

Candidémies en Île-de-France : données de l'Observatoire des levures (2002-2010) (*)

par C. RENAUDAT¹, K. SITBON¹, M. DESNOS-OLLIVIER¹, A. FONTANET^{2,3}, S. BRETAGNE¹, O. LORTHOLARY¹,
F. DROMER (francoise.dromer@pasteur.fr)¹ pour l'Observatoire des levures**

RÉSUMÉ

L'Observatoire des levures est un système exhaustif et pérenne de surveillance épidémiologique et microbiologique des fongémies à levures en Île-de-France.

Nous présentons les résultats concernant les candidémies dues aux espèces majoritaires chez les adultes. Entre le 1^{er} octobre 2002 et le 30 septembre 2010, 2 571 isolats ont été identifiés au cours d'un premier épisode de candidémie chez 2 507 patients. Il s'agissait majoritairement d'hommes (60 %) âgés en moyenne de 60 ans et dont 48 % étaient hospitalisés en unité de soins intensifs. Les 6 espèces majoritaires étaient *C. albicans* (54,1 % des infections), *C. glabrata* (18 %), *C. parapsilosis* (11,1 %), *C. tropicalis* (9 %), *C. krusei* (2,8 %) et *C. kefyr* (1,7 %) ; 3,3 % des candidémies étaient mixtes (plusieurs espèces fongiques). Les profils de sensibilité aux antifongiques ne différaient pas des résultats attendus pour chaque espèce et ne changeaient pas significativement au cours du temps. La distribution des espèces variait en fonction de l'âge, du type de pathologie sous-jacente, du secteur d'hospitalisation et de la pré-exposition à un antifongique avant la survenue de la fongémie. La mortalité brute à 30 jours était de 40,6 %, dont 58 % des décès survenus la première semaine.

Les candidémies restent des infections hospitalières fréquentes associées à une mortalité élevée, inchangée sur la période d'étude.

MOTS-CLÉS : épidémiologie, candidémie, antifongiques, hématologie, réanimation.

I. - INTRODUCTION

Les fongémies à levures, et tout particulièrement les candidémies, sont un problème de santé publique dans le monde entier du fait de leur prévalence et de leur gravité, avec des incidences en augmentation dans plusieurs études récentes (1-3). Les services d'hématologie ne sont plus les seuls concernés, avec l'apparition de nombreux cas dans les unités de soins intensifs (USI) (4-6) et dans d'autres services prenant en charge des patients immunodéprimés ou récemment opérés. Par ailleurs, l'utilisation d'antifongiques, notamment en traitement empirique ou prophylactique, a un impact sur l'épidémiologie des espèces diagnostiquées, en particulier dans les services d'hématologie et en USI (5, 7, 8). Enfin, la plupart des études se limitant à une population particulière (patients neutropéniques, USI), il est difficile d'avoir un tableau complet des populations touchées.

L'analyse des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) a permis d'identifier les candidémies comme la première cause d'infection fongique invasive en France métropolitaine. Elle ne permet cependant pas de connaître les détails sur les espèces en cause. Nous avons donc analysé les données de l'Observatoire des levures en Île-de-France (ODL), réseau de surveillance mis en place par le Centre national de référence des mycoses invasives et des antifongiques (CNRMA).

(*) Texte paru dans le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH) du 16 avril 2013 / n°12-13.

(1) Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques, Institut Pasteur, Paris, France.

(2) Unité d'Épidémiologie des maladies émergentes, Institut Pasteur, Paris, France.

(3) Conservatoire national des arts et métiers, Paris, France.

(**) Les membres de l'Observatoire des levures sont listés en fin d'article.

II. - MATÉRIELS ET MÉTHODES

L'ODL est un système de surveillance mis en place en 2002 et basé sur un réseau de mycologues hospitaliers volontaires. Les centres concernés étaient initialement au nombre de 27, regroupant tous les hôpitaux de court séjour de l'AP-HP et quelques hôpitaux de la périphérie en Île-de-France. Entre 2008 et 2011, le nombre de participants au réseau est passé à 21 centres (restructuration de certains centres, arrêt de participation).

Les objectifs de l'ODL sont de suivre l'épidémiologie des fongémies à levures (incidence, caractéristiques des infections, espèces impliquées et résistance éventuelle aux antifongiques) et de constituer une collection de souches. Cette surveillance concerne tous les patients atteints de fongémie à levure, sans sélection liée à l'âge, à la pathologie sous-jacente, au type de service de prise en charge ou à la levure impliquée. Les informations cliniques et épidémiologiques sur les cas sont recueillies sur un questionnaire standardisé papier ou via un site Internet sécurisé.

Tableau I - Description des 2 507 patients ayant eu un épisode incident de candidémie liée à une espèce non-rare selon le type de pathologie associée ou en fonction de l'hospitalisation en unité de soins intensifs, Observatoire des levures d'Île-de-France, octobre 2002-septembre 2010.

	Pathologie sous-jacente, n			p	Service d'hospitalisation, n		
	Hémopathie maligne	Cancer	Pas de pathologie maligne		USI	En dehors d'une USI	p
	(N=422)	(N=839)	(N=1 246)		(N=1 206)	(N=1 301)	
Âge moyen ± écart type	54,9 ± 17,3	63,4 ± 13,2	59,0 ± 18,7	0,0001	60,0 ± 16,8	60,0 ± 17,3	NS
Sexe masculin	240 (56,9%)	515 (61,4%)	756 (60,7%)	NS	748 (62,0%)	763 (58,7%)	NS
Cathéter veineux central	355 (84,1%)	673 (80,2%)	827 (66,4%)	<0,001	936 (77,6%)	919 (70,6%)	<0,001
Pré-exposition à un antifongique	86 (20,4%)	51 (6,1%)	100 (8,0%)	<0,001	128 (10,6%)	109 (8,4%)	NS
Fluconazole	32 (7,6%)	40 (4,8%)	63 (5,1%)	NS	79 (6,6%)	56 (4,3%)	0,013
Caspofungine	28 (6,6%)	6 (0,7%)	19 (1,5%)	<0,001	25 (2,1%)	28 (2,2%)	NS
Espèces							
<i>C. albicans</i>	198 (46,9%)	452 (53,9%)	707 (56,7%)	0,001	668 (55,4%)	689 (53,0%)	NS
<i>C. glabrata</i>	59 (14,0%)	166 (19,8%)	225 (18,1%)	0,023	234 (19,4%)	216 (16,6%)	NS
<i>C. parapsilosis</i>	55 (13,0%)	86 (10,3%)	138 (11,1%)	NS	106 (8,8%)	173 (13,3%)	<0,001
<i>C. tropicalis</i>	65 (15,4%)	56 (6,7%)	104 (8,4%)	<0,001	106 (8,8%)	119 (9,2%)	NS
<i>C. krusei</i>	20 (4,7%)	28 (3,3%)	22 (1,8%)	0,003	35 (2,9%)	35 (2,7%)	NS
<i>C. kefyr</i>	17 (4,0%)	13 (1,6%)	13 (1,0%)	<0,001	20 (1,7%)	23 (1,8%)	NS
Infections mixtes	8 (1,9%)	38 (4,5%)	37 (3,0%)	0,033	37 (3,1%)	46 (3,5%)	NS
Traitement de première intention après le diagnostic* :							
Fluconazole	123/361 (34,1%)	454/696 (65,2%)	594/968 (61,4%)	<0,001	506/914 (55,4%)	665/1 111 (59,9%)	0,042
Échinocandines	120/361 (33,2%)	122/696 (17,5%)	209/968 (21,6%)	<0,001	239/914 (26,2%)	212/1 111 (19,1%)	<0,001
Autres traitements**	90/361 (24,9%)	68/696 (9,8%)	105/968 (10,9%)	<0,001	115/914 (12,6%)	148/1 111 (13,3%)	NS
Sans traitement	28/361 (7,8%)	52/696 (7,5%)	60/968 (6,2%)	NS	54/914 (5,9%)	86/1 111 (7,7%)	NS
Mortalité à J8	94/409 (23,0%)	158/773 (20,4%)	297/1 173 (25,3%)	0,044	367/1 151 (31,9%)	182/1 204 (15,1%)	<0,001
Mortalité à J30	162/410 (39,5%)	307/775 (39,6%)	493/1 183 (41,7%)	NS	591/1 158 (51,0%)	371/1 210 (30,7%)	<0,001
dont proportion avant J8	94/161 (58,4%)	158/305 (51,8%)	297/483 (61,5%)	0,027	367/584 (62,8%)	182/365 (49,9%)	<0,001

NS : non significatif au seuil 5 %.

* Dénominateur représentant le nombre de patients pour lesquels l'information était disponible et pour lesquels le traitement a pu être prescrit (positivité de l'hémoculture antérieure à la date de décès).

** Autres antifongiques (dont autres azolés que le fluconazole) et associations d'antifongiques (dont association fluconazole + échinocandines).

(<https://resomyc.pasteur.fr>) géré par le CNRMA, en conformité avec la réglementation. Ces informations comprennent : date de naissance, sexe, service et date d'hospitalisation, pathologie sous-jacente, facteurs de risque associés (matériel étranger, toxicomanie intraveineuse, traumatisme...), exposition à un antifongique dans les 30 jours précédant la fongémie, traitement antifongique de première intention, et devenir à 30 jours. Le CNRMA assure également la confirmation de l'espèce (analyse des profils d'assimilation des sucres, séquençage des régions ITS de l'ADN ribosomique), la détermination de la sensibilité à tous les antifongiques systémiques utilisés dans les fongémies (micro-méthode standardisée EUCAST), le typage de certaines espèces et la mise en collection de tous les isolats.

Après une brève présentation des résultats généraux de l'ODL, nous nous limiterons ensuite, pour des raisons de clarté, à l'analyse détaillée des candidémies dues aux espèces non rares (> 1,5 % de l'ensemble des isolats de *Candida* de l'ODL) survenues chez des adultes (≥ 15 ans) diagnostiqués dans les centres hospitaliers ayant participé sur l'ensemble de la période considérée (octobre 2002-septembre 2010). Pour éviter les phénomènes d'autocorrélation, nous nous limiterons également à l'analyse des premiers épisodes de candidémie de chaque patient (épisodes initiaux), en considérant les infections uniques (dues à une seule espèce) ou mixtes.

Les prévalences ont été calculées sur la base des données d'activité hospitalière disponibles, soient les données 2004-2009 de la Statistique annuelle des établissements de santé (<http://www.sae-diffusion.sante.gouv.fr>). Les comparaisons de données ont été faites au moyen du test du Chi2 ou du test de Fisher avec une signification statistique considérée au seuil de 5 %. Les analyses ont été faites à l'aide du logiciel Stata®, version 12.

III. - RÉSULTATS

A) Les fongémies à levures en Île-de-France

Les fongémies à levures diagnostiquées en Île-de-France entre octobre 2002 et septembre 2010 ont impliqué 2 829 patients adultes et 164 enfants. La majorité des isolats (94,4 %) étaient des *Candida*, mais on dénombrait aussi d'autres genres : *Cryptococcus neoformans* (représentant 70 % des espèces non *Candida*), *Trichosporon*, *Rhodotulula*, *Geotrichum* et *Saccharomyces cerevisiae*.

Les 6 espèces de *Candida* non rares en cause étaient *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* (complexe d'espèces comprenant également *C. metapsilosis* et *C. orthopsilosis*), *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. kefyr*. Ceux-ci représentaient 2 571 isolats identifiés lors de 2 507 épisodes initiaux de candidémie (incluant 83 infections mixtes par deux ou trois espèces différentes).

La prévalence des candidémies dues aux espèces non rares dans la population adulte hospitalisée sur la période 2004-2009 était de 0,6/1 000 admissions, tous services confondus, et de 6,9/1 000 admissions en USI.

B) Descriptif de la population adulte atteinte de candidémies dues aux 6 espèces principales

La population concernée comprenait majoritairement des hommes (60 %), d'âge moyen de 60 ± 17 ans (11,5 % (288/2 507) des patients avaient plus de 80 ans). Près de la moitié (48 %) des patients était hospitalisée en USI et près des trois quarts (74 %) avaient un cathéter veineux central à la date de la fongémie. Les principales comorbidités étaient un acte chirurgical dans les 30 jours précédant la fongémie (39 %), un cancer (33,5 %), une hémopathie maligne (16,8 %), une transplantation d'organe solide (6,6 %) ou une infection par le VIH (4,0 %).

Fig. - Répartition des espèces de *Candida* non rares responsables d'un premier épisode de fongémie, selon l'exposition dans les 30 jours précédents au fluconazole (n = 135), à la caspofungine (n = 53) ou à aucun antifongique (n = 2 383), Observatoire des levures d'Île-de-France, octobre 2002-septembre 2010.

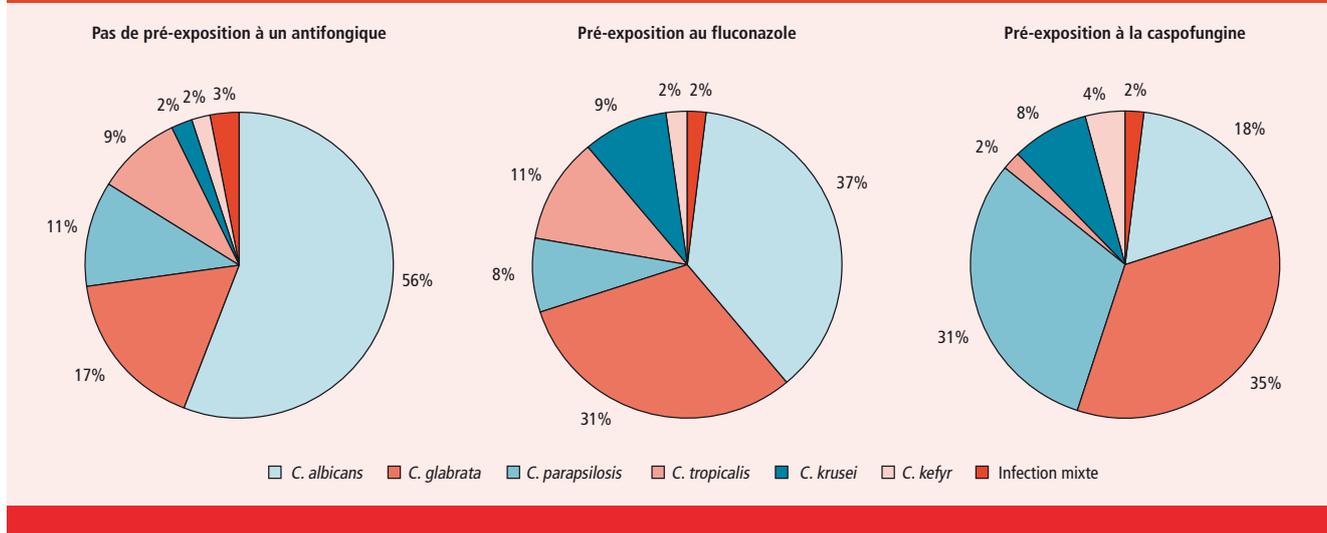


Tableau II - Profil de sensibilité aux antifongiques des isolats des 6 espèces les plus fréquemment responsables de candidémies (méthode EUCAST), Observatoire des levures d'Île-de-France, octobre 2002-septembre 2010.

	Concentration minimale inhibitrice CMI50/CMI90 (extrêmes) en µg/ml									
	Amphotéricine B		5 fluorocytosine		Fluconazole		Voriconazole		Caspofungine	
<i>C. albicans</i> (n=1 357)	0,06/0,12	(0,015 - 8)	0,12/0,5	(0,12 - 64)	0,25/0,5	(0,12 - 64)	0,015/0,015	(0,015 - 8)	0,06/0,06	(0,015 - 8)
<i>C. glabrata</i> (n=450)	0,12/0,25	(0,03 - 0,5)	0,12/0,12	(0,12 - 64)	16/64	(0,12 - 64)	0,25/1	(0,015 - 8)	0,06/0,12	(0,015 - 8)
<i>C. parapsilosis</i> (n=279)	0,06/0,12	(0,015 - 0,5)	0,12/1	(0,12 - 2)	1/4	(0,12 - 64)	0,015/0,06	(0,015 - 2)	0,25/1	(0,03 - 2)
<i>C. tropicalis</i> (n=225)	0,06/0,12	(0,015 - 2)	0,12/64	(0,12 - 64)	0,5/4	(0,12 - 64)	0,03/0,5	(0,015 - 8)	0,06/0,06	(0,015 - 8)
<i>C. krusei</i> (n=70)	0,25/0,25	(0,03 - 0,5)	2/4	(0,5 - 16)	32/64	(0,25 - 64)	0,25/0,5	(0,015 - 4)	0,12/0,25	(0,03 - 0,5)
<i>C. kefyr</i> (n=43)	0,12/0,25	(0,03 - 0,25)	0,5/8	(0,12 - 64)	0,5/1	(0,12 - 4)	0,015/0,015	(0,015 - 0,03)	0,015/0,06	(0,015 - 0,5)

CMI50/CMI90 : concentration minimale de l'antifongique inhibant respectivement 50 et 90 % des isolats de l'espèce.

C) Distribution des espèces

Candida albicans était l'espèce prédominante (54,1 % des infections) suivie de *C. glabrata* (18 %), *C. parapsilosis* (11,1 %), *C. tropicalis* (9 %), *C. krusei* (2,8 %) et *C. kefyr* (1,7 %) ; les infections mixtes représentaient 3,3 % des épisodes incidents. La distribution des espèces variait en fonction de l'âge avec davantage de *C. parapsilosis* chez les plus jeunes (15-45 ans, 17,6 %, $p < 0,001$) et davantage de *C. glabrata* chez les plus âgés (≥ 80 ans, 25,9 %, $p < 0,001$), en particulier chez les femmes. Elle était également influencée par la pathologie sous-jacente (Tableau I), avec une plus grande proportion de *C. tropicalis* et *C. kefyr* chez les patients ayant une hémopathie maligne. L'hospitalisation en unité de soins intensifs était associée à une moindre fréquence de *C. parapsilosis*.

L'exposition à des antifongiques avant la survenue de la fongémie modifiait la distribution des espèces (Figure). Ainsi, parmi les cas antérieurement exposés au fluconazole ($n = 135$), on notait une moindre proportion de *C. albicans* et une augmentation de la proportion de *C. glabrata* et de *C. krusei* par rapport aux cas n'ayant été exposés à aucun antifongique dans les 30 jours précédant la fongémie ($p < 0,001$). De même, parmi les cas exposés à la caspofungine ($n = 53$), on notait une augmentation de la proportion des souches de moindre sensibilité à cette classe d'antifongiques comme *C. parapsilosis* comparativement aux cas non exposés dans les 30 jours ($p < 0,001$). Les données recueillies montraient que l'exposition antérieure à des antifongiques était variable selon les patients (pathologies sous-jacentes [plus de caspofungine parmi les hémopathies malignes] et types de services d'hospitalisation [plus de fluconazole en USI]) (Tableau I).

D) Sensibilité aux antifongiques

Les profils de sensibilité aux antifongiques ne différaient pas des résultats attendus pour chaque espèce : grande sensibilité à tous les antifongiques testés pour les isolats de *C. albicans* et *C. kefyr*; sensibilité diminuée au

fluconazole et souvent aux autres azolés pour *C. glabrata*, résistance intrinsèque au fluconazole et sensibilité diminuée aux autres azolés et à la flucytosine pour *C. krusei* (Tableau II) et, enfin, sensibilité diminuée à la caspofungine pour le complexe *C. parapsilosis*. Un petit nombre d'isolats de chaque espèce avait cependant des profils atypiques, justifiant la détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI) lorsque les patients avaient été exposés à un antifongique avant la fongémie.

E) Morbi-mortalité des candidémies

Globalement, 30 jours après le diagnostic, la mortalité associée aux candidémies était de 40,6 %, avec près de 58 % des décès survenus dans les 8 premiers jours. Cette mortalité globale augmentait avec l'âge, de 27,2 % chez les 15-45 ans à 54,9 % chez les plus de 80 ans, avec en revanche une proportion de décès précoces qui ne différait pas selon la classe d'âge. La proportion de décès n'était pas influencée par la présence d'une hémopathie maligne ou d'un cancer solide ; on notait une proportion de décès précoces plus importante en USI ($p < 0,001$). Le diagnostic de fongémie à levures (positivité de l'hémoculture) avait été établi après le décès du patient dans 28 % (270/962) des cas. À noter que pour 17,9 % des patients, le délai de survenue du décès ne permettait pas la mise en place d'un traitement.

Chez les patients pour lesquels le délai de positivité de l'hémoculture permettait la prescription d'un traitement, il s'agissait initialement majoritairement du fluconazole (51 %) ou d'une échinocandine (19,7 %). Chez les patients atteints d'hémopathies malignes, fluconazole et échinocandines étaient prescrits de façon équivalente (30 % chacun), tandis que la prescription de fluconazole prévalait en cancérologie ou en USI (Tableau I). Lorsque le délai permettait la mise en route d'un traitement, l'absence de prescription (soins palliatifs...) était toujours un élément péjoratif (93/140 [66,4 %] décès chez les non traités vs. 563/1 885 [29,9 %] décès chez les patients traités, $p < 0,001$).

IV. - DISCUSSION

L'ODL représente l'un des outils de surveillance de l'épidémiologie des infections fongiques invasives mis en place par le CNRMA depuis 2002. Cette analyse des fongémies à levures en Île-de-France a permis de générer des informations importantes pour la santé publique, ainsi que pour l'optimisation de la prise en charge individuelle des patients, par une meilleure description des populations atteintes, des espèces en causes et de leur sensibilité aux antifongiques. Ainsi, les candidémies restent des infections hospitalières fréquentes, dont l'incidence semble augmenter selon plusieurs publications, notamment dans les unités de soins intensifs, avec une mortalité encore trop élevée. Des analyses complémentaires sur l'impact de l'évolution des facteurs de risque et des prescriptions antifongiques au cours de la période d'étude sont en cours. Cependant, il est déjà possible de souligner que le choix de l'antifongique initial ne peut pas être guidé par la détermination de la sensibilité aux antifongiques sur l'isolat obtenu, qui nécessite au moins 24h de plus après l'identification, mais sur la détermination rapide de l'espèce et la connaissance des pressions antifongiques récentes chez le patient. C'est notamment le cas pour les espèces plus rares qui sont sou-

vent moins sensibles aux antifongiques, en particulier aux échinocandines, et peuvent émerger sous pression antifongique, d'où la nécessité d'obtenir très rapidement une identification de l'espèce en cause, en particulier dans ce contexte.

Participants à l'Observatoire des levures

C. Bouges-Michel, S. Brun (Bobigny), I. Poilane (Bondy), J. Dunan (Boulogne-Billancourt), G. Galeazzi (Colombes), F. Botterel (Créteil), N. Fauchet (Créteil), E. Forget (Clichy), C. Lawrence (Garches), C. Bonnal, A. Angoulvant (Kremlin Bicêtre), O. Eloy (Le Chesnay), M.-F. David, N. Khassis, L. Milhaila, E. Chachaty (Villejuif), et à Paris : C. Chochillon (Bichat), A. Paugam, M.-T. Baixench, F. Lesle (Cochin), M. Cornet (Hôtel Dieu), M.-C. Escande (Institut Curie), M.-E. Bougnoux, Y. Sterckers, S. Challier (Necker-Enfants Malades), E. Dannaoui, V. Lavarde (Hôpital Européen Georges Pompidou), A. Detry, B. Lmimouni, A. Fekkar (Pitié-Salpêtrière), J.-L. Poirot (Saint-Antoine), C. Lacroix, A. Alanio (Saint-Louis), D. Moissenet (Trousseau), M. Develoux (Tenon), S. Bonacorsi (Robert Debré).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Cleveland AA, Farley MM, Harrison LH, Stein B, Hollick R, Lockhart SR, *et al.* Changes in incidence and antifungal drug resistance in candidemia: results from population-based laboratory surveillance in Atlanta and Baltimore, 2008-2011. *Clin Infect Dis.* 2012 ; **55** (10) : 1352-61.
- (2) Arendrup MC, Sulim S, Holm A, Nielsen L, Nielsen SD, Knudsen JD, *et al.* Diagnostic issues, clinical characteristics, and outcomes for patients with fungemia. *J Clin Microbiol.* 2011 ; **49** (9) : 3300-8.
- (3) Almirante B, Rodríguez D, Cuenca-Estrella M, Almela M, Sanchez F, Ayats J, *et al.* Epidemiology, risk factors, and prognosis of *Candida parapsilosis* bloodstream infections: case-control population-based surveillance study of patients in Barcelona, Spain, from 2002 to 2003. *J Clin Microbiol.* 2006 ; **44** (5) : 1681-5.
- (4) Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, *et al.* AmarCand Study Group. 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.* 2009 ; **37** (5) : 1612-8.
- (5) Garnacho-Montero J, Díaz-Martín A, García-Cabrera E, Ruiz Pérez de Pipaón M, Hernández- Caballero C, Aznar-Martín J, *et al.* Risk factors for fluconazole-resistant candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010 ; **54** (8) : 3149-54.
- (6) Pfaller MA, Messer SA, Moet GJ, Jones RN, Castanheira M. *Candida* bloodstream infections: comparison of species distribution and resistance to echinocandin and azole antifungal agents in Intensive Care Unit (ICU) and non-ICU settings in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2008-2009). *Int J Antimicrob Agents* 2011 ; **38** : 65-9.
- (7) Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F; French Mycosis Study Group. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 ; **55** (2) : 532-8.
- (8) Blanchard E, Lortholary O, Boukris-Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Dromer F, Guillemot D; French Mycosis Study Group. Prior caspofungin exposure in patients with hematological malignancies is a risk factor for subsequent fungemia due to decreased susceptibility in *Candida* spp.: a case-control study in Paris, France. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 ; **55** (11) : 5358-61.