

## Qu'apportent les recommandations 2012 de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases sur la prise en charge des candidoses invasives chez les patients non neutropéniques ?

### What is New in the 2012 Recommendations of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Regarding the Treatment of Invasive Candida Infections in Non-Neutropenic Patients?

M. Wolff

© SRLF et Springer-Verlag France 2014

Les années 2000 avaient été marquées par de nombreuses innovations dans les domaines du diagnostic et du traitement des infections fongiques invasives. Les recommandations de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA), publiées en 2009 [1], ont en quelque sorte couronné cette décennie et elles restent une référence pour la prise en charge de ces infections. Trois ans plus tard, les recommandations de l'European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) [2] comportent de nombreuses convergences par rapport aux précédentes, mais avec aussi quelques différences. Du fait de leur spectre d'activité associé à un effet fongicide sur *Candida* sp et à un bon profil de tolérance, les échinocandines sont sorties grandes gagnantes de la compétition. À cet égard, l'ESCMID confirme et même renforce les recommandations de l'IDSA pour le traitement initial des candidoses invasives, puisque les trois molécules (caspofungine, micafungine et anidulafungine) apparaissent maintenant seules avec le niveau de preuve le plus fort (A-1), et cela, quelle que soit la gravité de l'infection. Le fluconazole qui faisait jusque-là jeu égal est rétrogradé en position C-1. Les données disponibles sur la consommation des antifongiques suggèrent que les réanimateurs adhèrent de plus en plus à ces recommandations. Pour autant, sont-elles inscrites dans le marbre ? De même qu'avec les bactéries, il existe une pression de sélection, et comme pour le fluconazole, l'usage large des échinocandines favorise l'émergence des espèces moins sensibles telles que *Candida parapsilosis* [3] ou peut s'associer à une élévation globale des concentrations minimales inhibitrices, voire à l'émergence de souches résistantes [4,5]. Ainsi, la survenue d'une candi-

dose invasive chez les malades déjà soumis à une forte pression de sélection antifongique devrait faire préférer l'amphotéricine B liposomale (Grade B-1) qui possède le spectre d'activité le plus large. En revanche, l'amphotéricine B déoxycholate, classée en D-1, ne devrait plus faire partie de l'arsenal thérapeutique. L'ESCMID confirme enfin le peu d'arguments en faveur d'une association d'antifongiques. Il reste toutefois un certain flou quant à la stratégie de désescalade lorsque la souche est sensible au fluconazole, ce qui est encore bien souvent le cas. L'identification rapide par Maldi-Tof<sup>®</sup> de l'espèce peut permettre en théorie une désescalade précoce. Il est cependant possible que le bénéfice du traitement par échinocandine nécessite d'attendre plus longtemps, et de fait, l'ESCMID propose un relais oral (s'il est possible) par fluconazole mais seulement à partir du dixième jour (voire plus précoce si l'espèce est *C. parapsilosis*). Il est rappelé que la durée totale de traitement devrait être de 14 jours après la dernière hémoculture positive (B-II), ce qui implique de prélever une hémoculture quotidienne durant les premiers jours (B-III). La recommandation de faire pratiquer systématiquement un fond d'œil (B-III) et une échocardiographie (B-II) en cas de candidémie est soutenue par des études montrant des pourcentages d'atteinte oculaire de 16 % (en majorité, des chorioretinites) et d'endocardite de 8 %. L'ESCMID confirme la nécessité d'enlever ou de remplacer le cathéter veineux central (A-II). Point nouveau, il est conseillé d'utiliser une échinocandine ou l'amphotéricine B liposomale si le cathéter ne peut pas être enlevé. Cette dernière proposition s'appuie sur un certain nombre d'études montrant l'activité de ces molécules sur le biofilm. Les recommandations concernant le traitement des autres sites (œil, os, méninges, endocarde, urines) sont très proches de celles antérieurement publiées par l'IDSA. Elles privilégient souvent un traitement initial par une molécule fongicide, possiblement associée à la 5-flucytosine) suivi

M. Wolff (✉)

Service de réanimation médicale et des maladies infectieuses,  
hôpital Bichat-Claude-Bernard, AP-HP, université Paris-VII, 46,  
rue Henri-Huchard, F-75877 Paris cedex 18, France  
e-mail : michel.wolff@bch.aphp.fr

par un triazolé dont l'un des avantages majeurs est la bonne diffusion tissulaire. La durée totale de traitement antifongique varie selon le type d'infection.

On le voit, les recommandations de l'IDSA et de l'ESCMID apportent dans l'ensemble des réponses claires et fondées sur des niveaux de preuve élevés pour la prise en charge des candidoses invasives. Reste la problématique du traitement antifongique débuté avant ou en l'absence de preuve de candidose invasive, quel que soit son nom, probabiliste, précoce, empirique ou préemptif. On peut rappeler qu'une enquête un jour donnée, menée en réanimation, avait montré que 7,5 % des patients recevaient un traitement antifongique mais que chez deux tiers d'entre eux, il n'existait pas d'infection fongique invasive documentée [6]. On sait pourtant que débiter un traitement sur le résultat d'une hémoculture positive est une perte de chance par rapport à un traitement plus précoce, surtout quand le patient est en choc septique [7]. Les facteurs de risque de candidose invasive sont potentiellement nombreux chez les malades de réanimation. Eu égard aux enjeux économiques et écologiques liés à des prescriptions trop larges d'antifongiques, des progrès sont depuis longtemps attendus dans l'identification des malades les plus à risque. Même si des avancées ont été accomplies dans ce domaine, force est de constater que bien des questions restent posées. L'index de colonisation, le « *Candida* score », les biomarqueurs tels que le (1-3)- $\beta$ -D-glucane ou le mannane/anti-mannane sont loin d'avoir tout résolu. La pratique des cartographies fongiques régulières est coûteuse et n'a pas démontré son utilité. Le « *Candida* score » sert surtout à identifier les patients à risque très faible de candidémie plutôt que ceux chez qui il convient de débiter un traitement antifongique [8]. Les données concernant la valeur opérationnelle du (1-3)- $\beta$ -D-glucane sont bien résumées dans les recommandations de l'ESCMID. Là encore, la valeur prédictive négative apparaît plutôt bonne, ce qui n'est malheureusement pas le cas pour la valeur prédictive positive. Les causes de faux-positifs sont assez nombreuses comme l'hémodialyse, la perfusion d'albumine ou d'immunoglobulines des infections fongiques liées à d'autres champignons. Le bénéfice d'un traitement précoce en réanimation chez les malades à risque n'est pas démontré à ce jour. De fait, les stratégies fondées sur la colonisation ou sur le (1-

3)- $\beta$ -D-glucane sont pour l'instant graduées C ou D par l'ESCMID. Enfin, la prophylaxie antifongique par fluconazole (B-I) ou caspofongine (B-II) n'est recommandée que chez les patients opérés de l'abdomen et ayant des perforations récurrentes ou des fuites anastomotiques.

On peut espérer que des réponses concernant l'intérêt du traitement antifongique précoce des patients à risque de candidose invasives seront apportées par les études en cours [9].

**Conflit d'intérêt :** Conférences ou participation à un « board » pour : Astellas, AstraZeneca, Gilead, Menarini, Pfizer

## Références

1. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DA, et al (2009) Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 48:503–35
2. Cornely OA, Bassetti M, Calendra T, et al (2012) ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 18:19–37
3. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, et al (2011) Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother* 55:532–8
4. Fournier P, Schwebel C, Maubon D, et al (2011) Antifungal use influences *Candida* species distribution and susceptibility in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother* 66:2880–6
5. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, et al (2013) Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis* 56:1724–32
6. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, et al (2012) Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection. *Crit Care Med* 40:813–22
7. Kollef M, Micek S, Hampton N, et al (2012) Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 54:1739–46
8. Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, et al (2009) Usefulness of the “*Candida* score” for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 37:1624–33
9. Timsit JF, Azoulay E, Cornet M, et al (2013) EMPIRICUS micafungin versus placebo during nosocomial sepsis in *Candida* multi-colonized ICU patients with multiple organ failures: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 14:399