

Les endocardites fongiques : mise au point

Fungal Endocarditis: An Update

P. Fillâtre · M. Revest · P. Tattevin

Reçu le 29 décembre 2015 ; accepté le 30 mars 2016
© SRLF et Lavoisier SAS 2016

Résumé L'épidémiologie des endocardites fongiques a été profondément modifiée au cours des dernières décennies. Rapportées principalement chez les usagers de drogues par voie intraveineuse ou au décours d'une chirurgie cardiaque dans les années 1965-1995, les endocardites fongiques affectent désormais principalement des patients immunodéprimés, et/ou porteurs d'une voie veineuse centrale, sous antibiothérapie prolongée à large spectre ou nutrition parentérale. *Candida* sp. est responsable de 50 à 80 % des endocardites fongiques, *C. albicans* restant le plus fréquent (30 à 40 % de toutes les endocardites fongiques), tandis que les endocardites à *Aspergillus* sp. représentent 20 à 30 % des endocardites fongiques. L'intérêt des flacons d'hémocultures spécifiques a disparu du fait de l'amélioration des performances des systèmes d'hémocultures utilisés en routine. De nouveaux outils diagnostiques sanguins – tels que la détection d'antigène galactomannane (aspergillose invasive), de mannane et d'anticorps antimannane (candidémies), et de β 1-3 D glucane (toute mycose invasive) – pourraient compenser en partie les défauts de sensibilité des hémocultures et diminuer le délai diagnostique. Le développement de nouveaux antifongiques systémiques au cours des 15 dernières années a permis des progrès tangibles : 1) les échinocandines, fongicides sur la plupart des levures, semblent avoir amélioré le pronostic des endocardites à *Candida* sp., y compris sur prothèse valvulaire, même en l'absence de chirurgie ; 2) le voriconazole, fongicide sur *Aspergillus* sp., a démontré sa supériorité vis-à-vis de l'amphotéricine B dans l'aspergillose invasive, même si le pronostic des endocardites à *Aspergillus* reste très dépendant des possibilités chirurgicales.

Mots clés Endocardite · *Candida* sp. · *Aspergillus* sp. · Échinocandines · β 1-3 D glucane

P. Fillâtre · M. Revest · P. Tattevin (✉)
Maladies infectieuses et réanimation médicale,
hôpital Pontchaillou, rue Le Guilloux,
centre hospitalier de Rennes, université Rennes-1,
F-35033 Rennes, France
e-mail : pierre.tattevin@chu-rennes.fr

Abstract While it used to affect mostly intravenous drug users and patients who underwent cardiac surgery, during the years 1965-1995's, fungal endocarditis is currently mostly observed in severely immunocompromised patients, with chronic central venous access and/or broad-spectrum antibiotic use, or total parenteral nutrition. The requirement of specific blood culture bottles for fungus has virtually disappeared, thanks to the optimization of automated blood culture systems. Meanwhile, the advent of several blood tests for invasive mycosis – galactomannan for invasive aspergillosis, mannan/anti-mannan antibodies for candidemia and β -1,3-D glucans for any invasive mycosis – shall improve sensitivity, and reduce diagnosis delay, although limited data are available on their yield for the diagnosis of fungal endocarditis. New antifungal agents available since the early 2000s probably represent dramatic improvement for fungal endocarditis: 1) a new class, echinocandins, has the potential to improve the management of *Candida* sp. endocarditis, due to its fungicidal effect on yeasts, and the tolerability of increased doses; 2) voriconazole improved survival in patients with invasive aspergillosis, as compared to amphotericin B, and this achievement may apply to *Aspergillus* sp. endocarditis as well, although the prognosis of these latter remains dismal and largely dependent on cardiac surgery.

Keywords Endocarditis · *Candida* sp. · *Aspergillus* sp. · Échinocandin · β -1 · 3-D-glucans

Introduction

L'endocardite fongique est une pathologie infectieuse rare, grevée d'un pronostic souvent sombre, lié au terrain (immunodéprimés, comorbidité multiples), à un délai diagnostique souvent prolongé, et aux multiples limites des traitements disponibles (traitements antifongiques et chirurgie cardiaque). La population concernée a considérablement changé au cours des dernières décennies, et la proportion des endocardites

infectieuses qui sont liées à des agents fongiques a nettement diminué selon la plupart des séries récentes. Cette baisse d'incidence, associée à des modifications profondes des facteurs de risque, des outils diagnostiques et des recommandations thérapeutiques, rend nécessaire cette mise au point avec revue de la littérature médicale, dans le but d'actualiser les connaissances des médecins exerçant en réanimation, qui reste une des principales spécialités potentiellement concernée par l'endocardite fongique. Malheureusement, même si toutes les séries comportent une proportion importante de patients passés en réanimation à un moment de leur prise en charge, les données spécifiques du séjour en réanimation ne sont pas individualisées.

Épidémiologie

Historique

Les caractéristiques des patients atteints d'endocardite invasive ont considérablement changé depuis les années 1990, comme l'illustrent les principales séries et revues de la littérature [1-6]. Les caractéristiques des 270 cas d'endocardite fongique publiés entre 1965 et 1995 étaient les suivantes : une nette prédominance masculine (ratio homme/femme = 2,2) ; une population plutôt jeune (âge moyen = 44,3 ± 14,3 ans) ; des facteurs de risque dominés par une chirurgie de remplacement valvulaire (54 %), l'utilisation prolongée d'antibiotique(s) à large spectre (48 %) ; une valvulopathie rhumatismale (24 %) ; une chirurgie extracardiaque (23 %) ; une voie veineuse centrale (18 %) ; un traitement immunosuppresseur (17 %) ; une immunodépression autre (16 %) ; et l'usage de drogues par voie intraveineuse (UDIV, 13 %) [6]. Les 152 cas rapportés entre 1995 et 2000 présentaient comme principaux facteurs de risque une chirurgie cardiaque

(44,6 %), une voie veineuse centrale (30,4 %) l'utilisation prolongée d'antibiotique(s) à large spectre (20,3 %), tandis que les UDIV ne représentaient plus que 4 % des patients atteints d'endocardite fongique (Tableau 1). Dans une étude prospective internationale récemment publiée, les facteurs de risque les plus fréquemment retrouvés étaient la présence d'une prothèse valvulaire (46 %), d'une valvulopathie connue (26 %) ou d'un antécédent d'endocardite infectieuse (26 %). La proportion des endocardites fongiques rapportées chez des UDIV varie selon les études récentes entre 3,9 et 11 % [4,7], cette variabilité semble liée aux différences qui existent entre les politiques de santé des pays où sont réalisées ces études, notamment vis-à-vis des programmes de réduction des risques (décriminalisation de l'usage de drogues, accès à du matériel d'injection mieux sécurisé, éducation, hygiène, etc.). Néanmoins, cette population d'UDIV représente une part considérable des endocardites fongiques communautaires – de 37 % à 100 % des séries les plus récentes [7,8] – tandis que les endocardites à *Candida* sp. sont associées aux soins dans la grande majorité des cas : 87 % des patients dans une série prospective française récente [8]. L'endocardite fongique est exceptionnelle en l'absence de facteur de risque. Ainsi, seulement 2 % et 3,4 % des cas d'endocardites fongiques rapportés dans les deux grandes revues de la littérature médicale (1965-1995 et 1995-2000) n'étaient associées à aucun des facteurs de risque détaillés ci-dessus [4,6].

Les deux principales remarques que l'on peut tirer de ces revues sont les suivantes :

- avec le temps, les principaux facteurs de risque d'endocardite fongique ont connu une évolution radicale. Rapportées principalement au décours immédiat d'une chirurgie cardiaque ou chez les UDIV dans les années 1965-1995, les endocardites fongiques affectent désormais

Tableau 1 Épidémiologie des endocardites fongiques, d'après [4]		
Caractéristiques		Remarques
Hôte		Évolution : augmentation des cas liés à une immunodépression, un cathéter veineux central, une antibiothérapie large spectre
Sex ratio	2 hommes pour 1 femme	
Âge	Moyen : 40,3 ans	
Facteurs de risque	Valve prothétique : 44,6 % Cathéter veineux central : 30,4 % Antibiothérapie large spectre : 20,3 % Cancer / hémopathie : 8,8 % Pacemaker : 4,6 % Usagers de drogue intraveineuse : 3,9 %	Diminution des cas liés à l'usage de drogues injectables dans les pays où il existe des programmes de réduction des risques
Pathogène	<i>Candida</i> sp. : 63 % des endocardites fongiques <i>Aspergillus</i> sp. : 18 % des endocardites fongiques	<i>Candida albicans</i> : 48 % des <i>Candida</i> sp. Autres : <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. tropicalis</i> <i>Aspergillus fumigatus</i> : 54 % des <i>Aspergillus</i> sp. Autres : <i>A. niger</i> , <i>A. terreus</i> , <i>A. flavus</i>

principalement des patients immunodéprimés, et/ou porteurs d'une voie veineuse centrale, sous antibiothérapie prolongée à large spectre ou nutrition parentérale, ainsi que les porteurs de prothèse(s) valvulaire(s) [6] ;

- le pronostic reste sombre, même s'il s'est amélioré ces dernières années, avec une létalité qui est passée de 86 % dans les années 1966-1971 à 56 % durant les années 1995-2000 [1,2,4].

Les biais de publications inhérents à ces revues de littérature médicale impliquent que cette létalité doit être interprétée avec prudence. En outre, on peut espérer une amélioration du pronostic sur les années plus récentes du fait de l'amélioration des outils diagnostiques et de la mise à disposition de nouveaux antifongiques. Ainsi, le diagnostic n'avait été porté avant la chirurgie cardiaque que pour 43 % des cas rapportés avant 1988, vs 72 % des cas rapportés durant les années 1988-1995 [6]. Ces avancées peuvent probablement s'expliquer, au moins en partie, par les progrès de l'échographie cardiaque (disponible depuis 1975), et par le développement des systèmes automatisés d'hémocultures, avec une sensibilité pour le diagnostic d'endocardite à levures estimée à 54 % durant les années 1965-1995 [6], et 81,2 % durant les années 1995-2000 [4]. De plus, le développement des formulations lipidiques d'amphotéricine B, d'azolés à large spectre et des échinocandines a considérablement élargi notre arsenal thérapeutique au cours des 20 dernières années.

Les endocardites fongiques au XXI^e siècle

Dans la majorité des études récentes, les endocardites fongiques représentent moins de 2 % du total des endocardites infectieuses. C'est ainsi le cas dans l'étude prospective de l'International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Studies (ICE-PCS) [9], ainsi que dans des études multicentriques réalisées en Italie [10], en France [11], et aux États-Unis [12]. Néanmoins, des incidences plus élevées ont été rapportées, notamment après chirurgie cardiaque, dans des centres où les mesures de prévention n'étaient pas optimisées, ou dans les pays où les UDIV réalisent les injections dans des conditions extrêmes (partage de seringues, usages multiples, absence d'antisepsie, etc.).

Le panorama des espèces fongiques responsables d'endocardite peut être résumé ainsi :

- les *Candida* sp. sont responsables de 50 à 80 % des endocardites fongiques ;
- parmi les *Candida* sp. responsables d'endocardites, *C. albicans* reste le plus courant (30 à 40 % de toutes les endocardites fongiques), même si les *Candida* non *albicans* ont tendance à émerger, particulièrement chez les patients antérieurement exposés aux azolés, plus propices à la survenue

d'endocardites à *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ou *C. tropicalis* [3] ;

- les endocardites à *Aspergillus* sp. représentent 20 à 30 % des endocardites fongiques et sont essentiellement dues à *A. fumigatus* (deux tiers des endocardites aspergillaires), alors que *A. terreus*, *A. niger* et *A. flavus* sont plus rarement en cause. Les endocardites à *Aspergillus* sp. surviennent essentiellement sur valves prothétiques récemment posées et/ou chez des patients très immunodéprimés, particulièrement dans des contextes d'hémopathies malignes [6,13,14]. Les principales caractéristiques des patients atteints d'endocardite fongique sont résumées dans le Tableau 1.

Diagnostic

Diagnostic clinique

L'endocardite fongique partage de nombreuses caractéristiques avec l'endocardite bactérienne. De fait, les critères de Duke modifiés sont couramment utilisés pour classer les endocardites à *Candida* sp., sans modification des définitions pour les critères majeurs microbiologiques et échographiques [9,15]. Pourtant, les critères de Duke ont été essentiellement construits à partir d'endocardites bactériennes, alors que le diagnostic des endocardites fongiques est plus difficile, avec une moins bonne sensibilité des hémocultures pour les endocardites fongiques que pour les endocardites à staphylocoques, streptocoques ou entérocoques. Cette moindre sensibilité est à l'origine d'une plus grande proportion d'endocardites fongiques dont le diagnostic étiologique n'est pas obtenu avant la chirurgie valvulaire, par rapport aux endocardites bactériennes. Pour les cas rapportés entre 1965 et 1995, la durée moyenne des symptômes avant prise en charge hospitalière était de 32 ± 39 jours, et l'endocardite fongique n'avait été envisagée lors de la prise en charge initiale que dans 18 % des cas [6].

Classiquement, l'endocardite fongique se distingue des endocardites bactériennes par les caractéristiques suivantes :

- l'existence de très larges végétations au moment du diagnostic (« *bulky vegetations* »), pouvant se compliquer d'emboles massifs (accident vasculaire cérébral, ischémie aiguë de membre, embolie pulmonaire) ;
- un risque majoré de localisations ophtalmiques, parfois découvertes lors du fond d'œil, qui doit être systématique compte tenu de l'impact de la découverte d'une localisation oculaire sur les choix thérapeutiques (médiocre diffusion intra-oculaire des candines) ;
- l'existence de lésions cutanées évocatrices, variables selon l'espèce fongique en cause : lésions nodulaires ou maculopapuleuses au cours des endocardites à *Candida*

sp. (Fig. 1) ; lésions nécrotico-hémorragiques au cours des endocardites aspergillaires (Fig. 2) [3]. Ces lésions cutanées, bien que rares, doivent être systématiquement recherchées, car elles peuvent permettre un diagnostic étiologique par la biopsie cutanée. Pour autant, lorsque les 33 endocardites à *Candida* sp. ont été comparées aux 2716 endocardites bactériennes dans la cohorte ICE-PCS [9], les seules différences significatives entre les deux groupes étaient la mortalité, le terrain et les critères indiquant la chirurgie, avec plus de délabrement valvulaire et d'insuffisance cardiaque dans le groupe des endocardites bactériennes, mais plus d'abcès péri-valvulaire, de volumineuses végétations, et de persistance d'hémocultures

positives sous traitement dans le groupe des endocardites à *Candida* sp. (Tableau 2).

Les hémocultures

Les hémocultures sont le plus souvent le premier examen qui aboutit au diagnostic d'endocardite à *Candida* sp. La plupart des endocardites à *Candida* sp. sont évoquées à partir du diagnostic de candidémie, qui est en soi une indication à la réalisation d'une échographie transthoracique (ETT) et d'un examen du fond d'œil [16]. Pour le diagnostic de candidémie, les recommandations de l'*European*



Fig. 1 Lésions cutanées au cours d'une endocardite à *Candida albicans*. Lésion maculopapuleuse de la pulpe du 5^e doigt et lésions purpuriques multiples de la pulpe de l'index et de la paume de la main



Fig. 2 Lésion nécrotico-hémorragique du gros orteil au cours d'une endocardite aspergillaire

	Endocardites à <i>Candida</i> sp. n=33 n (%)	Endocardites non fongiques n=2716 n (%)	P
Terrain			
Immunosuppresseurs	5 (15,2 %)	156 (5,7 %)	0,023
Valve prothétique	16 (48,8 %)	533 (19,6 %)	0,0005
Antécédent d'endocardite	7 (21,2 %)	213 (7,8 %)	0,005
Cathéter veineux central	7 (21,2 %)	119 (4,4 %)	<0,0001
Pontage aortocoronarien dans les 60 jours	2 (22,2 %)	132 (4,9 %)	0,007
Endocardite liée aux soins	17 (51,5 %)	702 (25,8 %)	0,0009
Indication de la chirurgie			
Abscès périvalvulaire	7/15 (46,7 %)	289/1289 (22,2 %)	0,026
Risque embolique	6/15 (40 %)	257/1289 (19,7 %)	0,05
Persistance d'hémocultures positives	5/15 (33,3)	129/1289 (9,9 %)	0,003
Insuffisance cardiaque	2/15 (13,3 %)	554/1289 (42,5 %)	0,02
Insuffisance valvulaire	6/15 (40 %)	885/1289 (69 %)	0,018
Mortalité intrahospitalière	10 (30,3 %)	464 (17,1 %)	0,046

Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease (ESCMID) en 2012 [17], et celles de l'*Infectious Diseases Society of America* en 2013 [18], préconisent l'inoculation de 60 mL de sang veineux répartis en six flacons de 10 mL (3 flacons aérobies ; 3 flacons anaérobies), qui doivent être incubés à 37°C pendant au moins cinq jours. Bien que la sensibilité des systèmes automatisés d'hémocultures soit globalement moins bonne pour les endocardites fongiques que pour les endocardites bactériennes, la performance diagnostique des flacons d'hémoculture dits « spécifiques » pour les champignons ne semble pas meilleure, en 2016, même si le délai de positivité peut être raccourci de quelques heures pour certaines espèces permettant en théorie un diagnostic un peu plus précoce. Par conséquent, les recommandations pour le diagnostic des endocardites à *Candida* ne diffèrent pas de celles des endocardites bactériennes [19].

La sensibilité des hémocultures standard pour le diagnostic d'une fongémie à *Candida albicans* est de 50 à 75 % [17,20] avec un seuil de détection estimé à 1 CFU/mL dans les hémocultures [21]. Cette sensibilité est un peu moins bonne pour les espèces de *Candida non albicans*.

La rentabilité des hémocultures pour le diagnostic des endocardites aspergillaires est quasiment nulle : seulement 4 % (2/53) des endocardites aspergillaires colligées dans une revue récente [13], étaient associées à des hémocultures positives. Le diagnostic d'endocardite aspergillaire est le plus souvent porté à partir de cultures tissulaires (valve cardiaque, lésions cutanées, embolies), grâce à l'antigénémie galactomannane, ou par l'autopsie.

Autres tests diagnostiques (Tableau 3)

Pour pallier ce défaut de sensibilité des hémocultures pour le diagnostic d'endocardite fongique, de nouveaux outils diagnostiques ont été développés et ont fait l'objet de recommandations [17]. La recherche combinée de mannane et d'anticorps antimannane dans le sérum a été développée pour le diagnostic des candidémies et pourrait donc s'appliquer au diagnostic des endocardites à *Candida* sp. Les performances de ce test pour le diagnostic de candidémie ont été estimées à 80 % pour la sensibilité, et 85 % pour la spécificité [22]. Sa sensibilité pour le diagnostic d'endocardite à *Candida* sp. a été estimée à 83 % dans l'étude prospective française MYCENDO [8].

Le test sanguin le plus prometteur est le dosage du β -1,3-D-glucane (BDG), un antigène de paroi que l'on retrouve chez la plupart des agents fongiques pathogènes pour l'homme, et notamment sur *Candida* sp. et *Aspergillus* sp. Ses performances pour le diagnostic de candidémie ont été évaluées, selon une méta-analyse (23) : pour un seuil à 80 pg/mL, la sensibilité serait >65 % et la spécificité >85 %. Dans l'étude MYCENDO portant sur 30 cas d'endocardites à *Candida* sp., la sensibilité du BDG sérique était de 100 % [8]. Néanmoins, en réanimation, les études sont discordantes et suggèrent une moins bonne spécificité du BDG dans ce contexte. Ainsi, Azoulay et al. rapportent une sensibilité et une spécificité respectivement à 72, et 65 %, au seuil de 80 μ g/mL pour les mycoses invasives en réanimation [24]. À l'issue d'une étude cas/témoins effectuée en réanimation, Poissy et al. ont proposé d'élever le seuil de positivité du

Tableau 3 Nouveaux outils diagnostiques dans l'endocardite fongique		
Tests sanguins	Caractéristiques	Performance diagnostique
Mannane / anticorps antimannane	Uniquement adapté au diagnostic des infections invasives à <i>Candida</i> sp. [22]	Candidémie : Se : 80 %, Sp : 85 % Endocardite à <i>Candida</i> sp. : Se : 83 % [8]
β 1-3 D glucane	Antigène présent chez la plupart des espèces fongiques pathogènes pour l'homme Pourrait contribuer au diagnostic de toutes les mycoses invasives (« pan-fongique »)	Candidémie (seuil de 80 pg/mL) [23] Se > 65 % Sp > 80 % Endocardite à <i>Candida</i> sp. : Se 100 % [8]
Antigène galactomannane	Constituant majeur de la paroi de l' <i>Aspergillus</i> sp. Réactions croisées avec histoplasmosse, blastomycose, scedosporiose, cryptococcose, penicilliose Possibles faux-positifs avec certains antibiotiques (amoxicilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam) et insulines	Validé pour le diagnostic de l'aspergillose invasive du neutropénique Peu évalué dans l'endocardite à <i>Aspergillus</i> sp.
Se : sensibilité ; Sp : spécificité		

BDG après avoir constaté que les sensibilités et spécificités pour le diagnostic de candidémie étaient, respectivement, de 97 % et 31 % pour un seuil à 80 pg/mL, de 65 % et 74 % pour un seuil à 350 pg/mL, et de 30 % et 86 % pour un seuil à 800 pg/mL [25].

Pour le diagnostic des endocardites aspergillaires, deux tests sanguins sont prometteurs : le dosage du BDG, et la recherche d'antigène galactomannane. Le galactomannane est un constituant majeur de la paroi des *Aspergillus* sp. et son dosage a été validé dans le diagnostic d'aspergillose invasive chez les patients neutropéniques. Des réactions croisées peuvent survenir avec d'autres mycoses invasives filamenteuses ou dimorphiques (*Histoplasma* sp., *Blastomyces* sp., *Scedosporium* sp. et *Penicillium* sp.), ainsi qu'avec certains antibiotiques (pipéracilline-tazobactam, amoxicilline-clavulanate) et certaines insulines. Ce test aurait une sensibilité moindre pour le diagnostic des infections invasives à *Aspergillus fumigatus*, que pour les autres espèces aspergillaires [13,26]. Des travaux récents suggèrent que la détection de l'antigène galactomannane dans le sérum a une bonne valeur diagnostique pour l'endocardite à *Aspergillus* sp. [14]. Néanmoins, compte tenu du faible nombre de cas d'endocardites aspergillaires rapportés depuis le développement de l'antigène galactomannane et du BDG, la performance diagnostique de ces tests reste très peu documentée dans cette indication.

Des techniques de diagnostic par PCR sur sérum se développent ces dernières années. Ainsi, dans une série de 941 patients suspects d'aspergillose invasive (neutropéniques et non neutropéniques), dont 55 aspergilloses prouvées ou probables, les sensibilités et spécificités de la PCR étaient respectivement de 66,7 % et 98,7 % alors qu'elles étaient de 78,4 et 87,5 % pour l'antigène galactomannane. La sensibilité de ces deux tests augmente à 88,2 % lorsqu'ils sont combinés [27]. Des cas d'endocardites à *Aspergillus* documentés par une PCR sérique ont été rapportés [28,29].

Enfin, il faut souligner le caractère précieux de certains prélèvements, notamment les prélèvements valvulaires chez les patients qui bénéficient d'une chirurgie cardiaque, les embolies en cas d'embolectomie, ou tout autre foyer infectieux extracardiaque : les prélèvements mycologiques standard, l'histologie et/ou les techniques de biologie moléculaire (PCR), peuvent permettre de documenter un diagnostic qui ne reposait que sur des éléments présomptifs.

Échocardiographie

Il est recommandé de réaliser systématiquement une échocardiographie à la recherche d'endocardite infectieuse en cas de bactériémie à Gram positif, et plus particulièrement en cas de bactériémie à *Staphylococcus aureus* [19]. En cas de candidémie, une échocardiographie est également systématiquement indiquée, compte tenu de l'impact majeur que la

découverte d'une atteinte de l'endocarde apporte sur le plan thérapeutique, malgré une rentabilité probablement assez faible. Parmi 187 épisodes consécutifs de candidémie explorés par échocardiographie, seulement 11 endocardites ont été diagnostiquées (5,9 %), avec une rentabilité de l'échocardiographie transthoracique et transœsophagienne estimée à 2,9 % et 11,5 %, respectivement. Sans surprise, l'endocardite à *Candida* sp. était plus fréquente chez les patients candidémiques porteurs de prothèse valvulaire ($p < 0,01$) [15].

Traitement

Les antifongiques

Endocardites à Candida sp.

Lorsqu'une documentation est obtenue, le choix du (ou des) antifongique(s) tiendra compte : 1) de l'espèce de *Candida* identifiée, qui permet de prévoir sa sensibilité aux antifongiques ; et 2) de l'antifongogramme, comme préconisé dans les dernières recommandations de l'*Infectious Diseases Society of America* (IDSA) [16]. Les patients de réanimation présentent des volumes de distribution augmentés, et parfois une hyperfiltration glomérulaire à la phase initiale du sepsis, ce qui peut conduire à les sous-exposer aux molécules utilisées si ces éléments pharmacocinétiques ne sont pas pris en compte [30]. Le schéma thérapeutique sera défini au sein d'une équipe multidisciplinaire, composée de cliniciens et de microbiologistes, comme c'est désormais recommandé pour toute endocardite (cf. définition de l'*endocarditis team* dans les recommandations 2015 de prise en charge des endocardites [31,32]).

L'amphotéricine B et ses dérivés (polyènes) sont fongicides sur la majorité des filamenteux et des levures – à l'exception notable de *Candida lusitanae* – mais la tolérance de l'amphotéricine B conventionnelle (i.e., amphotéricine B déoxycholate) est mauvaise, particulièrement en cas d'utilisation prolongée, ce qui est une exigence pour toute endocardite fongique (durée minimum : six semaines). Grâce à leur meilleure tolérance – qui permet l'administration de doses plus importantes – les formulations lipidiques d'amphotéricine B sont privilégiées par rapport à l'amphotéricine B déoxycholate dans les recommandations récentes, essentiellement basées sur des données expérimentales et des opinions d'expert, en l'absence d'études cliniques apportant un niveau de preuve solide [19,33–35]. En théorie, les formulations lipidiques de l'amphotéricine B auraient une meilleure activité fongicide sur le biofilm, ce qui pourrait renforcer leur intérêt en cas d'endocardite fongique sur valve prothétique ou dispositif intracardiaque, particulièrement lorsque l'ablation du matériel n'a pu être réalisée (chirurgie récusée).

La plupart des cas d'endocardites fongiques rapportés dans la littérature médicale jusqu'au début des années 2000 ont été traités par l'amphotéricine B déoxycholate : 93 % des patients rapportés sur la période 1965-1995 (22 % d'entre eux ayant également reçu de la flucytosine) [6], et 91,9 % des patients rapportés sur la période 1995-2000 (28 % d'entre eux ayant également reçu de la flucytosine ou un azolé), avec une minorité d'utilisation de formes lipidiques d'amphotéricine B sur cette dernière période (9/102) [4]. À l'inverse, dans l'étude prospective de la ICE-PCS portant sur la période 2000-2010, qui ne portait que sur les endocardites à *Candida* sp. (n=70), le traitement était plus souvent basé sur une échinocandine que sur un polyène [9].

Pour le traitement des endocardites à *Candida* sp., les échinocandines, disponibles depuis le début des années 2000, présentent de nombreux atouts :

- leur rapidité de fongicidie sur la plupart des espèces à *Candida* sp., y compris les *Candida* sp. résistant aux azolés ;
- une tolérance nettement meilleure que celle des polyènes [36], ce qui permet des traitements prolongés à fortes doses sans difficulté majeure dans la plupart des cas ;
- une bonne activité in vitro sur le biofilm [37] ;
- une cible différente de celles des polyènes et des azolés, ce qui fait de cette classe un composant essentiel des associations d'antifongiques à visée synergistique.

Les observations et séries récentes d'endocardites à *Candida* sp. illustrent le recours croissant aux échinocandines. Ainsi, 77 % des endocardites à *Candida* sp. incluses dans l'étude observationnelle prospective française MYCENDO (2005-2007) ont reçu des échinocandines, seules ou en association avec une formulation lipidique d'amphotéricine B [8]. Plusieurs observations d'endocardites à *Candida* sp. d'évolution favorable sous échinocandines, en l'absence de remplacement valvulaire, ont remis en cause le principe de chirurgie cardiaque « indispensable » pour toute endocardite fongique [38-40]. Dans l'étude prospective de la cohorte ICE-PCS, sans négliger les biais inhérents au schéma de l'étude (étude observationnelle) et au manque de puissance (n=70), la mortalité n'était pas associée aux composants du traitement antifongique. Cependant, le sous-groupe de patients traités par échinocandines comportait une proportion de patients âgés (>70 ans) nettement plus importante que celle du groupe de patients traités par polyènes (50 % vs 9 % ; p=0,04), avec une proportion plus élevée d'endocardites liées aux soins (58 % vs 18 % ; p=0,05) [7]. Les doses recommandées dans l'endocardite à *Candida* sont bien supérieures aux recommandations usuelles, puisqu'elles oscillent entre 70 et 150 mg/jour de caspofungine et 150 à 200 mg/jour de micafungine [16,35]. Il faut néanmoins souligner qu'en cas de localisation neuro-méningée ou oculaire, la mauvaise diffusion des échinocandi-

nes dans ces compartiments doit être considérée [41], et conduire à privilégier une association avec un azolé, ou une combinaison amphotéricine B + flucytosine dans ces cas particuliers. Enfin, une espèce de *Candida* sp., non rare, présente une sensibilité diminuée aux échinocandines, à la fois in vitro et selon certaines séries cliniques : *C. parapsilosis*. Le choix thérapeutique devient alors complexe et nécessite – plus encore qu'au cours des autres endocardites fongiques – une discussion multidisciplinaire éclairée par l'étude de la sensibilité de la souche (antifongigramme). Pour les endocardites les plus graves, le recul clinique reste plus important avec l'association polyène ± flucytosine qu'avec les échinocandines.

Bien que les recommandations de l'IDSA de 2009 actualisées en 2016 proposent un relais par fluconazole à fortes doses dans l'endocardite à *Candida* sp. multisensible lorsque le patient est stable et les hémocultures se sont négativées [16,34], un azolé ne suffit probablement pas en traitement initial d'une endocardite à *Candida* sp. Compte tenu de l'activité uniquement fongistatique de cette classe d'antifongique sur les levures. Ainsi, une méta-analyse portant sur 64 cas d'endocardite à *Candida* sp. n'ayant pas bénéficié de prise en charge chirurgicale, a retrouvé plus d'échec (42 % vs 16 % ; p=0,02) chez les patients ayant reçu un traitement par fluconazole seul, que chez ceux ayant reçu une association avec un polyène ou une échinocandine [42]. Les azolés restent indiqués pour le traitement des endocardites à *Candida* sp. dans deux situations :

- en combinaison avec les échinocandines (préférentiellement), ou les polyènes, dans les endocardites fongiques difficiles à traiter. Cependant, il existe un possible antagonisme entre les polyènes et les azolés, qui serait lié à leurs modes d'action (les azolés inhibent la synthèse de l'ergostérol, qui est la cible des polyènes). Cet antagonisme est retrouvé in vitro et dans certains modèles animaux, mais les données sont discordantes, et aucune preuve clinique convaincante ne permet de l'affirmer [44] ;
- en traitement prolongé, au décours des endocardites à *Candida* sp. n'ayant pu bénéficier d'un traitement chirurgical, comme prévention secondaire [42]. En effet, des rechutes ont été décrites dans 30 à 40 % des endocardites à *Candida* sp. au décours de la phase aiguë, le plus souvent au cours des deux années suivant l'interruption du traitement, la rechute la plus tardive ayant eu lieu neuf ans après le premier épisode [45]. Ainsi, la plupart des experts recommande un traitement à vie par fluconazole dans toutes les situations où l'endocardite à *Candida* sp. a posé des difficultés thérapeutiques, ce qui inclut les patients qui n'ont pas bénéficié d'un remplacement valvulaire, les candidémies prolongées, et en présence de dispositif(s) intracardiaque(s) maintenu(s) au décours de l'endocardite.

La flucytosine (FC) est fongicide sur la plupart des espèces de *Candida* sp. – à l'exception de *C. krusei* – et diffuse très bien au niveau de tous les tissus [46]. Cette molécule est généralement utilisée à la dose de 100 mg/kg/jour en combinaison avec les formulations lipidiques d'amphotéricine B, avec lesquelles elle aurait un effet synergique, ou d'une échinocandine, durant la phase initiale de l'endocardite. Il s'agit d'une prodrogue du 5 fluoro-uracile, avec une toxicité médullaire qui impose une surveillance systématique de l'hémogramme et un suivi thérapeutique pharmacologique en cas de traitement prolongé. Les objectifs de concentrations plasmatiques résiduelles et maximales (pic) sont, respectivement, de 25 à 50 µg/mL et de 50 à 100 µg/mL [47]. L'élimination principalement urinaire (>90 %) impose des ajustements de posologie en cas d'insuffisance rénale [34]. La flucytosine ne doit jamais être utilisée en monothérapie en raison d'un risque d'apparition rapide de résistance(s) par mutation(s).

À ce jour, il n'existe aucune preuve formelle de la supériorité d'une combinaison d'antifongiques par rapport aux monothérapies pour le traitement des endocardites fongiques. En ce qui concerne les endocardites à *Candida* sp., une méta-analyse de 163 cas suggérait un surrisque de mortalité – non significatif – en cas de traitement par monothérapie (OR 1,49 [0,39 – 5,81]) [48].

Endocardites aspergillaires

Le voriconazole est, en 2016, le traitement de première intention des endocardites aspergillaires, puisque : 1) fongicide sur *Aspergillus* sp. ; 2) un essai randomisé a clairement démontré la supériorité du voriconazole sur l'amphotéricine B dans le traitement des aspergilloses invasives [43].

Durée du traitement antifongique

Même si elle est mal codifiée, la durée de traitement des endocardites fongiques doit être prolongée. Ainsi, les dernières recommandations s'accordent sur une durée minimale de six semaines, qui devra également tenir compte d'éventuelles localisations secondaires, de la vitesse de stérilisation des hémocultures lorsqu'elles étaient initialement positives et des résultats de la culture des prélèvements peropératoires lorsque les patients bénéficient d'un remplacement valvulaire [32,34].

Chirurgie cardiaque

Le rationnel des recommandations de prise en charge chirurgicale des endocardites fongiques « chaque fois que possible », repose sur les nombreux obstacles à la stérilisation

des lésions d'endocardite fongique par un traitement médical seul :

- l'amphotéricine B diffuse très mal dans les végétations [49] ;
- les cultures de valves peuvent rester positives chez des patients traités par amphotéricine B depuis plus de cinq mois au cours des endocardites à *Candida* sp. [50] et plus de 20 ans pour les endocardites aspergillaires [51].

Cependant, si la revue de la littérature médicale portant sur les années 1965-1995 a retrouvé une meilleure survie en cas de traitement médicochirurgical dans l'endocardite à *Candida* sp. (58 % vs 41 % en cas de traitement médical seul ; $p=0,024$) [6] ; cette supériorité n'est pas retrouvée dans la revue portant sur les années 1995-2000 [4]. Par ailleurs, ces revues sont soumises à des biais majeurs, notamment les biais de survie (les patients qui décèdent rapidement ont moins de chances d'avoir pu bénéficier de chirurgie), et de sélection (les patients jugés inopérables en raison de comorbidités multiples, ou d'une espérance de vie limitée, sont comptabilisés dans le groupe « traitement médical »). À titre d'exemple, une série italienne de 15 cas d'endocardite à *Candida* sp. rapporte 0 % de mortalité en cas de traitement médicochirurgical (0/5) vs 70 % de mortalité en cas de traitement médical seul (7/10), tout en précisant que deux des cinq patients opérés ont été perdus de vue à la sortie de l'hôpital, et que parmi les dix patients non opérés, un avait refusé l'intervention et cinq avaient été récusés par les chirurgiens en raisons de comorbidités [10]. Dans la série française de 30 patients avec endocardite à *Candida* sp., la mortalité chez les 17 patients traités uniquement médicalement était de 70,6 %, mais 13 d'entre eux (76,5 %) avaient été récusés pour la chirurgie [8].

Dans la série prospective de la ICE-PCS, il a été montré que les principales indications chirurgicales sont différentes en cas d'endocardite à *Candida* sp. et en cas d'endocardite bactérienne : les patients opérés à la phase aiguë d'une endocardite à *Candida* sp. le sont plus souvent pour la prévention du risque embolique (40 % vs 19,8 % pour les endocardites bactériennes opérées ; $p=0,058$), pour abcès périvalvulaires (46,7 % vs 22,2 % ; $p=0,026$), ou en raison de la persistance d'hémocultures positives (33 % vs 9,9 % ; $p=0,003$) [9].

La chirurgie cardiaque de remplacement valvulaire reste pourtant, malgré l'absence de preuve, un pilier de tout traitement d'endocardite fongique, et doit être systématiquement envisagée, pour les raisons suivantes :

- le pronostic des endocardites fongiques traitées uniquement médicalement est le plus souvent très sombre, avec une létalité de 96 % pour les endocardites à *Aspergillus* sp. selon la plus grande revue de la littérature médicale sur le sujet [13]), et entre 50 et 70 % pour les endocardites à *Candida* sp. [4,8] ;

- les antifongiques ont, pour la plupart, une activité limitée sur le biofilm, au sein des végétations et sur les valves prothétiques, ce qui est illustré par les difficultés de stérilisation des végétations ;
- les rechutes sont fréquentes chez les patients n'ayant pas bénéficié de chirurgie cardiaque, même après des traitements antifongiques prolongés ;
- les végétations sont classiquement nettement plus volumineuses au cours des endocardites fongiques (« *bulky vegetation* »), ce qui est associé à un risque majoré d'événement(s) embolique(s) massif(s), et de difficulté de stérilisation, même avec un traitement antifongique optimisé.

Pour autant, avec l'avènement de nouveaux antifongiques fongicides comme les échinocandines pour les endocardites à *Candida* sp. et le voriconazole pour les endocardites aspergillaires, la probabilité de succès d'un traitement uniquement médical a progressé. Ainsi, une proportion significative des endocardites à *Candida* sp. sur valve native semble pouvoir être contrôlée médicalement sans chirurgie [39]. Une récente méta-analyse sur le traitement médical ou médicochirurgical dans l'endocardite à *Candida* sp. n'a pas retrouvé d'impact significatif de la prise en charge chirurgicale sur la survie des patients avec un odds ratio à 0,56 (IC95 % : 0,16-1,99) [48]. L'étude prospective ICE-PCS portant sur 70 cas d'endocardites à *Candida* sp. pris en charge entre 2000 et 2010 n'a retrouvé que des facteurs pronostiques classiques au cours des endocardites infectieuses : l'âge, l'insuffisance cardiaque, la persistance d'hémocultures positives et les abcès périvalvulaires. À l'inverse, l'absence de chirurgie cardiaque n'était pas un facteur pronostique significatif (mortalité à un an : 66 % en cas de traitement médicochirurgical vs 62 % en cas de traitement médical seul) [7]. Néanmoins, les endocardites fongiques prises en charge en réanimation sont généralement les plus délabrantes et sont le plus souvent longuement discutées avec les chirurgiens cardiaques pour évaluer au mieux le rapport bénéfices/risques du remplacement valvulaire.

Recommandations des sociétés savantes pour le traitement de l'endocardite fongique (Tableau 4)

Les polyènes ont longtemps été proposées comme traitement de premier choix pour la plupart des endocardites fongiques. Cependant, les échinocandines ont été utilisées de plus en plus souvent pour les endocardites à *Candida* sp. dans les séries récentes [7–9], et sont privilégiées pour cette indication dans les toutes dernières recommandations [18,22–24]. Ainsi, en 2016, les agents de première ligne pour le traitement des endocardites à *Candida* sp. sont les échinocandines à fortes doses, préfé-

rées aux formulations lipidiques d'amphotéricine B dans les recommandations nord-américaines: caspofungine, 50-150 mg/jour ; anidulafungine 100-200 mg/jour ou micafungine, 100-150 mg/jour [34]. L'utilisation de caspofungine ± flucytosine est une alternative à l'utilisation d'amphotéricine B lipidique (3 mg/kg/j) ± flucytosine dans les recommandations européennes [33]. La micafungine (200 mg/jour) et la caspofungine (70 mg à J1 en dose de charge, puis 50-100 mg/jour), sont les traitements privilégiés par rapport aux polyènes dans les recommandations britanniques [35].

Concernant les indications chirurgicales, en dépit du nombre croissant de succès thérapeutiques obtenus par traitement médical seul pour les endocardites à *Candida* sp., y compris sur valve prothétique [40], la chirurgie cardiaque avec remplacement valvulaire reste un pilier du traitement de toutes les endocardites fongiques pour la plupart des experts, et doit être systématiquement envisagée et discutée de façon multidisciplinaire, idéalement par une équipe expérimentée de type « *endocarditis team* », telle que définie par les recommandations 2015 de prise en charge des endocardites, européennes ou nord-américaines [31,32]. Les recommandations se distinguent cependant par la manière de formuler et de pondérer l'indication chirurgicale au cours des endocardites fongiques, avec une tendance à une baisse de la force de la recommandation de chirurgie cardiaque systématique pour toute endocardite fongique, au cours des dernières années. Les recommandations européennes 2009 indiquent que, pour les endocardites fongiques, le traitement doit être médicochirurgical avec nécessité d'un remplacement valvulaire [19]. La même année, les recommandations de l'*Infectious Diseases Society of America* pour les infections à *Candida* sp. stipulent que le remplacement valvulaire est hautement recommandé pour toute endocardite à *Candida* sp. et que, pour ceux ne pouvant bénéficier d'une chirurgie cardiaque, un traitement suspensif à vie par fluconazole 400-800 mg/jour est recommandé [34]. Les recommandations européennes 2012 pour la prise en charge des infections à *Candida* sp. précisent que, pour les endocardites à *Candida* sp. sur valve native, la chirurgie cardiaque est à envisager dans la semaine qui suit le diagnostic, et que ce délai de prise en charge chirurgicale doit être raccourci pour les endocardites à *Candida* sp. sur valve prothétique [33]. Les recommandations anglaises 2012 pour la prise en charge des endocardites fongiques séparent les endocardites à *Aspergillus* sp. – pour lesquelles le remplacement valvulaire est indispensable pour la survie du patient – des endocardites à *Candida* sp. – pour lesquelles le remplacement valvulaire est à envisager systématiquement, et à réaliser s'il semble techniquement faisable [35]. Les recommandations endocardites de l'*European Society of Cardiology* (ESC) actualisées en 2015 détaillent peu les endocardites fongiques, mais préconisent un traitement médicochirurgical du fait d'une

Tableau 4 Recommandations de prise en charge des endocardites fongiques, 2009-2015		
Objet et source des recommandations	Traitement antifongique	Chirurgie cardiaque
Endocardite à <i>Candida</i> sp.	<p>Endocardites ESC & ESCMID, 2009 [19] Traitement au long cours par azolés Amphotéricine B ou dérivé ± azolé Caspofungine</p> <p>Infections à <i>Candida</i> sp. IDSA & AHA, 2009 [34] Amphotéricine B déoxycholate 0,6-1 mg/kg/j ± flucytosine 25 mg/kg x 4/j Amphotéricine B liposomale 3-5 mg/kg/j ± flucytosine 25 mg/kg x 4/j Échinocandines fortes doses : caspofungine 50-150 mg/j / micafungine 100-150 mg/j / anidulafungine 100-200 mg/j Réduction du spectre par fluconazole 400-800 mg/j après négativation des hémocultures pour les espèces sensibles</p> <p>Infections à <i>Candida</i> sp. ESCMID, 2012 [33] Amphotéricine B liposomale ± flucytosine pour 6 à 8 semaines Caspofungine 70/50 mg/j ± flucytosine Fluconazole 400-800 mg/j au long cours 1^{er} choix : échinocandines fortes doses Caspofungine 70 mg dose de charge puis 50-100 mg/j Micafungine 200 mg/j Alternative : Amphotéricine B liposomale, 3 mg/kg/j ± flucytosine</p> <p>Endocardites ESC, 2015 [31] Traitement d'induction Amphotéricine B liposomale ± flucytosine Ou échinocandines à fortes doses si <i>Candida</i> sp. Traitement d'entretien Fluconazole au long cours si <i>Candida</i> sp. Traitement d'induction : Amphotéricine B, 6 semaines Traitement d'entretien : Azolé à vie (selon antifongogramme)</p>	<p>Remplacement valvulaire nécessaire pour tous les patients</p> <p>Remplacement valvulaire fortement recommandé En l'absence de chirurgie cardiaque, fluconazole au long cours, 400-800 mg/j Si endocardite sur prothèse, traitement suspensif par fluconazole à vie (prévention des rechutes)</p> <p>Chirurgie dans la semaine si endocardite sur valve native ; dans les jours suivant le diagnostic si endocardite sur prothèse</p> <p>Remplacement valvulaire fortement recommandé pour les endocardites à <i>Candida</i> sp.</p> <p>Le remplacement valvulaire est nécessaire pour tous les patients</p> <p>Le remplacement valvulaire devrait être réalisé dans la plupart des cas</p>

(Suite page suivante)

Tableau 4 (suite)

Objet et source des recommandations	Traitement antifongique	Chirurgie cardiaque
Infections à <i>Candida</i> IDSA 2016 [16]	Traitement d'induction Amphotéricine B liposomale 3 à 5 mg/kg ± flucytosine 25 mg/kg * 4 par jour OU échinocandines forte doses (casofungine 150 mg/j ou mycafungine 150 mg/j) Réduction du spectre par fluconazole 400-800 mg/j après négativation des hémocultures pour les espèces sensibles Voriconazole si <i>Aspergillus</i> sp.	Remplacement valvulaire recommandé Traitement postopératoire au minimum de six semaines (ou plus si abcès paravalvulaire) En l'absence de chirurgie cardiaque, fluconazole au long cours, 400-800 mg/j. Remplacement valvulaire indispensable à la survie si endocardite aspergillaire
Endocardite à <i>Aspergillus</i> sp. ESC, 2015 [31] Endocardites BSAC, 2012 [35]		

ESC : *European Society of Cardiology* ; IDSA : *Infectious Diseases Society of America* ; ESCMID : *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Disease* ; AHA : *American Heart Association* ; BSAC : *British Society of Antimicrobial Therapy*

mortalité prévisible supérieure à 50 % en cas de traitement médical seul [31]. Cette même année, les recommandations « endocardites » de l'*American Heart Association* (AHA) et de l'IDSA déclarent que la prise en charge chirurgicale des endocardites fongiques devait être discutée au cas par cas, mais qu'elle ne devait plus être considérée comme indispensable pour les endocardites à *Candida* sp. Compte tenu des succès thérapeutiques obtenus par traitement médical seul dans des situations sélectionnées avec les échinocandines à fortes doses. Il faut souligner que ces recommandations relèvent essentiellement d'opinions d'experts, basées sur des données expérimentales, des études observationnelles (séries de tailles limitées), ainsi que par l'expérience, mais que le niveau de preuve reste le plus souvent faible, ce qui suggère que ces recommandations, particulièrement fragiles, devraient évoluer [32].

Défis et perspectives

Des avancées importantes ont eu lieu depuis le début du XXI^e siècle pour la prévention, le diagnostic et la prise en charge des endocardites fongiques. Il faut notamment souligner :

- une diminution de l'incidence des endocardites fongiques, qui représentent moins de 2 % du total des endocardites infectieuses dans les séries les plus récentes en France. Ce recul peut être attribué aux progrès des mesures d'asepsie et d'hygiène mis en œuvre au cours des chirurgies cardiaques, et à la mise en œuvre de politiques de réduction des risques pour les UDIV dans de nombreux pays (éducation, renforcement des mesures d'asepsie et accès à du matériel d'injection à usage unique) ;
- l'amélioration progressive des outils diagnostiques (meilleures performances des systèmes automatisés d'hémocultures pour le diagnostic de candidémie; développement de nouveaux tests biologiques sanguins ; progrès de l'imagerie cardiaque) ;
- l'apparition d'une nouvelle classe d'antifongiques fongicides et relativement bien tolérés, actifs sur *Candida* sp. (classe des échinocandines) ;
- le développement de nouveaux azolés plus actifs sur les filamenteux ayant permis l'amélioration de la survie des patients atteints d'infections invasives à *Aspergillus* sp. (voriconazole).

Les perspectives d'avenir comportent :

- l'extension des politiques de réduction des risques pour les UDIV, notamment dans les pays d'Europe de l'Est et aux États-Unis, où l'incidence des endocardites dans cette population reste élevée ;
- le développement et la validation des nouveaux tests pour le diagnostic des endocardites fongiques : tests

- antigéniques ou détection d'ADN fongique (PCR fongique universelle basée sur l'amplification de l'ARNr 18S, galactomannane ; mannane/anticorps antimannane ; BDG) ;
- la réévaluation des critères permettant de sélectionner les endocardites fongiques pour lesquelles la chirurgie cardiaque n'est pas indispensable.
 - l'optimisation des schémas thérapeutiques pour les endocardites fongiques les plus problématiques (place et composition des combinaisons d'antifongiques, traitement des endocardites à *C. parapsilosis* de sensibilité diminuée aux échinocandines).

Conclusion

L'endocardite fongique reste une des pathologies infectieuses les plus graves, avec une mortalité qui va de 96 % dans l'endocardite à *Aspergillus* sp. en l'absence de remplacement valvulaire, à 32 % dans l'endocardite à *Candida* sp. bénéficiant d'un traitement médico-chirurgical. Pour autant, des progrès significatifs ont été obtenus ces dernières années, en termes de prévention (nette diminution de la proportion des endocardites qui sont liées à des agents fongiques dans les séries récentes), en termes de diagnostic (meilleure performance des systèmes automatisés d'hémocultures et de l'imagerie cardiaque), et en termes de traitement, grâce au développement de nouveaux antifongiques, principalement les échinocandines pour le traitement des endocardites à levures, et le voriconazole pour le traitement des aspergilloses invasives. Ces progrès permettent d'obtenir des succès thérapeutiques chez des patients autrefois considérés comme condamnés : ceux pour qui le traitement chirurgical de l'endocardite est récusé.

Liens d'intérêts : Pierre Tattevin a reçu le soutien des laboratoires Gilead, Pfizer, MSD, Astellas et Basilea pour des réunions scientifiques ou la participation à des congrès.

Références

1. Ellis M (1997) Fungal endocarditis. *J Infect* 35:99–103
2. Rubinstein E, Lang R (1995) Fungal endocarditis. *Eur Heart J* 16 (Suppl B):84–9
3. Varghese GM, Sobel JD (2008) Fungal endocarditis. *Curr Infect Dis Rep* 10:275–9
4. Pierrotti LC, Baddour LM (2002) Fungal endocarditis, 1995–2000. *Chest* 122:302–10
5. Rubinstein E, Noriega ER, Simberkoff MS, et al (1975) Fungal endocarditis: analysis of 24 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 54:331–4
6. Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, et al (2001) Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965–1995. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 32:50–62
7. Arnold CJ, Johnson M, Bayer AS, et al (2015) *Candida* infective endocarditis: an observational cohort study with a focus on therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 59:2365–73
8. Lefort A, Chartier L, Sendid B, et al (2012) Diagnosis, management and outcome of *Candida* endocarditis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 18:E99–109
9. Baddley JW, Benjamin DK, Patel M, et al (2008) *Candida* infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 27:519–29
10. Falcone M, Barzaghi N, Carosi G, et al (2009) *Candida* infective endocarditis: report of 15 cases from a prospective multicenter study. *Medicine (Baltimore)* 88:160–8
11. Selton-Suty C, Célard M, Le Moing V, et al (2012) Preeminence of *Staphylococcus aureus* in infective endocarditis: a 1-year population-based survey. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 54:1230–9
12. Bor DH, Woolhandler S, Nardin R, et al (2013) Infective endocarditis in the U.S., 1998–2009: a nationwide study. *PLoS One* 8: e60033
13. Kalokhe AS, Roupheal N, El Chami MF, et al (2010) *Aspergillus* endocarditis: a review of the literature. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis* 14:e1040–7
14. Rivière S, Lortholary O, Michon J, et al (2013) *Aspergillus* endocarditis in the era of new antifungals: major role for antigen detection. *J Infect* 67:85–8
15. Fernández-Cruz A, Cruz Menárguez M, Muñoz P, et al (2015) The search for endocarditis in patients with candidemia: a systematic recommendation for echocardiography? A prospective cohort. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 34:1543–9
16. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al (2016) Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 62:e1–50
17. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, et al (2012) ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 18(Suppl 7):9–18
18. Baron EJ, Miller JM, Weinstein MP, et al (2013) A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 recommendations by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society for Microbiology (ASM)(a). *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 57:e22–121
19. Habib G, Hoen B, Tornos P, et al (2009) Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J* 30:2369–413
20. Clancy CJ, Nguyen MH (2013) Finding the “missing 50%” of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 56:1284–92
21. Pfeiffer CD, Samsa GP, Schell WA, et al (2011) Quantitation of *Candida* CFU in initial positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 49:2879–83
22. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, et al (2010) The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care Lond Engl* 14:R222

23. Koo S, Bryar JM, Page JH, et al (2009) Diagnostic performance of the (1->3)-beta-D-glucan assay for invasive fungal disease. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 49:1650-9
24. Azoulay E, Guigue N, Darmon M, et al (2016) (1, 3)-beta-D-glucan assay for diagnosing invasive fungal infections in critically ill patients with hematological malignancies. *Oncotarget* [in press]
25. Poissy J, Sendid B, Damiens S, et al (2014) Presence of *Candida* cell wall derived polysaccharides in the sera of intensive care unit patients: relation with candidaemia and *Candida* colonisation. *Crit Care Lond Engl* 18:R135
26. Hachem RY, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, et al (2009) Utility of galactomannan enzyme immunoassay and (1,3) beta-D-glucan in diagnosis of invasive fungal infections: low sensitivity for *Aspergillus fumigatus* infection in hematologic malignancy patients. *J Clin Microbiol* 47:129-33
27. Imbert S, Gauthier L, Joly I, et al (2016) *Aspergillus* PCR in serum for the diagnosis, follow-up and prognosis of invasive aspergillosis in neutropenic and non-neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* [in press]
28. McCormack J, Pollard J (2011) *Aspergillus* endocarditis 2003-2009. *Med Mycol* 49(Suppl 1):S30-4
29. Badiee P, Alborzi A, Shakiba E, et al (2009) Molecular diagnosis of *Aspergillus* endocarditis after cardiac surgery. *J Med Microbiol* 58:192-5
30. Roberts JA, Lipman J (2009) Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 37:840-51
31. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al (2015) 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 36:3075-128
32. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, et al (2015) Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 132:1435-86
33. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al (2012) ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 18(Suppl 7):19-37
34. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al (2009) Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 48:503-35
35. Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al (2012) Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 67:269-89
36. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al (2007) Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet Lond Engl* 369:1519-27
37. Kuhn DM, George T, Chandra J, et al (2002) Antifungal susceptibility of *Candida* biofilms: unique efficacy of amphotericin B lipid formulations and echinocandins. *Antimicrob Agents Chemother* 46:1773-80
38. Jiménez-Expósito MJ, Torres G, Baraldés A, et al (2004) Native valve endocarditis due to *Candida glabrata* treated without valvular replacement: a potential role for caspofungin in the induction and maintenance treatment. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 39:e70-3
39. Talarmin JP, Boutoille D, Tattevin P, et al (2009) *Candida* endocarditis: role of new antifungal agents. *Mycoses* 52:60-6
40. Lye DCB, Hughes A, O'Brien D, Athan E (2005) *Candida glabrata* prosthetic valve endocarditis treated successfully with fluconazole plus caspofungin without surgery: a case report and literature review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol* 24:753-5
41. Ripp SL, Aram JA, Bowman CJ, et al (2012) Tissue distribution of anidulafungin in neonatal rats. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 95:89-94
42. Smego RA, Ahmad H (2011) The role of fluconazole in the treatment of *Candida* endocarditis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 90:237-49
43. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al (2002) Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 347:408-15
44. Louie A, Banerjee P, Drusano GL, et al (1999) Interaction between fluconazole and amphotericin B in mice with systemic infection due to fluconazole-susceptible or -resistant strains of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* 43:2841-7
45. Melgar GR, Nasser RM, Gordon SM, et al (1997) Fungal prosthetic valve endocarditis in 16 patients. An 11-year experience in a tertiary care hospital. *Medicine (Baltimore)* 76:94-103
46. Patel R (1998) Antifungal agents. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine. *Mayo Clin Proc* 73:1205-25
47. Vermees A, Guchelaar HJ, Dankert J (2000) Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 46:171-9
48. Steinbach WJ, Perfect JR, Cabell CH, et al (2005) A meta-analysis of medical versus surgical therapy for *Candida* endocarditis. *J Infect* 51:230-47
49. Rubinstein E, Noriega ER, Simberkoff MS, Rahal JJ (1974) Tissue penetration of amphotericin B in *Candida* endocarditis. *Chest* 66:376-7
50. Utley JR, Mills J, Roe BB (1975) The role of valve replacement in the treatment of fungal endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 69:255-8
51. Escande W, Fayad G, Modine T, et al (2011) Culture of a prosthetic valve excised for streptococcal endocarditis positive for *Aspergillus fumigatus* 20 years after previous *A. fumigatus* endocarditis. *Ann Thorac Surg* 91:e92-3