

Epidémiologie des candidoses invasives en réanimation : dernières données

D'après la communication de R. Gauzit

Unité de réanimation Sainte-Marthe, Hôtel Dieu, Paris V (75)

En 25 ans, les pratiques médicales se sont profondément modifiées (« généralisation » des antibiothérapies à large spectre ; multiplication des techniques et des procédures invasives ; augmentation du nombre de chimiothérapie, des greffes d'organe et des traitements immunosupresseurs ; apparition de l'épidémie de SIDA...). De façon parallèle, les progrès thérapeutiques ont permis une augmentation de la survie de l'ensemble de cette population à risque d'infection fongique. Il paraît donc logique de penser que l'épidémiologie de ces infections s'est également modifiée.

Faire le point sur l'épidémiologie des candidoses invasives équivaut à essayer de trouver les réponses à 5 questions :

- La fréquence des infections à *Candida sp* augmente-t-elle ?
- La part prise par les *Candida non albicans* est-elle en augmentation ?
- Qui s'infecte et pourquoi ?
- Une infection à *Candida sp* est-elle plus grave qu'une autre ?
- Comment évoluent les résistances (point qui ne sera pas abordé ici) ?

Fréquence des infections à *Candida albicans* en augmentation ?

L'épidémiologie des sepsis aux USA montre que le nombre de sepsis secondaire à une infection fongique a régulièrement augmenté de 1979 à 2000 [1]. Toujours aux USA, l'incidence des candidoses invasives semble être en

légère augmentation, passant de 23/100 000 patients en 1996 à 29/100 000 patients en 2003 [2]. Ces chiffres doivent cependant être interprétés avec prudence en fonction des définitions utilisées (candidose focale, invasive, systémique, profonde, viscérale...) et des critères diagnostics retenus.

Si on restreint le problème aux candidémies, les statistiques du NNIS (*National Nosocomial Infections Surveillance System*), fournies par le CDC (*Centers for Disease Control*), montrent qu'au contraire, le nombre de candidémies a globalement diminué entre 1989 et 1999. Cette diminution est essentiellement liée à une diminution des candidémies à *Candida albicans* alors les candidémies à *Candida non albicans* sont restées stables [3].

L'incidence estimée des candidémies pour la période 1992-2005 montre des inégalités géographiques très marquées. En Europe, elle varie de 1,9 (Finlande) à 11 (Danemark) pour 100 000 personnes/an [2] et en Amérique du Nord de 2,8 à 24/100 000 personnes/an en fonction des régions [2].

En réanimation

Les candidoses représentent 80 % des infections fongiques survenant en réanimation. 40 % de la totalité des candidémies surviennent en réanimation et *Candida sp* est retrouvé dans 10 % des infections hématogènes.

L'analyse des données épidémiologique en réanimation montre également des divergences. Les résultats de l'EPIC study (*Extended study of Prevalence of Infection in Intensive Care*), publiés en 1995, montrent que 17 % des germes responsables d'infections nosocomiales en réanimation sont des *Candida sp* [4]. Une autre étude multicentrique

Auteur correspondant.

Adresse e-mail : remy.gauzit@htd.aphp.fr

internationale, plus récente, retrouve des chiffres inférieurs : une levure n'est retrouvée que dans 10 % des infections [5]. Cette différence est liée, là encore, à une définition différente de l'infection à *Candida*, les auteurs de l'étude de 1995 ayant assimilé colonisation et infection. Une revue large de la littérature de ces 10 dernières années semble montrer que la prévalence des candidoses invasives en réanimation est relativement basse, de l'ordre de 1 à 3 % des patients.

Quelle est la part prise par les *Candida non albicans* ?

Le réseau de surveillance ARTEMIS, incluant 39 pays soit 127 centres dont 74 en Europe, fournit des données sur 4 ans (du 01/06/97 au 12/12/2003) [6]. Tous les prélèvements cliniques à *Candida sp* ont été identifiés, à raison d'un seul prélèvement par patient. L'intérêt est de pouvoir étudier les différences selon l'âge et la zone géographique et de suivre les tendances. Il apparaît une diminution du pourcentage des *Candida albicans* (de 73,3 à 62,3 %) parallèlement à une augmentation du taux des *Candida non albicans* (*Candida glabrata*, *tropicalis*, *parapsilosis* et *krusei*) de 26,7 à 37,7 % (Fig. 1). Le NNIS a observé la même évolution pour les candidémies [3].

Une analyse plus fine, réalisée en Europe, montre que la répartition des *Candida* est différente selon le type de service (même si *Candida albicans* reste le plus souvent prédominant) (Fig. 2) et qu'il existe des différences géographiques importantes (Fig. 3) [7].

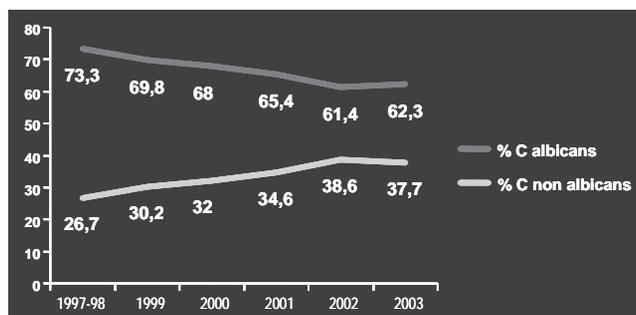


Figure 1 : 134 715 souches de *Candida* entre 1997 et 2003
D'après Pfaller MA et al. *J Clin Microbiol* 2005;43:5848 ([6])

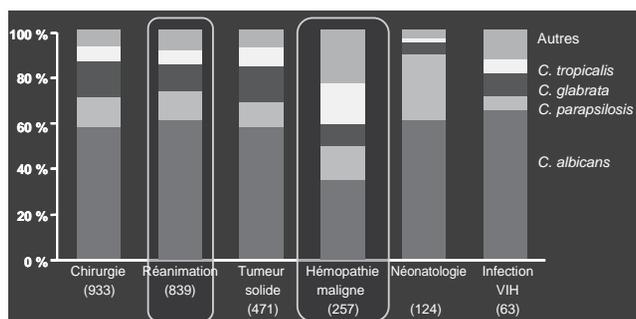


Figure 2 : Candidémie en Europe : répartition en fonction des services
D'après Tortorano AM et al. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:359 ([7])

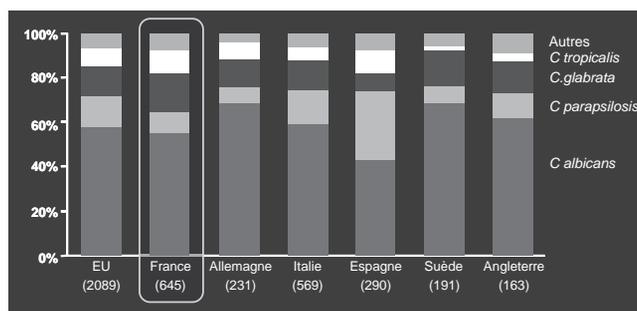


Figure 3 : Candidémie en Europe : répartition en fonction des pays
D'après Tortorano AM et al. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:359 ([7])

En réanimation, un *Candida albicans* est généralement retrouvé dans plus de la moitié des cas, avec là encore des différences géographiques notables [8].

Facteurs de risque de candidémie à *Candida non albicans*

Certains facteurs de risque de survenue d'une candidémie avec une espèce non *albicans* ont été identifiés [9]. *Candida glabrata* est surtout présent chez les patients âgés de plus de 65 ans, en cas de néoplasie ou d'utilisation d'antibiotique à large spectre (pipéracilline/tazocilline, vancomycine), alors que l'emploi du fluconazole ne semble pas avoir d'impact. *Candida parapsilosis* s'observe préférentiellement chez les nourrissons de moins de 1 an, en présence de procédures invasives ou de nutrition parentérale. *Candida tropicalis* est prépondérant dans les services d'hématologie et chez les patients atteints de mucoviscidose. Enfin, *Candida krusei* est le plus souvent observé dans les services d'hématologie et en cas de traitement antérieur par antibiotique à large spectre.

Qui s'infecte à *Candida sp* et pourquoi ?

Dans la majorité des cas, l'origine d'une candidose est endogène, avec tout d'abord une colonisation en présence d'un facteur de risque tel une antibiothérapie, puis une prolifération à travers une brèche muqueuse associée à une translocation aboutissant à l'invasion (candidémie) ; une immunodéficience favorise ensuite la dissémination.

Des facteurs de risque ont été identifiés, ils sont sans aucune spécificité et correspondent aux facteurs de risque de survenue de toute infection nosocomiale. Seule l'existence d'une colonisation de plus de 2 sites a un caractère spécifique (Tableau 1). Une revue de la littérature récente a montré que les facteurs de risque de colonisation et d'infection à *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline et à *Candida* étaient les mêmes et n'étaient pas très différents de ceux des infections nosocomiales en général [10].

Tableau 1. Les facteurs de risque d'infection à *Candida*

- Age < 1 an (prématurité surtout) et > 65 ans
- Traitements antibiotiques antérieurs
 - A large spectre, d'une durée prolongée
 - Actifs sur les anaérobies
- Immunosuppresseurs
- Maladies chroniques
- Durée de séjour
- Exposition aux dispositifs invasifs
- Antécédents de pathologie digestive (porte d'entrée)
- Brûlures (> 50 %) et traumatisme (ISS >20)
- Colonisation de plus de 2 sites

Existe-t-il une surmortalité liée aux candidoses invasives ?

Dans l'étude historique cas-témoin de Wey, la mortalité globale était de 57 % et la mortalité attribuable, par rapport aux témoins, de 38 % [11]. Une revue de la littérature effectuée en 2006 a identifié 7 études cas-témoins avec une mortalité attribuable variant entre 5 et 71 % [12]. Dans 6 d'entre elles, la mortalité était significativement plus élevée dans les candidémies comparativement à celles observées dans les septicémies bactériennes. Et dans toutes, une candidémie était associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation et des coûts.

En revanche, dans une étude rétrospective nord-américaine sur les candidémies, l'isolement d'un *Candida non albicans* versus un *Candida albicans*, s'il est responsable d'un surcoût non négligeable, ne semble pas s'accompagner d'une augmentation ni de la durée de séjour ni de la mortalité [9].

Conclusion

L'analyse de la littérature doit être très prudente en raison de la variabilité des définitions utilisées pour les infections à *Candida sp*. Ces variations sont à l'origine de données épidémiologiques discordantes et difficiles à interpréter. S'il n'est pas certain que le nombre absolu et l'incidence des infections à *Candida sp* augmente en réanimation, il est en revanche certain que la part prise par les *Candida non albicans* est en constante augmentation. Deux populations de patients très distinctes sont à risque : les immunodéprimés des services d'hématologie et les malades chirurgicaux. Enfin, ces infections à *Candida sp* sont vraisemblablement à l'origine d'une surmortalité.

Références

- [1] Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The N Engl J Med* 2003;348:1546-54.
- [2] Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews* 2007;20:133-63.
- [3] Trick WE, Fridkin SK, Edwards JR et al. Secular trend of hospital-acquired candidemia among intensive care unit patients in the United States during 1989-1999. *Clin Infect Dis* 2002;35:627-30.
- [4] Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM 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. EPIC International Advisory Committee. *JAMA* 1995;274:639-44.
- [5] Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 2002;28:108-21.
- [6] Pfaller MA, Diekema DJ, Rinaldi mg et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study: a 6.5-year analysis of susceptibilities of *Candida* and other yeast species to fluconazole and voriconazole by standardized disk diffusion testing. *J Clin Microbiol* 2005;43:5848-59.
- [7] Tortorano AM, Kibbler C, Peman J, Bernhardt H, Klingspor L, Grillot R. Candidaemia in Europe : epidemiology and resistance. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27:359-66.
- [8] Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG. Invasive candidiasis in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:857-63.
- [9] Davis SL, Vazquez JA, McKinnon PS. Epidemiology, risk factors, and outcomes of *Candida albicans* versus non-*albicans* candidemia in nonneutropenic patients. *Ann Pharmacother* 2007;41:568-73.
- [10] Safdar N, Maki DG. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, enterococcus, gram-negative bacilli, *Clostridium difficile*, and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002;136:834-44.
- [11] Wey SB, Mori M, Pfaller MA, Woolson RF, Wenzel RP. Hospital-acquired candidemia. The attributable mortality and excess length of stay. *Arch Intern Med* 1988;148:2642-5.
- [12] Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: a systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:419-25.