



# Facteurs pronostiques des infections à *Candida* : un enjeu pour améliorer la prise en charge et diminuer la mortalité des patients

D'après la communication de Y. Cohen

Hôpital Avicenne, Bobigny (93)

Environ 40 % des candidémies surviennent dans les unités de soins intensifs. La durée moyenne de séjour d'un patient avec une candidémie est augmentée de 10 jours, correspondant à un surcoût de 40 000 \$ [1]. La mortalité varie d'une étude à l'autre mais reste élevée, entre 40 et 60 %, avec une mortalité attribuable de 20 à 30 %.

## Les données des études globales

Dans une étude prospective ayant inclus des patients avec une hémoculture positive à *Candida*, la mortalité était de 56 % et la mortalité attribuable de 21,7 % [2]. En analyse univariée, un APACHE 2  $\geq 20$  à J1 de la candidémie était un facteur de mauvais pronostic (Fig. 1). De plus, les patients ayant reçu un traitement précoce avaient un taux de décès de 22 %, versus 60 % en cas de traitement instauré plus tardivement. Un traitement par corticoïdes, une pathologie tumorale maligne ou le type de *Candida* n'étaient pas des facteurs pronostiques significatifs. En analyse multivariée, aucun paramètre ne ressortait comme facteur pronostique.

Une autre équipe a mené en parallèle deux études chez des enfants et des adultes [3] :

- Une étude descriptive de tous les patients avec une hémoculture positive à *Candida* ( $n = 1447$ ).
- Un essai thérapeutique ( $n = 146$ ), comparant le fluconazole à forte dose et le fluconazole associé à l'amphotéricine B [3].

L'objectif de ce travail était triple : décrire l'épidémiologie, identifier les facteurs pronostiques et évaluer si les

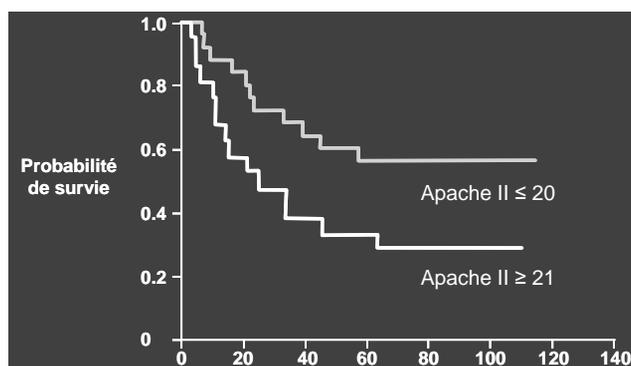


Figure 1 : Facteurs pronostiques : probabilité de survie selon l'APACHE 2 à J1 de la candidémie. D'après Nolla-Salas J et al. Intensive Care Med 1997;23:23-30. ([2])

patients inclus dans des protocoles sont différents de ceux des études descriptives. Au total, 1447 patients ont été inclus dans l'étude descriptive et 146 dans l'essai thérapeutique. *Candida albicans* représentait 46 % de l'ensemble des *Candida*. La mortalité globale était plus faible chez les enfants (23 %) que chez les adultes (41 %). *Candida parapsilosis* a un pronostic moins sévère que les autres *Candida*, chez les enfants (mortalité de 15 %) comme chez les adultes (24 %) (respectivement 29 % et 47 % pour *Candida albicans*). Les patients inclus dans l'essai thérapeutique étaient moins graves que ceux de la cohorte (APACHE 2 de 15 et 18 respectivement), avec une mortalité associée de 32 % et 46 %. En effet, par définition, les patients décédant avant mise sous traitement ne sont pas inclus dans les études thérapeutiques, alors que 15 à 20 % des patients décèdent

\* Auteur correspondant.  
Adresse e-mail : [yves.cohen@avc.ap-hop-paris.fr](mailto:yves.cohen@avc.ap-hop-paris.fr)

avant le résultat de l'hémoculture. En analyse multivariée, 2 paramètres ont été identifiés comme facteurs pronostiques péjoratifs chez les enfants : la neutropénie (mortalité de 54,6 % en présence d'une neutropénie vs 20,4 % en l'absence) et l'intubation avec ventilation mécanique (28 % vs 11,6 %). Chez les adultes, 5 facteurs étaient de mauvais pronostic : le sexe masculin, un APACHE 2 > 18, la présence d'un cancer, une corticothérapie et la présence d'un cathéter artériel.

Dans un autre travail prospectif, 345 candidémies avec 351 *Candida* ont été inclus [4]. Les patients décédés dans les 48 premières heures étaient exclus. La mortalité globale était de 44 %. La mortalité précoce, survenant entre le 3<sup>ème</sup> et le 7<sup>ème</sup> jour, était de 22 % ; 16 % des patients étaient décédés avant le résultat de l'hémoculture dont 8 % dans les 2 premiers jours soit une mortalité entre J0 et J7 de 30 %. En 7 jours, un quart des patients avec une candidémie à *Candida albicans* et un tiers des patients avec une candidémie à *C. tropicalis* ou *glabrata* étaient décédés. Concernant la mortalité précoce, les facteurs de bon pronostic étaient l'utilisation d'un traitement par antifongique adéquat, c'est-à-dire instauré dans les 5 premiers jours, et le retrait du cathéter central ; l'existence d'un cancer hématologique était au contraire un facteur de mauvais pronostic. Pour la mortalité tardive, il fallait avoir reçu un traitement antifongique non seulement adéquat mais aussi pendant une durée au moins égale à 5 jours, avec retrait du cathéter central. Enfin, la ventilation mécanique était un facteur pronostique péjoratif.

## Les facteurs pronostiques chez les patients avec cancer

Un âge supérieur à 60 ans, des scores de gravité élevés et surtout la survenue ou la persistance d'une neutropénie sont des facteurs de mauvais pronostic chez les patients avec un cancer [5-7]. Le retrait du cathéter central est controversé dans les différentes publications. Pour tous les auteurs, garder un cathéter central augmente la morbidité, avec persistance des hémocultures positives pendant 5 jours tandis que le retrait abaisse cette durée à 2,5 jours. Les études sont en revanche divergentes sur la mortalité ; néanmoins, toutes les recommandations indiquent qu'il faut retirer le cathéter central lors d'une candidémie.

## Les facteurs pronostiques chez les patients médicaux ou chirurgicaux

Une équipe a évalué, dans une étude rétrospective, si la prise en charge de la candidémie était identique en réanimation médicale et chirurgicale : il n'y a eu aucune différence sur le délai de traitement, le retrait précoce du cathéter (dans les 24 premières heures après la positivité des hémocultures) et le choix de l'antifongique [8]. Les seules différences concernaient la corticothérapie, présente chez 50 % des patients médicaux et 19,3 % des patients chirurgicaux, la colonisation, supérieure en réanimation médicale (index de colonisation à 0,74 vs 0,45), et surtout

l'existence d'une neutropénie. La mortalité globale était de 60,8 % (80,5 % en réanimation médicale et 45,2 % pour les patients chirurgicaux). Cette surmortalité des patients médicaux était expliquée par la fréquence de la neutropénie chez ces patients.

## L'impact du site de colonisation

Dans une étude prospective ayant impliqué 182 réanimations chirurgicales, l'objectif était de déterminer si le site de colonisation a un impact sur le pronostic des patients avec une candidose invasive [9]. Les auteurs ont réalisé une recherche de colonisation systématique (urine, oropharynx, aspiration trachéale et gastrique, rectum ou colostomie). Au total, 2734 patients ont été prélevés 2 fois par semaine ; 182 (7 %) seulement ont eu un prélèvement positif dont 9 (5 %) avaient une candidose invasive. Ainsi, 95 % des patients pour lesquels une colonisation est retrouvée ne font pas d'infection. Le facteur prédictif de candidose invasive identifié était la positivité des urines et/ou de l'aspiration trachéale, avec une sensibilité de 89 % en cas de 1<sup>er</sup> prélèvement positif et de 100 % si le prélèvement se positivait au cours de l'hospitalisation ; la spécificité n'était que de 43 %. Enfin, les auteurs ont observé que la candidurie et la colonisation digestive étaient des facteurs pronostiques de mortalité chez les patients hospitalisés.

## Le rôle du biofilm

Une étude rétrospective a été menée sur 292 candidémies pour évaluer si la formation par *Candida* de biofilm était un facteur pronostique [10]. Les auteurs ont défini comme traitement antifongique adéquat un traitement instauré dans les 48 premières heures après la positivité des hémocultures et pour une durée au moins égale à 5 jours, avec le *Candida* défini comme sensible par un antifongogramme. A 30 jours, 152 patients (52,3 %) étaient décédés. L'APACHE 3 était un facteur pronostique péjoratif, ainsi qu'un traitement antifongique inadéquat et la formation de biofilm. En effet quand le *Candida* fabriquait un biofilm, la mortalité était entre 1,5 fois et 3 fois supérieure à celle liée à un *Candida* ne produisant pas de biofilm (pour les mêmes espèces de *Candida*) (Tableau 1).

n (%)	Pts décédés Biofilm +	Pts décédés Biofilm -	OR [IC95%]
<i>C albicans</i>	32 (84,2)	65 (50)	3,90 [1,72-8,83]
<i>C parapsilosis</i>	10 (71,4)	14 (28)	4,16 [1,46-11,82]
<i>C glabrata</i>	4 (66,6)	11 (55)	1,46 [0,32-6,62]

Tableau 1 : La mortalité est différente dans les mêmes espèces de *Candida* suivant la formation d'un biofilm. D'après Tumbarello M et al. J Clin Microbiol 2007;45:1843-85. ([10])

## Le pronostic des candidoses invasives ne s'est pas amélioré

L'équipe de Gudlaugsson a réalisé une étude prospective cas-témoin entre 1997 et 2001 [11]. Elle a recueilli 108 candidémies et observé une mortalité globale de 61 % vs 12 %, avec une mortalité attribuable de 49 %. Les auteurs ont par ailleurs comparé leurs résultats à ceux obtenus par Wey et coll. dans le même hôpital entre 1983 et 1986, sur 88 candidémies [12]. La mortalité attribuable était alors de 38 % (Fig. 2). Ainsi, en 2 décennies, le pronostic des patients avec une candidémie ne s'est pas amélioré...

Au total, l'analyse de la littérature permet de retenir, comme facteurs pronostiques péjoratifs, l'âge, la gravité du sepsis, la neutropénie et l'antifongique inadéquat. Le diagnostic précoce et le retrait du cathéter sont au contraire des critères de bon pronostic.

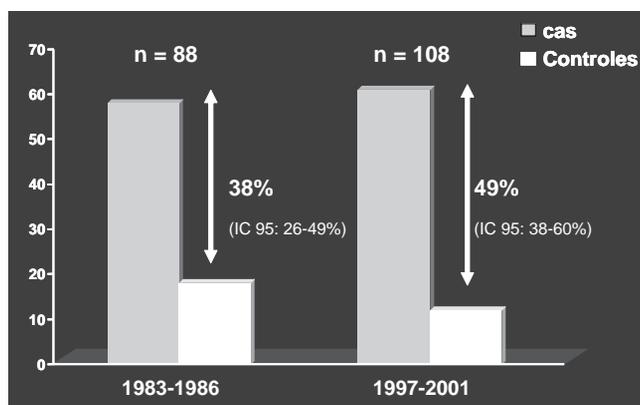


Figure 2 : Le pronostic des candidoses invasives ne s'est pas amélioré ces dernières années. D'après Gudlaugsson O et al. Clin Infect Dis 2003;37:1172-7. ([11]) et Wey SB et al. Arch Intern Med 1988;148:2642-5. ([12])

## Comment améliorer le pronostic ?

Comme pour tout sepsis, il faut une prise en charge précoce et énergique de ces patients avec une candidémie pour améliorer leur pronostic. Le diagnostic doit donc être le plus précoce possible, sachant qu'il est aujourd'hui difficile de différencier la colonisation de l'infection. L'antigène 1-3 bêta-D-glucane, composant de la paroi des levures, est actuellement en cours d'étude pour son intérêt potentiel dans le diagnostic précoce. Par ailleurs, aucune étude, jusqu'à présent, n'a clairement montré une réduction de la mortalité en cas de traitement préemptif. Une équipe s'est intéressée au délai de positivité des hémocultures en fonction des méthodes utilisées [13]. Les hémocultures standard étaient positives dans 50 % des cas et en 56 à 79 heures. Avec la méthode Isolator (centrifugation-lyse) ou avec un milieu de culture particulier (Bactec Mycosis), la positivité augmentait à 70 % ; avec Bactec Mycosis, les hémocultures étaient positives en 14 à 29 heures. Ainsi, en cas de suspicion de candidose, il est nécessaire de demander un prélèvement ou une culture spécifique.

## Conclusion

Si à la fin du siècle dernier la tolérance des antifongiques s'est nettement améliorée, il reste, en ce début de siècle, à optimiser leur efficacité. Cette amélioration passe par les propriétés pharmacodynamiques des échinocandines, une action sur le biofilm et le recours à un antifongique adéquat précocement.

## Références

- [1] 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.
- [2] Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, León-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.
- [3] Pappas PG, Rex JH, Lee J et al. A prospective observational study of candidemia : epidemiology, therapy, and influences on mortality in hospitalized adult and pediatric patients. Clin Infect Dis 2003;37:634-43.
- [4] Almirante B, Rodríguez D, Park BJ et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol 2005;43:1829-35.
- [5] Anaissie EJ, Rex JH, Uzun O, Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. Am J Med 1998;104:238-45.
- [6] Viscoli C, Girmenia C, Marinus A et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Clin Infect Dis 1999;28:1071-9.
- [7] Uzun O, Anaissie EJ. Predictors of outcome in cancer patients with candidemia. Ann Oncol 2000;11:1517-21.
- [8] Charles PE, Doise JM, Quenot JP et al. Candidemia in critically ill patients: difference of outcome between medical and surgical patients. Intensive Care Med 2003;29:2162-9.
- [9] Magill SS, Swoboda SM, Johnson EA et al. The association between anatomic site of Candida colonization, invasive candidiasis, and mortality in critically ill surgical patients. Diagn Microbiol Infect Dis 2006;55:293-301.
- [10] Tumbarello M, Posteraro B, Trecarichi EM et al. Biofilm production by Candida species and inadequate antifungal therapy as predictors of mortality for patients with candidemia. J Clin Microbiol 2007;45:1843-85.
- [11] Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. Clin Infect Dis 2003;37:1172-7.
- [12] 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.
- [13] Fricker-Hidalgo H, Chazot F, Lebeau B, Pelloux H, Ambroise-Thomas P, Grillot R. Use of simulated blood cultures to compare a specific fungal medium with a standard microorganism medium for yeast detection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:113-6.