

Prélèvement pulmonaire positif à *Candida* : infection nosocomiale ou colonisation ?

É. Azoulay*, N. Limal, C. Mayaud, B. Schlemmer

Service de réanimation médicale, hôpital Saint-Louis, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

(Reçu le 19 janvier 2001 ; accepté le 24 janvier 2001)

Résumé

En réanimation, des prélèvements positifs à *Candida* sont fréquents en dehors de toute immunodépression. La physiopathologie de ces « infections respiratoires basses à *Candida* » implique probablement une dissémination bronchique *de haut en bas* à partir d'une colonisation trachéobronchique chez des patients intubés, éventuellement alcooliques ou diabétiques. Cette colonisation bronchique à *Candida* est aussi favorisée par une antibiothérapie antibactérienne. Les séries anatomopathologiques convergent toutes vers la distinction de deux entités anatomocliniques distinctes : la *vraie* pneumonie à *Candida* survient volontiers chez un patient immunodéprimé, souvent porteur d'un cathéter, dans un contexte de septicémie à *Candida* ; l'atteinte pulmonaire est alors secondaire à la septicémie et son traitement reste celui de la candidose systémique. Au contraire, la bronchopneumonie à *Candida* survient chez le malade de réanimation, immunodéprimé ou non, et entre dans le cadre d'une colonisation trachéobronchique, responsable de prélèvements distaux positifs en-dessous ou au-dessus du seuil de significativité. Elle est possiblement associée à la colonisation d'autres sites (urines, tube digestif, peau et muqueuses) ; son traitement s'intègre dans celui de cette colonisation multiple dont on sait qu'elle est un facteur de risque indépendant de candidose systémique secondaire. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

***Candida* / candidose systémique / colonisation / index de colonisation / infection / pneumopathie / réanimation**

Summary – Bronchial specimens positive to *Candida*: nosocomial infection or colonization?

In intensive care, bronchial specimens positive to *Candida* are a common finding, even in non-immunocompromised hosts. This may be due to the extension to the lung of a colonization from the mouth and esophagus in intubated patients with diabetes or alcoholism or in patients given antibiotics. Previous studies have underlined two distinct entities: *Candida* pneumonia may occur in immunocompromised patients, frequently with a long-term catheter, in the context of septicemia; the lung is therefore a secondary localization of the systemic candidosis. Conversely, *Candida* bronchopneumonia may occur in ICU patients, with or without immunosuppression, and is integrated in a large colonization of the tracheobronchial tree. This colonization could account for positive bronchial specimens beyond or above the threshold and is possibly associated with a colonization of other sites (i.e., urine, digestive tract, and skin). The treatment of

*Correspondance et tirés à part.

Adresse e-mail : elie.azoulay@sls.ap-hop-paris.fr (E. Azoulay).

Candida bronchopneumonia is integrated into that of the colonization, a feature recognized as independently associated with further systemic candidosis. © 2001 Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS

***Candida* / candidosis, systemic / colonization / colonization index / infection / intensive care / pneumonia**

Les *Candida* sont des levures opportunistes. Ces saprophytes font partie de la flore naturelle de la cavité buccale et du tube digestif ; leurs capacités à se développer et à envahir la circulation générale et les tissus profonds vont croissantes. De nouveaux syndromes cliniques sont apparus : il s'agit de formes systémiques dont l'expression est liée au statut immunitaire (chimiothérapie et radiothérapie anticancéreuses, hémopathies malignes, infection à VIH, dénutrition, corticothérapie, antibiothérapie à large spectre). Ces formes systémiques sont définies par la présence d'au moins deux hémocultures positives ou d'une hémoculture positive associée à une invasion tissulaire histologiquement documentée ou un fond d'œil révélant une endophtalmie mycotique. La prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces candidoses systémiques se heurte aujourd'hui aux difficultés pour réaliser un diagnostic précoce (avant la septicémie) ou un diagnostic d'infection viscérale.

En réanimation, des prélèvements pulmonaires positifs à *Candida* sont fréquemment retrouvés au-delà des seuils de significativité validés pour distinguer colonisation et infection bronchopulmonaires nosocomiales. Après un bref rappel des modèles expérimentaux de pneumopathie à *Candida*, nous rapporterons les séries épidémiologiques descriptives, mais aussi celles qui étudient la pertinence d'un prélèvement pulmonaire positif à *Candida* en établissant une corrélation anatomo-clinique.

MODÈLES EXPÉRIMENTAUX DE PNEUMOPATHIES À CANDIDA

Les modèles expérimentaux de candidose invasive n'existent que chez l'animal immunodéprimé [1-3]. Les mécanismes de défense contre *Candida albicans* et la physiopathologie des candidoses systémiques restent imprécises en de nombreux points. Une dysfonction des cellules phagocytaires prédispose à l'infection fongique systémique. En effet, la phagocytose optimale de *C. albicans* est obtenue après son opsonisation qui permet l'activité fongicide des phagocytes mononucléés [4, 5], un mécanisme impliquant fortement le monoxyde d'azote [6]. Les modèles expérimentaux ont

permis de développer des agents actifs sur *C. albicans* et peu toxiques pour le patient ; ils ont aussi cherché à stimuler les fonctions antifongiques du système immunitaire [7]. L'interféron γ ou le GM-CSF stimulent les phagocytes mononucléés et permettent une augmentation de la phagocytose et la fongicidie de *C. albicans* : les souris KO pour l'IFN- γ recevant du *Candida* par voie intrapéritonéale présentent dès le deuxième jour un infiltrat lymphoïde périvasculaire dans le poumon mais pas dans les autres organes [3]. De plus, l'importance de l'infiltrat va diminuer avec le temps et les souris vont développer une « pneumonie diffuse » mais sans vascularite nécrosante pulmonaire, alors qu'il existe une vascularite nécrosante dans les autres organes (rate, foie, rein, cerveau). Si le rôle des phagocytes mononucléés est important dans la défense contre *C. albicans* celui du polynucléaire neutrophile (PN) reste primordial. La myéloperoxydase est une enzyme contenue dans les PN ; elle permet la transformation du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en acide hypochlorique (HOCl), un composé extrêmement cytotoxique, agent clé de l'activité antimicrobienne du PN. Aratani et al. ont rapporté un modèle de souris déficientes en myéloperoxydase qui présentaient une augmentation de la susceptibilité à *C. albicans*. Dans ce dernier modèle, alors que les souris gardaient une clearance normale pour *Staphylococcus Aureus*, elles développaient plus de pneumonies, et des pneumonies plus souvent mortelles, après instillation de *C. albicans* [2].

LES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET LES CAS RAPPORTÉS DE PNEUMOPATHIES À CANDIDA

De nombreuses études décrivent des pneumopathies nosocomiales à *Candida* dans des circonstances diverses. L'EPIC study, enquête de prévalence sur l'infection nosocomiale en réanimation, rapporte en 1995 un taux de 46,9 % de pneumopathies, dont 14 % liées à des levures, essentiellement *Candida* [8]. Les pneumopathies nosocomiales à *Candida* sont aussi rapportées chez le diabétique ou l'alcoolique, patients chez lesquels on retrouve fréquemment une colonisation buccale et pharyngée à levures [9, 10]. Chez ces patients, les critères de diagnostic de la pneumopathie à *Candida* sont ceux

habituellement retenus, aspiration trachéale ou prélèvements distaux protégés au-delà des seuils de positivité. D'autres études décrivent des pneumopathies nosocomiales à *Candida* chez des sous-groupes de patients ayant des facteurs en commun telle une immunodépression, une hospitalisation en réanimation ou en situation postopératoire. Chez les patients cancéreux sous chimiothérapie, les patients porteurs d'une hémopathie maligne, ceux transplantés d'organe, ou ceux infectés par le VIH, la pneumopathie à *Candida* est le marqueur d'une altération sévère des défenses immunitaires et d'une sensibilité particulière aux infections opportunistes [11-17] ; il faut rajouter chez ces patients des facteurs favorisant associés comme l'aplasie thérapeutique, la présence de cathéters centraux, la dénutrition ou la corticothérapie. Nous remarquerons que de façon intéressante, la pneumopathie à *Candida* ne concerne que le patient immunodéprimé et que le patient de réanimation non neutropénique et n'ayant pas de pathologie maligne entre dans cette situation.

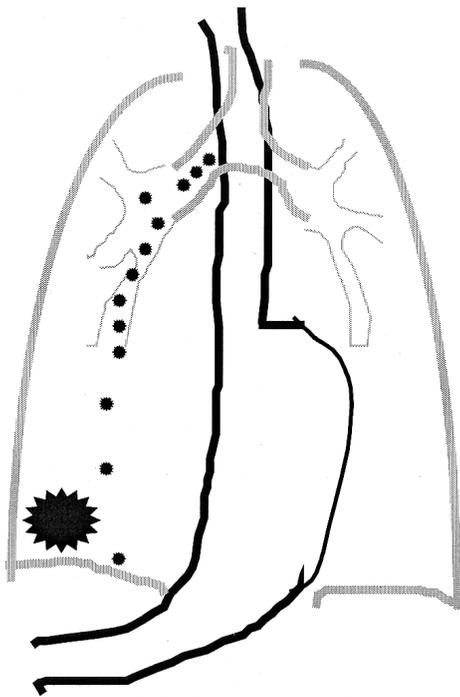
COLONISATION OU INFECTION : ÉTUDES AUTOPSIQUES ET ÉTUDES CLINIQUES

Le continuum entre la colonisation bactérienne bronchique et l'infection nosocomiale secondaire à la même bactérie a été mis en évidence chez le patient de réanimation [14]. De façon intéressante, les travaux effectués chez les patients de réanimation et de chirurgie ont confirmé le continuum qui existe entre la colonisation et l'infection à *Candida* : la colonisation à *Candida* est un facteur de risque de candidose systémique [15-17]. Ces données ont été précisées par l'étude de Pittet et al. où il apparaît aussi que la colonisation à *Candida* est un facteur de risque indépendant de candidose profonde, et que la recherche répétée et systématique de cette colonisation au niveau de plusieurs sites (trachée, urines, peau, selles, cicatrices et liquides post-opératoires) permet de définir un index de colonisation (nombre de sites positifs/nombre de sites testés). Quand cet index est supérieur à trois, le risque de candidose profonde est accru : c'est une indication au traitement antifongique par voie générale [18].

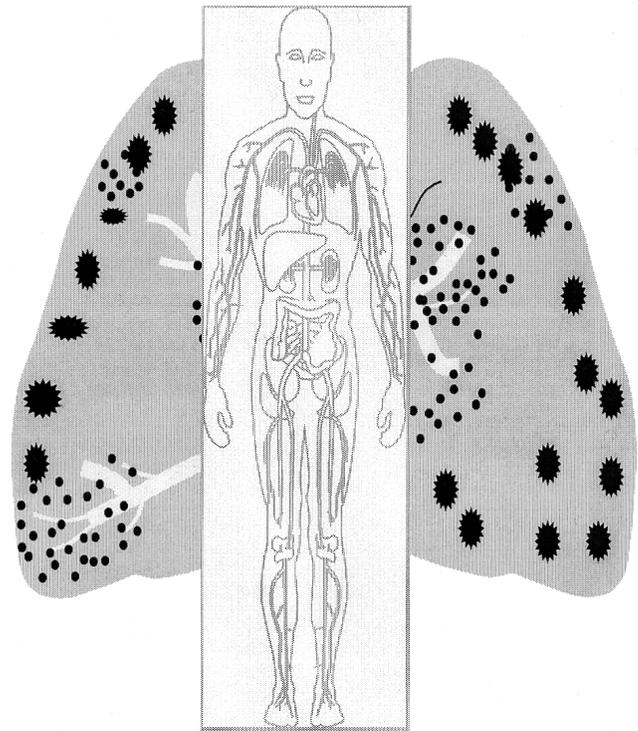
Cette dichotomie colonisation/infection est confortée aussi bien par les séries autopsiques (chronologiquement plus anciennes) que par les études cliniques. Trois séries autopsiques, avec un collectif de 91 patients, arrivent aux mêmes conclusions. Si l'on s'intéresse uniquement aux patients qui ont une candidose systémique avec des manifestations pulmonaires, l'examen

anatomopathologique du poumon révélera une vascularite nécrosante où le vaisseau est tapis de polynucléaires altérés (pyocytes) au sein desquels on retrouve des levures. Si, au contraire, on exclut les patients ayant une candidose systémique, l'atteinte pulmonaire sera plus volontiers bronchopneumonique avec une atteinte intra-alvéolaire sans atteinte vasculaire [19-21]. Deux types de « pneumopathies » à *Candida* semblent exister : d'une part, il s'agit d'une atteinte pulmonaire secondaire à une dissémination hémotogène avec un tropisme vasculaire préférentiel du *Candida*, c'est probablement la vraie candidose pulmonaire ; d'autre part, il s'agit d'une atteinte pulmonaire secondaire à une colonisation buccopharyngée réalisant une bronchopneumonie de contiguïté avec comblement alvéolaire par des levures, expliquant la positivité des prélèvements endobronchiques sans évidence clinique ou anatomopathologique de pneumopathie (figure 1).

Les études cliniques vont également toutes dans ce sens. Nous retiendrons trois études qui s'interrogent sur la pertinence clinique de la positivité de prélèvements trachéaux ou distaux protégés, de lavages bronchoalvéolaires, ou de prélèvements biopsiques (bronchiques ou transbronchiques) à *Candida* chez 80 patients. Il s'agissait essentiellement de patients immunodéprimés [22] ou ventilés depuis plus de trois jours en réanimation [23, 24] sans évidence de candidose systémique. Les biopsies pulmonaires ou autopsies pratiquées chez ces patients ne retrouvaient qu'une colonisation trachéobronchique sans évidence de pneumonie alors que les prélèvements effectués avant le décès étaient positifs à *Candida* ; les critères habituels de diagnostic des pneumopathies ne semblent alors pas être validés dans le cadre particulier de la pneumopathie à *Candida*. Parmi les études cliniques, nous avons choisis de détailler celle de El-Biary et al. [23]. Il s'agit d'une étude post mortem immédiat chez 25 patients non neutropéniques de réanimation ventilés plus de 72 heures. Les auteurs ont voulu établir la corrélation entre des cultures qualitatives ou quantitatives positives à *Candida* et le diagnostic de pneumopathie à *Candida*. Immédiatement après le décès, une aspiration trachéale, un prélèvement distal protégé, un lavage broncho-alvéolaire, des biopsies transbronchiques à l'aveugle, et des biopsies transbronchiques sous fibroscopie ont été réalisées. Dix (40 %) des 25 patients avaient un prélèvement positif à *Candida*, représentant 9 % des prélèvements positifs. Chez seulement deux d'entre eux (8 %) le diagnostic de pneumopathie à *Candida* pouvait être retenu. De plus, la colonisation à *Candida* semblait uniforme de haut en



**Bronchopneumonie
= COLONISATION**



**Candidose systémique
= INFECTION**

Figure 1. Proposition physiopathologique.

bas de l'arbre trachéobronchique. Cette étude cognitive, quoique limitée par son nombre faible de patients, permet de décrire la colonisation à *Candida* chez le patient de réanimation ventilé, mais aussi de souligner la mauvaise corrélation entre prélèvement pulmonaire positif à *Candida* (colonisation) et pneumopathie à *Candida*.

CONCLUSION

Des prélèvements positifs à *Candida* sont fréquents chez les patients immunodéprimés ou sous antibiothérapies à large spectre et prolongées. La pneumopathie à *Candida* existe mais est très rare ; elle semble être l'expression pulmonaire d'une maladie hémotogène disséminée, survenant dans un contexte d'immunodépres-

sion profonde, générale (aplasie, chimiothérapie, VIH) plus que locale (intubation prolongée en réanimation), et chez des patients habituellement à la phase terminale de plusieurs pathologies intriquées (terrain, traitements, facteurs de risque associés). La pertinence clinique d'un prélèvement endobronchique positif à *Candida*, en-dessous ou au-dessus des seuils de positivité reste néanmoins entière ; celui-ci atteste de l'immunodépression relative du patient, surtout en réanimation ou en postopératoire (immunodépression postagressive), et ouvre la discussion d'un traitement antifongique curatif. Un prélèvement positif à *Candida* atteste d'une colonisation bronchique, il implique donc la recherche d'autres sites colonisés afin d'estimer l'index de colonisation dont on connaît la bonne corrélation avec l'émergence secondaire d'une candidose systémique.

- 12 Bodey GP. Candidiasis in cancer patients. *Am J Med* 1984 ; 77 : 13-9.
- 13 Santos J, Palacios R, Esteve A, Garcia V, Rivero A, Marquez M. Fungemia in patients with HIV infection. *An Med Interna* 1998 ; 15 : 523-7.
- 14 Delclaux C, Roupie E, Blot F, Brochard L, Lemaire F, Brun-Buisson C. Lower respiratory tract colonization and infection during severe acute respiratory distress syndrome : incidence and diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 1092-8.
- 15 Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Risk factors for hospital acquired candidemia. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 2349-53.
- 16 Eubanks PJ, De Virgilio C, Klein S, Bongard F. Candida sepsis in surgical patients. *Am J Surg* 1993 ; 166 : 617-9.
- 17 Petri MG, König J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients. *Intensive Care Med* 1997 ; 23 : 317-25.
- 18 Pittet D, Monod M, Suter P, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994 ; 220 : 751-8.
- 19 Rose HD, Sheth NK. Pulmonary candidiasis. A clinical and pathological correlation. *Arch Int Med* 1978 ; 138 : 964-5.
- 20 Haron E, Vartivarian S, Anaissie E, Dekmezian R, Bodey GP. Primary candida pneumonia. Experience at a large cancer center and review of the literature. *Medicine* 1993 ; 72 : 137-42.
- 21 Masur H, Rosen PP, Armstrong D. Pulmonary disease caused by candida species. *Am J Med* 1977 ; 63 : 914-25.
- 22 Roux P, Delacour T, Mayaud C, Engerand D, Montagne V, Rouffy F, et al. Significance of the presence of candida sp. In bronchopulmonary secretions. Contribution of pulmonary biopsy. *Ann Biol Clin* 1987 ; 45 : 588-90.
- 23 El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, de la Bellacasa JP, Gonzales J, Ramirez J, 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 : 583-90.
- 24 Rello J, Esandi ME, Diaz E, Mariscal D, Gallego M, Valles J. The role of *Candida sp* isolated from bronchoscopic samples in nonneutropenic patients. *Chest* 1998 ; 114 : 146-9.
- 25 Management of deep candida infection in surgical and intensive care units patients. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. *Intensive Care Med* 1994 ; 20 : 522-8.