



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

DESESCALADE DES ANTIFONGIQUES EN REANIMATION :
Incidence, facteurs associés et impact sur le devenir des patients

Présentée et soutenue publiquement le 10 décembre à 16h au
Pôle Recherche

Par Karim JAFFAL

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Madame le Professeur Karine FAURE

Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur Saad NSEIR

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

IFI	Infection Fongique Invasive
MFI	Maladie Fongique Invasive
BPCO	Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
CMI	Concentration Minimale Inhibitrice
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
ESCMID	European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases
IDSA	Infectious Diseases Society of America
ECIL	European Conference on Infections in Leukemia
PCR	Polymerase Chain Reaction
ARN	Acide Ribonucléique
MALDI-TOF	<i>Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time Of Flight</i>
1-3 BDG	1,3 beta D glucane

Table des matières

RESUME	13
ABSTRACT	14
INTRODUCTION	15
I. EPIDEMIOLOGIE	15
II. POURQUOI CETTE DESESCALADE ?.....	17
1. DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES	17
2. MANQUE DE PERFORMANCE DIAGNOSTIQUE DES SCORES CLINIQUES	17
3. MANQUE DE SENSIBILITE DES HEMOCULTURES	19
4. CONSEQUENCES	20
III. ECOLOGIE ET RESISTANCE FONGIQUE.....	20
IV. COUT ET SANTÉ PUBLIQUE	22
V. TOXICITE ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	22
VI. L'INTERET DU TRAITEMENT PRÉEMPTIF ET EMPRIQUE N'EST PAS PROUVÉ.....	23
VI. OBJECTIF DE L'ÉTUDE	24
MATERIEL ET METHODES	25
I. POPULATION ÉTUDIÉE	25
II. DEFINITION ET PROTOCOLE	25
1. DESESCALADE	25
2. PROTOCOLE	26
III. VARIABLES ÉTUDIÉES.....	27
IV. ANALYSES STATISTIQUES	28
RESULTATS.....	30
I. DESCRIPTION DE LA POPULATION	30
II. FACTEURS ASSOCIÉS À LA DESESCALADE EN ANALYSE UNIVARIÉE	32
III. DONNÉES MICROBIOLOGIQUES.....	35
VI. FACTEURS ASSOCIÉS À LA DESESCALADE EN ANALYSE MULTIVARIÉE	36
IV. IMPACT SUR LE DEVENIR DES PATIENTS.....	36
DISCUSSION	38
I. RAPPEL DES RESULTATS ET EXPLICATIONS	38
1. FACTEURS INDEPENDAMMENT ASSOCIÉS A LA DESESCALADE	38
2. INCIDENCE DE LA DESESCALADE	40
3. DONNEES MICROBIOLOGIQUES.....	41
4. IMPACT SUR LE DEVENIR DES PATIENTS	41
II. LIMITES DE L'ÉTUDE.....	42
III. PERSPECTIVES	43

1. DE NOUVELLES TECHNIQUES DE MICROBIOLOGIE	43
2. L'UTILISATION DES BIOMARQUEURS FONGIQUES POUR LA DESESCALADE	44
3. « ANTIFUNGAL STEWARDSHIP »	45
CONCLUSION	46
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	47
ANNEXES.....	53

RESUME

Contexte : Les infections fongiques invasives en réanimation sont un enjeu de santé publique. Elles sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité majeures, responsables d'une prescription excessive des traitements antifongiques. Cependant, cette stratégie non prouvée est associée à l'émergence de résistance fongique, à un surcoût et une iatrogénie non négligeable. Une désescalade de ces traitements s'impose dans le cadre d'une rationalisation de leur prescription. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les facteurs associés à cette désescalade et secondairement son incidence et son impact sur le devenir des patients en réanimation.

Matériel et méthode : Etude observationnelle rétrospective mono centrique menée dans un service de réanimation polyvalente de décembre 2010 à janvier 2012. Tous les patients hospitalisés pour une durée de plus de 48 heures et traités par antifongiques pour une première infection fongique suspectée ou prouvée ont été inclus. Seuls les patients traités dans un cadre prophylactique ont été exclus. La désescalade a été définie comme l'interruption du traitement antifongique dans les 6 jours suivant son initiation ou la réduction du spectre vers un antifongique de la classe des azolés.

Résultats : 262 patients ont été inclus, 52 ont bénéficié d'une désescalade. L'incidence de la désescalade était de 19,8 %. Deux groupes « désescalade » et « pas de désescalade » ont été constitués. En analyse univariée, les prélèvements à visée mycologique répétés stériles, la stratégie de traitement empirique, l'apyrexie et l'arrêt des amines à 72 heures de l'initiation des antifongiques étaient significativement associés à une désescalade plus fréquente. La colonisation multifocale et la ventilation mécanique étaient associées à une désescalade moins fréquente. En analyse multivariée, l'apyrexie à 72 heures (OR= 20,6[2,7-157], p= 0,004) et le traitement antifongique initié dans un cadre empirique (OR= 2,6[1,2-5,5], p= 0,01) étaient indépendamment associés à une désescalade plus fréquente tandis que la colonisation multifocale (OR= 0,37[0,2-0,8], p= 0,008) était indépendamment associée à une désescalade moins fréquente. Aucune différence significative n'a été relevée entre les deux groupes concernant la durée de ventilation mécanique, d'administration d'aminés et de séjour en réanimation. Les patients du groupe « désescalade » avaient une mortalité inférieure en réanimation (OR= 0,43[0,2-0,8], p= 0,008) et à 30 jours (OR= 0,47[0,2-0,9], p= 0,03), mais la mortalité à un an était similaire dans les deux groupes.

Conclusion : Dans notre étude, l'incidence de la désescalade du traitement antifongique en réanimation est de 19,8%. L'apyrexie et la stratégie de traitement empirique sont des facteurs indépendamment associés à une désescalade plus fréquente tandis que la colonisation multifocale est indépendamment associée à une moindre désescalade. La désescalade semble être associée à une baisse de la mortalité en réanimation et à J-30.

ABSTRACT

Background: Invasive candidiasis constitutes a life threatening condition in critically ill patients. The frequency of infection and the associated mortality have not decreased over the past two decades. This may suggest a role for empirical or preemptive therapy in the management of candidiasis, but also lead to widespread administration of antifungal therapy with the potential risks of toxicity, resistance and unnecessary high costs. A de-escalation strategy is therefore naturally advocated as part of better antifungal usage. We aimed to identify factors associated with de-escalation, the incidence and clinical impact of such a strategy.

Design and methods: Single-center retrospective observational study conducted in an intensive care unit from December 2010 to January 2012. All patients hospitalized for more than 48 hours and treated with antifungal for first suspected or proven fungal infection were included. Patients treated in a prophylactic setting were excluded. De-escalation was defined as switch from initial systemic antifungal therapy (SAT) drugs (except fluconazole) to triazoles or termination of initial SAT drugs within 6 days following SAT initiation.

Results: 262 patients were included. 52 (19.8%) were de-escalated. Patients were divided into two groups: de-escalation group and absence of de-escalation group. Factors associated with more frequent use of de-escalation in univariate analysis were: sterile repeated mycological samples, empirical treatment strategy, apyrexia and catecholamine withdrawal at 72 hours after initiation of SAT. Multifocal *Candida* colonization, mechanical ventilation were independently associated with less frequent use of de-escalation. In multivariate analysis, whilst apyrexia at 72 hours (OR = 20.6 [2.7 to 157], p = 0.004) and empirical treatment (OR = 2.6 [1.2 to 5.5], p = 0.01) were independently associated with more frequent use of de-escalation therapy ; multifocal *Candida* colonization was independently associated with less frequent use of de-escalation therapy (OR= 0,37 [0,2-0,8], p = 0,008). No significant differences were found between the two groups regarding the duration of mechanical ventilation, catecholamine administration and length of ICU stay. Patients in the de-escalation group had a lower ICU (OR = 0.43 [0.2-0.8], p = 0.008) and day-30 mortality (OR = 0.47 [0.2 to 0, 9], p = 0.03) but 1-year mortality rate was similar in the two groups.

Conclusion : In our study, incidence of antifungal therapy de-escalation in ICU was 19.8%. Apyrexia at 72 hours after initiation of SAT and empirical treatment strategy are factors independently associated with more frequent use of de-escalation. Multifocal *Candida* colonization was independently associated with less frequent use of de-escalation therapy. De-escalation seems to be associated with reduced ICU and day-30 mortality.

INTRODUCTION

La juste prescription, le délai d'initiation et la désescalade des antifongiques restent un défi majeur pour les réanimateurs. En effet, les infections fongiques invasives (IFI) sont une cause majeure de morbidité et de mortalité en réanimation. Ces infections nécessitent un diagnostic rapide pour une prise en charge précoce. Cependant, à ce jour aucun des outils cliniques et para cliniques à notre disposition en routine ne permet d'identifier avec certitude les patients à haut risque de présenter une IFI. Les stratégies de traitement prophylactique, préemptive et empirique restent débattues. Leur intérêt potentiel n'a pas été démontré. Elles aboutissent à une surprescription souvent inutile, coûteuse et non sans effets secondaires des traitements antifongiques. Cette prescription excessive est à l'origine d'une pression de sélection modifiant l'écologie fongique se traduisant par l'émergence de résistance.

Une rationalisation rigoureuse de leur approche à la fois diagnostique et thérapeutique s'impose.

I. EPIDEMIOLOGIE

En réanimation, l'incidence de la maladie fongique invasive (MFI), principalement causée par *Candida* et dans une moindre mesure par *Aspergillus* représente 19.4% des infections [1,2]. Malgré l'ensemble des progrès réalisés en termes de diagnostic et de prise en charge, l'incidence et la mortalité des IFI n'ont pas diminué ces dernières années. Lortholary et col. ont récemment montré une augmentation de l'incidence des candidémies à la fois dans la population générale et en réanimation grâce à un réseau de surveillance active en milieu hospitalier des épisodes de candidémies sur 24 hôpitaux entre 2002 et 2010 [3]

Les études d'épidémiologie montrent une prévalence croissante [1,4] liée à l'augmentation constante du nombre de patients à haut risque (immunodépression acquise ou iatrogène par transplantation, immunothérapie, patients d'oncohématologie, hémodialysés, chirurgicaux..)

mais également des patients plus souvent admis comme les cirrhotiques ou encore ceux atteints de broncho pneumopathie chronique obstructive (BPCO). Parmi les IFI, les candidémies représentent 7 à 10 % des infections nosocomiales [2,5]. Dans une étude de prévalence incluant plus de 7000 patients sur 75 pays, *Candida* représentait le troisième agent pathogène des infections nosocomiales documentées [2].

D'autre part, malgré une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et la mise à disposition de molécules antifongiques efficaces, la mortalité et la morbidité des IFI restent élevées. La mortalité peut atteindre 50 à 70 % notamment en cas de choc septique, dépassant celle des bactériémies, quel que soit l'espèce bactérienne considérée [6, 7, 8]. Il est primordial de rappeler que la priorité reste l'initiation d'un traitement antifongique adéquat le plus tôt possible, car il est clairement établi que le délai d'introduction du traitement antifongique est corrélé au pronostic [7-10]. En effet, en dehors de la sévérité de la pathologie et de son impact en termes de défaillance d'organe, un traitement antifongique probabiliste inadéquat ainsi que le délai de mise en route de ce dernier sont des facteurs de risque indépendants de mortalité à 30 jours [10, 11]. En situation de choc septique, chaque heure de retard dans l'initiation du traitement augmente la mortalité : environ 20% si le traitement antifongique est introduit dans les 2 heures qui suivent l'apparition de l'état de choc, plus de 90% si le traitement est introduit plus de 12 heures après l'apparition de ce dernier [8].

Le pronostic global des infections fongiques est sévère avec une surmortalité attribuable variant de 10 à 49 % suivant les études et une augmentation de la durée de séjour hospitalier attribuable de 10 jours en moyenne [12, 13]. Il semble exister une différence de pronostic entre les différentes souches de *Candida*, *Candida. parapsilosis* étant associé au meilleur pronostic et *Candida. krusei* au moins bon [14].

Ces données incitent à administrer rapidement un traitement antifongique probabiliste à large spectre pour améliorer le pronostic des malades, d'où le rationnel du traitement empirique ou préemptif en réanimation. Cependant, cette stratégie thérapeutique non prouvée est à l'origine

de nombreuses conséquences néfastes qui conduisent à reconsidérer la gestion des molécules antifongiques à notre disposition. Cette dernière passe par une désescalade.

II. POURQUOI CETTE DESESCALADE ?

1. Difficultés diagnostiques

La difficulté du diagnostic de la MFI en réanimation s'explique par de multiples facteurs : une présentation clinique non spécifique et des performances limitées des techniques de microbiologie conventionnelle et des biomarqueurs disponibles.

2. Manque de performance diagnostique des scores cliniques

Les facteurs de risque de candidose invasive peuvent être regroupés de la manière suivante:

-facteurs d'immunodépression: neutropénie, chimiothérapie (anti néoplasique, immuno modulateurs), âges extrêmes, score Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) élevé...

-Déséquilibre de la flore endogène: colonisation fongique présente chez plus de la moitié des patients de réanimation [15], antibiothérapie à spectre large, durée de séjour en réanimation (\geq 7 jours)...

-procédures invasives : cathéter central, épuration extra-rénale, nutrition parentérale, ventilation mécanique, chirurgie antérieure notamment digestive...

Nos patients en réanimation étant majoritairement exposés à ces facteurs de risque, ces facteurs sont par conséquent peu discriminants pour la réflexion diagnostique et thérapeutique. Les tableaux 1 et 2 en annexe récapitulent l'ensemble de ces facteurs de risque et leur rôle potentiel dans la physiopathologie de l'infection fongique invasive [16, 17, 18]

En effet, la physiopathologie des infections à *Candida* est un continuum entre la colonisation fongique et l'invasion tissulaire. Un environnement nutritionnel et anti inflammatoire favorable, des défenses immunitaires altérées, une rupture des muqueuses (intestinales, cutanées), des facteurs génétiques de prédisposition et un déséquilibre des flores endogènes favorisent l'invasion tissulaire, le passage sanguin et la dissémination à l'origine de métastases septiques. Partant de ce concept physiopathologique, plusieurs scores cliniques prédictifs d'IFI ont été développés pour restreindre la population cible à traiter. En 1994, Pittet et col. ont développé un index de colonisation en réanimation chirurgicale (nombre de sites colonisés à *Candida* sur le nombre de sites prélevés). Les patients présentant une candidémie avaient des souches infectantes identiques à celles isolées de leur colonisation. Pour la prédiction d'une candidémie, un index de colonisation $> 0,5$ avait une sensibilité de 100 %, une spécificité de 69 %, une valeur prédictive positive de 66 % et une valeur prédictive négative de 100 %. Cependant, lors de l'analyse multivariée des facteurs de risque de candidémie, l'index de colonisation n'était pas associé indépendamment à la survenue d'une candidémie [19]. Dans l'étude de Charles et col. 39% des patients ont développés un index de colonisation $> 0,5$ alors que sur la même période d'étude, aucune IFI n'a été diagnostiquée [15].

Piarroux et col. ont développé en 2004 l'index de colonisation corrigé prenant en compte l'intensité de la colonisation par site. Un traitement antifongique prophylactique par fluconazole basé sur ce score $> 0,4$ était significativement associé à une diminution des IFI dans une étude menée en réanimation chirurgicale [20]. Cependant, la faible valeur prédictive positive, le nombre très important de patients à traiter en préemptif et la lourdeur en termes de travail de laboratoire et de coût rendent ce score difficile à appliquer en routine [21].

D'autres scores cliniques ont ensuite été étudiés. Dupont et col. ont établi un score visant à déterminer le risque de candidose dans les péritonites secondaires. Un état de choc à l'admission, une perforation sus mésentérique, le sexe féminin et une antibiothérapie large

spectre de plus de 48 heures étaient des facteurs indépendamment associés à une étiologie fongique dans les candidoses péritonéales. Un score supérieur à 3 (1 point par item) présentait une sensibilité de 84 % et une spécificité de 50 % [22]

Enfin, le candida score établi par l'équipe de *Léon* est également un autre score prédictif de candidose systémique en réanimation. Il combine 4 facteurs : sepsis sévère, colonisation multisites à *Candida*, chirurgie à l'admission et nutrition parentérale totale [21]. Un candida score inférieur à 3, évalué dans une étude prospective observationnelle incluant 1107 patients sur 36 services de réanimation, prédit un taux de candidose systémique inférieur à 5 % traduisant une valeur prédictive négative excellente de 98 %. Par conséquent, l'intérêt de ces scores réside d'avantage dans leurs valeurs prédictives négatives [23]

L'objectif de ces scores cliniques est de restreindre la population cible à traiter pour mettre en place un traitement dit préemptif ou empirique. Il est intéressant de noter que cette démarche semble associée à une diminution des infections à *Candida* chez des patients à haut risque mais sans impact démontré sur la mortalité [24]

3. Manque de sensibilité des hémocultures

Les hémocultures restent le gold standard pour affirmer une IFI avec la mise en évidence en culture d'espèce fongique dans un milieu stérile (sang, liquide pleural, liquide péritonéal, liquide céphalo-rachidien) [25]. Les recommandations mettent l'accent sur la nécessité impérative de réaliser des hémocultures avant de débiter le traitement. En effet, la désescalade impose des prélèvements fongiques fiables, correctement réalisés avant toute thérapeutique et auxquels les cliniciens peuvent faire confiance pour guider la désescalade. Cependant, leur sensibilité est évaluée à 50 % avec un délai minimal de 43 heures avant d'obtenir un éventuel résultat positif [26, 27]. Les hémocultures sur flacons spécifiques (Mycosis, Bactec/Alert ; bioMérieux), permettant un gain de temps mais pas de sensibilité [28]. A ce temps de cultures allant de 2 à 5 jours, il faut ajouter 2 jours pour l'identification de

l'espèce et la réalisation d'un antifongogramme [27].

4. Conséquences

Les outils de diagnostic d'IFI en réanimation à notre disposition ne sont pas performants [29]. De cette course à la prescription des antifongiques justifiée par le pronostic des patients dont le diagnostic est incertain, il en ressort qu'un grand nombre d'entre eux sont traités à l'aveugle et parfois sans confirmation du diagnostic sur de longue période. L'étude multicentrique d'Azoulay et col. s'est intéressée aux prescriptions de traitement antifongique un jour donné dans 169 services de réanimation en France et en Belgique [30]. Cent cinquante-quatre patients recevaient un traitement antifongique (7,5% des 2047 patients hospitalisés en réanimation le jour de l'étude). Parmi ces derniers, 100 patients (64,9% des 154 patients) recevaient un traitement antifongique empirique, ce qui correspond au deux tiers des malades. En effet, les traitements antifongiques initiés de façon empirique représentent 2/3 des prescriptions [30,31]. Des efforts considérables restent à mener pour cibler les patients qui bénéficieront de cette approche. En attendant des scores cliniques plus sensibles et spécifiques et de nouvelles techniques de diagnostic plus rapides, les sociétés savantes recommandent toujours ces stratégies probabilistes avec un faible niveau de preuve [25,32]

III. ECOLOGIE ET RESISTANCE FONGIQUE

Le traitement antifongique à large spectre et de longue durée pose la question de l'impact négatif sur l'écologie fongique aussi bien au plan individuel que collectif. L'évolution du contexte épidémiologique incite à un usage prudent pour limiter le risque de sélection de souches résistantes. Faisant partie des plus gros consommateurs d'antifongiques, les services de réanimation sont donc très exposés à l'expansion des résistances. L'adoption d'une stratégie de maîtrise des prescriptions, dont fait partie la désescalade, est donc une priorité.

Dans le monde entier, *Candida albicans* est historiquement l'espèce prédominante, représentant environ les deux tiers des infections à *Candida*. Cependant, l'épidémiologie des candidoses est en train de changer. Au cours des deux dernières décennies, les espèces autres que *C. albicans* (principalement *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis* et *C. parapsilosis*) sont en pleine émergence. Ces espèces de *Candida non-albicans* sont maintenant responsables de plus de 50% de tous les cas d'IFI dans certains centres et sont associées à une résistance intrinsèque (*C. krusei*) ou à une moindre sensibilité aux azolés (*C. glabrata*) ou aux échinocandines (*C. parapsilosis*) [33]. Dans les unités de soins intensifs en France et au Danemark, *C. glabrata* est la deuxième espèce la plus commune [34,35]. Dans l'étude prospective AmarCand, les espèces de *candida non-albicans* représentaient 42% des isolats. La sensibilité dose-dépendante ou la résistance au fluconazole a été documentée dans 17,1% des espèces de *Candida* isolés [36]. Bien que le changement de l'écologie des champignons soit une question complexe, il existe des preuves supportant l'idée que ce changement global est probablement lié en premier lieu à l'utilisation généralisée des agents antifongiques, en particulier les azolés [37]. Un antécédent de traitement par fluconazole majore le risque de résistance à cette classe et représente un facteur de risque indépendant d'infection à *C. krusei*, *tropicalis*, ou *glabrata* [38,39].

L'acquisition de résistance après exposition se traduit par une majoration des concentrations minimales inhibitrices (CMI) sur les antifongogrammes [39,40]. Plusieurs études montrent une augmentation de la prescription d'échinocandines depuis les années 2000 et en parallèle une majoration des CMI à cette même classe d'antifongique [3,40]. Un traitement par échinocandines favorise les infections à *C. glabrata* avec une résistance intrinsèque aux échinocandines acquises majorant le risque d'échec thérapeutique si cette classe avait été auparavant prescrite [41]. L'étude de Lortholary et col. montre de façon alarmante qu'une exposition aux échinocandines constitue un facteur de risque indépendant de mortalité à j-30 [3].

Une surveillance épidémiologique s'impose pour évaluer l'écologie fongique locale et adapter nos protocoles de prise en charge. L'impasse thérapeutique liée au mauvais usage des antibiotiques que nous rencontrons en clinique pour certaines bactéries multi résistantes devrait nous alerter pour ne pas transposer ce problème au monde fongique.

IV. COUT ET SANTÉ PUBLIQUE

On ne peut plus occulter de nos jours la question du coût de la prise en charge des IFI en réanimation. En effet, les molécules à notre disposition sont onéreuses et l'infection fongique augmente la durée de séjour en réanimation et à l'hôpital [42]. Le coût additionnel par épisode de candidémie est estimé à 16000 euros [42]. Une étude espagnole menée de décembre 2010 à janvier 2011 pour évaluer la qualité des prescriptions d'antifongiques a permis de montrer que des erreurs dans les prescriptions liées au choix de la molécule antifongique, son dosage et l'absence de désescalade ne font que majorer les dépenses. Un programme de gestion aurait, d'après les auteurs, permis d'économiser 50 000 euros [43]. Une étude récente menée en réanimation tend à démontrer une économie lorsque le patient est initialement traité par échinocandines puis par azolés lors de la désescalade [44].

V. TOXICITE ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il existe quatre grandes classes d'antifongiques utilisées dans les mycoses systémiques. Malgré les améliorations obtenues ces dernières années en termes d'efficacité et de tolérance, chacune des classes possèdent des effets secondaires. Parmi les polyènes, l'amphotéricine B présente de nombreux effets secondaires bien connus depuis des années : choc anaphylactique, réactions d'intolérance immédiate avec fièvre et frisson liés à une libération de médiateurs pro-inflammatoires et surtout insuffisance rénale avec des tubulopathies ayant

conduit à des formulations lipidiques avec un meilleur profil de tolérance rénale. En raison de l'hypokaliémie et l'hypomagnésémie fréquentes, il convient d'être attentif aux médicaments coprescrits allongeant l'espace QT.

Les azolés partagent le risque de toxidermie, d'hépatite cytolytique et d'intolérance digestive. Le voriconazole est contre indiqué en cas d'insuffisance rénale ou en cas d'association avec de nombreux inducteurs enzymatiques. Les échinocandines ont un excellent profil de tolérance mais ont elles aussi de nombreuses interactions médicamenteuses. Enfin, la 5 fluorocytosine présente une toxicité rénale et hématologique (pancytopenie) dose dépendante. Il est primordial avant toute prescription de vérifier les traitements associés, la posologie et de surveiller les concentrations sériques et potentiels effets indésirables [45]

VI. L'INTERET DU TRAITEMENT PRÉEMPTIF ET EMPRIQUE N'EST PAS PROUVÉ

Un traitement prophylactique est un traitement donné à toute une classe de population comme par exemple les patients de réanimation, les patients d'hématologie, les patients de chirurgie digestive...C'est leur appartenance à ce groupe qui représente leur facteur de risque. Le traitement préemptif est différent : il concerne des patients qui ont un ou plusieurs facteurs de risque de candidose systémique objectivés: colonisation à *Candida*, biomarqueurs d'IFI positifs, donc à fort risque de présenter une IFI mais sans signes d'infection systémique. Enfin, le traitement empirique concerne des patients à risque et qui ont des signes d'infection systémique (état de choc, fièvre, fièvre malgré une antibiothérapie élargie de plus de 48 heures...)

Concernant l'intérêt du traitement prophylactique ou empirique en réanimation, quelques études concluent à une diminution du nombre d'infections mais sans diminution de mortalité [24,46]

VI. OBJECTIF DE L'ÉTUDE

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les facteurs indépendamment associés à la désescalade du traitement antifongique en réanimation. L'objectif secondaire était d'évaluer l'incidence de cette désescalade et son impact sur le devenir des patients en termes de durée d'hospitalisation, de ventilation mécanique, d'administration d'amines et de mortalité en réanimation, à 30 jours et à 1 an.

MATERIEL ET METHODES

I. POPULATION ÉTUDIÉE

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique et observationnelle. La population étudiée était constituée de patients hospitalisés dans un service de réanimation polyvalente du CHRU de Lille, comprenant trois unités distinctes, réunissant 30 lits de réanimation. Le recueil a été mené sur une période s'étendant de décembre 2010 à janvier 2012. Les malades ont été inclus consécutivement en fonction de leur date d'admission en réanimation. Aucune information ni accord des malades ou du comité d'éthique n'était nécessaire, en raison du caractère rétrospectif non interventionnel de l'étude.

Seuls les patients admis pour une durée de séjour supérieure à 48 heures et recevant un traitement antifongique pour une IFI suspectée ou documentée ont été inclus. Les patients mineurs et ceux recevant un traitement antifongique prophylactique ont été exclus. L'ensemble des données concernant les caractéristiques des patients et les traitements antifongiques ont été analysés rétrospectivement.

II. DEFINITION ET PROTOCOLE

1. Désescalade

Nous avons défini la désescalade comme l'interruption du traitement antifongique dans les 6 jours suivant son initiation ou la réduction du spectre antifongique prescrit pour un antifongique de la classe des azolés. Les patients décédés durant les six premiers jours ont été assignés au groupe « pas de désescalade ».

Concernant le premier traitement antifongique prescrit, ce dernier a été défini adéquat si le microorganisme mis en évidence sur la culture des prélèvements biologiques effectués était

sensible à la molécule administrée sur les antifongogrammes.

Pour évaluer le nombre de patients qui auraient pu bénéficié d'une désescalade, nous avons défini la désescalade « possible » si :

- le microorganisme mis en culture était sensible aux azolés sans contre-indication à ce traitement
- le patient présentait une infection bactérienne prouvée
- les prélèvements à visée mycologique répétés sur 3 jours étaient tous stériles associés à une amélioration clinique du patient
- la pathologie en cause était non infectieuse

Les patients présentant l'un des critères suivant ont été jugés comme ne pouvant pas bénéficier d'une désescalade:

- azolés prescrits dès le départ
- persistance de l'état de choc
- indication nécessitant un traitement par échinocandines ou amphotéricine B
- patient ayant une IFI prouvée mais sans antifongogramme effectué permettant de juger de la sensibilité des souches mises en culture aux azolés.

2. Protocole

Seules les données en lien avec la première infection fongique suspectée ou prouvée ont été recueillies. Les traitements administrés ont été laissés à l'appréciation du praticien suivant les recommandations institutionnelles. Il était recommandé d'utiliser le fluconazole ou la caspofongine pour toute infection fongique suspectée chez un malade non neutropénique. L'amphotéricine B liposomale pouvait être utilisée en cas d'intolérance ou de contre indication à ces molécules. Pour les patients neutropéniques, le médecin en charge avait le choix

entre l'amphotericine B liposomale, la caspofongine ou le fluconazole. Tous les patients inclus bénéficiaient de prélèvements à visée mycologique sur un milieu stérile (sang, liquide céphalo rachidien, liquide pleural, liquide péritonéale, liquide péricardique, prélèvements du site opératoire) suivant leur symptomatologie et non stérile (peau, urine, trachée, cathéter, anus).

III. VARIABLES ÉTUDIÉES

L'ensemble des données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux archivés du CHRU de Lille. Les données des prélèvements microbiologiques ont été recueillies à partir des archives du laboratoire de mycologie du centre de biologie. Les caractéristiques démographiques suivantes ont été collectées à l'admission en réanimation :

- Age, sexe, origine du patient (domicile ou transfert d'un autre service conventionnel ou de réanimation), catégorie à l'admission (médicale, chirurgicale ou polytraumatisé), hospitalisation de plus de 48h au cours des trois derniers mois
- Scores de gravité à l'admission : Indice de Gravité Simplifié II (IGSII)
- Antécédents du patient (diabète, BPCO, cardiopathie chronique, cirrhose, insuffisance rénale chronique dialysée, immunodépression (cancer solide, greffe d'organe, hémopathie, chimiothérapie, corticothérapie au long cours, leucopénie<1000/mm³)
- Motif d'admission principal : insuffisance respiratoire aiguë, état de choc septique ou autres, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), pneumonies, cellulite, œdème aigu du poumon, intoxication médicamenteuse, pathologie neurologique.
- Antécédent de traitement antibiotique ou antifongique préalable (dans les 3 mois

précédents l'admission en réanimation), infection suspectée à l'admission

Les données suivantes ont été collectées par la suite durant le séjour :

- Concernant le traitement antifongique: stratégie thérapeutique (préemptif, empirique, curatif), étiologie de l'IFI si elle était documentée ou suspectée, nom du ou des traitements antifongiques prescrits successivement, durée d'administration pour chaque traitement, durée totale d'administration des antifongiques, traitement initial adéquat ou non suivant les antifongigrammes.
- Concernant la désescalade : date de survenue, type (réduction de spectre ou arrêt), cause rapportée,
- Microorganismes mis en évidence dans les prélèvements (site stérile et non stérile comme décrits ci-dessus)
- Survenue d'une apyrexie, d'un arrêt des amines dans les 72 heures suivant l'initiation du traitement antifongique
- Durée de ventilation mécanique, durée d'administration des amines, durée de séjour en réanimation
- Antibiothérapie, colonisation multifocale (peau, urine, trachée, anus), nutrition parentérale, hémodialyse, chirurgie, sepsis sévère
- Date de sortie de réanimation, date de décès.

IV. ANALYSES STATISTIQUES

Pour mettre en évidence les facteurs associés à la survenue d'une désescalade, nous avons effectué sur les variables présentées une analyse univariée puis multivariée. Les résultats sont exprimés en nombre et pourcentage pour les variables qualitatives. Pour les variables quantitatives, nous avons évalué leur distribution par un test de Kolmogorov Smirnov. Celles ayant une distribution normale sont exprimées en moyenne \pm déviation standard. Celles ayant

une distribution anormale sont exprimées en médiane (25^e, 75^e percentiles). Le test t de student et le test U de Mann Whitney ont été utilisés pour comparer les variables quantitatives suivant leur distribution (normale ou anormale, respectivement) en analyse univariée. Le test du Chi 2 (ou le test exact de Fischer) a été utilisé pour comparer les données qualitatives en analyse univariée. La différence était considérée comme significative lorsque $p < 0,05$.

L'Odds Ratio (OR) et l'intervalle de confiance à 95% ont été calculés pour toutes les variables qualitatives retrouvées significatives en analyse univariée et multivariée.

Les facteurs associés ont été pris en compte jusqu'à la survenue de la désescalade pour le groupe de patients ayant bénéficié d'une désescalade et jusqu'à la fin de la durée d'hospitalisation pour les patients n'ayant pas bénéficié d'une désescalade.

L'incidence de la désescalade a été calculée en effectuant le rapport du nombre de patients ayant bénéficié d'une désescalade sur le nombre total de patients inclus dans notre étude.

Une analyse multivariée a ensuite été réalisée. Toutes les variables ayant $p < 0.2$ en analyse univariée ont été introduites dans un modèle de régression logistique descendante pas à pas pour déterminer les variables indépendamment associées à la survenue de la désescalade. Les interactions possibles entre les différentes variables ont été testées.

RESULTATS

I. DESCRIPTION DE LA POPULATION

Sur la période de l'étude, 262 patients ont été inclus, 52 (19,8 %) patients ont bénéficié d'une désescalade. Les patients étaient majoritairement des hommes (65%) dont l'âge moyen était de 60 ans. Le score de gravité établi à l'entrée en réanimation (score IGS II) était en moyenne de 51. Il n'y avait aucune différence significative entre les deux groupes en termes d'âge, de sexe, de score de gravité, de provenance, d'antécédents, de motif d'admission et d'infection à l'admission.

En moyenne, 20 % des patients étaient diabétiques, 21% avaient une BPCO, 10 % présentaient une insuffisance rénale chronique dialysée, 6,8 % avaient une cirrhose et 32 % étaient considérés immunodéprimés. La majorité des patients provenait du domicile (70%). Le motif d'hospitalisation était majoritairement médical (69%). En effet, plus de la moitié des patients étaient hospitalisés pour une étiologie respiratoire (IRA, décompensation de BPCO, pneumonie). Les deux groupes de patients ne présentaient pas de différence en termes d'état de choc à l'entrée notamment septique. Une seule différence était relevée à la limite de la significativité : il y avait d'avantage de patients sous chimiothérapie dans le groupe « désescalade » en comparaison au groupe « pas de désescalade ».

En moyenne, 90 % des patients étaient considérés infectés à leur admission. Presque la moitié soit 45 % avait reçu une antibiothérapie préalable dans les 3 mois précédents leur hospitalisation en réanimation et 16,8 % un traitement antifongique. Les caractéristiques de la population sont détaillées dans le tableau 1 ci-dessous.

Parmi les étiologies des infections fongiques suspectées ou documentées, 21 (8%) patients

étaient traités pour une candidémie, 34 (13%) pour une aspergillose, 4 (2%) pour une candidose profonde (endocardite, candidose hépatosplénique), 13 (5%) pour une candidose péritonéale, 2 (0,7%) patients pour une mucor mycose.

Plus de la moitié des patients, soit 136 (51%), étaient traités de façon empirique, 56 (21%) en préemptif et 91 (35%) en curatif. Environ 11% des patients traités en curatif étaient initialement traités en empirique.

Les échinocandines (principalement le Cancidas®) étaient prescrits en première ligne pour 136 patients (51%), les polyènes (principalement l'Ambisome®) pour 6 (2%) patients, le fluconazole pour 90 (34%) patients et le voriconazole pour 30 (11%) patients.

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population

VARIABLES	DESESCALADE	DESESCALADE	p	OR [IC 95%]
	OUI n=52	NON n=210		
Age médian, années [IQ]	61 [49-66]	63 [52-71]	0,49	
Sexe masculin n, (%)	39 (75)	132 (62)	0,10	
Score médian IGSII	51,1 [13-118]	51,7 [8-117]	0,86	
Antécédents n, (%)				
Diabète	10 (19)	37 (17)	0,79	
BPCO	11 (21)	44 (20)	0,98	
I Cardiaque	9 (17)	36 (17)	0,98	
Cirrhose	4 (7)	14 (6)	0,8	
I Rénale Chronique (dialyse)	10 (19)	18 (8)	0,27	
Immunodépression n, (%)				
neutropénie	8 (15)	24 (11)	0,44	
chimiothérapie	16 (30)	39 (18)	0,05	1,9[0,9-3,8]
corticothérapie	18 (34)	47 (22)	0,07	
Provenance			0,76	
Domicile	38 (73)	147 (70)		
Autres services	5 (9)	28 (13)		
Autres réanimations	9 (17)	34 (16)		
Catégorie d'admission			0,87	
Médicale	35 (67)	148 (70)		
Chirurgicale	16 (30)	58 (27)		
Polytraumatisé	1 (2)	3 (1,4)		
Motif d'admission n, (%)				

IRA/BPCO	4 (7)	36 (17)	0,08
SDRA	16 (30)	60 (28)	0,77
PCA	13 (25)	43 (20)	0,48
PN	13 (25)	58 (27)	0,69
OAP	0	8 (4)	0,15
Neurologie	0	8 (4)	0,15
Intoxication	2 (4)	16 (8)	0,34
Choc septique	31 (60)	119 (56)	0,72
Autre choc	2 (4)	13 (6)	0,51
cellulite	4 (7)	18 (9)	0,83
A l'admission n, (%)			
Infect à l'admission	50 (96)	186 (88)	0,11
Hospitalisation > 48 h	27 (51)	104 (49)	0,85
ATB préalable	23(44)	97(46)	0,77
ATF préalable	7 (13)	37 (17)	0,46

Les résultats sont exprimés en nombre (%) pour les variables qualitatives ; en médiane IQ [25^e et 75^e percentiles] pour les variables quantitatives à distribution anormale et en moyenne avec déviation standard pour les variables quantitatives à distribution normale

OR = Odds Ratio ; IC = Intervalle de Confiance à 95%

IGSII = indice de gravité simplifié II ;

BPCO = Broncho-pneumopathie chronique obstructive ; IRC = Insuffisance rénale chronique ;

IRA = Insuffisance respiratoire aiguë

SDRA = syndrome de détresse respiratoire aiguë ; OAP = œdème aigu pulmonaire ;

PCA : pneumonie communautaire aiguë, PN : pneumonie nosocomiale

Infect à l'admission : infection à l'admission ; ATB préalable : antibiothérapie dans les 30 derniers jours

ATF préalable : antifongothérapie dans les 30 derniers jours

II. FACTEURS ASSOCIÉS À LA DESESCALADE EN ANALYSE UNIVARIÉE

Pour une moitié des patients dans le groupe désescalade, cette dernière consistait en une réduction de spectre et pour l'autre moitié en un arrêt des antifongiques dans les 6 jours suivant leur initiation. Le délai de survenue moyen de la désescalade en cas de réduction de spectre était de 5,8 jours en moyenne, celui en cas d'arrêt des antifongiques était de 4,5 jours. Le tableau 2 ci-dessous reprend l'ensemble des facteurs associés à la désescalade du traitement antifongique en analyse univariée.

Le pourcentage de patients ayant bénéficié d'une ventilation mécanique (88% contre 75 %, $p < 0,05$), le pourcentage des patients présentant une colonisation multifocale (71% contre 50 %, $p = 0,003$) et le pourcentage des patients ayant reçu un traitement antifongique de façon préemptive (51% versus 5 %, $p = 0,02$) étaient significativement plus élevés dans le groupe « pas de désescalade » que dans le groupe désescalade.

Le pourcentage de malades ayant reçu un traitement empirique (69 % versus 47 %, $p = 0,05$), le pourcentage de patients chez qui les prélèvements microbiologiques répétés étaient restés stériles (69 % versus 47 %, $p = 0,05$), le pourcentage de patients ayant une infection bactérienne prouvée (27% versus 11%, $p = 0,03$), le pourcentage des patients apyrétiques (98% versus 77%, $p = 0,001$) et celui des patients chez lesquels les amines ont été interrompues à 72 heures de l'initiation des antifongiques (69% versus 50%, $p = 0,007$) étaient significativement plus élevés dans le groupe désescalade en comparaison au groupe « pas de désescalade »

Pour les 52 patients du groupe désescalade, les raisons de cette désescalade ont été rapportées. Il s'agissait pour 19 patients (36%) d'une réduction de spectre après lecture des antifongigrammes ; pour un quart d'une infection bactérienne prouvée, pour un autre quart des prélèvements pour analyse mycologique tous stériles associé à un candida score inférieur à 2 et enfin pour 6 patients (11%) une désescalade pour du voriconazole en traitement d'une aspergillose.

Suivant les critères de désescalade possible que nous avons énumérés auparavant, plus d'un quart des patients soit 73 (35%) dans le groupe « pas de désescalade » aurait pu en bénéficier.

Tableau 2 : Facteurs associés à la désescalade du traitement antifongique en analyse univariée

VARIABLES	DESESCALADE	DESESCALADE	p	OR [95%]
	OUI n = 52	NON n = 210		
VM	39 (75)	186 (88)	0,009	0,37[0,17-0,79]
ATB large spectre	51 (98)	199 (94)	0,35	
Nutri parent	23 (44)	95 (45)	0,87	
Chirurgie	25 (48)	88 (41)	0,43	
Colo multi	26 (50)	150 (71)	0,003	0,39[0,21-0,73]
Sepsis sévère	49 (94)	176 (83)	0,06	
Etat de choc	44 (84)	164 (78)	0,32	
Pmt tous stériles	23 (44)	43 (20)	0,001	3[1,6-5,8]
Ttt préemptif	5 (9)	51 (24)	0,02	0,33[0,12-0,89]
Ttt empirique	36 (69)	99 (47)	0,005	2,5[1,3-4,7]
Ttt curatif	16 (30)	75 (35)	0,48	
Inf bact prouvée	14 (27)	23 (11)	0,03	2,9[1,4-6,3]
Apyrexie > 72h	51 (98)	163 (77)	0,001	14[1,9-106]
Arrêt des amines	37 (69)	106 (50)	0,002	3,1[1,4-6,7]

Les résultats sont exprimés en nombre (%) pour les variables qualitatives ; en médiane IQ [25^e et 75^e percentiles] pour les variables quantitatives à distribution anormale et en moyenne avec déviation standard pour les variables quantitatives à distribution normale

OR = Odds Ratio ; IC = Intervalle de Confiance à 95%

VM : Ventilation mécanique ; ATB large spect : antibiothérapie large spectre ; Nutri par : nutrition parentérale ; Colo multi : colonisation multifocale ; Nutri parent : nutrition parentérale ; Ttt : traitement ; Pmt : prélèvements mycologiques ;

III. DONNÉES MICROBIOLOGIQUES

Les données mycologiques ont été récoltées pour tous les patients. Elles sont répertoriées dans le tableau 3 ci-dessous. L'infection ou la colonisation à l'espèce *Candida albicans* reste majoritaire. Parmi les 242 prélèvements effectués sur site stérile, 53 (22%) étaient positifs en culture dont 33 (62%) à *Candida albicans*. Pour les 251 prélèvements effectués sur site non stérile, 181 (72%) des prélèvements étaient positifs, dont 120 (66%) à *Candida albicans* et 97 (64%) à *Candida non-albicans*. Parmi les espèces non-*albicans*, *Candida parapsilosis* et *glabrata* étaient dominantes.

Tableau 3 : Données mycologiques

LEVURES	Prélèvements positifs sur site stérile n = 53	Prélèvements positifs sur site non stérile n = 181
<i>Candida albicans</i>	33 (62%)	120 (66%)
<i>Candida non-albicans</i>	10 (19%)	97 (53%)
<i>Candida glabrata</i>	3 (5,6%)	24 (13%)
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (1,8%)	34 (19%)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (1,8%)	19 (10,5%)
<i>Candida krusei</i>	1 (1,8%)	14 (7,7%)
<i>Candida autres</i>	4 (7,5%)	6 (3,3%)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	0	35 (19,3%)
<i>Aspergillus autres</i>	0	2 (1,1%)

VI. FACTEURS ASSOCIÉS À LA DESESCALADE EN ANALYSE MULTIVARIÉE

Le tableau 3 ci-dessous présente les variables associées à la survenue d'une désescalade du traitement antifongique en analyse multivariée. D'une part, l'apyrexie à 72 heures après le début du traitement antifongique et la stratégie de traitement empirique sont associées de façon significative à une utilisation plus fréquente de la désescalade. D'autre part, la colonisation multifocale à *Candida* est associée indépendamment à une désescalade moins fréquente.

Tableau 3 : Facteurs associés à la désescalade en analyse multivariée

VARIABLES	p	OR [IC95%]
Colonisation multifocale	0,008	0,37[0,2-0,8]
Apyrexie > 72 h	0,004	20,6[2,7-157]
Traitement empirique	0,01	2,6[1,2-5,5]

IV. IMPACT SUR LE DEVENIR DES PATIENTS

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de patients concernant : la durée de séjour en réanimation, la durée de ventilation mécanique, la durée d'administration des amines et la durée totale d'administration des antifongiques.

Les patients dans le groupe « désescalade » avaient une mortalité significativement inférieure en réanimation (38% versus 48%, $p = 0,008$) et à 30 jours en comparaison au groupe « pas de désescalade » (23% versus 38 %, $p = 0,035$).

Aucune différence significative n'a été retrouvée pour la mortalité à 1 an.

Le tableau 4 ci-dessous présente l'impact de cette désescalade du traitement antifongique sur le devenir des patients.

Tableau 4 : Impact de la désescalade du traitement antifongique sur le devenir des patients

VARIABLES	DESESCALADE	DESESCALADE	p	OR [IC95%]
	OUI n = 52	NON n = 210		
Durée de séjour en réanimation	22 [11-39]	22[11-37]	0,94	
Durée de VM	14[0-30]	18[9-32]	0,71	
Durée d'amines	4 [0-11]	5[0-11]	0,44	
Durée ATF totale	6[5-15]	11[5-22]	0,19	
Décès réa	20 (38)	123 (58)	0,008	0,43[0,2-0,8]
Décès à J30	12 (23)	81 (38)	0,03	0,47[0,2-0,9]
Décès à 1 an	29 (55)	137 (65)	0,19	

Durée de VM : durée de ventilation mécanique, durée ATF : durée du traitement antifongique, décès réa : décès en réanimation, décès J30 : décès à 30 jours de l'admission.

DISCUSSION

I. RAPPEL DES RESULTATS ET EXPLICATIONS

Dans notre étude, l'incidence de la désescalade était de 19,8 %. Nos résultats suggèrent que l'apyrexie à 72 heures de l'initiation du traitement antifongique ainsi que la stratégie de traitement empirique sont significativement associées à la survenue d'une désescalade plus fréquente du traitement antifongique en réanimation. D'autre part, la colonisation multifocale à *Candida* est associée de façon significative à une désescalade moins fréquente.

Les patients dans le groupe « désescalade » avaient une mortalité significativement inférieure en réanimation et à 30 jours en comparaison au groupe « pas de désescalade ». Cependant, aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de patients concernant : la durée de séjour en réanimation, la durée de ventilation mécanique, la durée d'administration des amines, la durée totale d'administration des antifongiques et la mortalité à 1 an.

1. Facteurs indépendamment associés à la désescalade

Concernant la colonisation multifocale, le décryptage de la physiopathogénie de la candidose invasive peut donner les clés de la compréhension de cette donnée. La transition des levures du genre *Candida* d'un état de saprophyte commensal vers un état de pathogène virulent est en rapport avec la colonisation fongique favorisant l'expression de programmes de virulence liée à l'ensemble des modifications environnementales : rupture des barrières cutané- muqueuses et développement d'un état d'immunodépression relative secondaire de nos patients en réanimation. Il s'agit là d'un continuum tel que nous l'avons décrit partant de

la colonisation vers l'invasion tissulaire [47]

C'est à partir de ce concept physiopathologique qu'ont été développés les scores prédictifs d'IFI tel que l'index de colonisation de Pittet et l'index de colonisation corrigé de Piarroux [19,20]. Ces scores sont un reflet de la dynamique de colonisation fongique des patients à risque de développer une IFI. Ils pourraient permettre d'interrompre un traitement antifongique initié dans l'urgence dans une stratégie de désescalade basée leur valeur prédictive négative [23]

Concernant l'apyrexie à 72 heures du traitement, cette variable reflète l'évolution clinique favorable du patient, tout comme l'arrêt des amines en analyse univariée. Les patients dont l'évolution clinique est favorable sont probablement ceux à faible risque de développer une IFI, ceux présentant une étiologie autre que fongique à leur état de choc (infection bactérienne prouvée répondant à un traitement antibiotique de large spectre, étiologie non infectieuse) ou ceux présentant une IFI répondant à une thérapeutique antifongique de large spectre permettant une désescalade pour un azolé. Il convient cependant de rester très prudent quant à l'interprétation de cette donnée au vu des intervalles de confiance. En effet, la fièvre reste difficilement objectivable chez un grand nombre de nos patients en réanimation (sous antipyrétiques, circulation extracorporelle, corticoïdes...). Il convient de l'interpréter en association aux autres éléments de l'évolution clinique (l'état hémodynamique, la symptomatologie d'entrée) et paraclinique (globules blancs, lactate, biomarqueurs fongiques, résultats des prélèvements microbiologiques).

Le traitement empirique est prescrit à des patients présentant un état de choc persistant sous antibiothérapie large spectre ou appartenant à un groupe de population à risque d'IFI élevé (immunodéprimés). Ces patients possèdent moins de facteurs de risque d'IFI objectivés. C'est le cas fréquent de nos patients de réanimation en état de choc après 48 heures d'une antibiothérapie large spectre bien menée. Par contre, les patients traités de façon préemptive présentent déjà de multiples facteurs de risques d'IFI avérés: durée d'hospitalisation en

réanimation > 7 jours, colonisation multifocale à *Candida*, nutrition parentérale, hémodialyse... leur conférant un risque plus important de développer une candidose invasive. Ils bénéficient par conséquent moins de la désescalade du traitement antifongique. Par ailleurs, l'impact du traitement empirique en réanimation reste à démontrer. L'étude EMPIRICUS permettra de répondre à cette question dans un avenir proche [48].

Enfin les patients présentant une infection bactérienne prouvée bénéficient plus souvent d'une désescalade (27% versus 11%, $p=0,03$). En effet, une infection bactérienne avérée et une réponse clinique au traitement antibiotique ne justifient pas de poursuivre les antifongiques.

2. Incidence de la désescalade

Dans notre étude, l'incidence de la désescalade telle que nous l'avons défini s'élève à 19,8%. L'une des questions posées à propos de la désescalade est son degré de faisabilité. La fréquence de la désescalade dans les études publiées sur le sujet est variable. Dans l'étude de Leroy O et col., elle s'élève à 22% [49]. Dans l'étude de Shah DN et col. moins de 40 % des patients traités par échinocandines bénéficiaient d'une désescalade malgré des souches sensibles aux azolés [50].

Les dernières recommandations de l' European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases ESCMID datant de 2012 [25] et celle de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) [32] en cours de mise à jour, rejoignent celle de l'ECIL, the European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) [51] qui reflètent l'information la plus récente disponible à ce jour. L'approche thérapeutique est d'utiliser le fluconazole pour les patients à risque modéré d'IFI ou ceux n'ayant pas été exposés aux azolés par le passé (sans risque d'avoir une résistance au fluconazole) et les échinocandines ou l'amphotéricine B liposomale pour les patients dits à risque élevé, instable au plan hémodynamique, en état de choc ou

ayant déjà été exposés aux azolés [32]. En effet, les données récentes publiées montrent un avantage au traitement par échinocandines sur les azolés [52]. Il est recommandé d'effectuer une désescalade pour du fluconazole par voie orale après 10 jours de traitement par voie intraveineuse, si cette voie est possible, que le patient est stable cliniquement (apyrexie de plus de 24 heures) et si l'espèce mise en culture y est sensible. Ces recommandations sont cependant de faible grade. Par ailleurs, qu'en est-il des patients traités en empirique sans documentation microbiologique ? Qu'en est-il des patients de réanimation ? Ces questions sans réponse expliquent en partie cette faible incidence de la désescalade. L'absence de protocole et d'équipe incluant un infectiologue dans les décisions thérapeutiques pourrait être une autre explication.

3. Données microbiologiques

Nos résultats concordent avec ceux rapportés dans la littérature. En effet, dans notre étude, Les espèces de type *Candida* sont à l'origine de 80% des infections contre 20% pour les espèces de type *Aspergillus*. Les isolats à *Candida albicans* restent majoritaires (65%) de l'ensemble des prélèvements positifs, ceux à *Candida non-albicans* représentent 45% des prélèvements mycologiques. Dans une étude prospective multicentrique incluant 136 patients, 42,6% des candidémies étaient causées par des espèces de *Candida non-albicans*, *C. glabrata* était le deuxième des agents pathogènes les plus fréquemment isolés [53]. Dans l'étude prospective *AmarCand*, les espèces de *Candida non-albicans* représentaient 42% des isolats [36]. Il est clair que la surconsommation d'antifongiques modifie l'écologie fongique locale et favorise une augmentation des IFI liées à des espèces de *Candida non-albicans*.

4. Impact sur le devenir des patients

Il n'existe pas d'étude randomisée contrôlée permettant de conclure définitivement à la sécurité et au bénéfice de la désescalade, ce qui peut expliquer en partie la faible fréquence avec laquelle elle est effectuée. Dans le cadre des IFI prouvées, toutes les études montrent une réduction de la durée de traitement antifongique, des coûts de traitement et d'hospitalisation en effectuant une désescalade pour un antifongique de la classe des azolés. Dans notre étude, les patients du groupe « désescalade » avaient une mortalité significativement réduite par rapport au groupe « pas de désescalade ». Ce résultat est corrélé aux études publiées sur ce sujet. En effet, certaines démontrent l'absence d'impact sur la mortalité des patients ayant bénéficié d'une désescalade [49,54], d'autres montrent à l'inverse une réduction significative de la mortalité [55]. Les patients qui ont bénéficié d'une désescalade sont certainement ceux présentant une moindre gravité et un meilleur pronostic.

II. LIMITES DE L'ETUDE

Ce travail présente deux limites principales : son caractère monocentrique ne permettant pas de généraliser l'interprétation des résultats à l'ensemble des services de réanimation et son caractère rétrospectif.

Le seuil de 6 jours que nous avons choisi pour l'arrêt du traitement antifongique peut être sujet à controverse. Cependant, le délai pour la désescalade préconisé varie suivant les recommandations. Il est de 10 jours pour l'ESCMID et de 5 jours pour l'IDSA. Nous avons choisi ce seuil en accord avec le délai de rendu des hémocultures nécessitant au moins 2-3 jours avant un éventuel résultat positif et 48 heures pour avoir un antifongigramme.

Parmi les 262 patients inclus, 20 (7,7 %) n'ont pas de prélèvements sur site stérile en mycologie et 9 (4,2%) n'ont pas de prélèvements sur site non stérile. Ces données manquantes correspondent à des patients non prélevés ou dont les prélèvements ont été perdus. D'autre part, il n'était pas réalisé systématiquement un antifongigramme pour toutes les cultures

positives en mycologie.

Un certain nombre de facteurs n'ont pas été analysés : le score SOFA pendant l'hospitalisation des malades pour évaluer l'évolution clinique et les défaillances d'organes, l'impact du type de levure en cause sur la désescalade ainsi que la recherche de récurrence d'infection fongique pour les survivants à plus de six mois.

III. PERSPECTIVES

1. De nouvelles techniques de microbiologie

L'utilisation de la polymérase chain reaction (PCR) a été développée ces dernières années. Une méta analyse récente de 54 études rapporte une sensibilité et une spécificité de 95 et 92 % respectivement [56]. Il ne fait aucun doute que la PCR est beaucoup plus sensible et donne un résultat plus précoce que les hémocultures [57]. Cet outil diagnostique potentiellement puissant reste du domaine de la recherche, les tests et cibles détectées ne sont pas standardisés. Des études devront valider quels gènes amplifier, le risque de faux positifs et négatifs, l'impact d'une démarche utilisant cette détection sur la désescalade d'une thérapeutique antifongique empirique et la distinction entre infection et colonisation.

Des techniques moléculaires d'hybridation in-situ par sondes fluorescentes reconnaissant certaines régions spécifiques du génome de *Candida* ou des séquences d'acide ribonucléique (ARN) ont également été développées (AdvanDx, Woburn, MA, QuickFISH). Les tests montrent d'excellents chiffres de sensibilité (99%), spécificité (100%), valeur prédictive positive (100%) et négative (99,3%) [58].

Enfin, le *Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization-Time Of Flight* (MALDI-TOF) ou l'immunochromatographie permettent une identification plus rapide des agents fongiques et de leur spectre de résistance [57,59]. Toutes ces techniques restent cependant possibles à

partir des hémocultures positives dont la sensibilité n'est que de 50 %. Elles permettront dans l'avenir pour certaines d'arrêter un traitement débuté dans le cadre empirique et urgent d'un choc septique et pour d'autres (MALFI-TOF déjà disponible en routine dans certains centres) de désescalader plus vite suivant le profil de résistance fongique obtenu de façon plus précoce. En permettant l'épargne de molécules antifongiques, cette étude de Forrest et col. démontre l'intérêt de ces techniques de microbiologie en termes de bénéfice médico-économique [60]

2. L'utilisation des biomarqueurs fongiques pour la désescalade

De nouvelles méthodes diagnostiques fondées sur l'analyse de métabolites fongiques dans la circulation sanguine ont été développées. Elles regroupent notamment les biomarqueurs composants de la paroi cellulaire et les anticorps dirigés contre cette paroi. Intégrer ces biomarqueurs et l'utilisation d'un index de colonisation à *candida* ajoute un degré dans la stratégie thérapeutique dans le but de mieux sélectionner les patients à traiter et réduire l'impact d'une utilisation déraisonnée des antifongiques. C'est ce que l'on appelle la stratégie « préemptive ». Plusieurs études démontrent l'intérêt de combiner ces tests pour augmenter la spécificité et réduire le taux de patients non diagnostiqués [61]. Ils permettent de gagner en temps sur le rendu des hémocultures positives ou pour essayer de « rattraper » des IFI dont les hémocultures sont négatives. Les biomarqueurs sont utiles de deux façons : d'abord pour réduire le volume de prescription des antifongiques en ne traitant que les patients avec un test au 1,3 beta D glucane (BDG) et des anticorps – antigènes mananne ou galactomananne positifs. En effet, la spécificité du BDG couplé à la sensibilité des anticorps-antigènes permettrait de sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement préemptif et secondairement, en exploitant la bonne valeur prédictive négative supérieur à 85 % de ces différents tests [23,27,62] un traitement débuté pourrait alors être interrompu si les

biomarqueurs étaient négatifs. Notre équipe mène actuellement une étude dédiée chez les patients de réanimation pour évaluer cette stratégie d'utilisation des biomarqueurs.

3. « antifungal stewardship »

Préserver les antifongiques nécessite un effort considérable et coordonné de l'ensemble des acteurs de santé pour assurer la pérennité d'un accès à des traitements efficaces. La gestion de ces traitements doit répondre à un certain nombre d'objectifs : l'utilisation et le développement de tests diagnostiques rapides, la surveillance de la résistance fongique et des consommations d'antifongiques au niveau de l'institution, l'élaboration de protocoles adaptés aux types de patients pris en charge et adoptés par l'ensemble de l'équipe médicale et la mise en place de programmes d'éducation pour tous les professionnels de santé sur l'utilisation rationnelle des molécules à notre disposition comprenant les indications, les doses, et les durée de traitement. La gestion implique une prise en charge multidisciplinaire incluant infectiologue, mycologue et réanimateur. Une réévaluation systématique des thérapeutiques doit conduire à mettre en place des critères précis de désescalade. Des études prospectives randomisées contrôlées devront valider ces critères cliniques et paracliniques.

CONCLUSION

Dans notre étude, l'incidence de la désescalade du traitement antifongique en réanimation était de 19,8 %. Les facteurs indépendamment associés à une désescalade plus fréquente sont l'apyrexie à 72 heures de l'initiation des antifongiques et la stratégie de traitement empirique tandis que la colonisation multifocale à *Candida* est significativement associée à une désescalade moins fréquente. Cette désescalade paraît également associée à une réduction de la mortalité en réanimation et à J-30. Un travail prospectif permettrait de confirmer ces résultats. En effet, l'impact écologique indéniable, la toxicité reconnue des traitements antifongiques et leur surcoût imposent une rationalisation rigoureuse des prescriptions. Cette démarche passe par la mise à disposition d'outils diagnostiques plus performants mais également une désescalade des thérapeutiques initiées de façon empirique ou préemptive. Par extension, le traitement antifongique doit être réévalué chaque jour de même que l'on réévalue le traitement antibiotique. Cette stratégie ne semble pas délétère et pourrait même avoir des effets bénéfiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Bitar D, Lortholary O, Dromer F, Coignard B, Che D. Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances. *Bull Epidemiol Hebd* 2013; 12-13:109-14
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K, EPIC II Group of Investigators international study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009 Dec 2; 302(21):2323-9.
3. Lortholary O, Renaudat C, Sitbon K, Madec Y, Denoeud-Ndam L, Wolff M, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F, French Mycosis Study Group. Worrying trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002-2010). *Intensive Care Med*. 2014 Sep; 40(9):1303-12.
4. Pfaller MA, Diekema DJ, Calderone RA, Clancy CJ. The epidemiology of invasive candidiasis. *Candida and Candidiasis*. 2012 Second Edition Washington, DC ASM Press:449-480
5. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004 Aug 1; 39(3):309-17
6. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F, Merelli M, Trucchi C, De Pascale G, Diaz-Martin A, Luzzati R, Rosin C, Lagunes L, Treccarichi EM, Sanguinetti M, Posteraro B, Garnacho-Montero J, Sartor A, Rello J, Rocca GD, Antonelli M, Tumbarello M. A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med*. 2014 Jun; 40(6):839-45.
7. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L, Lazard T, Jamali S, Mourvillier B, Cohen Y, De Lassence A, Azoulay E, Cheval C, Descorps-Declere A, Adrie C, Costa de Beauregard MA, Carlet J, OUTCOMEREA Study Group. Excess risk of death from intensive care unit-acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal; *Clin Infect Dis*. 2006 Apr 15; 42(8):1118-26.
8. Kollef M, Micek S, Hampton N, Doherty JA, Kumar A (2012) Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 54(12):1739-1746
9. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006 Jul 1; 43(1):25-31
10. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Sep; 49(9):3640-5.

11. Parkins MD, Sabuda DM, Elsayed S, Laupland KB. Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:613-8
12. Zaoutis TE, Argon J, Chu J, Berlin JA, Walsh TJ, Feudtner C. The epidemiology and attributable outcomes of candidemia in adults and children hospitalized in the United States: a propensity analysis. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1232-9
13. Falagas ME, Apostolou KE, Pappas VD. Attributable mortality of candidemia: A systematic review of matched cohort and case-control studies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 419–425
14. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1695-70
15. Charles PE, Dalle F, Aube H, Doise JM, Quenot JP, Aho LS, Chavanet P, Blettery B. *Candida* spp. colonization significance in critically ill medical patients: a prospective study. *Intensive Care Med.* 2005 Mar; 31(3):393-400
16. Pfaller MA, Diekema DJ. The epidemiology of invasive candidiasis. In: Calderone RA, Clancy CJ (eds.), *Candida and Candidiasis*, 2nd ed. Washington, D.C. USA: *American Society for Microbiology*; 2012: 449–480.
17. Wey SB, Mori M, Pfaller MA et al. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 2349–2353
18. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003;37:1172-1177.
19. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994 Dec; 220(6):751-8
20. Piarroux R, Grenouillet F, Balvay P, Tran V, Blasco G, Millon L, Boillot A. Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients. *Crit Care Med.* 2004 Dec; 32(12):2443-9.
21. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, Balasini C, Utande-Vázquez A, González de Molina FJ, Blasco-Navalproto MA, López MJ, Charles PE, Martín E, Hernández-Viera MA, Cava Study Group. 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.* 2009 May; 37(5):1624-33.
22. Dupont H, Bourichon A, Paugam-Burtz C, Mantz J, Desmots JM. Can yeast isolation in peritoneal fluid be predicted in intensive care unit patients with peritonitis? *Crit Care Med.* 2003 Mar; 31(3):752-7.
23. Eggimann P, Pittet D. *Candida* colonization index and subsequent infection in critically ill surgical patients: 20 years later. *Intensive Care Med.* 2014 Oct; 40(10):1429-48.

24. Playford EG, Webster AC, Sorrell TC, Craig JC. Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:628–38.
25. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:19-37.
26. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, et al. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:490-526.
27. Clancy CJ, Nguyen MH. Finding the "missing 50%" of invasive candidiasis: how nonculture diagnostics will improve understanding of disease spectrum and transform patient care. *Clin Infect Dis* 2013;56:1284-1292.
28. Meyer MH, Letscher-Bru V, Jaulhac B, et al. Comparison of Mycosis IC/F and plus Aerobic/F media for diagnosis of fungemia by the bactec 9240 system. *J Clin Microbiol* 2004;42:773-777.
29. Eggimann P, Bille J, Marchetti O. Diagnosis of invasive candidiasis in the ICU. *Ann Intensive Care*. 2011 Sep 1; 1():37.
30. Azoulay E, Dupont H, Tabah A, Lortholary O, Stahl JP, Francois A, Martin C, Guidet B, Timsit JF. Systemic antifungal therapy in critically ill patients without invasive fungal infection. *Crit Care Med* 2012;40:813–822
31. P. Massanet, B. Jung, N. Molinari, M. Villiet, V. Moulairé, I. Roch-Torreilles, S. Jaber, J. Reynes, P. Corne ; Antifungal treatment for suspected or proved candidiasis in the critically ill, *Ann Fr Anesth Reanim*. 2014 Apr
32. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009;48:503-535.
33. Arendrup MC. Epidemiology of invasive candidiasis. *Curr Opin Crit Care* 2010;16:445–52.
34. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Regnier B, Lortholary O, 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;37:1612–1618
35. Arendrup MC, Dzajic E, Jensen RH, Johansen HK, Kjaeldgaard P, Knudsen JD, Kristensen L, Leitz C, Lemming LE et al Epidemiological changes with potential implication for antifungal prescription recommendations for fungemia: data from a nationwide fungemia surveillance programme. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:343–353
36. Montravers P, Mira JP, Gangneux JP, Leroy O, Lortholary O, AmarCand study group A multicentre study of antifungal strategies and outcome of Candida spp. peritonitis in intensive-care units. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17:1061–7

37. Ostrosky-Zeichner L . *Candida glabrata* and FKS mutations: witnessing the emergence of the true multidrug-resistant *Candida*. *Clin Infect Dis* 2013;56:1733–1734
38. 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 Feb; 55(2):532-8.
39. Dannaoui E, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Grenouillet F, Cassaing S, Baixench MT, Bretagne S, Dromer F, Lortholary O, French Mycoses Study Group. *Candida* spp. with acquired echinocandin resistance, France, 2004-2010. *Emerg Infect Dis*. 2012 Jan; 18(1):86-90.
40. Fournier P, Schwebel C, Maubon D, Vesin A, Lebeau B, Foroni L, Hamidfar-Roy R, Cornet M, Timsit JF, Pelloux H. Antifungal use influences *Candida* species distribution and susceptibility in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother*. 2011 Dec; 66(12):2880-6.
41. Alexander BD, Johnson MD, Pfeiffer CD, Jiménez-Ortigosa C, Catania J, Booker R, Castanheira M, Messer SA, Perlin DS, Pfaller MA. . Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutations and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin Infect Dis*. 2013 Jun; 56(12):1724-32
42. Olaechea PM, Palomar M, León-Gil C, Alvarez-Lerma F, Jordá R, Nolla-Salas J, León-Regidor MA, EPCAN Study Group Economic impact of *Candida* colonization and *Candida* infection in the critically ill patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2004;23:323–30
43. Valerio M, Rodriguez-Gonzalez CG2, Muñoz P, Caliz B, Sanjurjo M, Bouza E; COMIC Study Group (Collaborative Group on Mycoses) ; Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed, *J Antimicrob Chemother*. 2014 Jul; 69(7):1993-9
44. Masterton RG, Casamayor M, Musingarimi P, van Engen A, Zinck R, Odufowora-Sita O, Odeyemi IA, De-escalation from micafungin is a cost-effective alternative to traditional escalation from fluconazole in the treatment of patients with systemic *Candida* infections, *J Med Econ*. 2013 Nov;16(11):1344-56
45. E. Pilly, ouvrage du collège des enseignants universitaires de maladies infectieuses et tropicales, 2016
46. Schuster MG, Edwards JE Jr, Sobel JD, Darouiche RO, Karchmer AW, Hadley S, Slotman G, Panzer H, Biswas P, Rex JH. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2008 Jul 15; 149(2):83-90
47. Nucci M, Anaissie E. Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis*. 2001 Dec 15; 33(12):1959-67
48. Timsit JF, Azoulay E, Cornet M, Gangneux JP, Jullien V, Vésin A, Schir E, Wolff . 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*. 2013 Nov 21; 14():399

49. Bailly S, Leroy O, Montravers P, Constantin JM, Dupont H, Guillemot D, Lortholary O, Mira JP, Perrigault PF, Gangneux JP, Azoulay E, Timsit JF. Antifungal de-escalation was not associated with adverse outcome in critically ill patients treated for invasive candidiasis: post hoc analyses of the AmarCAND2 study data. *Intensive Care Med.* 2015 Nov;41(11):1931-40. doi: 10.1007/s00134-015-4053-1
50. Shah DN, Yau R, Weston J, Lasco TM, Salazar M, Palmer HR, Garey KW. Evaluation of antifungal therapy in patients with candidaemia based on susceptibility testing results: implications for antimicrobial stewardship programmes. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Sep;66(9):2146-51
51. Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S; European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) Laboratory Working Groups: ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2012, 47(6):846-54.
52. Andes DR, Safdar N, Baddley JW, et al. Mycoses Study Group. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: A patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1110–1122
53. Leroy O, Gangneux JP, Montravers P, Mira JP, Gouin F, Sollet JP, Carlet J, Reynes J, Rosenheim M, Regnier B, Lortholary O, 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 ;37:1612–1618
54. Vazquez J, Reboli AC, Pappas PG, Patterson TF, Reinhardt J, Chin-Hong P, Tobin E, Kett DH, Biswas P, Swanson R. Evaluation of an early step-down strategy from intravenous anidulafungin to oral azole therapy for the treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis: results from an open-label trial. *BMC Infect Dis* 2014 ;14:97
55. Takesue Y, Ueda T, Mikamo H, Oda S, Takakura S, Kitagawa Y, Kohno S, ACTIONs Project. Management bundles for candidaemia: the impact of compliance on clinical outcomes. *J Antimicrob Chemother* 2015 ;70:587–593
56. Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol.* 2011;49:665–70. doi: 10.1128/JCM.01602-10
57. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB et al. Molecular and non- molecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 490–526.
58. Hall L, Le Febvre KM, Deml SM et al. Evaluation of the Yeast Traffic Light PNA FISH probes for identification of *Candida* species from positive blood cultures. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 1446–1448.
59. Huang AM, Newton D, Kunapuli A et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis* 2013; 57: 1237–1245.

60. Forrest GN, Mankes K, Jabra-Rizk MA et al. Peptide nucleic acid fluorescence in situ hybridization-based identification of *Candida albicans* and its impact on mortality and antifungal therapy costs. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 3381-3383.
61. Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M et al. 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* 2010; 14: R222
62. León C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2014 Jun;40(6):808-19. doi: 10.1007/s00134-014-3281-0. Epub 2014 Apr 10

ANNEXES

Annexe 1 : Facteurs de risque d'IFI

Risk Factor	Possible role in infection
Antimicrobial agents (number and duration) ^b	Provide vascular access and promote fungal colonization
Glucocorticoids	Immunosuppression
Age (<1 year, >70 years)	Immunosuppression
Chemotherapy ^b	Immunosuppression Mucosal disruption
Malignancy	Immunosuppression
Colonization ^b	Translocation across mucosa
Gastric acid suppression	Colonization and translocation
Indwelling catheter ^b	Direct vascular access
Central venous catheter	Contaminated product (device or infusate)
Pressure transducer	
Port	
Total parenteral nutrition	Direct vascular access Hyperglycemia Contaminated infusate
Neutropenia (<500/mm ³) ^b	Immunosuppression
Surgery (abdominal)	Route of infection Mucosal disruption Direct vascular access
Mechanical ventilation	Route of infection
Renal failure/hemodialysis ^b	Route of infection Immunosuppression
Solid organ transplant	Route of infection Mucosal disruption Direct vascular access Immunosuppression
Hospital or ICU stay	Exposure to pathogens Exposure to additional risk factors
Severity of underlying illness	Invasive procedure

Annexe 2 : facteurs de risque d'IFI à l'admission et pendant le séjour en réanimation

-
- **General risk factors upon admission to hospital**
 - Hematologic malignancy
 - Neutropenia
 - Abdominal surgery
 - Solid organ transplant
 - Premature infant
 - Older adult (>70 years of age)

 - **Specific exposures that further increase risk (OR odds ratio)**
 - Intensive Care Unit stay >7 days (OR, 9.73)
 - Central venous catheter (OR, 7.23)
 - Dialysis (OR, 18.13)
 - Antibiotics (OR, 1.73 per antibiotic class)
 - Total parenteral nutrition (OR, 8.87)
 - Colonization (OR, 10.37)
-

AUTEUR : JAFFAL Karim

Date de Soutenance : 10 décembre 2015

Titre de la Thèse : *Désescalade des antifongiques en réanimation : incidence, facteurs associés et impact sur le devenir des patients.*

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Réanimation - Infectiologie

DES + spécialité : Anesthésie- Réanimation

Mots-clés : infections fongiques invasives, antifongiques, réanimation, désescalade.

Contexte : Les infections fongiques invasives en réanimation sont un enjeu de santé publique. Elles sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité majeures, responsables d'une prescription excessive des traitements antifongiques. Cependant, cette stratégie non prouvée est associée à l'émergence de résistance fongique, à un surcoût et une iatrogénie non négligeable. Une désescalade de ces traitements s'impose dans le cadre d'une rationalisation de leur prescription. L'objectif principal de notre étude était d'évaluer les facteurs associés à cette désescalade et secondairement son incidence et son impact sur le devenir des patients en réanimation.

Matériel et méthode : Etude observationnelle rétrospective mono centrique menée dans un service de réanimation polyvalente de décembre 2010 à janvier 2012. Tous les patients hospitalisés pour une durée de plus de 48 heures et traités par antifongiques pour une première infection fongique suspectée ou prouvée ont été inclus. Seuls les patients traités dans un cadre prophylactique ont été exclus. La désescalade a été définie comme l'interruption du traitement antifongique dans les 6 jours suivant son initiation ou la réduction du spectre vers un antifongique de la classe des azolés.

Résultats : 262 patients ont été inclus, 52 ont bénéficié d'une désescalade. L'incidence de la désescalade était donc de 19,8 %. Deux groupes « désescalade » et « pas de désescalade » ont été constitués. En analyse univariée, les prélèvements à visée mycologique répétés stériles, la stratégie de traitement empirique, l'apyrexie et l'arrêt des amines à 72 heures de l'initiation des antifongiques étaient significativement associés à une désescalade plus fréquente. La colonisation multifocale et la ventilation mécanique étaient associées à une désescalade moins fréquente. En analyse multivariée, l'apyrexie à 72 heures (OR= 20,6[2,7-157], p= 0,004) et le traitement antifongique initié dans un cadre empirique (OR= 2,6[1,2-5,5], p= 0,01) étaient indépendamment associés à une désescalade plus fréquente tandis que la colonisation multifocale (OR= 0,37[0,2-0,8], p= 0,008) était indépendamment associée à une désescalade moins fréquente. Aucune différence significative n'a été relevée entre les deux groupes concernant la durée de ventilation mécanique, d'administration d'amines et de séjour en réanimation. Les patients du groupe « désescalade » avait une mortalité inférieure en réanimation (OR= 0,43[0,2-0,8], p= 0,008) et à 30 jours (OR= 0,47[0,2-0,9], p= 0,03), mais la mortalité à un an était similaire dans les deux groupes.

Conclusion : Dans notre étude, l'incidence de la désescalade du traitement antifongique en réanimation est de 19,8%. L'apyrexie et la stratégie de traitement empirique sont des facteurs indépendamment associés à une désescalade plus fréquente tandis que la colonisation multifocale est indépendamment associée à une moindre désescalade. La désescalade semble être associée à une baisse de la mortalité en réanimation et à J-30.

Composition du Jury

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Madame le Professeur Karine FAURE

Monsieur le Professeur Saad NSEIR

Monsieur le Professeur Raphaël FAVORY