

# Conséquences thérapeutiques de ces changements dans la prise en charge des patients en réanimation

D'après la communication de O. Leroy

Service de réanimation et maladies infectieuses, CH Tourcoing (59)

Les enjeux du traitement antifongique reposent sur la précocité de l'administration et l'adéquation des molécules antifongiques.

## Influence du délai d'initiation du traitement

L'équipe de Kollef a étudié 157 patients avec une candidémie [1]. La mortalité globale durant l'hospitalisation était de 31,8 %. Lorsque le traitement était très précoce, moins de 12 heures après le prélèvement positif, elle était de 12 % (le motif du traitement précoce n'a pas été étudié) (Fig. 1).

Une autre étude multicentrique ayant inclus 230 patients a retrouvé le même résultat : plus le traitement était tardif par rapport à la positivité du prélèvement, plus la mortalité était importante. Le traitement doit être débuté dès la suspicion clinique de sepsis à *Candida* [2].

## Influence de l'adéquation du traitement

Parkins et coll. se sont intéressés à l'impact de l'adéquation du traitement antifongique sur le pronostic [3]. Ils ont défini un traitement comme inadéquat si la souche de

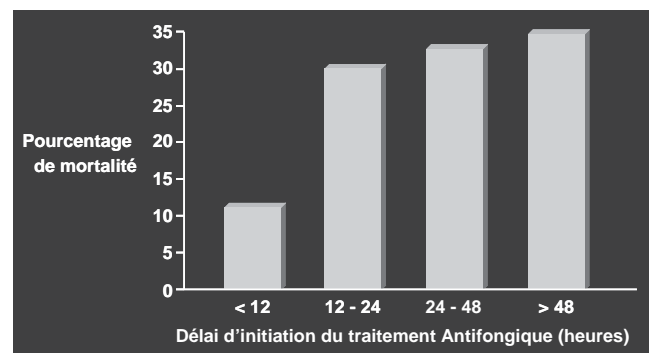


Figure 1 : Influence du délai d'initiation du traitement : un traitement précoce diminue la mortalité. D'après Morrell M et al. *AAC* 2005; 49:3640-5 ([1])

*Candida* lui était résistante ou sa posologie était inadaptée. Pendant les 5 années de l'étude, 207 patients ont été inclus et l'analyse a porté sur 199 d'entre eux. La mortalité toute cause confondue était de 41 %. Dans l'étude multivariée, un traitement adéquat diminuait la mortalité associée à l'infection fongique (OR 0,46 ; IC : 0,22-1,00 ;  $p = 0,05$ ).

Pour diminuer la mortalité, le traitement antifongique doit donc à la fois être débuté précocement (traitement probabiliste) et il doit avoir un spectre adapté aux *Candida* potentiellement en cause.

\* Auteur correspondant.  
Adresse e-mail : [oleroy@ch-tourcoing.fr](mailto:oleroy@ch-tourcoing.fr)

## Sensibilité des *Candida spp.* au fluconazole

En pratique, le clinicien cherche à savoir s'il doit utiliser une autre molécule que le fluconazole en probabiliste, eu égard au risque que le *Candida* causal ne soit pas sensible au fluconazole.

### Incidence des *Candida spp.* non sensibles au fluconazole

Sur les 13 338 souches testées par Pfaller et coll., 9,4 % n'étaient pas sensibles au fluconazole [4]. Une autre équipe, canadienne, a observé un taux de 5 % parmi 409 organismes [4].

En France, les données proviennent de l'étude AMARCAND, menée d'octobre 2005 à mai 2006 dans 180 services de réanimation. Au total, 271 patients étaient évaluables, avec une candidémie (2/3) ou une candidose invasive. Parmi les 305 souches de *Candida* isolées au cours de ces épisodes, 210 ont été testées de manière fiable au fluconazole : 82,8 % des souches étaient sensibles au fluconazole et 17,2 % résistantes ou de sensibilité diminuée, avec des différences importantes suivant l'espèce de *Candida* (Tableau 1).

Espèces	n d'isolats	S	S-DD	R
<i>C. albicans</i>	113	108 (95.6)	1 (0.9)	4 (3.5)
<i>C. glabrata</i>	38	19 (50.0)	12 (31.6)	7 (18.4)
<i>C. parapsilosis</i>	19	17 (89.5)	1 (5.3)	1 (5.3)
<i>C. krusei</i>	6	1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)
<i>C. tropicalis</i>	14	12 (87.5)	2 (14.3)	0
<i>C. kefyr</i>	9	9 (100)	0	0
<b>Total</b>	<b>210</b>	<b>174 (82.8)</b>	<b>22 (10.5)</b>	<b>14 (6.7)</b>

**17.2%**

Tableau 1 : Incidence des *Candida* sensibles ou non au fluconazole D'après l'étude AMARCAND

### Un enjeu : prédire la sensibilité au fluconazole

L'un des objectifs du travail de Shorr [5] était de savoir si, à partir de 2 paramètres simples (être hospitalisé en réanimation et avoir reçu antérieurement du fluconazole), il était possible de prédire la sensibilité de la souche causale de la candidémie. Les résultats sont décevants : lorsque les 2 paramètres sont présents, la probabilité que la souche soit résistante au fluconazole est mal évaluée puisque si la valeur prédictive négative est de 78,5 %, la valeur prédictive positive n'est que de 16,7 % (sensibilité = 6,0 %, spécificité = 91,1 %).

Dans l'étude AMARCAND, les patients ayant reçu un azolé antérieurement à l'infection fongique ont été com-

parés aux patients naïfs. Globalement, 18,3 % des malades avaient une souche de sensibilité diminuée ou résistante au fluconazole. L'incidence était de 28,6 % chez les patients ayant été exposés au fluconazole et de 14,5 % chez les naïfs : l'absence d'exposition antérieure aux azolés n'est pas synonyme d'une sensibilité conservée au fluconazole. Il semble donc difficile de prévoir la sensibilité au fluconazole (Fig. 2).

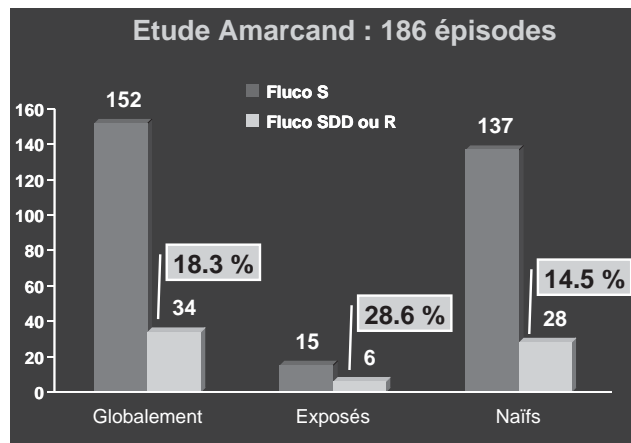


Figure 2 : Peut-on prévoir la sensibilité au fluconazole ? D'après l'étude AMARCAND

## Que faire au vu des contraintes de l'antibiothérapie et des modifications épidémiologiques ?

Les recommandations américaines de l'IDSA (*Infectious Diseases Society of America*), en cours de publication, portent sur le traitement des candidémies chez le patient non neutropénique, le traitement empirique en cas de suspicion de candidose chez un patient non neutropénique et l'utilisation empirique des antifongiques en réanimation.

Avant identification de l'espèce, l'IDSA propose 2 choix : soit le fluconazole (800 mg le 1<sup>er</sup> jour puis 400 mg/j) soit une échinocandine (aux Etats-Unis, 3 molécules sont disponibles : caspofungine, 70 mg à J1 puis 50 mg/j ; micafungine, 100 mg/j ; anidulafungine, 200 mg à J1 puis 100 mg/j). Une échinocandine est préférable pour les infections modérées à sévères et chez les patients récemment exposés à un traitement azolé, ce qui est le cas de la majorité des malades de réanimation. On peut remplacer secondairement l'échinocandine par le fluconazole si le patient est stable et infecté par une espèce sensible au fluconazole. En cas de candidémie à *Candida glabrata*, une échinocandine est recommandée ; si le choix initial était un triazolé et que l'état du patient est satisfaisant, le traitement peut ne pas être modifié. S'il s'agit d'une candidémie à *Candida parapsilosis*,

*silosis*, le fluconazole est recommandé ; si le choix initial était une échinocandine et que l'état du patient est satisfaisant, là encore, le traitement peut être maintenu. Dans les pays ou établissements où les échinocandines ne sont pas disponibles, le traitement initial peut être l'amphotéricine B chez les patients en état grave (spectre large). Enfin, le voriconazole n'est pas recommandé comme traitement initial probabiliste des candidémies. Il peut seulement être utilisé par voie orale après changement de traitement en cas de candidémie à *Candida krusei*, comme recommandé dans la Conférence de consensus française de 2004.

## Conclusion

Les données épidémiologiques et pronostiques actuelles devraient modifier nos attitudes thérapeutiques en réanimation, avec un rôle privilégié des échinocandines lors du traitement probabiliste et du fluconazole en cas de traitement documenté. Enfin, la place de l'amphotéricine B et du voriconazole est très limitée.

## Références

- [1] Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents and Chemother* 2005;49:3640-5.
- [2] Garey KW, Rege M, Pai MP et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia : a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006;43:25-31.
- [3] Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:613-8.
- [4] Pfaller MA, Messer SA, Boyken L et al. Use of fluconazole as a surrogate marker to predict susceptibility and resistance to voriconazole among 13,338 clinical isolates of *Candida* spp. Tested by clinical and laboratory standards institute-recommended broth microdilution methods. *J Clin Microbiol* 2007;45:70-5.
- [5] Shorr AF, Lazarus DR, Sherner JH, et al. Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications of the increasing prevalence of non-albicans candidemia. *Crit Care Med* 2007;35:1077-83.