

# COLONISATION ET INFECTION PAR LES LEVURES EN MILIEU CHIRURGICAL

O. Mimoz, Département d'Anesthésie-Réanimation de Bicêtre, Hôpital Paul Brousse, 94800 Villejuif.

## INTRODUCTION

Les infections à levures sont en augmentation constante depuis plusieurs années, liée à l'utilisation de thérapeutiques médicales et chirurgicales de plus en plus agressives et à l'accroissement du nombre de patients immunodéprimés. Leurs difficultés diagnostiques et la très lourde mortalité rapportée dans les séries mêmes récentes impliquent une attitude et un traitement précoces pour espérer améliorer leur pronostic. En milieu chirurgical, les infections à levures sont dues, quasi exclusivement, à des saprophytes du tube digestif, à savoir *Candida* sp. La frontière entre colonisation et infection par ces micro-organismes est parfois difficile à définir.

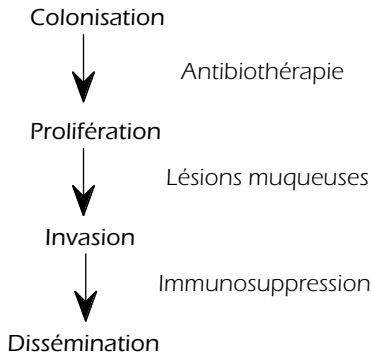
L'objectif de cette mise au point est de faire l'état des lieux de la situation actuelle des infections à *Candida*, et de discuter de la place du suivi de colonisation dans la mise en route d'un traitement anticandidosique. Enfin, l'intérêt du traitement prophylactique sera également abordé.

## 1. SITUATION ACTUELLE DES INFECTIONS A *CANDIDA*

La fréquence des infections à *Candida* est sans cesse croissante depuis ces deux dernières décennies. Dans les hôpitaux américains, la fréquence des infections fongiques a presque doublé entre 1980 et 1990, passant de 6 à 10 % des patients admis [1] ; cette augmentation a été beaucoup plus importante dans les unités chirurgicales par rapport aux unités médicales. En Europe, *Candida* était le 5<sup>e</sup> micro-organisme responsable des infections nosocomiales en 1992, représentant 17,1 % des agents pathogènes isolés [2]. Là aussi, les patients chirurgicaux étaient plus souvent infectés par *Candida* que ceux hospitalisés dans les réanimations médicales. *C. albicans* est l'espèce la plus souvent isolée, suivie de *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. (Torulopsis) glabrata* ; *C. krusei* ne représente rarement plus de 2 à 3 % des *Candida* isolés.

La physiopathologie des infections à *Candida* peut se résumer ainsi (Figure 1) : les *Candida*, saprophytes habituels du tube digestif, se multiplient dans la lumière digestive sous l'effet de facteurs favorisants, telle une antibiothérapie à large spectre et/ou une diminution des défenses immunitaires.

Ceux-ci vont secondairement passer dans la circulation, invasion favorisée par l'existence de lésions muqueuses (état de choc, phénomènes d'ischémie-reperfusion, corticothérapie, dénutrition) et ainsi disséminer dans tout l'organisme. Cette dissémination hématogène qui passe parfois inaperçue est favorisée par un certain degré d'immunosuppression dont on sait maintenant qu'elle est fréquente chez le sujet opéré, notamment lorsque les suites opératoires sont compliquées. Plus rarement, il peut s'agir



**Figure 1 :** Physiopathologie des infections à *Candida*

d'une contamination croisée par le biais du personnel soignant, avec parfois développement de petites épidémies [3].

Ainsi, une colonisation isolée par *Candida* est fréquente, particulièrement chez le patient chirurgical, et l'utilisation abusive de traitements antifongiques dans cette situation aurait un impact négatif en termes de surcoût inutile, toxicité potentielle, voire modification du profil de sensibilité des *Candida* aux traitements antifongiques actuels. Dans une étude multicentrique européenne récente conduite chez des patients séjournant plus de 10 jours en réanimation, 56 % des patients avait eu au moins un prélèvement microbiologique positif à *Candida* alors que seulement 2 % d'entre eux étaient considérés comme ayant une candidose disséminée [4].

Les facteurs de risque d'infection à *Candida* sont bien connus : la présence d'un cancer, d'une neutropénie, d'un traitement immunosuppresseur (dont la corticothérapie), d'une colonisation préalable à *Candida*, de dispositifs invasifs (cathéter veineux central essentiellement, mais aussi sonde urinaire ou drain), d'une antibiothérapie (notamment prolongée et/ou à large spectre), d'un diabète, d'une chirurgie abdominale lourde récente, d'une diarrhée, d'une nutrition parentérale, de brûlures étendues et la gravité de l'état clinique sous-jacent (appréciée par la valeur des indices de gravité comme le score de Mac Cabe, l'APACHE 2 ou le SAPS 2) sont fréquemment rapportées.

Les tableaux cliniques sont variables et le plus souvent non spécifiques. Il s'agit le plus souvent d'une fièvre résistante aux antibiotiques, accompagnée une fois sur deux d'une hyperleucocytose, beaucoup plus rarement d'un état de choc. Certains signes cliniques spécifiques doivent être recherchés, car ils affirment le diagnostic d'infection disséminée : endophtalmie à *Candida* (choriorétinite avec des nodules blanchâtres d'aspect cotonneux) retrouvée chez 10 à 15% des patients et nécessitant la réalisation d'un fond œil, éventuellement répété, et lésions cutanées à *Candida* présentes dans moins de 10 % des cas. L'hémoculture est l'examen clé du diagnostic, mais sa positivité n'est retrouvée que dans 40 à 50 % des cas, la candidémie étant transitoire et souvent insidieuse. Les biopsies de tissus où *Candida* est normalement non présent sont égale-

ment intéressantes, mais beaucoup plus difficiles à obtenir. Les autres prélèvements bactériologiques (urines, poumons, drains, liquide péritonéal) doivent être interprétés en fonction du contexte, leur positivité pouvant n'être le reflet que d'une colonisation et non pas d'une infection vraie. Les tests immunologiques actuels n'ont pas démontré leur utilité en clinique, du moins à la phase aiguë, en raison de leur sensibilité ou spécificité imparfaites.

Le pronostic des infections fongiques invasives reste réservé, expliqué en partie par le retard au diagnostic et les possibilités thérapeutiques limitées, les traitements antifongiques actuels étant le plus souvent fongostatiques (dérivés azolés) ou mal tolérés (amphotéricine B).

## 2. PEUT-ON AMELIORER LEUR PRONOSTIC ?

La mise sur le marché dans le futur de traitements antifongiques plus efficaces et/ou mieux tolérés permettra probablement d'améliorer le pronostic des infections fongiques disséminées. Actuellement, cette amélioration pourrait passer par un diagnostic plus précoce de la maladie, permettant la mise en route d'un traitement adapté dès que la probabilité d'infection disséminée est grande. Enfin, l'utilisation d'un traitement prophylactique chez les patients à haut risque pourrait également diminuer la morbidité et/ou la mortalité liées à ces infections fongiques.

### 2. 1. INDEX DE COLONISATION

Le rôle de l'intensité de la colonisation préalable à *Candida* à partir de la flore endogène du patient dans la survenue d'une infection disséminée avait déjà été mis en évidence par Solomkin et collaborateurs chez des patients chirurgicaux [5]. Ces auteurs suggéraient même que l'administration précoce d'antifongiques pourrait être bénéfique chez les patients colonisés à plus de 2 sites, mais sans candidémie [6]. L'intérêt du suivi de colonisation dans la mise en route précoce d'un traitement antifongique a été particulièrement bien étayé dans un travail prospectif suisse [7].

Au cours de cette étude, une recherche de levures a été effectuée sur des prélèvements bactériologiques systématiques (oropharynx ou trachée et estomac, 2 à 3 fois par semaine) ou orientés chez les 650 patients admis dans les unités de Réanimation Chirurgicale ou Néonatale sur une période de 6 mois. Parmi les 29 patients ayant eu au moins 3 prélèvements positifs au même *Candida* sur 2 journées avec prélèvements bactériologiques consécutifs, un index de colonisation a été calculé quotidiennement en divisant le nombre de sites distincts colonisés au même *Candida* (affirmé par typage moléculaire) par le nombre total de sites distincts prélevés jusqu'à ce jour. Dans ce travail, un index de colonisation  $\geq 0,5$  était associé à un risque très significativement augmenté de développer une infection sévère à *Candida* dans les jours suivants (Tableau I).

L'index de colonisation corrigé a été secondairement proposé en intégrant la densité de colonisation ; il s'agit du produit de l'index de colonisation par le rapport du nombre de sites distincts fortement colonisés (c'est-à-dire où la densité microbienne était  $\geq 10^5$  unités formant colonies par mL) sur le nombre de sites distincts colonisés. Un index de colonisation corrigé  $\geq 0,4$  était encore mieux corrélé à la survenue d'une infection candidosique sévère que l'index de colonisation simple (Tableau I). Ainsi, ce travail montre qu'en se rapportant uniquement à la notion classique de sites multiples colonisés par *Candida* pour prédire la survenue d'une infection, la sensibilité et spécificité sont très imparfaites (Tableau I) ; l'utilisation de l'index de colonisation permet d'améliorer la performance de la prédiction mais seul l'index de colonisation corrigé a

une sensibilité, spécificité et valeurs prédictives de 100 %. De plus, les patients ont atteint la valeur seuil de ces deux index plusieurs jours (moyenne : 25 jours, range : 6 à 70 jours) avant le diagnostic d'infection invasive, suggérant qu'un traitement antifongique aurait pu être institué plus précocement. Des résultats comparables ont également été observés dans une autre étude européenne récente, renforçant le rôle fondamental de la colonisation préalable sur des sites distincts comme facteur prédictif d'infection grave à *Candida* dans les jours à suivre [4]. L'amélioration du pronostic par

**Tableau I**

Performances comparées du nombre de sites colonisés par *Candida*, de l'index de colonisation (IC) et de l'index de colonisation corrigé (ICC) à *Candida* dans la prédiction de la survenue secondaire d'une infection disséminée.

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)
Sites colonisés $\geq 2$	100	22	44	100
Sites colonisés $\geq 3$	73	56	50	77
Sites colonisés $> 3$	45	72	50	68
IC $\geq 0,5$	100	69	66	100
ICC $\geq 0,4$	100	100	100	100

l'instauration d'un traitement «pré-emptif» basé sur les résultats de tels scores restent néanmoins à être démontrée.

## 2. 2. TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

L'administration d'un traitement antifongique prophylactique ne doit pas être recommandée pour tous les patients admis en soins intensifs, en raison du surcoût qu'une telle attitude induirait et du risque de modification de la sensibilité des micro-organismes aux rares antifongiques actuellement disponibles. Son intérêt semble néanmoins bien démontré chez les patients à haut risque de développer secondairement une candidose invasive.

Ainsi, dans un travail déjà ancien chez des patients admis en Réanimation Chirurgicale et présentant au moins 3 facteurs de risque de candidose invasive, l'administration prophylactique de 200 mg de kétoconazole avait diminué le nombre de patients secondairement colonisés par *Candida*, 8/27 (30 %) versus 18/30 (60 %),  $P < 0,05$ , le nombre de patients développant une candidose invasive, 0/27 (0%) versus 5/30 (17 %),  $P < 0,01$  et la durée de séjour en réanimation, 6,0 versus 12,5 jours  $P < 0,01$ . Une diminution non significative, 26 versus 37 %, de la mortalité était également observée chez les patients recevant le kétoconazole [8].

Récemment, chez 43 patients récemment opérés d'une chirurgie abdominale et présentant un lâchage de suture ou une perforation gastro-intestinale, l'administration prophylactique quotidienne de 400 mg de fluconazole a diminué le risque d'acquisition secondaire d'une colonisation par *Candida*, 2/13 (15 %) versus 8/13 (62 %),  $P = 0,04$ , le risque de développer une péritonite à *Candida*, 1/23 (4 %) versus 7/20 (35 %),  $P = 0,02$  ou une infection profonde à *Candida*, 2/13 (9 %) versus 7/20 (35 %),  $P = 0,06$ . Une

diminution non significative de la durée de séjour, 21,5 versus 33 jours,  $P = 0,15$ ) en réanimation et de la mortalité, 30 versus 50 %,  $P = 0,23$ , étaient également observées chez les patients recevant le fluconazole [9]. Une conférence d'experts, tenue en 1996, a confirmé l'intérêt de l'administration prophylactique de fluconazole chez les patients à haut risque de candidose invasive [10]. L'identification précise de ces patients et l'impact du traitement prophylactique sur l'écologie fongique nécessitera la réalisation d'autres essais prospectifs.

## CONCLUSION

Le diagnostic de certitude de candidose invasive reste difficile à établir, alors que le retard au traitement est un élément péjoratif bien établi. Aussi, un traitement préemptif pourrait être précocement institué lorsque devant la présence de facteurs de risque d'infection fongique, l'index de colonisation par *Candida* est  $\geq 0,5$  (ou l'index de colonisation corrigé est  $\geq 0,4$ ), ce d'autant que l'état clinique du patient ne s'améliore pas malgré un traitement antibactérien bien conduit. En ce qui concerne la place du traitement prophylactique antifongique chez le patient à risque, il faut rester prudent en dehors des situations bien validées par des essais prospectifs et contrôlés. En effet, le bénéfice d'une telle approche doit être mis en balance par rapport à son coût et surtout en termes de risque de développement de résistances vis à vis des molécules actuellement disponibles.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Beck-Sagué CM, Jarvis WR, and the national nosocomial infections surveillance system. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *J Infect Dis* 1993;167:1247-51
- [2] Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas Chanoine MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. 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
- [3] Vasquez JA, Sanchez V, Dmuchowski C, Dembry LM, Sobel JD, Zervos MJ. Nosocomial acquisition of *Candida albicans*: an epidemiologic study. *J Infect Dis* 1993;168:195-210
- [4] Petri MG, König J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, Denhart R, Schafer H, Meyer N, Kalmar P, Thulig P, Müller J, Lode H. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. *Intensive Care Med* 1997;23:317-25
- [5] Solomkin JS, Flohr AM, Quie PG, Simmons RL. The role of *Candida* in intraperitoneal infections. *Surgery* 1980;88:524-30
- [6] Solomkin JS, Flohr AM, Simmons RL. Indications for therapy for fungemia in postoperative patients. *Arch Surg* 1982;117:1272-5
- [7] Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994;220:751-8
- [8] Slotman GJ, Burchard KW. Ketoconazole prevents *Candida* sepsis in critically ill surgical patients. *Arch Surg* 1987;122:147-51
- [9] Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, Chiolerio R, Pannatier A, Schilling J, Geroulanos S, Glauser MP, Calandra T. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 1999;27:1066-72
- [10] Edwards JE Jr, Bodey GP, Bowden RA, Buchner T, de Pauw BE, Filler SG, Ghannoum MA, Glauser M, Herbrecht R, Kauffman CA, Kohno S, Martino P, Meunier F, Mori T, Pfaller MA, Rex JH, Rogers TR, Rubin RH, Solomkin J, Viscoli C, Walsh TJ, White M. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis* 1997;25:43-59