

Prise en charge des infections fongiques en réanimation pédiatrique — Épidémiologie, le point en 2011

Dealing with fungal infections during intensive paediatric care — Epidemiology, the situation in 2011

O. Brissaud · J. Guichoux · H. Feghali · D. Lamireau · J.-L. Demarquez · J. Naud · P. Nolent

© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Introduction

Il n'existe pas d'évaluation épidémiologique des infections fongiques en unité de réanimation pédiatrique (URP) en France qu'il s'agisse d'un spécimen particulier de champignon (*Candida*, *Aspergillus*) ou bien du type de population (nouveau-né, enfant). Ce travail, concernant les infections invasives à *Candida* (C.), a été réalisé en France, dans les unités de réanimation d'adultes (180 au total) [1]. La présentation qui suit se limitera aux infections invasives à *Candida* et à *Aspergillus* dans la population pédiatrique et fera pour l'essentiel référence à la littérature sur ce sujet. Nous ne parlerons pas de la population des nouveau-nés.

Places des infections fongiques au sein des infections nosocomiales

En 2001, une enquête nationale « un jour donné » des infections nosocomiales a concerné 21 596 enfants de moins de 18 ans hospitalisés en France, soit 7,1 % des enfants hospitalisés [2]. Parmi eux, 2,4 % présentaient une infection nosocomiale (1,2 % pour les nouveau-nés et 3,3 % pour les enfants). Le taux d'infections nosocomiales pour les enfants hospitalisés en réanimation pédiatrique était

d'environ 15 %. Les infections à *Candida* représentaient 4,4 % de l'ensemble des infections tout type d'hospitalisation confondues. Posfay-Barbe et al. [3] ont rapporté aux États-Unis un taux d'infection candidosique tout type d'âge et d'hospitalisation confondues de 10 % chez les enfants de moins de 18 ans. En URP, *Candida spp.* représentait 10 % des septicémies aux États-Unis dans les années 2000 ; dans la même étude, *Aspergillus* était retrouvé dans 0,5 % des infections pulmonaires et 0,1 % des septicémies [4] ; plus récemment une étude israélienne [5] retrouvait une responsabilité de *Candida spp.* dans 14,4 % des septicémies en réanimation pédiatrique. La fréquence et la gravité des infections fongiques invasives chez les enfants ont régulièrement augmenté au cours des 20 dernières années : augmentation de la prévalence des hôtes sensibles du fait de l'agressivité des thérapeutiques (cytotoxiques, immunosuppresseurs), traitements associés à la transplantation, antibiothérapie à large spectre. *Candida*. et *Aspergillus spp.* sont les champignons les plus fréquemment retrouvés chez les enfants et majorent considérablement la morbidité et la mortalité des patients. Le taux de mortalité des enfants présentant une candidémie invasive est entre 16 et 31 % et proche de 80 % pour ceux porteurs d'une aspergillose invasive [6]. La mortalité brute des patients atteints d'une infection fongique invasive est de 32 % [3].

Infections candidosiques en URP

En 2000, a été publiée une vaste étude américaine sur l'épidémiologie et le devenir des adultes et des enfants hospitalisés avec candidémie. Cette étude montrait un nombre plus élevé de candidémie chez les enfants que les adultes hospitalisés (43 cas contre 30 pour 100 000 admissions) [7]. Selon les études, *Candida spp.* est le deuxième, troisième ou quatrième agent infectieux responsable de septicémies en milieu hospitalier chez l'enfant [6–9], avec les infections à staphylocoque coagulase négative, les entérocoques et

O. Brissaud (✉)
Hôpital des enfants, place Amélie-Raba-Léon,
F-33076 Bordeaux cedex, France
e-mail : olivier.brissaud@chu-bordeaux.fr

O. Brissaud · J. Guichoux · H. Feghali · D. Lamireau ·
J.-L. Demarquez · P. Nolent
Unité de réanimation pédiatrique et néonatale,
CHU de Bordeaux, France

J. Naud
SMUR pédiatrique et néonatal,
CHU de Bordeaux, France

les staphylocoques dorés. En URP, la colonisation à *Candida spp.* survient chez près de 70 % des patients dans une étude récente indienne [10]. Le risque de colonisation est particulièrement important chez le petit enfant. *Candida albicans* reste, tous âges confondus, le champignon le plus fréquemment concerné lors de candidose invasive (environ 55 %) suivie de *Candida parapsilosis* (17,5 %), *Candida tropicalis* (10%), *Candida glabrata* et *Candida krusei* (2 à 3 % chacun) [8]. Certaines souches sont associées à des conditions particulières : *C. glabrata* et chirurgie ou présence d'une voie veineuse centrale (VVC), *C. tropicalis* et pathologie cancéreuse ou neutropénie, *C. parapsilosis* et nourrissons ou nutrition parentérale exclusive. L'hospitalisation en URP constitue à elle seule un facteur de risque de candidose invasive. D'autres facteurs de risque ont été clairement identifiés : présence d'une VVC, nutrition parentérale exclusive, existence d'une infection bactérienne préexistante, immunosuppression, chirurgie récente, dialyse, utilisation prolongée de vancomycine, ventilation mécanique [9]. Le Tableau 1 résume les facteurs de risque de développer une infection invasive à *Candida* chez les enfants hospitalisés en URP. Il n'est pas rare en URP que plusieurs facteurs de risque coexistent, mais aussi que certains de ces facteurs soient confondants.

Chez les enfants, une candidémie a été associée à une augmentation de 10 % de la mortalité (IC 95 % : [6,2–13,8 %]), une augmentation de la durée moyenne d'hospitalisation de 21,1 jours (IC 95 % : [14,4 à 27,8 jours]) et une augmentation moyenne du total des frais d'hospitalisation par patient de 92 266 \$ (IC 95 % : [65,058–119 474 \$]) [7]. Le taux de mortalité chez les enfants atteints de candidémie est de 19 à 26 % ; il atteint 43 à 54 % chez les nourrissons [7]. L'espèce de *Candida* et l'âge représentent des paramètres très importants dans l'évaluation du taux de mortalité rattaché à une infection candidosique, comme le montre la Figure 1 [9]. Globalement, on notera que la mortalité semble plus élevée chez les patients les plus âgés quelle que soit la souche impliquée.

Selon Zaoutis et al. [7], l'hospitalisation en URP au moment du diagnostic de candidose invasive et la présence d'un cathéter artériel sont des facteurs indépendants de mortalité chez les enfants.

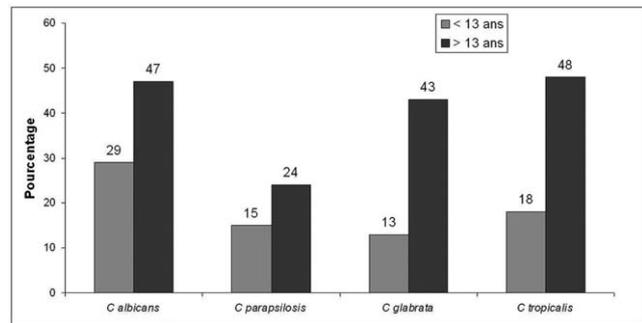


Fig. 1 Taux de mortalité en pourcentage en fonction du type de *Candida* et de l'âge du patient d'après Zaoutis [9].

Infections aspergillaires en URP

Les études anglo-saxonnes témoignent d'une augmentation majeure ($\times 3$ à 4) des aspergilloses invasives dans les dix dernières années, parallèlement à l'augmentation des patients immunodéprimés pris en charge, avec une mortalité augmentée de 300 % tous âges confondus [6,11]. On sait par ailleurs que le pourcentage de réponse thérapeutique à une aspergillose invasive dépasse rarement 50 % [6]. L'épidémiologie des infections invasives à *Aspergillus* est très modestement représentée dans la littérature en pédiatrie comparée à celle de l'adulte [6]. L'incidence annuelle des aspergilloses invasives chez l'enfant dans une étude datant de 2006 aux États-Unis était de 0,4 %, trois quarts des patients concernés étant des enfants immunodéprimés ou atteints d'une pathologie carcinologique [12]. Les espèces habituellement retrouvées sont *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus* et *Aspergillus niger*. L'étude la plus importante concernant les aspergilloses invasives en pédiatrie a été réalisée en 2008 dans six centres américains et regroupe 139 patients [13] tandis qu'une récente revue de la littérature a été réalisée par Steinbach en 2010 [12]. Le site le plus fréquent d'infection est le poumon (70 % des cas) suivi de la peau et des sinus [13]. Les facteurs de risques identifiés d'aspergillose invasive sont résumés dans le Tableau 2.

Dans les études adultes, le risque d'aspergillose invasive augmente avec la dose croissante de corticoïde utilisée

Tableau 1 Facteur de risque d'une infection invasive à *Candida* chez l'enfant d'après Zaoutis et al. [16]

Facteurs de risque d'une candidose invasive	Odds ratio non ajustés	Odds ratio ajustés	IC 95 %
Présence d'une voie veineuse centrale (VVC)	33,29	30,30	3,93–233,47
Nutrition parentérale exclusive via un VVC	79,08	61,61	7,81–486,31
Utilisation d'antibiotique antianaérobie > 8 jours	5,73	3,93	1,17–13,24
Utilisation de vancomycine > 8 jours	3,92	2,59	1,14–5,87
Immunosuppression acquise ou innée	3,23	3,55	1,19–10,60

Tableau 2 Risque global de mortalité chez les enfants porteurs d'une aspergillose invasive d'après Burgos et al. [13]			
Situations	Survivants (n = 66)	Décédés (n = 73)	p
Greffe de moelle n (%)			0,001
Autologue	1 (2)	1 (1)	
Allogénique	11 (17)	40 (55)	
Réaction greffon vs hôte n (%)	3 (5)	20 (27)	0,01
Traitement corticoïdes n (%)	42 (64)	62 (85)	0,033
Immunosuppression n (%)	22 (33)	47 (64)	0,001
Chirurgie après diagnostic n (%)	38 (58)	23 (32)	0,045

particulièrement dans les greffes de moelle et au-delà d'une dose de prednisone supérieure à 2 mg/kg par jour [12]. D'autres facteurs de risque ont été rapportés, essentiellement chez l'adulte, et dont certains constituent des facteurs confondants avec l'hospitalisation en réanimation ou l'existence d'une pathologie maligne sous-jacente : neutropénie persistante, infection à CMV, antibiothérapie prolongée, infection respiratoire virale, infection par le VIH, colonisation préalable à *Aspergillus* [11]. Les patients atteints de leucémies aiguës myéloïdes et présentant une rechute de leucémies aiguës lymphoïdes sont particulièrement exposés au risque d'aspergillose invasive [14].

Les patients atteints d'aspergillose invasive ont une mortalité hospitalière de 20 %, un risque relatif de décès multiplié par 13,5 et un allongement moyen de la durée de séjour de 13 jours. La mortalité rapportée par Burgos et al. dans leur série rétrospective de 139 cas d'aspergillose invasive était de 52,5 % des patients traités [13]. La mortalité dans les aspergilloses avec atteinte du système nerveux central chez l'enfant est plus élevée (62,4 %) avec une nette différence entre avant et après 1990 : 82,8 vs 39,5 % ; cela est probablement en relation avec l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des patients [15]. Dans le travail de Zaoutis et al. en 2006, le risque relatif de mortalité montrait que ce dernier était multiplié par 10 à 15 chez les patients porteurs d'une aspergillose invasive associée à une tumeur maligne solide ou une leucémie aiguë lymphoïde ou un lymphome comparé à des patients porteurs de la même maladie, mais sans aspergillose [14].

Conclusion

Les infections fongiques à *Candida* et *Aspergillus* chez les enfants hospitalisés en URP constituent des facteurs de surmortalité et de surmorbidité majeurs. L'essentiel de la littérature est anglo-saxon et un état des lieux français et francophone dans les URP et les unités de surveillance continue pédiatriques serait très utile et mériterait d'être envisagé.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

- Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, et al (2009) Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006). *Crit Care Med* 37:1612–8
- Branger B (2005) Enquête de prévalence nationale 2001 des infections nosocomiales chez les nouveau-nés et des enfants et adolescents de moins de 18 ans. *Arch Pediatr* 12:1085–93
- Posfay-Barbe KM, Zerr DM, Pittet D (2008) Infection control in paediatrics. *Lancet Infect Dis* 8:19–31
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, Gaynes RP (1999) Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Pediatrics* 103:e39
- Grisaru-Soen G, Sweed Y, Lerner-Geva L, et al (2007) Nosocomial bloodstream infections in a pediatric intensive care unit: 3-year survey. *Med Sci Monit* 13:CR251–7
- Steinbach WJ (2010) Epidemiology of invasive fungal infections in neonates and children. *Clin Microbiol Infect* 16:1321–7
- Zaoutis TE, Argon J, Chu J, et al (2005) The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* 41:1232–9
- Filioti J, Spiroglou K, Panteliadis CP, Roilides E (2007) Invasive candidiasis in pediatric intensive care patients: epidemiology, risk factors, management, and outcome. *Intensive Care Med* 33:1272–83
- Zaoutis T (2010) Candidemia in children. *Curr Med Res Opin* 26:1761–8
- Singhi S, Rao DS, Chakrabarti A (2008) *Candida* colonization and candidemia in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 9:91–5
- Segal BH (2009) Aspergillosis. *N Engl J Med* 360:1870–84
- Steinbach WJ (2010) Invasive aspergillosis in pediatric patients. *Curr Med Res Opin* 26:1779–87
- Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, et al (2008) Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* 121:e1286–e94
- Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, et al (2006) Epidemiology, outcomes, and costs of invasive aspergillosis in immunocompromised children in the United States, 2000. *Pediatrics* 117:e711–e6
- Dotis J, Iosifidis E, Roilides E (2007) Central nervous system aspergillosis in children: a systematic review of reported cases. *Int J Infect Dis* 11:381–93
- Zaoutis TE, Greves HM, Lautenbach E, et al (2004) Risk factors for disseminated candidiasis in children with candidemia. *Pediatr Infect Dis J* 23:635–41