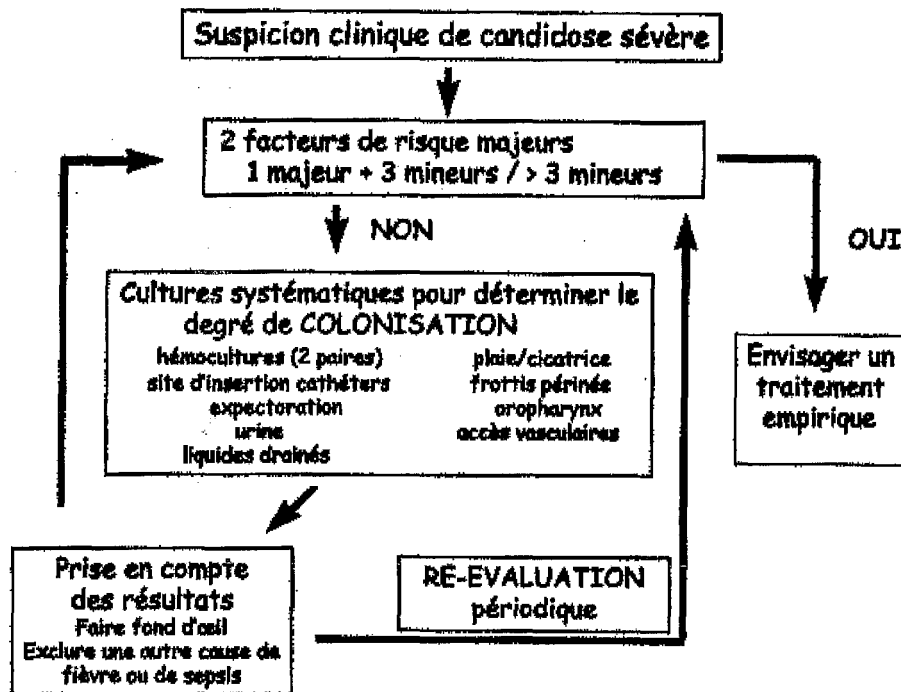
Le diagnostic de certitude repose sur :

soit une hémoculture positive

soit une culture positive d'un organe ou d'un liquide physiologique normalement stérile (urine exclue).

Malheureusement, compte tenu du manque de spécificité de signes cliniques telle que la fièvre et de la faible sensibilité des hémocultures, le diagnostic des infections à levures du genre *Candida* reste difficile. Le clinicien doit suspecter une infection fongique devant la persistance d'un état fébrile ou septique inexplicé chez un patient présentant des facteurs de risque. Finalement, le diagnostic précoce des candidoses invasives reste le plus souvent présomptif. Une démarche diagnostique, en cas de suspicion clinique de candidose sévère, est proposée par Eggiman et Pittet (28) (figure 19).

Figure 19. Démarche diagnostique systématique face à une suspicion clinique de candidose sévère d'après (28).



Par conséquent, il est essentiel, dans ce contexte, d'intégrer, dans un même démarche rationnelle, les données épidémiologiques, cliniques et biologiques de façon à ce que les difficultés diagnostiques ne retardent pas le bon choix thérapeutique.

## 6. TRAITEMENT

### 6.1 Antifongiques actuels

#### 6.1.1 Polyènes

##### 6.1.1.1 Amphotéricine B

Découverte en 1953 par Gold et ses collaborateurs, l'amphotéricine B (AmB) est un antifongique naturel issu de la fermentation d'une souche de *Streptomyces nodosus*, actinomycète présent dans le sol (35).

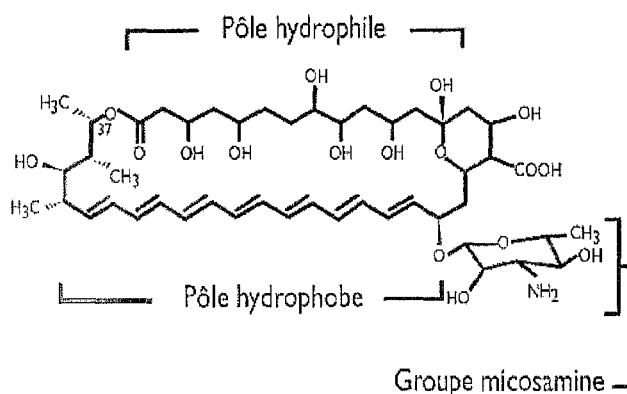
#### a. Structure et propriétés physico-chimiques

L'AmB est un antibiotique appartenant à la famille des macrolides polyéniques. Ceux-ci ont une structure commune comprenant :

- Un cycle ester interne (ou noyau lactone),
- Un pôle hydrophile comportant des groupements hydroxyles,
- Un pôle hydrophobe avec un nombre variable de double liaisons conjuguées.

L'AmB est donc une molécule amphotère (à l'origine de son nom) possédant, en plus de cette structure de base, un aminosucre, la mycosamine, ainsi qu'un groupe carboxyl sur le cycle principal. La présence de sept double liaisons conjuguées (heptaène) en position trans lui confère un caractère lipophile prononcé (figure 20) (8,45).

Figure 20. Structure chimique de l'amphotéricine B



L'association à un sel biliaire, le désoxycholate de sodium, dans la formulation commerciale permet de former des micelles mixtes avec l'AmB et de solubiliser ainsi la molécule afin de pouvoir l'utiliser par voie parentérale (45, 66).

## b. Spectre d'activité et résistances

L'AmB est connue pour avoir un spectre très large puisqu'elle agit sur la plupart des champignons responsables de mycoses humaines qu'ils soient levures, champignons dimorphiques ou champignons filamenteux (35). Cependant, comme pour la plupart des antifongiques, l'AmB n'est que fongistatique, l'obtention d'un effet fongicide nécessitant des concentrations sériques toxiques.

Les résistances acquises à cet antifongique restent exceptionnelles même après une quarantaine d'années d'utilisation clinique. Quelques cas de mutants de *Candida* sp. résistants, apparus lors d'un traitement au long cours chez des personnes immunodéprimées ont été décrits. Il s'agissait plus particulièrement de *C. lusitaniae*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* et beaucoup plus rarement de *C. albicans* (12,97,45). Cependant, l'incidence réelle de ces mutations est difficile à déterminer car les études de sensibilité à cet antifongique ne sont pas systématiquement réalisées et manquent encore de standardisation (12).

Plusieurs mécanismes sont évoqués pour expliquer la résistance fongique à l'AmB : une modification quantitative ou qualitative de la composition lipidique de la membrane cellulaire, comme une déplétion en ergostérol. On peut aussi observer une sensibilité moindre aux réactions d'oxydation normalement produites par le polyène, ou encore une diminution de la perméabilité de la paroi fongique (12,45,66).

## c. Mécanismes d'action

L'action antifongique de l'AmB n'est pas encore totalement élucidée. Un des mécanismes le plus connu est l'interaction du polyène avec les stérols de la membrane plasmique, l'ergostérol pour les champignons, aboutissant à la formation de pores ou canaux trans-membranaires. Ces pores résultent d'un assemblage de plusieurs molécules d'AmB à l'intérieur de la double couche lipidique de la membrane fongique formant ainsi un cylindre creux par lequel diffusent les ions (sortie de potassium, entrée de sodium) ainsi que des constituants cellulaires essentiels (glucose) (11,2).

Deux types de liaisons contribuent à cet effet de perméabilisation de membrane :

Le premier type pourrait expliquer la forte affinité pour l'AmB à l'encontre des membranes fongiques par rapport à celles des mammifères. Il s'agirait d'une liaison de Van der Waals entre la partie hydrophobe de l'antibiotique et la double liaison en C<sub>22</sub> spécifique de l'ergostérol. Son absence dans le cholestérol des cellules mammifères, serait à l'origine d'une conformation sérique inadaptée à l'interaction avec le polyène (12).

Le deuxième type serait une liaison hydrogène entre le groupement carboxyle de l'AmB et un groupement hydroxyle de l'ergostérol, également retrouvé dans le cholestérol. Cette liaison n'étant pas spécifique aux cellules fongiques, elle pourrait expliquer la toxicité de la molécule envers les cellules de mammifères (12).

Un autre mécanisme participant à l'altération de la perméabilité membranaire est l'inhibition de l'activité d'enzymes membranaires telle que la pompe à protons, H<sup>+</sup> ATPase des cellules fongiques, mais également la Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase des érythrocytes (12,2).

Des réactions oxydatives contribueraient également à la fongicidie de la molécule notamment par peroxydation des lipides membranaires (11,2). En effet, *in vitro*, l'AmB potentialise l'action de l'interféron gamma des macrophages, action qui se traduit par une

synthèse de *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$  et d'interleukine (IL)-1, et finalement aboutit à la production de monoxyde d'azote (NO) (59).

Enfin, l'action antifongique de l'amphotéricine B serait renforcée par un effet immunostimulant dont les tenants et les aboutissants ne sont pas encore précisés (45).

#### d. Pharmacocinétique

La résorption digestive de l'AmB est trop faible pour permettre d'utiliser la voie orale dans le traitement des mycoses profondes. Cette voie est donc utilisée uniquement dans le traitement des candidoses orales ou lorsqu'une décontamination digestive est nécessaire, la voie intra-veineuse étant obligatoire pour tous les autres cas.

L'AmB est fortement liée aux protéines plasmatiques (91 % à 95 %), elle n'est donc pas dialysable (97).

Sa distribution suit un modèle tri-compartimental avec un volume de distribution apparent de 4 L.kg<sup>-1</sup> (97). La diffusion tissulaire intéresse plus particulièrement le foie, la rate, le poumon et le rein mais peu les liquides physiologiques (pleural, bronchique, synovial, péritonéal) et encore moins le LCR (97).

Le métabolisme de l'AmB n'est pas connu et aucun métabolite n'a été identifié.

Le mode d'élimination sérique est de type biphasique avec une demi-vie plasmatique initiale de 24 à 48 heures et une demi-vie terminale de 15 jours (probablement due au relargage tissulaire progressif). L'excrétion est en partie biliaire (jusqu'à 14 %), faiblement urinaire (<5 %), et inconnue pour le reste (45). Aucun ajustement thérapeutique n'est donc nécessaire chez les insuffisants rénaux ou hépatiques.

#### e. Effets indésirables

##### × Réactions d'intolérance immédiates

Des réactions aiguës telles que fièvre et frissons sont très fréquentes lors des toutes premières heures de la perfusion. Peuvent également survenir céphalées, troubles gastro-intestinaux, malaises et arthromyalgies. Ces phénomènes ont été attribués à la libération de certains médiateurs comme la prostaglandine E2 (45,35,52) ou le TNF (52,8). Leur intensité, variable selon les patients, diminue avec les perfusions ultérieures.

Divers médicaments sont employés pour prévenir ces effets. Les plus fréquemment utilisés sont le paracétamol, les antihistaminiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène), le dantrolène ou les corticostéroïdes (23,52). Cependant, certains auteurs ne préconisent pas une prémédication systématique et préfèrent traiter les symptômes dès leur apparition et introduire si nécessaire un traitement préventif lors des perfusions suivantes (23).

D'autres mesures non médicamenteuses sont possibles. En effet, il est conseillé par le fabricant d'effectuer une dose-test avec 1 mg d'AmB, perfusée en 10 à 30 minutes, avant de débiter le traitement. Les réactions d'hypersensibilité étant rares et pouvant apparaître après plusieurs administrations, l'utilité de ce test est parfois remise en question. Toutefois, il permet de détecter les personnes susceptibles de présenter de fortes réactions à la perfusion et de s'y préparer pour la poursuite du traitement. Néanmoins, il faut veiller à ne pas différer le traitement lors des infections sévères ou chez les patients immunodéprimés (52). Il est aussi préconisé d'augmenter progressivement les doses jusqu'à l'obtention de la

posologie optimale. Mais dans ce cas, les concentrations efficaces d'AmB ne seront pas obtenues rapidement et cela peut être délétère chez les malades gravement atteints (52).

L'AmB provoque une irritation veineuse qui peut conduire à une thrombophlébite. Celle-ci est prévenue par l'utilisation d'une voie veineuse profonde. L'administration d'héparine a aussi été considérée mais aucune étude contrôlée et randomisée n'a prouvé un effet bénéfique (97,52).

#### × Néphrotoxicité

La toxicité rénale est la complication majeure du traitement, dont elle limite souvent la durée. Elle intervient chez environ 80 % des patients traités (8,28). Elle est dose-dépendante et réversible à l'arrêt du traitement si la dose totale administrée n'excède pas 4 à 5 grammes (4,52,45).

Cette toxicité comprend une atteinte glomérulaire (réduction de la filtration glomérulaire par vasoconstriction de l'artériole afférente) et surtout tubulaire (altération membranaire des cellules du tube distal entraînant des troubles dans la réabsorption tubulaire des électrolytes).

Les manifestations biologiques résident en une acidose tubulaire distale avec hyperazotémie, oligurie, hypokaliémie et hypomagnésémie (66,45,97,52). En pratique, il est donc nécessaire de surveiller quotidiennement la créatinémie, l'azotémie et l'équilibre électrolytique. La tolérance rénale peut être améliorée par une supplémentation sodique, potassique et une alcalinisation urinaire (23,97).

#### × Effets hématologiques

La survenue d'une anémie normochrome normocytaire est assez fréquente. La diminution de synthèse de l'érythropoïétine liée à la néphrotoxicité de l'AmB est la cause la plus probable. Elle se normalise progressivement après arrêt du traitement (8,45). Les leucopénies et les thrombopénies sont rares.

#### f. Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de l'AmB avec d'autres médicaments néphrotoxiques (aminosides, ciclosporine, tacrolimus...) doit être, si elle est justifiée, pratiquée sous stricte surveillance de la fonction rénale.

Du fait de l'hypokaliémie engendrée par l'AmB, les médicaments pouvant provoquer des torsades de pointe (bépridil, sultopride...) sont déconseillés. L'association à d'autres médicaments hypokaliémisants (diurétiques de l'anse, laxatifs stimulants...) implique un contrôle très étroit de la kaliémie.

g. Forme pharmaceutique (tableau XII)

**Tableau XII. Caractéristiques de la forme commerciale de l'amphotéricine B.**

<i>Nom de spécialité</i>	<i>Laboratoire</i>	<i>Forme galénique</i>	<i>AMM</i>
<b>FUNGIZONE®</b>	Bristol-Myers Squibb	Poudre pour solution injectable 50 mg (A diluer avec du sérum glucosé à 5 %)	1962

Grâce à son large spectre, l'AmB désoxycholate reste l'antifongique de référence dans la plupart des infections fongiques invasives. Pourtant, sa toxicité rénale en limite l'indication. C'est pourquoi, afin d'améliorer son index thérapeutique, la recherche s'est tournée vers de nouvelles formes galéniques en incorporant l'AmB à l'intérieur de complexes lipidiques.

#### 6.1.1.2 Formulations lipidiques de l'amphotéricine B

##### a. Structures et propriétés pharmacologiques

A ce jour, trois formulations lipidiques de l'AmB se trouvent sur le marché mondial (tableau XIII) mais seuls l'ABELCET® et l'AMBISOME® sont commercialisées en France.

**Tableau XIII. Structure des formes lipidiques de l'amphotéricine B.**

<i>Nom commercial</i>	<i>Laboratoire</i>	<i>Configuration</i>	<i>Taille (nm)</i>
<b>ABELCET®</b> (ABLC)	Wyeth-Lederle	Complexe phospholipidique formant un ruban	1600-11000
<b>AMBISOME®</b>	Nexstar	Liposome (vésicule unilamellaire)	60-80
<b>AMPHOCIL®</b> (ou <b>AMPHOTEC®</b> ) (ABCD)	Sequus	Dispersion colloïdale formant un disque	120-140

Les études réalisées sur les liposomes ont permis de développer ces dérivés lipidiques et d'en comprendre le principe d'action. Les liposomes peuvent quitter le compartiment sanguin qu'au niveau des sites où l'endothélium est discontinu, c'est à dire au niveau des organes du système réticulo-endothélial (SRE) : foie, rate, moelle osseuse et poumons. Cela peut être aussi le cas lorsque l'intégrité de la paroi vasculaire est affectée au cours d'un syndrome inflammatoire, après une infection fongique par exemple. Les liposomes sont, en outre, phagocytés par les monocytes circulants qui les transporteront jusqu'au site infectieux (21).



Etant donné leur différence de composition lipidique, de configuration et de taille, ces trois formes vectorisées présentent des propriétés pharmacocinétiques dissemblables. Cependant, elles sont toutes trois préférentiellement concentrées dans les organes du SRE, avec des taux hépatiques et spléniques bien supérieurs à ceux retrouvés avec l'AmB classique ainsi qu'une accumulation rénale réduite (49).

#### b. Activité

*In vitro*, le spectre des formes lipidiques est comparable à celui de l'amphotéricine B déoxycholate (97). Chez l'homme, les quelques études randomisées décrites n'ont pas démontré une efficacité supérieure à la FUNGIZONE<sup>®</sup> quelle que soit la mycose (3). Les publications sont plus nombreuses en ce qui concerne le traitement de patients réfractaires ou intolérants à l'AmB conventionnelle ; elles rapportent un bon taux de réponse pour les candidoses systémiques. En revanche, on ne peut pas encore distinguer une forme vectorisée préférentielle pour cette indication.

#### c. Toxicité

Les études cliniques disponibles jusqu'à présent ont toutes démontré une meilleure tolérance des trois nouvelles formulations par rapport à l'AmB traditionnelle. La réduction de la néphrotoxicité est en effet significative (11).

En ce qui concerne les effets indésirables généraux liés à la perfusion, l'AMPHOCIL<sup>®</sup> présente les mêmes désagréments que l'AmB déoxycholate aussi bien en terme de fréquence que d'intensité. Ces effets sont aussi retrouvés avec l'ABELCET<sup>®</sup> mais avec une fréquence moindre (3). L'AMBISOME<sup>®</sup> semble produire moins de fièvre et de frissons.

Un essai en double aveugle et randomisé a comparé AMBISOME<sup>®</sup> et ABELCET<sup>®</sup> chez des patients neutropéniques fébriles (121). Les réactions aiguës à la perfusion ont été significativement moins fréquentes avec l'AMBISOME<sup>®</sup> que ce soit à 3 ou 5 mg.kg<sup>-1</sup>.jour<sup>-1</sup> versus ABELCET<sup>®</sup> à 5 mg.kg<sup>-1</sup>.jour<sup>-1</sup>. Dans cette étude, AMBISOME<sup>®</sup> a aussi présenté une néphrotoxicité et un taux d'interruption de traitement plus faible.

#### d. Indications

Ces dérivés lipidiques sont actuellement indiqués en deuxième intention dans le traitement des candidoses systémiques en cas d'insuffisance rénale sous amphotéricine B (définie par une créatinémie supérieure à 220 µmol.L<sup>-1</sup> ou un abaissement de la clairance de la créatinine inférieure à 25 ml.mn<sup>-1</sup>), ou en cas d'altération préexistante et persistante de la fonction rénale (libellé de l'AMM en France). Dans d'autres pays, et notamment aux Etats-Unis, AMBISOME<sup>®</sup> est aussi prescrit dans le traitement empirique de la neutropénie fébrile.

La posologie optimale n'a pas été clairement définie mais elle semble se situer entre 3 et 5 mg.kg<sup>-1</sup>.jour<sup>-1</sup> voire supérieure pour les mycoses sévères (25). Les interactions médicamenteuses et précautions d'emploi restent les mêmes que pour FUNGIZONE<sup>®</sup>.

Les formulations lipidiques d'amphotéricine B ont l'avantage indéniable de leur meilleure tolérance mais leur utilisation est toutefois limitée par leur coût élevé. De plus, des études randomisées sont encore nécessaires pour comparer les différentes formulations

entre elles et à d'autres classes pharmacologiques afin de déterminer les doses optimales et envisager une utilisation plus large.

#### e. Autres formes lipidiques

##### ✓ Amphotéricine B-Intralipide® :

Certains cliniciens recommandent l'administration de l'amphotéricine B désoxycholate dans une émulsion de lipides à 20 %, l' Intralipide® (19). Des études ont montré que ce mélange conduisait à une réduction de la néphrotoxicité de la même façon que les formes commercialisées mais avec l'avantage d'un faible coût (19). Cependant, la pharmacocinétique de ce mélange n'est pas homogène, sa fabrication n'est pas standardisée et n'a pas obtenu d'agrément d'utilisation (49,11). Par conséquent, cette pratique reste controversée et n'est pas recommandée en routine.

##### ✓ Nystatine liposomale :

La nystatine est un dérivé polyène de structure et de mécanisme d'action proche de l'AmB. Cependant, elle n'est pas utilisable par voie systémique et son emploi se limite à un usage local.

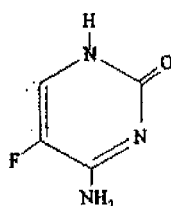
Toutefois, l'incorporation de la nystatine dans une formulation liposomale (Nyotran®, Aronex Pharmaceutique, USA) rend possible son administration parentérale avec une nette diminution de la toxicité (40). Son spectre est large et inclut le genre *Candida*. Cette formulation est actuellement en essai clinique de phase III.

### 6.1.2 Flucytosine

#### a. Structure et propriétés chimiques

La flucytosine ou 5-fluorocytosine (5-FC) est, avec l'amphotéricine B, l'un des plus anciens antifongiques encore sur le marché. En effet, découvert en 1957, ce dérivé synthétique a été utilisé en thérapie clinique dès 1968 (110). C'est un analogue fluoré d'une des bases pyrimidiques, la cytosine (figure 21). Elle peut être administrée par voie orale ou parentérale.

**Figure 21. Structure chimique de la flucytosine.**



## b. Mécanisme d'action

La 5-FC ne possède pas d'activité antifongique par elle-même. Après son entrée dans la cellule fongique, grâce à une cytosine perméase, elle est transformée par la cytosine désaminase en un antimétabolite, le 5-fluorouracyle (5-FU). Après phosphorylation, le 5-FU est incorporé dans l'ARN à la place de l'uracyle et bloque ainsi la synthèse protéique. Il est par ailleurs métabolisé en un puissant inhibiteur de la thymidylate synthétase, conduisant à une altération de la synthèse d'ADN (8,45,110).

## c. Spectre et résistances

Le spectre de la 5-FC est particulièrement étroit. Il concerne surtout les levures avec *Candida* sp. et *Cryptococcus neoformans* mais aussi les agents des chromomycoses et à moindre degré, *Aspergillus* sp.

La résistance primaire de cet agent fongistatique est variable selon les régions et les espèces. Elle touche plus particulièrement les souches de *C. albicans* de sérotype B et plus de 20 % des *Candida* non *albicans*, notamment *C. tropicalis* et *C. krusei* (110,97).

Un des inconvénients majeurs de la flucytosine est le développement de résistance au cours du traitement. Ces résistances peuvent provenir d'une mutation d'une des enzymes nécessaires à l'action de la 5-FC ou d'une synthèse excessive de pyrimidines entrant en compétition avec la 5-FC ou ses métabolites (45,110).

Pour éviter la sélection de mutants au cours du traitement, l'utilisation de la 5-FC en monothérapie est proscrite. (Son association avec l'AmB ou les azolés dans le traitement des candidoses systémiques sera traitée dans le chapitre 6.3 Association d'antifongiques).

Il est aussi recommandé d'évaluer la sensibilité de la souche pathogène avant et en cours de traitement afin de détecter une éventuelle résistance.

## d. Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques après une administration orale sont détaillées dans le tableau XIV.

**Tableau XIV. Pharmacocinétique de la 5-fluorocytosine (110,45).**

<b>Absorption</b>	Rapide et presque complète (90 %)
<b>Distribution</b>	Très bonne dans tout l'organisme y-compris le LCR Fixation protéique < 5 % → Hémodialysable
<b>Elimination</b>	Urinaire (90 %) sous forme inchangée → Ajustement de la posologie chez l'insuffisant rénal  Demi-vie de 4 à 6 heures → posologie fractionnée en 3 à 4 administrations par jour

#### e. Effets indésirables

La 5-FC est généralement bien tolérée et ceci s'explique par la quasi-absence de cytosine désaminase dans les cellules de mammifères. Néanmoins, une toxicité médullaire (leucopénie ou thrombopénie) et digestive (nausées, diarrhées, rarement entérocrites) sont observées lorsque les taux sériques dépassent  $100 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ . Ces taux élevés sont le plus souvent dus à une insuffisance rénale méconnue ou négligée. Enfin, une élévation réversible des enzymes hépatiques peut se produire.

#### f. Interactions médicamenteuses

Une inhibition compétitive par la cytarabine est décrite dans la littérature (45,110) mais n'est pas mentionnée dans le Vidal®. L'association à des médicaments ayant une toxicité médullaire comme la zidovudine doit conduire à une surveillance accrue de l'hémogramme.

#### e. Formes pharmaceutiques (tableau XV)

**Tableau XV. Caractéristiques de la forme commerciale de la flucytosine.**

<i>Nom de spécialité</i>	<i>Fabriquant</i>	<i>Formes galéniques</i>	<i>AMM</i>
<b>ANCOTIL®</b>	Centre Spécialités Pharmaceutiques	Comprimés à 500 mg	1972
		Solution pour perfusion à 1 %	1975

#### 6.1.3 Dérivés azolés

La découverte des azolés a permis une avancée majeure dans la thérapie antifongique. La plupart sont indiquées dans le traitement des infections superficielles, seulement trois sont aussi actifs dans les infections fongiques profondes. Leur large spectre et leur bonne tolérance offrent une alternative intéressante à l'AmB.

##### 6.1.3.1 Structures et mécanisme d'action

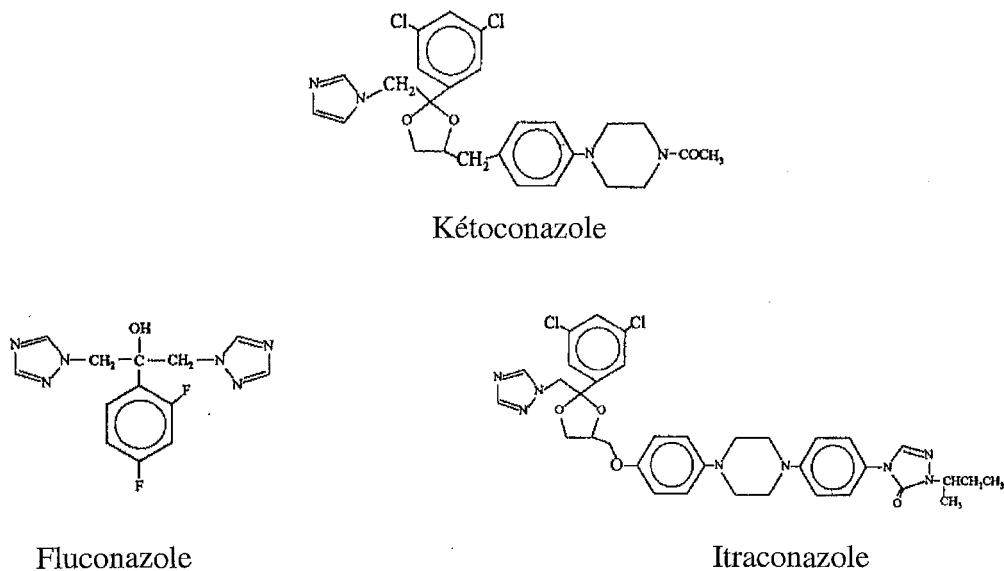
La structure de base de ces dérivés synthétiques est constituée d'un pentacycle azoté (le noyau azolé) N-substitué par un radical plus ou moins complexe. Le nombre d'atomes d'azotes présents sur le pentacycle permet de distinguer deux classes : les imidazolés (Kétoconazole) et les triazolés (Fluconazole et Itraconazole) (figure 22).

Cette structure est à l'origine d'un mécanisme d'action commun : leur point d'impact est une enzyme, la stérol 14  $\alpha$ -déméthylase cytochrome P450 dépendante, responsable de la transformation du lanostérol en ergostérol. La déplétion en ergostérol et l'accumulation de 14  $\alpha$ -méthylstérols (dont le lanostérol) qui en résultent, contribuent à la désorganisation de

la membrane fongique mais aussi à l'altération d'enzymes permettant le transport des nutriments ou la synthèse de la chitine (38).

La sélectivité pour le cytochrome P450 fongique n'est pas totale. L'inhibition du cytochrome P450 des cellules mammifères va donc entraîner la diminution de la synthèse du cholestérol et des hormones stéroïdiennes, responsables d'effets indésirables doses-dépendants tels qu'une hépatotoxicité et des troubles endocriniens. Mais cela va aussi engendrer un grand nombre d'interactions médicamenteuses puisque les médicaments fortement métabolisés seront éliminés plus lentement.

**Figure 22. Structures chimiques des azolés systémiques commercialisés.**



### 6.1.3.2 Propriétés pharmacocinétiques (tableau XVI)

**Tableau XVI. Caractéristiques pharmacocinétiques des dérivés azolés systémiques (45,97).**

	Kétoconazole	Itraconazole	Fluconazole
Voie d'administration	<i>Per os</i>	<i>Per os</i>	<i>Per os</i> ou IV
Biodisponibilité orale (%)	75 mais ↓ si pH gastrique ↑	> 70 mais ↓ à jeun	> 90
Liaison protéique (%)	99	> 99	11
Diffusion	Bonne sauf LCR et urine	Bonne sauf LCR	Très bonne
Métabolisation	Hépatique	Hépatique	Très faible
Élimination	Fécès >> urine	Fécès > urine	Urine (80 % inchangé) → adaptation posologie chez l'insuffisant rénal
Demi-vie (heures)	8	20-30	30

### 6.1.3.3 Kétoconazole

Le kétoconazole (NIZORAL<sup>®</sup>, Janssen-Cilag) est un imidazolé dit azolé de deuxième génération. Bien que doté d'un large spectre, ses indications ont été limitées à cause de nombreux inconvénients :

- Absence de forme injectable,
- Absorption dépendante du pH gastrique et de l'alimentation,
- Effets indésirables communs avec les autres azolés mais plus fréquents et plus graves (notamment l'hépatotoxicité et les troubles endocriniens),
- Nombreuses interactions médicamenteuses.

Par conséquent, on réserve donc son utilisation au traitement des mycoses exotiques à champignons dimorphiques : histoplasmoses, blastomycoses et paracoccidioïdomycoses. Il peut être aussi employé dans les candidoses muco-cutanées chroniques mais jamais dans les candidoses systémiques.

### 6.1.3.4 Itraconazole

L'itraconazole (SPORANOX<sup>®</sup>, Janssen-Cilag) est le dernier azolé mis sur le marché. De part sa forte liposolubilité, il partage quasiment les mêmes critères pharmacocinétiques que le kétoconazole (tableau XVI). Cependant, les dérivés triazolés, dits azolés de troisième génération, ont une meilleure spécificité pour le cytochrome P450 fongique. L'itraconazole est ainsi mieux toléré que le kétoconazole, la toxicité hépatique est extrêmement rare. Son spectre est élargi aux *Aspergillus* sp., ce qui fait des aspergilloses sa principale indication.

Bien qu'il pourrait être une alternative possible pour traiter les infections sévères à *Candida* chez les patients stables, l'absence d'une forme parentérale, la variabilité de son absorption et le manque d'essais fiables et suffisamment importants, ne recommandent pas l'itraconazole pour cette indication (104). Cependant la solution buvable, formulée avec de la cyclodextrine, dont l'AMM est limitée aux candidoses orales et/ou œsophagiennes du patient atteint par le VIH, présente une meilleure biodisponibilité que les gélules. Plusieurs publications relatent son efficacité dans la prophylaxie des mycoses profondes chez les patients neutropéniques. Une forme intra-veineuse, contenant le même excipient, est en cours d'investigation. Elle permettrait d'atteindre des concentrations thérapeutiques de façon rapide et constante, ce qui est fondamental pour le traitement des infections menaçant le pronostic vital comme les candidoses systémiques (4).

### 6.1.3.5 Fluconazole

#### a. Propriétés pharmacologiques

Le fluconazole est le seul azolé hydrosoluble. Cette propriété lui confère un profil pharmacocinétique idéal (tableau XVI). Son absorption est rapide et quasi-totale, sans influence de l'acidité gastrique ou de la prise de nourriture. La voie orale présente donc les mêmes critères pharmacocinétiques que la voie intraveineuse. Il se lie très faiblement aux protéines plasmatiques et a une bonne distribution dans tous les tissus et les fluides corporels. Sa longue demi-vie d'élimination autorise une prise quotidienne unique (39). Toutes ces caractéristiques constituent des avantages majeurs pour le traitement des mycoses profondes.

## b. Spectre

Le fluconazole se caractérise par un spectre ciblé principalement sur certaines espèces de levures comme la plupart des *Candida* sp., en particulier *C. albicans*., et *Cryptococcus neoformans*. Cependant, *C. krusei* est une espèce naturellement résistante à ce triazolé.

Il est indiqué dans les candidoses oropharyngées et œsophagiennes de l'immunodéprimé (Sida, transplantation). Il est également utilisé dans le traitement des candidoses systémiques où il peut concurrencer l'amphotéricine B.

## c. Effets indésirables

Grâce à une sélectivité accrue pour le cytochrome P450 fongique, le fluconazole est l'azolé le mieux toléré.

Les troubles gastro-intestinaux (nausée, vomissement, douleur abdominale, diarrhée) et réactions allergiques cutanées (rashes, syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell) sont les effets indésirables les plus couramment rencontrés (entre 1 et 5 %) (39).

Des effets généraux tels que céphalée, vertige, asthénie sont rarement rapportés.

Une alopécie, habituellement réversible, peut survenir essentiellement lors d'un traitement prolongé et à fortes doses.

Une élévation des enzymes hépatiques, généralement réversible, se produit dans moins de 5 % des cas. Les atteintes hépatiques sévères sont exceptionnelles ainsi que les effets hématologiques (leucopénie ou thrombopénie).

## d. Interactions médicamenteuses (tableau XVII)

**Tableau XVII. Interactions médicamenteuses du fluconazole (Vidal®).**

<i>Types d'interactions</i>	<i>Médicaments</i>
<b>Augmentation du taux plasmatique du médicament co-administré</b>	
Contre-indiqué	Cisapride
Précaution d'emploi	Cycloporine et tacrolimus Théophylline Sulfamides hypoglycémiants Anticoagulants oraux Zidovudine Triazolam Alfentanil
<b>Augmentation du taux plasmatique du fluconazole</b>	
A prendre en compte	Hydrochlorothiazide
<b>Diminution du taux plasmatique du fluconazole</b>	
Précaution d'emploi	Inducteurs enzymatiques (Phénytoïne, Rifabutine, Rifampicine, isoniazide)

Depuis l'utilisation très répandue du fluconazole, un nombre croissant de rapports font état d'une résistance à cet antifongique. Ces données sont toutefois difficiles à interpréter : certaines considèrent qu'il y a résistance lorsqu'il y a échec clinique, d'autres prennent uniquement en compte les valeurs des concentrations minimales inhibitrices (CMI) (92). Or, l'activité *in vitro* du fluconazole, et des azolés en général, ne reflète pas exactement l'efficacité clinique. Les CMI varient considérablement selon les méthodes employées. En raison de l'absence de standardisation entre les laboratoires, l'évaluation de l'activité antifongique des composés azolés constitue un problème complexe. Depuis quelques années, une institution américaine, le Comité National pour la Standardisation des Laboratoires Cliniques (NCCLS National Committee for Clinical Laboratory Standards) a élaboré une méthode de référence (M27) pour évaluer la sensibilité fongique. L'analyse de la relation entre les CMI et la réponse clinique a permis d'établir des seuils de résistance (91). Ainsi, les souches de *Candida* dont les CMI sont inférieures à 8 µg/ml sont définies comme sensibles aux doses habituelles de fluconazole (100-200 mg). Celles dont les CMI sont comprises entre 16 et 32 µg/ml sont définies comme sensibles en fonction de la dose utilisée, et celles dont les CMI sont supérieures à 32 µg/ml sont considérées comme résistantes (91).

Globalement, l'acquisition d'une résistance aux fluconazole est plus largement décrite chez les sidéens traités pour une candidose oropharyngée ou œsophagienne. En général, il s'agit de patients profondément immunodéprimés (taux de CD4 < 50/mm<sup>3</sup>) et qui ont bénéficié d'un traitement prolongé, voire continu, à des doses relativement faibles (92). Mis à part la résistance primaire de *C. krusei*, c'est *C. glabrata* qui est l'espèce la plus inconstamment sensible. Les autres espèces de *Candida*, y-compris *C. albicans*, ne sont que très rarement impliquées.

La généralisation de l'utilisation du fluconazole a été liée à l'émergence des espèces non-*albicans*. En effet, une augmentation des candidémies à *C. krusei* et *C. glabrata* a été observée lors de l'administration de l'azolé en prophylaxie chez des patients cancéreux ou transplantés médullaires (68). Toutefois, l'importance de ce phénomène doit être nuancée. L'effet protecteur du fluconazole étant dans ce cas, supérieur au désagrément apporté par les résistances. De plus, certains centres et même certains pays ne semblent pas être touchés. Les données du programme SENTRY de 1997 et 1998 montrent par exemple que toutes les souches de *C. glabrata* isolées au Canada et en Amérique Latine sont sensibles au fluconazole (76). Cette étude signale aussi que la résistance aux triazolés reste plutôt stable. Une augmentation de la sensibilité de *C. glabrata* au fluconazole a même été notée de 1997 à 1999 que ce soit en Europe ou sur le continent américain (75). Il faut pourtant admettre que les candidémies à *C. glabrata* sont toujours corrélées à l'utilisation du fluconazole (76). La sensibilité des levures du genre *Candida* doit donc être surveillée attentivement au cours du temps afin de prévenir une éventuelle dissémination des souches résistantes. La possibilité d'une pression de sélection exercée par le fluconazole ne doit pas être négligée. Le recours à des traitements à doses plus fortes mais sur de courtes périodes, une prophylaxie justifiée sont des mesures proposées pour la réduire (92).

Plusieurs mécanismes ont été décrits pour expliquer la résistance aux azolés : une diminution de la perméabilité membranaire par altération des pompes à efflux, une mutation ou une surproduction de la stérol 14  $\alpha$ -déméthylase (38,18). De plus, une résistance croisée entre les différents azolés est possible (92).



f. Formes pharmaceutiques (tableau XVIII)

**Tableau XVIII. Caractéristiques des formes commerciales du fluconazole dans les mycoses systémiques.**

<i>Nom de spécialité</i>	<i>Laboratoire</i>	<i>Formes galéniques</i>	<i>AMM</i>
<b>TRIFLUCAN®</b>	Pfizer	Gélules à 100 mg ou 200 mg	1990 1990
		Solution pour perfusion à 2mg/l	1990

Les triazolés, et en particulier le fluconazole, sont fréquemment utilisés dans le traitement des infections fongiques dues à *Candida* sp. L'avantage majeur qu'ils offrent par rapport à l'utilisation de l'AmB est leur toxicité réduite. Pourtant, la résistance primaire ou acquise à ces composés est bien connue et a entraîné des échecs thérapeutiques. Le besoin de nouveaux médicaments se fait donc ressentir pour améliorer le traitement des infections fongiques.

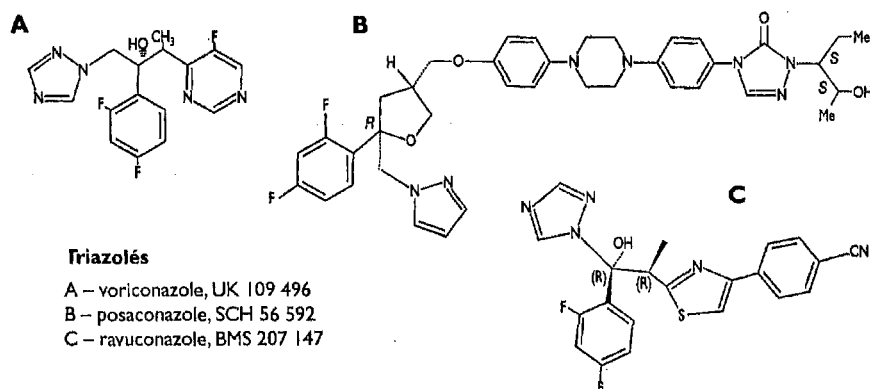
## 6.2 Antifongiques en cours de développement

Devant la progression des mycoses profondes et le petit nombre de médicaments disponibles pour les combattre, la recherche s'est activée pour découvrir de nouvelles molécules.

### 6.2.1 les nouveaux azolés

Trois produits sont en développement clinique (figure 23), le voriconazole étant le plus avancé.

**Figure 23. Formule chimique des nouveaux triazolés d'après (25).**



### 6.2.1.1 Le voriconazole

Le voriconazole ou UK 109496 (VFEND®, Pfizer) est un nouvel agent antifongique triazolé actuellement disponible en ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation).

#### a. Structure

Sa structure dérive de celle du fluconazole (figure 23-A). Un noyau triazolé a été remplacé par un groupement fluoropyrimidique accompagnée d'une  $\alpha$ -méthylation.

#### b. Activité *in vitro*

Le voriconazole est doué d'un large spectre d'activité incluant la plupart des champignons cliniquement importants tels que *Candida* sp., *Aspergillus* sp. et *Cryptococcus neoformans* mais aussi beaucoup de champignons dimorphiques et de moisissures émergentes (104).

Toutes les études rapportent une activité anti-*Candida* supérieure au fluconazole (6,61,79) quelles que soient les espèces testées. La même constatation a été retrouvée pour l'itraconazole (61,79). Le voriconazole s'est aussi révélé plus actif que l'AmB et la 5-FC contre toutes les espèces de *Candida* exceptée *C. glabrata* (61). Ruhnke *et al* (100) ont montré que les souches de *C. albicans* résistantes au fluconazole provenant de la cavité buccale de patients atteints du VIH étaient sensibles au voriconazole. Son efficacité contre *C. krusei* et *C. glabrata*, espèces responsables de résistance au fluconazole, est remarquable ; même si, parmi toutes les souches testées, ce sont ces deux espèces qui présentent la plus faible sensibilité au voriconazole (61,79). En général, les souches de *Candida* sp. avec une sensibilité diminuée aux fluconazole et à l'itraconazole ont été aussi moins sensible au voriconazole, ce qui suggère une résistance croisée possible (61,79).

#### c. Efficacité clinique

Le voriconazole s'est avéré efficace dans les modèles animaux de candidoses systémiques (104). Chez l'homme, les essais cliniques de phase II ont montré que ce nouvel antifongique était prometteur pour le traitement des candidoses oropharyngées et oesophagiennes (104,100). Les études concernant les candidoses systémiques sont en cours.

#### d. Propriétés pharmacocinétiques (104,59)

Le voriconazole peut être administré par voie orale ou intraveineuse. Sa biodisponibilité par voie orale est supérieure à 90 %. La liaison aux protéines plasmatiques est de 50 à 67 % et son volume de distribution ( $2L.kg^{-1}$ ) suggère un passage tissulaire important. La cinétique n'est pas linéaire, probablement due à un premier passage hépatique saturable (31). Le produit est métabolisé par le foie et principalement éliminé par le rein, sous forme de métabolites inactifs. Sa demi-vie, plus courte que celle du fluconazole, est de 6 heures.

#### e. Tolérance (59)

Dans l'ensemble, le voriconazole semble être bien toléré. Dans un nombre limité de cas, une augmentation des enzymes hépatiques et des rashes cutanés ont été décrits. Chez environ 8 % des patients, il se produit des troubles visuels de type hallucinatoire avec impression de brillance des objets ou d'anneaux colorés mais ils paraissent sans gravité et sont réversibles.

#### f. Interactions médicamenteuses (31)

Comme les autres azolés, le voriconazole est susceptible d'engendrer certaines interactions médicamenteuses. Les études réalisées ont d'ores et déjà montré une augmentation de la concentration en cyclosporine ou en phénytoïne associée. En outre, une diminution des concentrations de voriconazole a été observée lorsqu'il est associé à la rifabutine ou la rifampicine. A l'inverse, une élévation des concentrations a lieu avec l'oméprazole.

Les premiers résultats cliniques du voriconazole sont prometteurs. Dans un avenir proche, ce nouvel agent antifongique pourrait apparaître sur le marché et être d'une efficacité précieuse dans la chimiothérapie des mycoses systémiques.

#### 6.2.1.2 Posaconazole

Le posaconazole (SCH 56592, Schering Plough) (figure 23-B), s'apparente plutôt à l'itraconazole et possède une activité très marquée vis-à-vis des champignons filamenteux dont *Aspergillus* sp. (25). Son spectre est large, voisin du voriconazole avec la même activité contre toutes les espèces de *Candida* testées bien qu'elle soit parfois moins prononcée auprès de *C. glabrata* (79). Le posaconazole est disponible par voie orale (comprimés et solution) et une forme intraveineuse est à l'étude. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques et la répétition des doses entraîne une accumulation. Sa demi-vie, variant avec la dose, est d'environ 24 heures (59). Ce composé a montré une bonne efficacité dans des modèles animaux d'infections à *Candida* sp. y-compris contre les souches résistantes au fluconazole. Il est actuellement testé dans des essais cliniques de phase III, dans les mêmes indications que le voriconazole (25).

#### 6.2.1.3 Ravuconazole

Le ravuconazole ou BMS 207147 (Bristol-Myers Squibb) (aussi connu sous le code ER 30346), a, comme le voriconazole, une structure chimique dérivée de celle du fluconazole (figure 23-C). Il possède aussi un large spectre d'activité incluant *Candida* sp. (79). Ce produit, disponible par voie orale, est actuellement en essai clinique de phase II.

D'autres triazolés sont à l'étude (T-8581, UR-9746 et UR-9751, D-0870, R120758) mais en phase plus précoce de développement.

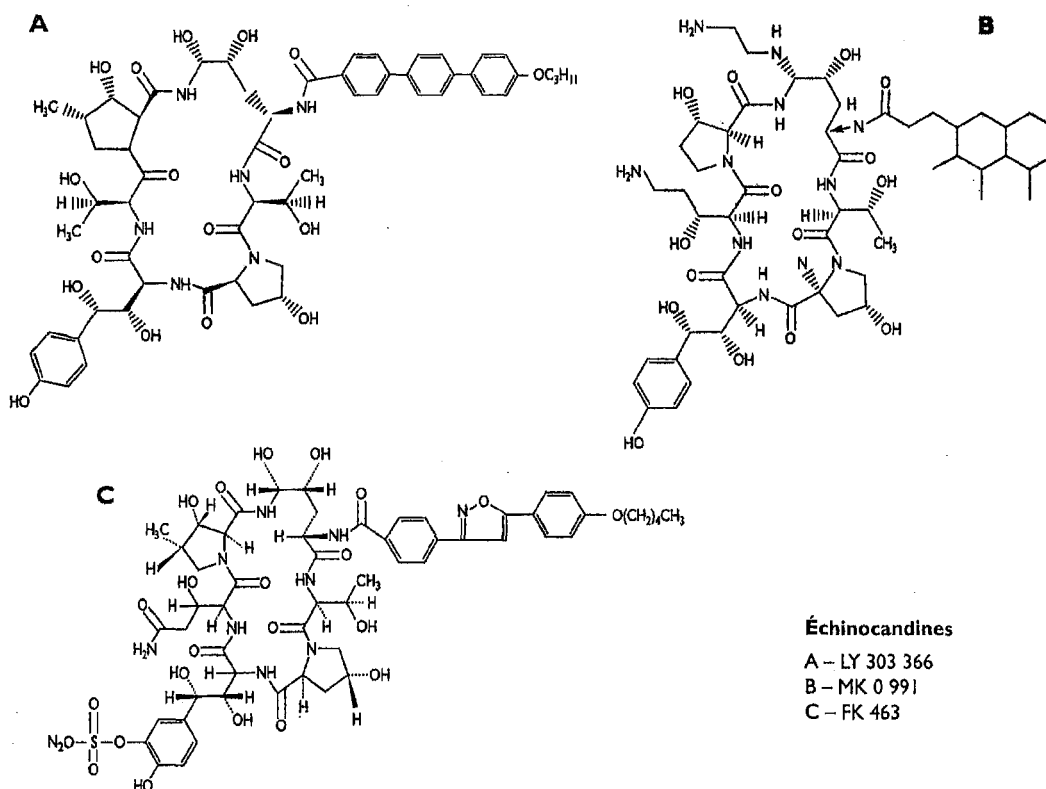
### 6.2.3 Echinocandines ou pneumocandines.

Ces molécules, appartenant à la famille des lipopeptides, sont des métabolites naturels présents dans les produits de fermentation des champignons. Ce sont des acides-gras dérivés d'hexapeptides cycliques (figure 24) (38).

Les membres de ce groupe possèdent un mécanisme d'action jusqu'alors inédit. Ils inhibent de façon non compétitive la  $\beta$ -1-3-glucane-synthase, enzyme responsable de la biosynthèse du  $\beta$ -1-3 glucane, composant essentiel de la paroi fongique. La formation de polymères de glucane est alors impossible, la désorganisation de la paroi entraîne la lyse fongique (15). Ces composés ont une activité fongicide contre de nombreux champignons en particulier vis-à-vis des *Candida* sp. et *Aspergillus* sp. Ce mode d'action exclut l'activité sur les champignons qui ne possèdent pas l'enzyme cible, comme *Cryptococcus neoformans*.

Plusieurs dérivés semi-synthétiques sont en cours d'étude mais la caspofongine est la plus avancée.

Figure 24. Formules chimiques des échinocandines d'après (25).



#### 6.2.3.1 Caspofongine

La caspofongine, ou MK 0991 (CANCIDAS<sup>®</sup>, Merck) (= L743872), est un dérivé hémisynthétique hydrosoluble de la pneumocandine B (figure 24-B). *In vitro*, toutes les espèces de *Candida* sont sensibles au MK 0991, y-compris les souches résistantes au fluconazole (60). Il n'y a pas de résistance croisée avec les antifongiques des autres familles. Les études *in vivo* dans les modèles murins ont confirmé une activité contre les

candidoses disséminées. Les essais cliniques encourageants ont conduit à son ATU. Uniquement utilisable en intraveineuse, la tolérance de la caspofongine est très satisfaisante.

#### 6.2.3.2 Anidulafongine

L'anidulafongine, ou LY 303366, appelée également V-échinocandine (Lilly) (figure 24-A) est en expérimentation de phase II. Ce composé possède quasiment le même spectre que le précédent avec vraisemblablement une sensibilité moindre envers *C. tropicalis* et *C. parapsilosis* (60). Il a cependant l'avantage d'être également disponible *per os*.

#### 6.2.3.3 Micafongine

La micafongine, ou FK 463 (Fujisawa) (figure 24-C), est également en phase II de développement. Elle partage globalement les mêmes caractéristiques spectrales des produits ci-dessus.

#### 6.2.4 Autres voies de recherche

##### ✓ Nykkomycines et polyoxines :

Comme les échinocandines, ce sont des composés qui agissent au niveau de la paroi mais leur inhibition s'exerce sur un autre constituant majeur : la chitine.

##### ✓ Pradimicines et bénanomycines :

Leur mécanisme d'action semble passer par leur liaison, dépendante du calcium, à la partie saccharidique des mannoprotéines de la paroi fongique.

##### ✓ Sordarines :

Ce sont des inhibiteurs spécifiques de la synthèse protéique fongique par action sur un facteur d'élongation.

##### ✓ Terbinafine :

La terbinafine est un antifongique systémique très efficace contre les dermatophytes. Elle fait partie de la classe des allylamines qui inhibe la biosynthèse de l'ergostérol au niveau de la squalène époxydase. Des études sont en cours pour étudier son activité sur certaines souches de *Candida* résistantes aux azolés (40).

Ainsi, beaucoup de nouveaux composés ont été récemment développés et sont à différentes phases d'études. La recherche s'est plus particulièrement concentrée sur de nouvelles cibles antifongiques telle que la paroi. En effet, en s'attaquant à des constituants spécifiques des champignons, les effets indésirables sont susceptibles d'être moins nombreux. De plus, la découverte de nouvelles classes d'antifongiques permet d'éviter les résistances croisées.

### 6.3 Association d'antifongiques

Combiner les agents antifongiques qui ont des modes d'action différents est une approche intéressante. En effet, on peut, théoriquement, s'attendre à un élargissement du spectre d'activité, à la régression des résistances et à une toxicité réduite (car utilisation de doses plus faibles). Les molécules concernées par ces associations sont l'Amphotéricine B, la flucytosine et le fluconazole.

#### 6.3.1 Flucytosine et amphotéricine B

Nous l'avons vu, à cause d'un nombre significatif de résistances acquises, la flucytosine n'est plus envisagée en monothérapie. Elle est le plus souvent employée en combinaison avec l'amphotéricine B. En effet, *in vitro* et dans les modèles animaux, cette association a montré une synergie d'activité contre un grand nombre de *Candida* sp. (110). De plus, la flucytosine présente l'avantage d'avoir une bonne activité sur *C. lusitaniae*, espèce connue pour développer des résistances avec l'AmB (108). La synergie entre les deux molécules est essentiellement mise à profit dans les candidoses invasives suivantes : méningite, endophtalmie, endocardite, péritonite et candidose hépatosplénique (110,13). Elle peut aussi être discutée en cas de candidémie, surtout lorsque l'espèce responsable est susceptible d'être moins sensible à l'AmB. Cependant, ces utilisations sont basées sur des faits rapportés ou des études rétrospectives mais aucun essai randomisé n'a été conduit pour déterminer si la combinaison flucytosine/AmB était bénéfique par rapport à l'AmB ou au fluconazole en monothérapie (110).

En outre, cette association n'est pas dénuée de risque : en cas de néphrotoxicité induite par l'AmB, la flucytosine, entièrement excrétée par le rein, peut s'accumuler et atteindre des concentrations sériques toxiques (80,111). Le monitoring des taux plasmatiques est, de ce fait, nécessaire.

#### 6.3.2 Flucytosine et fluconazole

La combinaison de la flucytosine et du fluconazole est concevable de la même manière qu'avec l'AmB. Mais, là encore, aucune étude randomisée n'a été menée afin de prouver sa supériorité. Peu de cliniciens semblent pratiquer cette association (26). Il reste donc à l'évaluer. Il faut aussi rappeler que ce sont deux molécules à élimination rénale ; leur administration chez les insuffisants rénaux doit donner lieu à une surveillance accrue et à un ajustement des posologies.

#### 6.3.3 Amphotéricine B et fluconazole

Les azolés empêchent la formation d'ergostérol des membranes fongiques alors que l'AmB se lie à ce même ergostérol. Il y a donc théoriquement la potentialité d'un antagonisme entre ces deux composés. Pourtant, les études chez l'animal n'ont pas retrouvé cet antagonisme, mais ont montré au contraire des effets additifs (97,108,104).

Dans certains centres, l'AmB est tout de même utilisée en combinaison avec le fluconazole, particulièrement chez des patients instables présentant un choc septique ou en cas de transplantation d'organe. Cette approche permettrait de réduire la durée de traitement par l'AmB ainsi que sa toxicité (111). Cette association n'est cependant pas recommandée

par la plupart des experts tant que les études cliniques d'évaluation n'ont pas formellement déterminé son intérêt (97,80,108).

Par conséquent, le rôle de l'association d'antifongiques n'est pas encore clairement défini pour les molécules actuellement disponibles dans le traitement des candidoses systémiques. On peut cependant imaginer que les nouveaux composés agissant au niveau de la paroi pourraient être de futurs candidats pour de nouvelles combinaisons.

## 6.4 Antifongigramme et surveillance des concentrations sériques

### 6.4.1 Antifongigramme (44,83,59)

L'antifongigramme a pour but de déterminer *in vitro* la sensibilité des souches isolées de patients aux différentes familles d'antifongiques.

Ces tests de sensibilité posent d'une part le problème de standardisation mais également celui de la relevance clinique du résultat.

Des efforts importants de standardisation ont été réalisés au cours de ces dernières années. En effet, nous l'avons déjà évoqué lors de l'étude de la résistance au fluconazole, le NCCLS a mis au point une méthode standard mais lourde, la M27, utilisée surtout dans le domaine de la recherche clinique et de la surveillance épidémiologique.

De nombreux tests sont actuellement commercialisés, mettant en jeu différentes méthodes de diffusion et/ou de dilution sur gélose, qui permettent de définir une CMI ou des zones de sensibilité, basse, intermédiaire ou haute.

Cependant, la sensibilité *in vitro* n'est pas prédictive du succès thérapeutique, de même que la résistance *in vitro* n'est pas prédictive d'un échec thérapeutique. En particulier, dans les candidoses systémiques, aucune corrélation n'a été montrée entre la CMI et le résultat thérapeutique que ce soit avec le fluconazole ou l'AmB (59). De ce fait, l'antifongigramme ne doit pas être, pour l'heure, considéré comme un examen systématique.

### 6.4.2 Dosage sérique d'antifongiques (83,44)

Le dosage sérique d'antifongiques se réalise selon des tests biologiques vis-à-vis de souches de référence de sensibilité connue ou par dosage en chromatographie liquide (HPLC). Il permet d'adapter la posologie du produit au patient en la situant entre les concentrations actives et toxiques. Cette surveillance est en fait surtout utile pour la flucytosine pour des raisons déjà évoquées. Elle peut aussi être pratiquée au cours d'un traitement avec l'amphotéricine B pour s'assurer que la concentration sérique est suffisante ( $> 0.5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ).

## 6.5 Traitement curatif

### 6.5.1 Avant-propos

La connaissance des stratégies les plus appropriées pour traiter les candidoses systémiques reste limitée car les études randomisées et contrôlées sont insuffisantes. Le

problème est en effet d'une grande complexité : on peut voir des profils de patients très variés, des formes cliniques multiples, peu de médicaments disponibles et une émergence des résistances.

Devant ce constat, certains professionnels ont décidé de se réunir pour tenter de développer un consensus.

En 1994, une organisation britannique, la British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC), a publié un ensemble de recommandations pour le traitement des patients en soins intensifs (13).

En 1995 et 1996, a eu lieu une conférence internationale dirigée par J.E. Edwards, réunissant 22 experts (26). Ceux-ci ont répondu, par vote anonyme, aux différentes questions de controverse. Cela a permis, pour certaines situations, d'établir un consensus sur la meilleure stratégie à adopter, et pour d'autres, de rapporter la diversité d'opinions et de focaliser ainsi sur les problèmes restant à résoudre.

Enfin, l'année dernière, un guide pratique pour le traitement des candidoses a été proposé par la société américaine des maladies infectieuses (Infectious Diseases Society of America (IDSA)). En plus des candidémies, il passe en revue les stratégies de traitement de 15 autres formes de candidoses invasives.

## 6.5.2. Traitement de la candidémie

### 6.5.2.1 Doit-on traiter toute candidémie ?

Pendant longtemps, la découverte d'une candidémie n'était pas un argument suffisant pour débiter le traitement. Certaines études avaient démontré que celle-ci était un événement transitoire qui pouvait se résoudre sans traitement spécial. De plus, l'amphotéricine B était à l'époque le seul antifongique systémique disponible et, à cause de sa toxicité, les cliniciens hésitaient à le prescrire chez les patients stables.

Aujourd'hui, l'ensemble des experts est unanime pour traiter tous les cas de candidémies (26,13). Ce consensus est basé sur les faits suivants :

- Les candidémies non traitées sont associées à une forte mortalité (63 % dans l'étude de Fraser *et al.* (32)).
- Il est impossible de prédire quels patients survivront en l'absence de traitement (67).
- Le risque de séquelles à long terme est significatif en cas de candidémie (26).
- Il y a maintenant des alternatives thérapeutiques à l'emploi de l'AmB.

Par conséquent, toute candidémie doit bénéficier d'un traitement immédiat sans attendre la confirmation de cultures supplémentaires.

### 6.5.2.2 Choix de l'antifongique

Pendant longtemps, l'amphotéricine B était l'antifongique standard des candidoses profondes. L'arrivée des azolés, en particulier du fluconazole, a modifié les stratégies thérapeutiques. Ces deux composés ayant prouvé individuellement leur efficacité dans le traitement des candidémies, des études comparatives ont été envisagées.

Rex *et al* ont conduit un essai randomisé multicentrique comparant l'administration de fluconazole (400 mg/j) à celle de l'amphotéricine B (0,5-0,6 mg/kg/j) chez des patients non



neutropéniques (89). Les taux de succès thérapeutique furent équivalents dans les 2 groupes de malades avec un avantage en terme de moindre toxicité pour le fluconazole. Une deuxième étude randomisée chez le même type de patients a montré des résultats similaires (74). Enfin, les conclusions d'autres analyses, randomisées ou non, chez des patients neutropéniques ou mixtes, vont dans le même sens (94). Cependant, l'ensemble de ces études comparatives n'incluent qu'un petit nombre d'infections causées par les espèces non-*albicans* (13,54). Cela peut être ennuyeux quand on connaît les risques de résistance de certaines de ces espèces. En effet, il est important d'ajuster le traitement antifongique selon le groupe à risque dont le patient dépend mais aussi selon l'espèce mise en cause.

Chez le patient de réanimation, c'est à dire non neutropénique, plusieurs cas de figures sont possibles :

→ Si le patient est stable, qu'il n'a pas reçu antérieurement du fluconazole et que l'espèce responsable de l'infection n'est pas *C. krusei*, l'ensemble des experts de la conférence de consensus recommande le fluconazole en première intention (26). Cet avis est dorénavant admis par tous les professionnels, surtout lorsque le test de blastèse est positif (108,111,48).

→ Si le patient est stable mais qu'il a reçu antérieurement du fluconazole, le choix se porte alors vers l'amphotéricine B pour 17 des 20 experts. Et parmi ceux-ci, 10 lui associe la flucytosine (26).

→ Si le patient est instable, qu'il n'a pas d'antécédent d'exposition au fluconazole et dont on sait que *C. krusei* n'est pas imputé dans la candidémie, les avis des 20 experts consultés sont très divergents : 8 préfèrent l'amphotéricine B (associée à la flucytosine pour la moitié), 5 préconisent le fluconazole, 5 combinent le fluconazole à l'AmB et enfin 2 utilisent les formulations lipidiques de l'AmB (26). Ces deux derniers choix sont assez surprenants car nous avons vu que l'association fluconazole-AmB n'était pas recommandée et que les formes vectorisées de l'AmB étaient réservées en cas d'insuffisance rénale ou d'intolérance à l'AmB classique.

→ Lorsque *C. glabrata* est isolée de l'hémoculture, sa sensibilité pouvant être diminuée avec les deux antifongiques, l'opinion est encore divisée quant au choix de la molécule appropriée (94). L'amphotéricine B est recommandée mais le fluconazole à forte dose est envisageable, en particulier chez les patients les moins sévèrement atteints (94).

Si la réponse est rapide ou que le patient n'était pas gravement malade au début du traitement, l'amphotéricine B peut être substituée par le fluconazole durant la deuxième semaine (13). Cependant, les conditions exactes de ce changement demande clarification (54).

Dans les services de réanimation néonatale, l'amphotéricine B reste l'agent antifongique standard par manque de recul avec les autres composés (94).

### 6.5.2.3 Choix de la posologie

A cause de l'insuffisance d'essais publiés comparant les posologies de chaque antifongique, les recommandations sont basées sur l'expérience des utilisateurs.

#### a. Fluconazole

La posologie habituelle du fluconazole est de 6 mg/kg/j soit 400 mg/j pour un patient de 70 kg.

Pourtant, cette dose, admise par tous chez le patient stable, est remise en cause en ce qui concerne le malade dont l'état se détériore. En effet, 18 des 20 experts de la conférence de consensus précédemment citée, recommandent, dans ce cas, 800 mg/j (26). D'autres professionnels conseillent de débiter le traitement avec 600 à 800 mg/j de fluconazole en intraveineuse pendant 3 jours suivi de 400 mg/j, soit par voie parentérale, soit *per os* si l'état du patient le permet (111,108).

L'emploi initial de fortes doses serait justifié par le risque d'une infection à *C. glabrata*. Cette espèce ayant une sensibilité dose-dépendante au fluconazole *in vitro*, des doses élevées pourraient vaincre cette résistance relative, sans oublier que ce triazolé possède un excellent profil de sécurité (111,54,94).

Néanmoins, plusieurs auteurs s'élèvent contre l'utilisation de doses supérieures à 400 mg/j (9,41). Benoit *et al* pensent qu'elles pourraient au contraire induire des résistances parmi les souches nosocomiales (9). Graybill encourage les cliniciens à prescrire l'amphotéricine B ou ses dérivés lipidiques plutôt que de fortes doses de fluconazole tant qu'il n'y aura pas plus d'essais cliniques (41).

#### b. Amphotéricine B

Les doses d'amphotéricine B standards habituellement utilisées sont de l'ordre de 0,5 à 0,7 mg/kg (80,26).

De nombreux investigateurs recommandent des doses plus élevées, entre 0,8 et 1 mg/kg/j en cas de syndrome septique sévère (80,26). En effet, toutes les candidémies ne répondent pas de la même façon à la posologie conventionnelle. Par exemple, les espèces résistantes (*C. krusei*) ou potentiellement résistantes (*C. glabrata*) au fluconazole tendent à requérir des doses d'amphotéricine B plus fortes (supérieures à 1 mg/kg/j) (54). Il ne faut cependant pas oublier que la toxicité rénale de l'AmB est dose-dépendante, l'utilisation des formes lipidiques doit donc être discutée dans ce cas de figure (41).

#### c. Flucytosine

Le fabricant recommande une posologie de 37,5 mg/kg toutes les 6 heures soit 150 mg/kg/j. Cependant, cette posologie est calquée sur le modèle des méningites cryptococciques et semble être trop haute pour le traitement des candidémies. Ainsi, 75 % des experts préfèrent une dose inférieure ou égale à 100 mg/kg/j (26).

#### 6.5.2.4 Durée du traitement

Le traitement d'une candidémie est poursuivi 2 semaines après la dernière hémoculture positive et la résolution des signes cliniques de l'infection (94,48). Des durées plus courtes, de 7 à 10 jours, ont été suggérées pour les patients avec une candidémie transitoire et non compliquée (108).

Quoi qu'il en soit, une surveillance ultérieure est indispensable à la recherche de localisations viscérales tardives. Les patients doivent être suivis régulièrement au moins trois mois après l'épisode de candidémie, période pendant laquelle la plupart des complications sont susceptibles de survenir (26). L'attention devra être encore prolongée chez les patients à risque d'endocardites à *Candida* comme les porteurs de valves artificielles (54).

### 6.5.2.5 Maintien ou non des accès intravasculaires

Le maintien ou le changement éventuel des voies veineuses lors de la découverte de la candidémie est un sujet largement controversé.

Plusieurs études suggèrent que le retrait du cathéter veineux central permet de réduire les complications d'une candidémie. Par exemple, Rex et collaborateurs, dans une analyse *a posteriori* incluant 206 patients candidémiques, ont montré que cette mesure a diminué la durée de la fongémie de 5,5 à 4,2 jours (90). De la même façon, Nguyen *et al* ont montré que le maintien de l'accès vasculaire était associé à une mortalité significativement plus élevée (41 %) par rapport au retrait (21 %) (69). Cependant, la valeur de ces études est limitée par la présence de biais potentiels et parce qu'aucune d'entre elles n'a été spécifiquement conduite dans le but d'analyser particulièrement ce problème (108). Ainsi, aucun essai contrôlé et au pouvoir statistique suffisant n'est disponible pour répondre définitivement à la question.

Malgré cela, beaucoup de professionnels recommandent, dans la mesure du possible, le changement ou le retrait de toutes les voies veineuses centrales ; ceci est surtout valable en service de réanimation où les candidémies liées aux cathéters semblent plus fréquentes (9,29,48,94).

Etant donné le coût phénoménal engendré par le changement des cathéters implantables chirurgicalement et la procédure invasive qu'elle inflige aux patients, une distinction est apportée entre voies veineuses chirurgicales ou non. En effet, parmi les 20 experts de la conférence de consensus, 15 sont d'accord pour changer tous les accès vasculaires non chirurgicaux, mais, dans le cas contraire, seulement 5 sur 21 prennent la même décision. Les 16 autres préfèrent tenter de négativer les hémocultures par la chimiothérapie (26). On retrouve encore dans la littérature, la possibilité de différer le retrait de ce type de cathéters de deux à trois jours si la situation clinique le permet (80,48). La persistance d'hémocultures positives dans ce délai doit alors impérativement conduire au changement de la voie veineuse (48).

## 6.5.3 Traitement des localisations viscérales

### 6.5.3.1 Endophtalmie

L'utilisation de l'amphotéricine B parentérale, le plus souvent associé à la flucytosine est reconnue comme efficace dans le traitement des endophtalmies à *Candida*. Tous les experts préconisent cette combinaison en cas de lésions symptomatiques ou envahissantes (26). La flucytosine permet une meilleure pénétration dans le corps vitré par rapport à l'amphotéricine B et l'emploi de fortes doses des deux antifongiques accentue cet effet (13,94). Certains ophtalmologistes instillent l'amphotéricine B directement dans le vitré mais cette pratique est discutée (26,94).

La vitrectomie partielle peut aussi être envisagée, elle serait plus appropriée pour les patients dont le champ de vision est réduit, mais son utilité n'a pas été suffisamment étudiée (26,94).

Le fluconazole peut être une alternative de traitement grâce à sa très bonne diffusion dans le corps vitré mais peu d'études sont disponibles pour confirmer son efficacité dans cette indication. Pourtant, 11 des 18 experts de la conférence de consensus choisissent le fluconazole en cas d'endophtalmie non compliquée (c'est à dire lorsque les lésions sont de petites tailles, non progressives, et qu'elles ne touchent pas la macula) (26). Six

recommandent même l'association du fluconazole avec la flucytosine, bien que les données de cette combinaison soient extrêmement limitées.

Le traitement devra être poursuivi tant que les lésions sont encore visibles ou que leur progression n'est pas stabilisée. Cela demande généralement une durée de 6 à 12 semaines (94).

#### 6.5.3.2 Endocardite

Le traitement des endocardites à *Candida* repose à la fois sur des mesures chirurgicales et médicamenteuses.

Ainsi, le remplacement valvulaire doit être précoce, qu'il s'agisse d'une infection sur valve native ou sur prothèse.

En ce qui concerne la chimiothérapie, on utilise de préférence l'amphotéricine B associée à la flucytosine, aux doses maximales tolérées (13,94). Le fluconazole peut aussi être efficace mais il est surtout employé dans le traitement au long cours des personnes chez qui la chirurgie cardiaque n'est pas réalisable.

La durée du traitement sera d'au moins 6 semaines après la chirurgie. Une prédisposition aux rechutes impose un suivi régulier sur plus d'une année (94).

#### 6.5.3.3 Méningite (13,94)

La morbidité et la mortalité associées aux méningites à *Candida* incitent l'instauration d'un traitement agressif. L'AmB est donc combinée à la flucytosine, car cette dernière diffuse bien dans le LCR. Très peu de données existent sur l'utilisation du fluconazole.

La chimiothérapie sera maintenue 4 semaines après la résolution des signes et symptômes liés à l'infection.

#### 6.5.3.4 Péritonite (94)

L'amphotéricine B ou le fluconazole sont tous les deux efficaces pour traiter la péritonite à *Candida*.

Des mesures supplémentaires sont nécessaires selon l'origine de l'infection. Si elle est liée à la dialyse péritonéale, le changement du cathéter est obligatoire. Si elle fait suite à un lâchage de suture ou une perforation digestive, il est indispensable de faire appel à la chirurgie.

La durée du traitement n'est pas clairement définie et devra être adaptée selon la réponse du patient.

#### 6.5.3.5 Cholécystite et pancréatite (94)

Le traitement des infections de l'arbre biliaire ou du pancréas a été réalisé avec succès que ce soit avec l'amphotéricine B ou le fluconazole.

### 6.5.3.6 Candidose ostéo-articulaire (13,94)

La prise en charge initiale de l'ostéomyélite est basée sur le débridement chirurgical de la zone affectée. La prescription de l'AmB ou du fluconazole est possible en première intention mais l'IDSA suggère plutôt de débiter le traitement avec l'amphotéricine B pendant 2 à 3 semaines puis de poursuivre avec le fluconazole pendant 6 à 12 mois (94).

Les données concernant le traitement de l'arthrite à *Candida* sont limitées. Des cas de guérison ont été rapportés aussi bien avec l'amphotéricine B qu'avec le fluconazole lorsqu'on leur associe un drainage approprié. La durée de traitement est similaire à celle de l'ostéomyélite. L'arthrite sur prothèse articulaire requiert, en plus de cela, un changement de la pièce articulaire artificielle.

### 6.5.3.7 Candidose pulmonaire (94)

S'il y a confirmation histologique d'une infection pulmonaire à *Candida*, l'AmB est généralement utilisée en cas de pneumopathie primitive mais la pneumopathie secondaire sera traitée de la même façon qu'une candidémie.

Si seules les sécrétions respiratoires sont positives à *Candida*, l'abstinence thérapeutique est de rigueur afin d'éviter la sélection d'organismes résistants.

### 6.5.3.8 Candidose rénale

Nous avons déjà évoqué le problème de la signification d'une candidurie. La décision de traiter ou non est complexe.

En cas de candidurie asymptomatique chez un patient non diabétique et sans malformations urogénitales, la majorité des experts choisissent de ne pas recourir à la chimiothérapie (26). En effet, la colonisation des voies urinaires est trop fréquente, spécialement en réanimation, pour entreprendre un traitement et risquer ainsi l'émergence de résistants. Néanmoins, tout matériel étranger comme les sondes vésicales doivent être retirées (ou échangées le cas échéant) (13,26,94).

Quand la candidurie est symptomatique, chez un nouveau-né de faible poids ou chez un malade gravement atteint, le traitement peut être envisagé. Dans ce cas, le fluconazole, grâce à son excrétion rénale sous forme active, est préféré à l'amphotéricine B (si l'espèce est sensible). Les irrigations vésicales d'AmB sont rarement employées ; elles ne sont efficaces qu'en cas de cystite.

## 6.6 Traitement empirique

La décision de débiter un traitement antifongique avant d'avoir la certitude d'une infection prouvée est difficile. Cependant, nous l'avons vu, le diagnostic précoce d'une candidose systémique est souvent impossible. Or, compte tenu du mauvais pronostic des infections à *Candida*, un traitement empirique doit être envisagé dans certaines situations avant d'attendre une hypothétique confirmation microbiologique.

Une candidose systémique est généralement suspectée en cas de fièvre persistante à une antibiothérapie à large spectre. Face à cela, le clinicien doit analyser les facteurs de risque que présente son malade, et en particulier le nombre de sites colonisés. Dix-huit des vingt experts préconisent un traitement présomptif quand des *Candida* sont isolés de

prélèvements tels que l'urine ou les crachats et qu'au moins deux facteurs de risque sont présents (26). Dans le cas où aucune espèce serait isolée, seulement la moitié des investigateurs débiteront un traitement (26).

Finalement, bien qu'aucune étude clinique contrôlée ne permette d'affirmer dans quelles circonstances le traitement empirique est indiqué, l'IDSA recommande qu'il devrait être limité aux patients avec :

- Une colonisation à *Candida* (préférentiellement en de multiples sites),
- Plusieurs facteurs de risque,
- La certitude que toutes les autres étiologies possibles de fièvre aient été corrigées (94).

Quoi qu'il en soit, la mise en place d'un traitement probabiliste devra être pesée devant le coût et les éventuelles conséquences délétères sur l'épidémiologie qu'il risque d'engendrer.

L'agent antifongique approprié n'est pas défini dans ce domaine. Le choix se porte toujours entre les deux même médicaments :

L'amphotéricine B a l'avantage d'un spectre antifongique très large notamment contre les moisissures du genre *Aspergillus* auxquelles sont aussi exposés les patients de réanimation.

Le fluconazole présente l'intérêt d'être bien toléré mais des études prospectives contrôlées en double aveugle pour cette indication sont nécessaires. Pourtant, parmi les experts de la conférence de consensus, 75 % choisissent le fluconazole en première intention, le quart restant optant pour l'amphotéricine B conventionnelle (26).

## 6.7 Prévention

Face à l'inquiétante progression des candidoses systémiques, il semble justifié d'envisager des mesures prophylactiques. L'idée est désormais bien admise dans les services d'onco-hématologie où la chimioprophylaxie antifongique est couramment utilisée, notamment chez les receveurs de moelle osseuse. Son intérêt a aussi été démontré chez les transplantés hépatiques. L'objectif est maintenant de savoir si ce concept est applicable aux patients non neutropéniques des services de réanimation.

La prévention des infections sévères à *Candida* se base avant tout sur l'évaluation de l'importance de l'exposition aux facteurs de risque, en particulier ceux déterminés comme indépendants, afin d'agir si possible sur ceux-ci.

L'un d'entre eux, nous l'avons vu, est l'exposition prolongée aux antibiotiques à large spectre. De ce fait, l'utilisation d'antibiotiques de spectre étroit et pour une durée la plus courte possible est une règle importante en réanimation (13,81).

La colonisation précédant l'infection dans la plupart des situations, il semble judicieux d'essayer d'agir sur ce facteur de risque reconnu comme indépendant.

L'index de colonisation est un marqueur de l'importance du risque d'infection sévère. Suivre son évolution au cours du séjour en réanimation permet d'observer la progression éventuelle de la colonisation et d'instaurer un traitement préventif aux stades les plus avancés (81). Cependant, son application en routine n'est pas encore justifiée en raison du coût et des difficultés logistiques qu'une telle pratique engendre (24,93). Ces inconvénients doivent toutefois être discutés face aux coûts liés au traitement et au prolongement du séjour hospitalier lors d'une candidémie.

Des expériences de décontamination digestive ont, par ailleurs, été tentées. L'administration orale de divers antifongiques non absorbables (nystatine, miconazole, clotrimazole, amphotéricine B) a montré des résultats variables (93). On a pu observer une réduction des taux de colonisation mais l'abaissement des taux de candidoses invasives paraît requérir un traitement systémique (97).

Jusqu'à ce jour, quatre études prospectives, randomisées, contrôlées, en double aveugle, ont étudié l'effet d'une prophylaxie par le fluconazole versus placebo chez des patients séjournant en réanimation.

L'une d'entre elles, effectuée chez 43 patients récemment opérés d'une chirurgie abdominale et présentant un lâchage de suture ou une perforation gastro-intestinale, a montré que l'administration quotidienne de 400 mg de fluconazole en intra-veineuse a diminué le risque de développer une péritonite à *Candida* de 35 % à 4 % (27). En dépit du nombre réduit de patients prospectés, cette étude est solide et convaincante. Néanmoins, la sélection stricte des patients faisant partie d'un groupe à très haut risque ne permet pas d'étendre ces résultats chez tous les malades de réanimation.

Dans une autre étude, Pelz et collaborateurs ont montré, chez 160 patients séjournant plus de 3 jours en réanimation chirurgicale, que l'administration orale et quotidienne de 400 mg de fluconazole permettait de réduire l'incidence des candidoses invasives de 15,3 % à 8,5 % (72). Cependant, il semble que les patients inclus ne soient pas représentatifs de la population habituelle des services de réanimation : âge et score APACHE plus élevés, diabète et insuffisances hépatiques en plus grand nombre (93).

En définitive, l'administration d'un traitement antifongique prophylactique apparaît efficace pour des patients soigneusement sélectionnés pour leur risque élevé de développer une candidose systémique. Des études supplémentaires sont nécessaires pour définir exactement quels sous-groupes de patients pourraient en bénéficier.

Tous les experts sont donc d'accord pour déconseiller un traitement prophylactique en routine chez tous patients admis en réanimation en raison du surcoût qu'une telle attitude induirait et du risque de modification de la sensibilité des souches aux rares antifongiques actuellement disponibles (26,65,81,93).

Enfin, il ne faut pas oublier que la prévention de la transmission croisée est essentielle. En effet, nous avons montré que le portage manuel des *Candida* par le personnel soignant était significatif surtout en réanimation. Les mesures habituelles d'antisepticité des mains, lorsqu'elles sont respectées, sont cependant suffisantes et il n'est pas question d'isoler un patient porteur d'une infection à levure (13,57).

Finalement, les conférences d'experts, bien que peu nombreuses, ont permis de clarifier quelques points essentiels dans la prise en charge des candidoses systémiques en réanimation. Cependant, de nombreuses questions font encore l'objet de controverses et nécessitent des investigations supplémentaires afin d'identifier la démarche thérapeutique la mieux adaptée à chaque cas.

THESE SOUTENUE PAR : Sylviane PRAMAYON

TITRE : LES CANDIDOSES SYSTEMIQUES EN-REANIMATION :  
DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES ET THERAPEUTIQUES,  
ATTITUDE CONSENSUELLE ACTUELLE

## CONCLUSION

Depuis plus de deux décennies, nous assistons à une importante progression des mycoses invasives parmi lesquelles la candidose systémique reste prédominante. En effet, les infections profondes à *Candida* occupent une place grandissante au sein des infections nosocomiales, en particulier chez les patients séjournant en réanimation où la levure est l'un des cinq principaux organismes isolés des hémocultures. Cette complication est d'autant plus inquiétante qu'elle est associée à une mortalité et une morbidité élevée.

La compréhension de la physiopathologie de ces infections a permis de déterminer les principaux facteurs de risque. La candidose systémique évolue souvent à partir d'une colonisation endogène facilitée notamment par une antibiothérapie à large spectre. Le degré de colonisation par des levures du genre *Candida*, la sévérité de l'affection de base, les procédures invasives multiples sont des facteurs prédictifs clefs de l'infection sévère à *Candida* en réanimation.

Le diagnostic de certitude de candidose invasive reste difficile à établir. Les signes de dissémination ne surviennent que tardivement au cours de leur évolution, la symptomatologie n'est pas spécifique et les hémocultures ne sont pas assez sensibles. Malgré des progrès notables (milieux spécifiques, tests séro-immunologiques, PCR), l'aide du diagnostic biologique demeure limitée car peu de méthodes sont suffisamment performantes ou utilisables en routine.

Actuellement, le traitement des candidoses systémiques repose essentiellement sur deux molécules : l'amphotéricine B et le fluconazole; la place des nouveaux antifongiques (voriconazole, caspofongine) reste à définir. Les rares conférences de consensus réalisées ont démontré l'absence de codification de la démarche thérapeutique. En effet, bien que l'ensemble des cliniciens soient unanimes pour traiter toute candidémie, beaucoup de controverses subsistent. Le problème est d'autant plus complexe chez les patients de réanimation car ils ne constituent pas un groupe homogène et les facteurs pronostiques ne sont donc pas similaires.

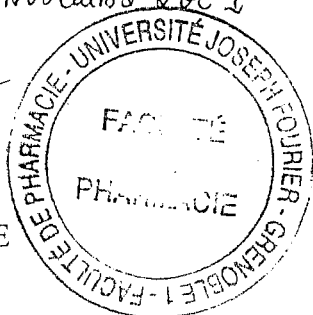
Par conséquent, la prise en charge des candidoses systémiques en réanimation requiert encore de nombreuses investigations et concertations entre professionnels afin d'aboutir à une harmonisation et une optimisation des recommandations.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 20 Novembre 2001

LE DOYEN

Pierre DEMENGE



LE PRESIDENT DE THESE

Professeur Renée GRILLOT



## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. ABI-SAID D., ANAISSIE E., UZUN O., RAAD I., PINZCOWSKI H., VARTIVARIAN S. The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different *Candida* species.  
*Clin. Infect. Dis.*, 1997, **24** : 1122-1228.
2. ABU-SALAH K.M. Amphotericin B : an update.  
*Br. J. Biomed. Sci.*, 1996, **53** : 122-133.
3. ANDRES E., TIPHINE M., LETSCHER-BRU V., HERBRECHT R. Nouvelles formes lipidiques de l'amphotéricine B. Revue de la littérature.  
*Rev. Med. Interne*, 2001, **22** : 141-150.
4. AOUN M. Standard antifungal therapy in neutropenic patients.  
*Int. J. Antimicrob. Agents*, 2000, **16** : 143-145.
5. BADILLET G., DE BIEVRE C., GUEHO E. Champignons contaminants des cultures. Champignons opportunistes. Atlas clinique et biologique, tome I, Editions Varia, Paris, 1994.
6. BARRY A.L., BROWN S.D. *In vitro* studies of two triazole antifungal agents (voriconazole [UK-109 496] and fluconazole) against *Candida* species.  
*Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996, **40** : 1948-1949.
7. BECK-SAGUE C.M., JARVIS W.R. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. The National Nosocomial Infections Surveillance System.  
*J. Infect. Dis.*, 1993, **167** : 1247-1251.
8. BENNETT J.E. Médicaments antimicrobiens. Antifongiques. In HARDMAN J.G., LIMBIRD L.E., MOLINOFF P.B., RUDDON R.W. GOODMAN GILMAN A. Goodman et Gilman : les bases pharmacologiques de l'utilisation des médicaments, Mc Graw Hill International, London, 1998 : 1169-1178.
9. BENOIT D., VANDEWOUDE K., DECRUYENAERE J., COLARDYN F. *Candida* infection in surgical patients.  
*Intensive Care Med.*, 1998, **24** : 1120.
10. BOUGNOUX M.E., DUPONT C., MATEO J. *et al.* Serum is more suitable than whole blood for diagnosis of systemic candidiasis by nested PCR.  
*J. Clin. Microbiol.*, 1999, **37** : 925-930.
11. BRAJTBURG J., BOLARD J. Carrier effects on biological activity of amphotericin B.  
*Clin. Microbiol. Rev.*, 1996, **9** : 512-531.
12. BRAJTBURG J., POWDERLY W.G., KOBAYASHI G.S., MEDOFF G. Amphotericin B : current understanding of mechanisms of action.  
*Antimicrob. Agents Chemother.*, 1990, **34** : 183-188.

13. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care units patients. *Intensive Care Med.*, 1994, **20** : 522-528.
14. BRUCKER G. Mycoses opportunistes nosocomiales, épidémiologie et prévention, Doin, Paris, 1992.
15. BRYSKIER A. Cibles antifongiques et recherche en antifongiques. In BRYSKIER A. Antibiotiques, Agents antibactériens et Antifongiques, Ellipses, Paris, 1999 : 1133-1175.
16. CALDERONE R.A., FONZI W.A. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends Microbiol.*, 2001, **9** : 327-335.
17. CHABASSE D. Intérêt de la numération des levures dans les urines. Revue de la littérature et résultats préliminaires d'une enquête multicentrique réalisée dans 15 centres hospitaliers universitaires. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 2001, **20** : 400-406.
18. CHABASSE D., GUIGUEN C.I., CONTET-AUDONNEAU N. Mycologie médicale, Masson, Paris, 1999.
19. CHAVANET P. Amphotéricine B déoxycholate (Fungizone®) : vieux médicament, nouvelles versions. *Rev. Méd. Interne*, 1997, **18** : 153-165.
20. DATRY A., THELLIER M. Biologie et pouvoir pathogène des champignons. *Rev. Prat.*, 2001, **51** : 713-718.
21. DATRY A., THELLIER M., TRAORE B., ALFA CISSE O., DANIS M. Utilisation des antifongiques dans le traitement des candidoses systémiques : antifongogramme, point sur les résistances, données pharmacologiques. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 2001, **20** : 389-393.
22. DE MARIE S. New developments in the diagnosis and management of invasive fungal infections. *Haematologica*, 2000, **85** : 88-93.
23. DISMUKES W.E. Introduction to antifungal drugs. *Clin. Infect. Dis.*, 2000, **30** : 653-657.
24. DUBEAU B., TRIBOULET C., WINNOCK S. Utilisation pratique de l'index de colonisation. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 2001, **20** : 418-420.
25. DUPONT B. Choix et emploi des médicaments antifongiques. *Rev. Prat.*, 2001, **51** : 752-760.

26. EDWARDS J.E., BODEY G.P., BOWDEN R.A., *et al.* International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe candidal infections.  
*Clin. Infect. Dis.*, 1997, **25** : 43-59.
27. EGGIMANN P, FRANCIOLI P., BILLE J., *et al.* Fluconazole prophylaxis prevents intraabdominal candidiasis in high-risk surgical patients.  
*Crit. Care Med.*, 1999, **27** : 1066-1072.
28. EGGIMANN P., PITTET D. Candidoses invasives en réanimation.  
*Schweiz. Med. Wochenschr.*, 2000, **130** : 1525-1537.
29. EGGIMANN P., PITTET D. Candidoses du sujet non neutropénique : de la colonisation à l'infection.  
*Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 2001, **20** : 382-388.
30. EL-EBIARY M., TORRES A., FABREGAS N. *et al.* Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non-neutropenic patients. An immediate postmortem histologic study.  
*Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, **156** : 583-590.
31. ERNST E.J. Investigational antifungal agents.  
*Pharmacotherapy*, 2001, **21**, Suppl. II : 165-174.
32. FRASER VJ, JONES M, DUNKEL J, STORFER S, MEDOFF G, DUNAGAN WC. Candidemia in a tertiary care hospital : epidemiology, risk factors, and predictors of mortality.  
*Clin. Infect. Dis.*, 1992, **15** : 414-421.
33. FREYDIERE A.M., GUINET R., BOIRON P. Yeast identification in the clinical microbiology laboratory : phenotypical methods.  
*Med. Mycol.*, 2001, **39** : 9-33.
34. FRIDKIN S.K., JARVIS W.R. Epidemiology of nosocomial fungal infections.  
*Clin. Microbiol. Rev.*, 1996, **9** : 499-511.
35. GALLIS H.A., DREW R.H., PICKARD W.W. Amphotericin B : a 30 years of clinical experience.  
*Rev. Infect. Dis.*, 1990, **12** : 308-329.
36. GARBER G. An overview of fungal infections.  
*Drugs*, 2001, **61**, Suppl. I : 1-12.
37. GAUZIT R. Epidémiologie et facteurs de risque des candidoses systémiques en réanimation.  
*Ann. Fr. Anesth. Réanim.*, 2001, **20** : 394-399.
38. GEORGOPAPADAKOU N.H., WALSH T.J. Antifungal agents : chemotherapeutic targets and immunologic strategies.  
*Antimicrob. Agents Chemother.*, 1996, **40** : 279-291.

39. GOA K.L., BARRADELL L.B. Fluconazole. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in major superficial and systemic mycoses in immunocompromised patients.  
*Drugs*, 1995, **50** : 658-690.
40. GRANIER F. Les infections fongiques invasives. Epidémiologie et nouvelles thérapeutiques.  
*Presse Med.*, 2000, **29** : 2051-2056.
41. GRAYBILL J.R. Editorial response : can we agree on the treatment of candidiasis ?  
*Clin. Infect. Dis.*, 1997, **25** : 60-62.
42. GRAYBILL J.R. Changing strategies for treatment of systemic mycoses.  
*Braz. J. Infect. Dis.*, 2000, **4** : 47-54.
43. GREWE M., TSIOTOS G.G., LUQUE DE-LEON E., SARR M.G. Fungal infection in acute necrotizing pancreatitis.  
*J. Am. Coll. Surg.*, 1999, **188** : 408-414.
44. GRILLOT R. Les mycoses humaines : démarche diagnostique, Elsevier, Paris, 1996.
45. GRILLOT R., LEBEAU B. Antifongiques systémiques. *In* BRYSKIER A. Antibiotiques, Agents antibactériens et Antifongiques, Ellipses, Paris, 1999 : 1104-1132.
46. HARON E., VARTIVARIAN S., ANAISSIE E., DEKMEZIAN R., BODEY G.P. Primary *Candida* pneumonia. Experience at a large cancer center and review of the literature.  
*Medicine*, 1993, **72** : 137-142.
47. HENNEQUIN C. Epidémiologie des mycoses invasives. L'expérience d'un centre hospitalo-universitaire parisien.  
*Rev. Med. Interne*, 1996, **17** : 754-760.
48. HERBRECHT R., ZAMFIR A., LETSCHER-BRU V. Candidoses viscérales.  
*Rev. Prat.*, 2001, **51** : 725-730.
49. HIEMENZ J.W., WALSH T.J. Lipid formulations of amphotéricine B : recent progress and future directions.  
*Clin. Infect. Dis.*, 1996, **22**, Suppl. II: 133-144.
50. KAO A.S., BRANDT M.E., PRUITT W.R. *et al.* The epidemiology of candidemia in two United States cities : results of a population-based active surveillance.  
*Clin. Infect. Dis.*, 1999, **29** : 1164-1170.
51. KARLOWSKY J.A., ZHANEL G.G., KLYM K.A., HOBAN D.J., KABANI A.M.. Candidemia in a Canadian tertiary care hospital from 1976 to 1996.  
*Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1997, **29** : 5-9.

52. KINTZEL P.E., SMITH G.H. Practical guidelines for preparing and administering amphotericin B.  
*Am. J. Hosp. Pharm.*, 1992, **49** : 1156-1164.
53. KOENIG H. Guide de mycologie médicale, Ellipses, Paris, 1995.
54. KONTOYIANNIS D.P. A clinical perspective for the management of invasive fungal infections : focus on IDSA guidelines. Infectious Diseases Society of America.  
*Pharmacotherapy*, 2001, **21**, Suppl. II : 175-187.
55. KRISHNA R., AMUH D., LOWDER C.Y., GORDON S.M., ADAL K.A., HALL G. Should all patients with candidemia have an ophthalmic examination to rule out ocular candidiasis ?  
*Eye*, 2000, **14** : 30-34.
56. LE GALL J.R. Description du *case-mix* : scores de gravité statiques et dynamiques, *In* : SAULNIER F., BION J. Management en réanimation : évaluation, organisation et éthique, Paris, Elsevier, 2000 : 11-24.
57. LEPAPE A. Candidoses graves en réanimation. *In* : BLANLOEIL Y, eds. Conférences d'actualisation 1999, 41<sup>ème</sup> Congrès national d'anesthésie et de réanimation, Paris, Elsevier, 1999 : 495-503.
58. LORTHOLARY O. Prise en charge des candidoses systémiques.  
*Presse Med.*, 1999, **28** : 1392-1394.
59. LORTHOLARY O., TOD M., DUPONT B. Antifongiques.  
*Encycl. Med. Chir.*, (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-004-M-10, 1999, 21p.
60. MARCO F., PFALLER M.A., MESSER S., JONES R.N. Activity of MK-0991 (L-743872), a new echinocandin, compared with those of LY303366 and four other antifungal agents tested against bloodstream isolates of *Candida* spp.  
*Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1998, **32** : 33-37.
61. MARCO F., PFALLER M.A., MESSER S., JONES R.N. *In vitro* activities of voriconazole (UK-109 496) and four other antifungal agents against 394 clinical isolates of *Candida* Spp.  
*Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, **42** : 161-163.
62. MARTINO P., GIRMENIA C., MICOZZI A. *et al.* Fungemia in patients with leukemia.  
*Am. J. Med. Sci.*, 1993, **306** : 225-232.
63. MEIS J.F., VERWEIJ P.E. Current management of fungal infections.  
*Drugs*, 2001, **61**, Suppl.I : 13-25.
64. MILLER P.J., WENZEL R.P. Etiologic organisms as independent predictors of death and morbidity associated with bloodstream infections.  
*J. Infect. Dis.*, 1987, **156** : 471-477.

65. MIMOZ O. Colonisation et infection par les levures en milieu chirurgical, *In* : 18èmes journées internationales de mise au point en anesthésie-réanimation, Paris, 2000 : 633-637.
66. MIMOZ O. Traitements antifongiques. *In* : 18èmes journées internationales de mise au point en anesthésie-réanimation, Paris, 2000 : 733-742.
67. MUNOZ P., BURILLO A., BOUZA E. Criteria used when initiating antifungal therapy against *Candida* spp. in the intensive care unit. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2000, **15** : 83-90.
68. NGUYEN M.H., PEACOCK J.E., MORRIS A.J. *et al.* The changing face of candidemia : emergence of non-*Candida albicans* species and antifungal resistance. *Am. J. Med.*, 1996, **100** : 617-623.
69. NGUYEN M.H., PEACOCK J.E., TANNER D.C. *et al.* Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch. Intern. Med.*, 1995, **155** : 2429-2435.
70. NOLLA-SALAS J., SITGES-SERRA A., LEON-GIL C. *et al.* Candidemia in non-neutropenic critically ill patients : analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. Study Group of Fungal Infection in the ICU. *Intensive Care Med.*, 1997, **23** : 23-30.
71. ODDS F.C., BERNAERTS R. CHROMagar *Candida*, a new differential isolation medium for presumptive identification of clinically important *Candida* species. *J. Clin. Microbiol.*, 1994, **32** : 1923-1929.
72. PELZ R.K., HENDRIX C.W., SWOBODA S.M., *et al.* Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. *Ann. Surg.*, 2001, **233** : 542-548.
73. PETRI MG, KONIG G., MOECKE H.P., *et al.* Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients : a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med.*, 1997, **23** : 317-325.
74. PHILLIPS P., SHAFRAN S., GARBER G., *et al.* Multicenter randomized trial of fluconazole versus amphotericine B for treatment of candidemia in non-neutropenic patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1997, **16** : 337-345.
75. PFALLER M.A., DIEKEMA D.J., JONES R.N. *et al.* International of bloodstream infections due to *Candida* species : frequency of occurrence and *in vitro* susceptibilities to fluconazole, ravuconazole, and voriconazole of isolates collected from 1997 to 1999 in the SENTRY antimicrobial surveillance program. *J. Clin. Microbiol.*, 2001, **39** : 3254-3259.
76. PFALLER M.A., JONES R.N., DOERN G.V. *et al.* Bloodstream infections due to *Candida* species : SENTRY antimicrobial surveillance program in North America and Latin America, 1997-1998. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2000, **44** : 747-751.

77. PFALLER M.A., JONES R.N., DOERN G.V. *et al.* International surveillance of blood stream infections due to *Candida* species in the European SENTRY Program : species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents.  
*Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1999, **35** : 19-25.
78. PFALLER M.A., JONES R.N., DOERN G.V., SADER H.S., HOLLIS R.J., MESSER S.A. International surveillance of bloodstream infections due to *Candida* species : frequency of occurrence and antifungal susceptibilities of isolates collected in 1997 in the United States, Canada, and South America for the SENTRY Program.  
*J. Clin. Microbiol.*, 1998, **36** : 1886-1889.
79. PFALLER M.A., MESSER S.A., HOLLIS R.J. *et al.* *In vitro* susceptibilities of *Candida* bloodstream isolates to the new triazole antifungal agents BMS-207147, Sch 56592, and voriconazole.  
*Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, **42** : 3242-3244.
80. PITTET D. Candidémie et candidose généralisée.  
*Encycl. Méd. Chir.*(Elsevier, Paris), Anesthésie-Réanimation, 36-983-D-10, 2000, 13p.
81. PITTET D., MONOD M. Infections à *Candida* acquises en réanimation, *In* : THOMAS R. L'infection acquise en réanimation, Société de réanimation de langue française, Paris, 1995 : 183-196.
82. PITTET D., MONOD M., SUTER P.M., FRENK E., AUCKENTHALER R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients.  
*Ann. Surg.*, 1994, **220** : 751-758.
83. POULAIN D., FEUILHADE DE CHAUVIN M. Candidoses et levures diverses.  
*Encycl. Med. Chir.* (Elsevier, Paris), Maladies infectieuses, 8-602-A-10, 1995, 12p.
84. QUINDOS G., SAN MILLAN R., ROBERT R., BERNARD C., PONTON J. Evaluation of Bichro-latex albicans, a new method for rapid identification of *Candida albicans*.  
*J. Clin. Microbiol.*, 1997, **35** : 1263-1265.
85. RABINOVICI R., SZEWCZYK D., OVADIA P., GREENSPAN J.R., SIVALINGAM J.J. *Candida* pericarditis : clinical profile and treatment.  
*Ann. Thorac. Surg.* , 1997, **63** : 1200-1204.
86. RANGEL-FRAUSTO M.S., WIBLIN T., BLUMBERG H.M. *et al.* National epidemiology of mycoses survey (NEMIS) : variations in rates of bloodstream infections due to *Candida* species in seven surgical intensive care units and six neonatal intensive care units.  
*Clin. Infect. Dis.*, 1999, **29** : 253-258.
87. REAGAN D.R., PFALLER M.A., HOLLIS R.J., WENZEL R.P. Characterization of the sequence of colonization and nosocomial candidemia using DNA fingerprinting and a DNA probe.  
*J. Clin. Microbiol.*, 1990, **28** : 2733-2738.

88. RENTZ A.M., HALPERN M.T., BOWDEN R. The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness.  
*Clin. Infect. Dis.*, 1998, **27** : 781-788.
89. REX J.H., BENETT J.E., SUGAR A.M., *et al.* A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia.  
*N. Engl. J. Med.*, 1994, **331** : 1325-1330.
90. REX J.H., BENETT J.E., SUGAR A.M., *et al.* Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. NIAID Mycoses Study group and the Candidemia Study Group.  
*Clin. Infect. Dis.*, 1995, **21** : 994-996.
91. REX J.H., PFALLER M.A., GALGIANI J.N. *et al.* Development of interpretive breakpoints for antifungal susceptibility testing : conceptual framework, and analysis of *in vitro-in vivo* correlation data for fluconazole, itraconazole, and *Candida* infections. Subcommittee on antifungal susceptibility testing of the National Committee for Clinical Laboratory Standards.  
*Clin. Infect. Dis.*, 1997, **24** : 235-247.
92. REX J.H., RINALDI M.G., PFALLER M.A. Resistance of *Candida* species to fluconazole.  
*Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, **39** : 1-8.
93. REX J.H., SOBEL J.D. Prophylactic antifungal therapy in the intensive care unit.  
*Clin. Infect. Dis.*, 2001, **32** : 1191-1200.
94. REX J.H., WALSH T.J., SOBEL J.D. Practice guidelines for the treatment of candidiasis.  
*Clin. Infect. Dis.*, 2000, **30** : 662-678.
95. RICHARDS M.J., EDWARDS J.R., CULVER D.H., GAYNES R.P. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System.  
*Crit. Care Med.*, 1999, **27** : 887-892.
96. RICHARDSON M.D., KOKKI M.H. New perspectives in the diagnosis of systemic fungal infections.  
*Ann. Med.*, 1999, **31** : 327-335.
97. RODRIGUEZ L.J., REX J.H., ANAISSIE E.J. Update on invasive candidiasis.  
*Adv. Pharmacol.*, 1997, **37** : 349-400.
98. ROMANO F., RIBERA G., GIULIANO M. A study of a hospital cluster of systemic candidosis using DNA typing methods.  
*Epidemiol. Infec.*, 1994, **112** : 393-398.
99. RUBISTEIN E., LANG R. Fungal endocarditis.  
*European Heart Journal*, 1995, **16** : 84-89.



100. RUHNKE M., SCHMIDT-WESTHAUSEN A., TRAUTMANN M. *In vitro* activities of voriconazole (UK-109 496) against fluconazole-susceptible and -resistant *Candida albicans* isolates from oral cavities of patients with human immunodeficiency virus infection.  
*Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, **41** : 575-577.
101. SAIMAN L., LUDINGTON E., PFALLER M., RANGEL-FRAUSTO S., WIBLIN R.T., DAWSON J. *et al.* Risk factors for candidemia in Neonatal Intensive Care Unit patients. The National Epidemiology of Mycosis Survey study group.  
*Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2000, **19** : 319-324.
102. SAMIY N. D'AMICO D.J. Endogenous fungal endophthalmitis.  
*Int. Ophthalmol. Clin.*, 1996, **36** : 147-162.
103. SAMONIS G., GIKAS A., ANAISSIE E.J. *et al.* Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans.  
*Antimicrob. Agents Chemother.*, 1993, **37** : 51-53.
104. SHEEHAN D.J., HITCHCOCK C.A., SIBLEY C.M. Current and emerging azole antifungal agents.  
*Clin. Microbiol. Rev.*, 1999, **12** : 40-79.
105. SHIN J.H., NOLTE F.S., MORRISON C.J. Rapid identification of *Candida* species in blood cultures by a clinically useful PCR method.  
*J. Clin. Microbiol.*, 1997, **35** : 1454-1459.
106. SOLOMKIN J.S., FLOHR A.B., QUIE P.G., SIMMONS R.L. The role of *Candida* in intraperitoneal infections.  
*Surgery*, 1980, **88** : 524-530.
107. STRINDEN W.D., HELGERSON R.B., MALKI D.G. *Candida* septic thrombosis of the great central veins associated with central catheters.  
*Ann. Surg.*, 1985, **202** : 653-658.
108. UZUN O., ANAISSIE E.J. Problems and controversies in the management of hematogenous candidiasis.  
*Clin. Infect. Dis.*, 1996, **22**, Suppl II : 95-101.
109. VERDUYN LUNEL F.M., MEIS J.F., VOSS A. Nosocomial fungal infections : candidemia.  
*Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 1999, **34** : 213-220.
110. VERMES A., GUCHELAAR H., DANKERT J. Flucytosine : a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions.  
*J. Antimicrob. Chemother.*, 2000, **46** : 171-179.
111. VINCENT J.L., ANAISSIE E., BRUINING H. *et al.* Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care.  
*Intensive Care Med.*, 1998, **24** : 206-216.

112. VINCENT J.L., BIHARI D.J., SUTER P.M. *et al.* The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study.  
*J.A.M.A.*, 1995, **274** : 639-644.
113. VOICE R.A., BRADLEY S.F., SANGEORZAN J.A., KAUFMANN C.A. Chronic candidal meningitis : an uncommon manifestation of candidiasis.  
*Clin. Infect. Dis.*, 1994, **19** : 60-66.
114. VON EIFF M., FAHRENKAMP A. ROOS N., FEGELER W., VAN DE LOO J. Hepatosplenic candidosis, a late manifestation of *Candida* septicemia.  
*Mycoses*, 1990, **33** : 283-290.
115. VOSS A., LE NOBLE J.L., VERDUYN LUNEL F.M., FOU DR AINE N.A., MEIS J.F. Candidemia in intensive care units patients : risk factors for mortality.  
*Infection*, 1997, **25** : 8-11.
116. WARREN N.G., HAZEN K.C. *Candida*, *Cryptococcus*, and other yeasts of medical importance, In MURRAY R., BARON E.J, PFALLER M.A., TENOVER F.C., YOLKEN R.H, Manual of clinical microbiology, Washington, ASM press,1999 : 1184-1199.
117. WENZEL R.P. Epidemiology of nosocomial *Candida* infections.  
*Infect. Dis. Clin. Pratic.*, 1994, **3** , suppl. II : 56-59.
118. WENZEL R.P. Nosocomial candidemia : risk factors and attributable mortality.  
*Clin. Infect. Dis.*, 1995, **20** : 1531-1534.
119. WEY S.B., MORI M., PFALLER M.A., WOOLSON R.F., WENZEL R.P. The attributable mortality and excess length of stay.  
*Arch. Intern. Med.*, 1988, **148** : 2642-2645.
120. WEY S.B., MORI M., PFALLER M.A., WOOLSON R.F., WENZEL R.P. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study.  
*Arch. Intern. Med.*, 1989, **149** : 2349-2353.
121. WINGARD J.R., WHITE M.H., ANAISSIE E., RAFALLI J., GOODMAN J., ARRIETA A. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia.  
*Clin. Infect. Dis.*, 2000, **31** : 1155-1163.



**PRAMAYON Sylviane.** Candidoses systémiques en réanimation : difficultés diagnostiques et thérapeutiques, attitude consensuelle actuelle.

**RESUME :**

Depuis plus de deux décennies, nous assistons à une importante progression des mycoses invasives parmi lesquelles la candidose systémique reste prédominante. En effet, les infections profondes à *Candida* occupent une place grandissante au sein des infections nosocomiales, en particulier chez les patients séjournant en réanimation où la levure est l'un des cinq principaux organismes isolés des hémocultures. Cette complication est d'autant plus inquiétante qu'elle est associée à une mortalité et une morbidité élevée.

La compréhension de la physiopathologie de ces infections a permis de déterminer les principaux facteurs de risque. La candidose systémique évolue souvent à partir d'une colonisation endogène facilitée notamment par une antibiothérapie à large spectre. Le degré de colonisation par des levures du genre *Candida*, la sévérité de l'affection de base, les procédures invasives multiples sont des facteurs prédictifs clefs de l'infection sévère à *Candida* en réanimation.

Le diagnostic de certitude de candidose invasive reste difficile à établir. Les signes de dissémination ne surviennent que tardivement au cours de leur évolution, la symptomatologie n'est pas spécifique et les hémocultures ne sont pas assez sensibles. Malgré des progrès notables (milieux spécifiques, tests séro-immunologiques, PCR), l'aide du diagnostic biologique demeure limitée car peu de méthodes sont suffisamment performantes ou utilisables en routine.

Actuellement, le traitement des candidoses systémiques repose essentiellement sur deux molécules : l'amphotéricine B et le fluconazole; la place des nouveaux antifongiques (voriconazole, caspofongine) reste à définir. Les rares conférences de consensus réalisées ont démontré l'absence de codification de la démarche thérapeutique. En effet, bien que l'ensemble des cliniciens soient unanimes pour traiter toute candidémie, beaucoup de controverses subsistent. Le problème est d'autant plus complexe chez les patients de réanimation car ils ne constituent pas un groupe homogène et les facteurs pronostiques ne sont donc pas similaires.

Par conséquent, la prise en charge des candidoses systémiques en réanimation requiert encore de nombreuses investigations et concertations entre professionnels afin d'aboutir à une harmonisation et une optimisation des recommandations.

**MOTS CLES :** Candidoses systémiques  
Service de réanimation  
Facteurs de risque  
Démarche diagnostique  
Prise en charge thérapeutique