

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ДРОЖЖЕВЫХ СЕПСИСОВ В УНИВЕРСИТЕТСКОЙ КЛИНИКЕ

П. Павез, Ж.П. Брион, Б. Лебо, Р. Грийо, П. Амбруаз-Тома.

(Франция, Гренобль. Госпитально-университетский центр, генеральный директор – проф. Жан-Пьер Бастар; Отдел медицинской молекулярной паразитологии и микологии)

Краткое содержание

С января 1997 г. по май 1998 г. в нашем учреждении было выявлено 22 дрожжевых сепсиса. Мы изучили клиническую картину у пациентов и чувствительность изолированных дрожжей к противогрибковым препаратам (метод Фунжи-тест и Е-тест). Были обнаружены: 11 *Candida albicans* (CA), 10 *Candida non albicans* (CNA) (3 *C. glabrata*, 2 *C. parapsilosis*, 4 *C. tropicalis*, 1 *C. krusei*) и 1 *Saccharomyces cerevisiae*. Средний возраст пациентов – 56,4 года. Среди пациентов – 13 мужчин и 9 женщин. Все больные поделены на 4 группы: онкогематологическая группа из 8-и (36,4%) больных, группа из 8-и (36,4%) пациентов, перенёвших операцию на брюшной полости, группа из 3-х (13,6%) детей, находившихся в отделении для новорожденных и группа из 3-х (13,6%) пациентов, пребывавших в отделении интенсивной терапии. В 10 случаях дрожжевой сепсис ассоциировался с бактериемией. В 4-х случаях речь шла о многосложных бактериемиях. У трёх (13,6%) пациентов заболевание закончилось летальным исходом: два с *Candida non albicans* и один с *Candida albicans*. Ни какой устойчивости к амфотерицину Б и флюконазолу не было установлено. Все CA и 3 CNA (30%) оставались восприимчивыми к 4 проверенным противогрибковым препаратам (амфотерицину Б, флюконазолу, итраконазолу). 3 *C. glabrata* и *C. krusei* были устойчивыми или занимали промежуточное положение по отношению к флюконазолу. С момента распространения использования флюконазола в профилактических целях и в лечении многих грибковых инфекций отмечено появление новых штаммов CNA, таких как *C. glabrata* или *C. krusei* и штаммов *C. albicans*, не чувствительных к флюконазолу. В нашей университетской клинике *C. albicans* преобладают, и только CNA остаются устойчивыми к азольным, ставя под сомнение выбор эмпирического лечения тяжёлых грибковых инфекций.

Несмотря на значительные достижения в области терапии, дрожжевые сепсисы остаются сложной проблемой, особенно это касается пациентов, страдающих иммунодепрессией или больных, которым необходимо длительное пребывание в реанимации. Дрожжевые сепсисы можно было бы поместить на четвертое место среди внутрибольничных инфекций, а *Candida spp.* со-

ставляла бы 10% от изолированных патогенов в крови [3]. Начиная с 70-х годов флюконазол – азольное средство, обладающее широким спектром действия и менее токсичное по сравнению с амфотерицином Б – широко применялся в профилактических целях и в лечении грибковых инфекций. Такой подход, вероятно, изменил эпидемиологию и восприимчивость к противогрибковым препаратам.

Мы обследовали 22 больного с дрожжевым сепсисом, выявленном в нашем учреждении. Наша цель состояла в том, чтобы установить терапевтическую частоту появления новых дрожжевых штаммов.

Материалы и методы

С января 1997 г. года по май 1998 г. в нашем учреждении в лаборатории паразитологии были зарегистрированы 22 случая дрожжевых сепсисов. Для каждого отдельного случая мы провели изучение медицинской картотеки и составили систему из следующих параметров: возраст, пол, отделение госпитализации, основная патология, факторы подавления иммунитета, наличие катетера или имплантата, путь проникновения, пребывание в реанимации, антибиотическое и противогрибковое лечение, ход болезни.

Кандидемия определялась по наличию хотя бы одной позитивной гемокультуры с *Candida species* или *Torulopsis glabrata*. Выделения кандиды считались непатологическими, если все ниже перечисленные признаки не были обнаружены: хотя бы одна позитивная гемокультура из 2-х по крайней мере проведенных гемокультур; не наблюдался случай выздоровления пациента без противогрибкового лечения. К пациентам, страдающим иммунодепрессией, относились те больные, у которых был найден один из следующих признаков: гематологическая болезнь, нейтропения (уровень содержания полинуклеарных нейтрофилов ниже 1000G/Л), трансплантация, СПИД, цитотоксическое лечение или длительная кортикостероидная терапия до появления сепсиса. Пациенты считались выздоровевшими, если все микологические пробы были отрицательные в течение 3 недель, и если это совпадало с клиническим выздоровлением.

Гемокультуры были инкубированы в системе ВАС – ТЕС 9240. Штаммы были идентифицированы посредством разведения в среде Сабуро – ле-

вомицетин – гентамицин, латекс *Candida albicans*, ряд 1D 32 С. Каждый штамм был тестирован на чувствительность к амфотерицину Б, флюконазолу, итраконазолу. Минимальные концентрации ингибиторов (МКИ) были определены через Е-тест и Фунжитест (Санofiпастер).

Результаты

В период с января 1997г. по май 1998г. в нашем учреждении были выявлены 22 дрожжевых сепсиса. Обнаружены: 11 *Candida albicans* (СА – 50%), 10 *Candida non albicans* (CNA – 45,5%) и 1 *Saccharomyces cerevisiae* (4,5%). Группа CNA включала: 3 *Candida (C) glabrata*, 2 *C. parapsilosis*, 4 *C. tropicalis*, 1 *C. krusei*. Средний возраст пациентов – 56,4 года (от одного месяца до 97 лет). Среди них – 13 пациентов мужчин и 9 женщин, в том числе новорожденные обоих полов – 1 и 4 мес. (табл.1).

Пациенты с кандидемией были поделены на 4: группы онкогематологической патологии из 8-и (36,4%) пациентов: 3 острых лейкоза, 2 лимфомы и 3 солидные опухоли; группа из 8-и (36,4%) пациентов, перенёвших операцию на брюшной полости; группа из 3-х (13,6%) детей, пребывавших в отделении интенсивной терапии; группа из 3-х (13,6%) взрослых, находившихся в реанимации больше 10 дней. 17 пациентов страдали иммуносупрессией: 5 – с нейтропенией, 4 – с солидной опухолью, 1 – с кахексией на почве голодания, 2 недоношенных ребенка, 3 пациента преклонного возраста (старше 85 лет), 1 – со СПИДом, 1 – с сахарным диабетом. У 9 пациентов наблюдался кандидоз пищеварительного тракта. Способ проникновения был выявлен у 16 пациентов: 5 раз констатировали повторное применение катетеров, 9 раз – инфекцию пищеварительного тракта, 5 раз – мочевую инфекцию. 21 пациент являлся носителем имплантата.

В 10 случаях дрожжевой сепсис ассоциировался с бактериемией. В трех случаях речь шла о многосложных бактериемиях на фоне гематологического или онкологического заболевания. В 3 (13,6%) случаях заболевание закончилось летальным исходом: у двух – был сепсис CNA, а у одного – СА.

Никакой сопротивляемости к амфотерицину Б или флюконазолу не было обнаружено. Все СА и 3 (30%) CNA оставались чувствительными к 4 проверенным антигрибковым препаратам. 7 штаммов были нечувствительными или занимали промежуточное положение по отношению к флюконазолу. Это касалось только CNA. 3 *C. glabrata* были устойчивы к итраконазолу, 2 были устойчивы или занимали промежуточное положение по отношению к флюконазолу. *C. krusei* была невосприимчива к флюконазолу. Единственная *C. tropicalis* имела промежуточную чувствительность к итраконазолу (диаграмма 1)*.

* Диаграмма 1. Реакция 22 изолированных дрожжей на противогрибковое лечение (см стр.34).

Обсуждение

Дрожжевые сепсисы по-прежнему опасны, уровень смертности при этих заболеваниях варьирует от 52 до 79% [1,8,10]. Они развиваются, как правило, на неблагоприятном фоне (больные с нейтропенией, диабетом, страдающие иммунодепрессией или находившиеся на лечении в реанимации...) [1].

Candida albicans выделена от пациентов с различной патологией: ВИЧ-инфекция, новорожденные, больные, перенёвшие сложную хирургическую операцию или с нейтропенией [6,7,8,10]. Наше исследование включает 50% сепсисов СА и 50% CNA.

Многие авторы связали появление новых дрожжевых штаммов, а именно *Candida krusei* (СК) и *Candida glabrata* (С), с течением хронических инфекций (таких как орофарингеальные кандидозы), а также с течением кандидемий [3,9].

Объяснение новому распределению нашлось бы в распространении использования флюконазола. Флюконазол принадлежит к семейству азольных и обладает очень хорошей эффективностью и в противоположность амфотерицину Б превосходной устойчивостью [14]. Это привело к его широкому использованию в высоких дозах при лечении некоторых оппортунистических инфекций, при ВИЧ-инфекции, а также при профилактическом лечении орофарингеальных кандидозов у пациентов, страдающих иммунодепрессией (больные СПИДом, или, страдающие каким-либо онкогематологическим заболеванием или, подвергшиеся пересадке органов) [3,5].

В настоящее время общепризнанно, что такая терапевтическая практика привела к сокращению в значительной мере количества серьезных инфекций СА и *Candida tropicalis* (как правило, чувствительных к азольным) и к увеличению количества изолированных СО и СК [9]. Истинная патогенная роль последних штаммов остается тем не менее спорной. В нашем исследовании мы выделили больше *C. tropicalis*, чем CG или СК. Это объясняется, вероятно, тем, что мы выделили только те штаммы, которые клиницисты считают патогенными. Штаммы CNA были в большинстве своем изолированы у пациентов, страдающих иммунодепрессией.

Появление невосприимчивых к антибиотикам бактерий после продолжительного лечения – это хорошо известное и неизбежное явление. Давление, которое оказывают широко используемые противогрибковые препараты, позволило бы, по мнению некоторых авторов, видоизменить сопротивляемость штаммов СА [8,16]. Первые СА, представляющие СМІ, увеличенные в азольных, были описаны в 70-х годах [4]. Наблюдалась перекрестная чувствительность между различными азольными препаратами, такими как миконазол, эконазол, котримоксазол. Такая чувствительность в лаборатории была соотнесена с чувствительностью в клинике лишь намного позже [13]. В

Таблица 1.

Характеристика 22 дрожжевых сепсисов

№	Пол	Возраст	Диагностика	Дрож- жи	Материал	Бакте- риемия	Иммуно депрессия	Другой участок	Заражение ПТ	Лечение	Ход болезни
1	М	52	SDRA	СА	ГВП	Strepto b	Нет	БАП	Нет	Флюко	Выздо- рвление
2	Ж	52	Панкреатит	СА	ГВП дренаж	Нет	Нет	Испражнения	Да	Флюко	Выздо- рвление
3	Ж	75	Рак желудка	СА	ГВП	E. coli	Рак	Выделенная моча Мазок из трахеи	Нет	Флюко	ЛИ
4	М	33	Сенот пищевода	CG	Еюностомия	Enterobac- ter и Klebsiella	СПИД	Нет	Нет	АБ	Выздо- рвление
5	Ж	53	Параплегия струп	СА	ГВП Сендрон	E. coli	Нет	Выделенная моча, струп	Нет	Флюко	Выздо- рвление
6	Ж	71	МОЛ	СА	ГВП	Нет	ПНН < 1000	Испражнения Ко- жа	Да	АБ	Выздо- рвление
7	Ж	1 ме с.	Энтероколит	CP	ГВП	Strepto b	Недоношен- ный ребенок	Мазок из трахеи, испражнения	Да	Анкотил АБ	Выздо- рвление
8	М	2	Невробластома	CP	ГВП	Нет	Рак	Испражнения Мазок из трахеи	Да	Анкотил	Выздо- рвление
9	М	4 ме с.	Атрезия пищевода	СА	ГВП	S. aureus	Недоношен- ный ребенок	Моча Испражнения ГВП	Да	АБ	Выздо- рвление
10	М	85	Политравма- тизм	SC	ГВП	Нет	> 85 лет	Нет	Нет	АБ	Выздо- рвление
11	Ж	90	Абсцесс почки	CG	Двойная еюностомия	Нет	>85 лет	Выделенная моча	Нет	АБ	Выздо- рвление
12	М	68	ЗОНХ	CT	Port a cath	Нет	ПНН <1000	Нет	Нет	АБ	Выздо- рвление
13	М	84	Рак ободочной кишки	СА	Нет	Нет	Рак	Выделенная моча	Нет	Флюко	Выздо- рвление
14	М	62	Острый лейкоз	CT	Port a cath	E. coli	ПНН <1000	Нет	Нет	АБ	ЛИ
15	М	85	Мочевая ин- фекция	СК	ГВП	Нет	Диабет	Нет	Нет	АБ	Выздо- рвление
16	М	57	Рак поджелу- дочной железы	CG	ГВП	coli K. pneumo	Рак	Испражнения ГВП	Да	АБ	ЛИ
17	Ж	76	МОЛ	CT	ГВП	coli B- fragilis	ПНН <1000	Испражнения	Да	АБ	Выздо- рвление
18	М	5	Энтерит	СА	ГВП	Нет	Истощение на почве голодания	ГВП	Нет	АБ	Выздо- рвление
19	Ж	97	Хирургический колит	CT	ГВП	Нет	> 85 лет	ГВП	Нет	Флюко	Выздо- рвление
20	Ж	61	Перитонит	СА	ГВП	Нет	Нет	ГВП Испражнения	Да	Анкотил АБ	Выздо- рвление
21	М	71	ЗОНХ	СА	ГВП	Нет	ПНН < 1000	Нет	Нет	АБ	Выздо- рвление
22	М	61	Перитонит	СА	ГВП	E. coli	Нет	Испражнения ГВП Моча	Да	Флюко	Выздо- рвление

Примечание: МОЛ – миелоидный острый лейкоз; ЗОНХ – злокачественная опухоль не Ходжкина; СА – *Candida albicans*; CG – *Candida glabrata*; CP – *Candida parapsilosis*; SC – *Saccharomyces cerevisiae*; CT – *Candida tropicalis*; СК – *Candida krisei*; ГВП – глубокий венозный путь; БАП – бронхоальвеолярное промывание; ПНН – полинуклеарные нейтрофилы; ПТ – пищеварительный тракт; Флюко – флюконазол; АБ – амфотерицин Б; ЛИ – летальный исход.

1983 году Варнок и другие описали одну из первых терапевтических неудач в использовании флюконазола [15]. С распространением использо-

вания азольных, особенно в профилактическом лечении, это явление, должно быть, приобрело бы значительный размах. Безусловно, многие случаи

заражения СА, устойчивой в лаборатории и в клинике, были соотнесены, но их количество несравнимо с тем, что ожидалось. В нашем исследовании никакая СА не является устойчивой, за исключением CNA, стойких к флюконазолу, все штаммы остаются чувствительными к амфотерицину Б. Вопрос о патогенной роли данных устойчивых штаммов является также дискуссионным [6]. К тому же никакое исследование формально не смогло бы установить причинную взаимосвязь между применением азольного лечения и появлением устойчивых дрожжей.

Многие авторы доказали, что флюконазол и амфотерицин Б имеют равносильную эффективность при лечении кандидемии [2,9,11]. Однако никакое исследование не обладает достаточной убедительностью, чтобы подтвердить это на пациентах, страдающих нейтропенией (ретроспективные серии или со слишком малым количеством случаев ...).

Что касается катетеров и введенных внутрь материалов, Rex et al. [12] подчеркнули, что речь идет о важном факторе риска кандидемии, и что их ранняя замена может сократить продолжитель-

ность заболевания кандидемией от 5,5 до 4,2 дней. Другие же авторы [10] не признают целесообразность преждевременной смены. По их мнению, у пациентов, страдающих нейтропенией и иммунодепрессией, путь проникновения проходит чаще всего через заражение органов пищеварения, чем через катетеры и имплантаты. В нашем исследовании 21 пациент являлся носителем имплантата, и только в 5 случаях мы обнаружили заражение.

Поэтому для лечения дрожжевых сепсисов мы предлагаем следующее терапевтическое предписание:

- Использование амфотерицина Б в первую очередь при лечении пациентов, страдающих нейтропенией, лиц, подвергшихся пересадке органов или ИВЧ-инфицированных, зачастую пораженных CNA;
- Применение флюконазола при любой кандидемии, которая встречается у больных, не страдающих иммунодепрессией;
- Что касается преждевременной замены катетера, необходимы более масштабные перспективные исследования.

© PAVESE P., BRION J.P., LEBEAU B., GRILLOT R., AMBROISE-THOMAS P. –

ÉPIDÉMIOLOGIE DES SEPTICÉMIES À LEVURES DANS UN HÔPITAL UNIVERSITAIRE, INCIDENCE THÉRAPEUTIQUE

P. Pavese, J.P. Brion, B. Lebeau, R. Grillot, P. Ambroise-Thomas.

(Service de parasitologie-mycologie, Hôpital Albert-Michallon, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 9. France)

Résumé

Vingt-deux septicémies à levures sont survenues dans notre établissement de janvier 1997 à mai 1998. Nous avons étudié l'évolution clinique des patients et la sensibilité des levures isolées aux antifongiques (méthode Fungitest et E-Test). On retrouvait 11 *Candida albicans* (CA), 10 *Candida non albicans* (CNA) (3 *C. glabrata*, 2 *C. parapsilosis*, 4 *C. Tropicalia*, 1 *C. krusei*) et 1 *Saccharomyces cerevisiae*. L'âge moyen des patients était de 56.4 ans. Treize patients étaient de sexe masculin et 9 de sexe féminin. On distinguait 4 grands groupes de pathologie. Un groupe onco-hématologique de 8 patients (36,4%), un groupe de 8 patients ayant subi une chirurgie abdominale (36,4%), un groupe de 3 enfants (13,6%) ayant séjourné en néonatalogie et un groupe de 3 patients (13,6%) ayant séjourné en unité de soins intensifs. Ces septicémies étaient associées à des bactériémies à 10 reprises, 4 fois il s'agissait de bactériémies multiples. Trois patients (13,6%) décédaient des suites de la septicémie à levures, il s'agissait de CNA pour 2 cas et d'un CA pour un cas. On ne constatait aucune résistance à l'amphotéricine B ni au kétoconazole. Tous les CA et 3 CNA (30%) restaient sensibles aux 4 antifongiques testés (amphotéricine B, kétoconazole, fluconazole, itraconazole). Les 3 *C. glabrata* et le *C. krusei* étaient résistants ou intermédiaires au fluconazole. Depuis la

généralisation de l'utilisation du fluconazole en traitement prophylactique et curatif de nombreuses infections fongiques, l'épidémiologie est marquée par l'émergence de nouvelles souches de CNA comme *C. glabrata* ou *C. krusei* et de souches de *C. albicans* présentant des résistances au fluconazole. Dans notre CHU, Les *C. albicans* restent prépondérants et seules les CNA sont résistants aux azolés faisant discuter le choix du traitement empirique des infections fongiques graves.

En dépit d'avancées thérapeutiques importantes, les septicémies à levures demeurent un problème préoccupant, surtout pour les patients immunodéprimés ou nécessitant de longs séjours de réanimation. Elles se situeraient au quatrième rang des infections nosocomiales et *Candida spp* représenterait 10% des pathogènes isolés dans le sang [3]. Depuis les années 1970, le fluconazole, un azolé possédant un excellent spectre d'activité, et moins toxique que l'amphotéricine B, a été largement utilisé dans le traitement curatif et prophylactique des infections fongiques. Ce comportement a probablement modifié l'épidémiologie et la susceptibilité aux antifongiques des levures.

Nous avons étudié une série de 22 septicémies à levures survenues dans notre établissement afin d'évaluer l'incidence thérapeutique de l'émergence de nouvelles souches de levures.

Patients et méthodes

De janvier 1997 à mai 1998, 22 cas de septicémies à levures ont été identifiés au laboratoire de parasitologie de notre établissement. Pour chaque souche isolée, nous avons réalisé l'étude du dossier médical et recueilli l'ensemble des paramètres suivants: âge, sexe, service d'hospitalisation, pathologie principale, facteurs d'immunodépression, présence de cathéters ou de matériel profond, porte d'entrée, séjour en réanimation, traitement antibiotique et antifongique, évolution.

Les candidémies étaient définies par la présence d'au moins une hémoculture positive avec *Candida species* ou *Torulopsis glabrata*. Les isollements de *Candida* étaient considérés comme non pathologiques si tous les critères suivants n'étaient pas observés: au moins une hémoculture positive sur au moins deux hémocultures réalisées, pas de guérison du patient sans traitement antifongique. Les patients étaient considérés comme immunodéprimés si un des critères suivants était retrouvé: maladie hématologique, neutropénie (polynucléaires neutrophiles inférieurs à 1000 G/l), greffe, SIDA, traitement cytotoxique ou corticothérapie au long cours avant la survenue de la septicémie. Les patients étaient considérés comme guéris si tous les prélèvements mycologiques étaient négatifs à 3 semaines d'évolution et si cela concordait avec une impression clinique de guérison.

Les hémocultures étaient incubées dans un système BACTEC 9240. Les souches étaient identifiées par culture sur milieux Sabouraud-chloramphénicol-gentamycine, latex *Candida albicans*, galerie ID 32C.

Les 4 antifongiques suivants étaient testés pour chaque souche: amphotéricine B, kétoconazole, fluconazole, itraconazole. Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) étaient déterminées par E-test et Fungitest (Sanofi pasteur).

Résultats

Vingt-deux septicémies à levures survenaient dans notre établissement de janvier 1997 à mai 1998.

On retrouvait 11 *Candida albicans* (CA-50%), 10 *Candida non albicans* (CNA-45,5%) et un *Saccharomyces cerevisiae* (4,5%). Le groupe des CNA comprenait 3 *Candida* (*C. glabrata*, 2 *C. parapsilosis*, 4 *C. tropicalis* et 1 *C. krusei*). L'âge moyen des patients était de 56,4 ans (de 1 mois à 97 ans). Treize patients étaient de sexe masculin et 9 de sexe féminin soit un sex-ratio de 1,4 (tableau 1).

Les patients ayant présenté une candidémie entraient dans 4 grands groupes de pathologie. Un groupe de pathologie onco-hématologique de 8 patients (36,4%) était composé de 3 leucémies aiguës, 2 lymphomes, et 3 tumeurs solides. Un groupe de 8 patients (36,4%) ayant subi une chirurgie abdominale, un groupe de 3 enfants (13,6%) ayant séjourné en unité de soins intensifs et un dernier groupe de 3 adultes (13,6%) ayant séjourné en réanimation médicale pour une durée supérieure à 10 jours constituaient le reste de l'effectif. Dix-sept patients

étaient immunodéprimés: il s'agissait de 5 neutropénies, 4 tumeurs solides, 1 dénutrition, 2 prématurités, 3 grand âge (plus de 85 ans), 1 SIDA, 1 diabète. Neuf patients présentaient une localisation digestive de leur candidose. La porte d'entrée était mise en évidence pour 16 patients; 5 fois on constatait une surinfection de cathéter, 9 fois une infection digestive et 5 fois une infection urinaire. Vingt et un patients portaient du matériel profond.

Les septicémies étaient associées à des bactériémies à 10 reprises, 3 fois il s'agissait de bactériémies multiples au cours d'une maladie hématologique ou oncologique. Trois patients (13,6%) décédaient des suites de la candidémie, il s'agissait pour 2 patients de septicémie à CNA et pour 1 à CA.

Il n'existait aucune résistance à l'amphotéricine B, ou au kétoconazole. Tous les CA et 3 CNA (30%) restaient sensibles aux 4 antifongiques testés. Sept souches étaient résistantes ou intermédiaires au fluconazole. Cela concernait uniquement des CNA. Les 3 *C. glabrata* étaient résistants à l'itraconazole, 2 étaient résistant ou intermédiaire au fluconazole. Le *C. krusei* était résistant au fluconazole. Un seul *C. tropicalis* avait une sensibilité intermédiaire à l'itraconazole (fig.1).

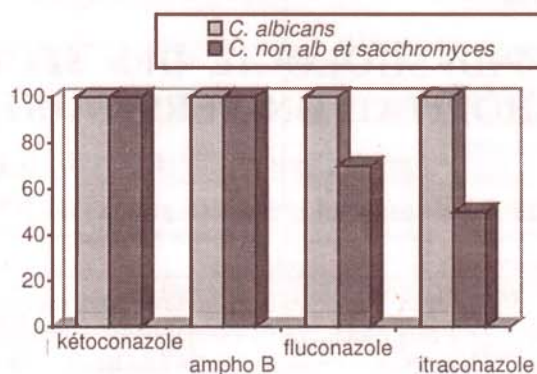


Figure 1. Profil de sensibilité aux antifongiques des 22 levures isolées.

Discussion

Les septicémies à levures restent graves, leur taux de mortalité varie de 52 à 79% selon les études [1,8, 10]. Elles surviennent sur des terrains généralement fragiles (patients neutropéniques, diabétiques, Immunodéprimés, ou ayant séjournant en réanimation...) [1].

Candida albicans reste le germe le plus fréquemment isolé quelque soit le terrain étudié: patients atteints de SIDA, nouveau-nés, patients ayant subi une chirurgie lourde ou présentant une neutropénie [6,7,8,10]. Notre série comporte 50% de septicémies à CA et 50 % de CNA.

Plusieurs auteurs ont rapporté l'émergence de nouvelles souches de levures et notamment de *Candida krusei* (CK) et *Candida glabrata* (CG), au cours d'infections chroniques comme les candidoses oropharyngées, mais aussi au cours de candidémies [3, 9].

Tableau 1.

Caractéristiques des 22 septicémies à levures

	Sexe	Age	Diagnostic	Levure	Matériel	Bactériémie	Immuno-dépression	Autre site	Contamination TD	Traitement	Évolution
1	M	52	SDRA	CA	VVP	Strepto b	Non	LBA	Non	Fluco	Guéri
2	F	52	Pancréatite	CA	VVP drain	Non	Non	Selles	Oui	Fluco	Guéri
3	F	75	Cancer estomac	CA	VVP	E. coli	Cancer	Urines CBT	Non	Fluco	DCD
4	M	33	Sénose œsophage	CG	Jéjuno - stomie	Entérobacter et Klebsiella	SIDA	Non	Non	AB	Guéri
5	F	53	Paraplégie, escarre	CA	VVP cendron	E. coli	Non	Urines Escarre	Non	Fluco	Guéri
6	F	71	LAM	CA	VVP	Non	PNN<1000	Selles Peau	Oui	AB	Guéri
7	F	1 mois	Entérocolite	CP	VVP	Strepto b	Prématuré	CBT Selles	Oui	Ancotil AB	Guéri
8	M	2 mois	Neuro-blastome	CP	VVP	Non	Cancer	Selles CBT	Oui	Ancotil	Guéri
9	M	4 mois	Atrésie œsophage	CA	VVP	S. aureus	Prématuré	Urine Selles VVP	Oui	AB	Guéri
10	M	85	Polytraumatisme	SC	VVP	Non	>85 ans	Non	Non	AB	Guéri
11	F	90	Abcès rein	CG	Double J	Non	>85ans	Urines	Non	AB	Guéri
12	M	68	LMNH	CT	port a cath	Non	PNN<1000	Non	Non	AB	Guéri
13	M	84	Cancer côlon	CA	Non	Non	Cancer	Urines	Non	Fluco	Guéri
14	M	62	Leucémie aiguë	CT	port a cath	E. coli	PNN<1000	Non	Non	AB	DCD
15	M	85	Infection urinaire	CK	VVP	Non	Diabète	Non	Non	AB	Guéri
16	M	57	Cancer pancreas	CG	VVP	E. coli K. pneumo	Cancer	Selles VVP	Oui	AB	DCD
17	F	76	LAM	CT	VVP	E. coli B. fragilis	PNN<1000	Selles	Oui	AB	Guéri
18	M	5	Entérite	CA	VVP	Non	Dénutrition	VVP	Non	AB	Guéri
19	F	97	Colite chirurgie	CT	VVP	Non	>85ans	VVP	Non	Fluco	Guéri
20	F	61	Péritonite	CA	VVP	Non	Non	VVP Selles	Oui	Ancotil AB	Guéri
21	M	71	LMNH	CA	VVP	Non	PNN<1000	Non	Non	AB	Guéri
22	M	61	Péritonite	CA	VVP	E. coli	Non	Selles VVP urine	Oui	Fluco	Guéri

LAM: leucémie aiguë myéloïde; LMNH: lymphome malin non hodgkinien; CA: *Candida albicans*; CG: *Candida glabrata*; CP: *Candida parapsilosis*; SC: *Saccharomyces cerevisiae*; CT: *Candida tropicalis*; CK: *Candida krusei*; VVP: voie veineuse profonde; LBA: lavage bronchoalvéolaire; PNN: polynucléaires neutrophiles; CBT: prélèvement trachéal; TD: tube digestif; Fluco: fluconazole; AB: amphotéricine B; DCD: décédé.

Cette nouvelle répartition s'expliquerait par la généralisation de l'utilisation du fluconazole. Il s'agit d'une molécule appartenant à la famille des azolés, ayant une très bonne efficacité et, contrairement à l'amphotéricine B, une excellente tolérance [14]. Cela a conduit à sa large utilisation à forte dose, en traitement curatif de certaines infections opportunistes du SIDA, mais aussi en traitement préventif des candidoses oropharyngées de l'immunodéprimé (SIDA, patients porteurs d'une maladie onco-hématologique ou ayant été greffé) [3,5].

Il est maintenant reconnu que ces pratiques thérapeutiques ont largement contribué à la diminution du nombre des infections sévères à CA et *Candida tropicalis*, espèces habituellement sensibles aux azolés, et ont favorisé l'augmentation du nombre de CG et CK isolés [9]. Le véritable rôle pathogène de ces dernières souches reste néanmoins controversé. Dans notre série, nous avons isolé plus de *C. tropicalis* que de CG ou CK, cela s'explique probablement par le fait que nous n'avons retenu que les souches considérées comme pathogènes par les cliniciens. Les

CNA étaient plus souvent isolés chez des patients immuno-déprimés.

L'émergence de bactéries résistantes aux antibiotiques après traitements prolongés est un phénomène bien connu et inévitable. La pression occasionnée par les traitements antifongiques utilisés largement aurait, selon certains auteurs, permis la modification du profil de résistance des souches de CA [8,16]. Les premiers CA présentant des CMI augmentées aux azolés ont été décrits dans les années 70 [4]. Les résistances étaient croisées entre les différents agents azolés suivants: miconazole, éconazole, cotrimoxazole. Cette résistance *in vitro*, ne fut corrélée à des résistances *in vivo*; que plus tardivement [13] et Warnock *et al.* décrivent l'un des premiers échecs thérapeutiques du fluconazole en 1983 [15]. Avec la généralisation de l'utilisation des azolés, notamment en traitement prophylactique, ce phénomène aurait du prendre une ampleur très importante. Certes plusieurs cas de CA résistants *in vitro* et *in vivo* ont été rapportés mais leur nombre est sans commune mesure avec ce qui était attendu. Dans notre série, aucun CA n'est

résistant, seuls les CNA présentent des résistances au fluconazole, toutes les souches restent sensibles à l'amphotéricine B. Le rôle pathogène de ces souches résistantes est lui aussi controversé [6]. De plus aucune étude n'a pu établir de façon formelle la relation de cause à effet entre l'utilisation d'un traitement azolé et l'apparition de levures résistantes.

Plusieurs auteurs ont démontré que le fluconazole et l'amphotéricine B avaient une efficacité équivalente dans le traitement des candidémies [2,9,11]. Aucune étude n'avait cependant la puissance nécessaire pour affirmer cela chez les patients neutropéniques (séries rétrospectives ou avec un trop petit nombre de cas...).

En ce qui concerne les cathéters et matériaux profonds. Rex et al. [12] ont démontré qu'il s'agissait d'un facteur de risque important des candidémies et que leur changement précoce pouvait raccourcir la durée de la candidémie de 5,5 à 4,2 jours. D'autres

auteurs [10] ne reconnaissent pas l'intérêt de ce changement précoce pour toutes les populations. Pour eux, chez les patients neutropéniques et immunodéprimés, la porte d'entrée est plus souvent une infection digestive que la colonisation de matériel profond. Dans notre étude 21 patients portaient un matériel profond, nous n'avons pu prouver une contamination que pour 5 cas.

Nous proposons donc, pour les septicémies à levures, la conduite thérapeutique suivante:

- utilisation de l'amphotéricine B en première intention chez les patients neutropéniques, greffés ou SIDA souvent colonisés par des CNA,
- utilisation du fluconazole en première intention pour toute candidémie survenant chez les patients non immunodéprimés,
- en ce qui concerne le changement précoce de cathéter, de plus grandes études prospectives sont nécessaires.

Références

1. Anaissie E.J., Rex J.H., Uzun Ö., Vartivarian S. Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia. *Am. J. Med.*, 1998. 104. 238-245.
2. Anaissie E.J., Vartivarian S.E., Abi-Said D., Uzun Ö., Pinczowski H., Kontoyiannis D.P., Khoury P., Papadakis K., Gardner A., Raad I.I., Gilbreth J., Bodey G.P. Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study. *Am. J. Med.*, 1996. 101. 170-176.
3. Fan-Havard P., Capano D., Smith S.M., Mangia A., Eng R.H.K. Development of resistance in *Candida* isolates from patients receiving prolonged antifungal therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1991. 35. 2302-2305.
4. Horsburgh C.R.Jr., Kirkpatrick C.H. Long-term therapy of chronic mucocutaneous candidiasis with ketoconazole: experience with twenty-one patients. *Am. J. Med.*, 1983. 74. 23-29.
5. Just-Nübling G., Gentschew G., Meissner K. Fluconazole prophylaxis of recurrent oral candidiasis in HIV-positive patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.*, 1991. 10. 917-921.
6. Launay O., Lortholary O., Bouges-Michel C., Jarrousse B., Bentata M., Gullevin L. Candidemia: a nosocomial complication in adults with late-stage AIDS. *Clin. Infect. Dis.*, 1998. 26. 1134-1141.
7. Levy I., Rubin L.G., Tucci V., Sood S.K. Emergence of *Candida parapsilosis* as the predominant species causing candidemia in children. *Clin. Infect. Dis.*, 1998. 26. 1086-1088.
8. Nguyen M.H., Peacock J.E., Morris A.J., Nguyen M.L., Snyderman D.R., Wagener M.M., Rinaldi M.G., Yu V.L. The changing face of candidemia: emergence of *Candida non albicans* species and antifungal resistance. *Am. J. Med.*, 1996. 100. 617-623.
9. Nguyen M.H., Peacock J.E., Tanner D.C., Morris A.J., Nguyen M.L., Snyderman D.R., Wagener M.M., Yu V.L. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch. Intern. Med.*, 1995. 155. 2429-2435.
10. Nucci M., Silveira M.I., Spector N., Silveira F., Velasco E., Akiti T., Barreiros G., Derossi A., Colombo A.L., Pulcheri W. Risk factors for death among cancer patients with fungemia. *Clin. Infect. Dis.*, 1998. 27. 107-111.
11. Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients with neutropenia. *N. Engl. J. Med.*, 1994. 331. 1325-1330.
12. Rex J.H., Bennett J.E., Sugar A.M. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. *Clin. Infect. Dis.*, 1995. 21. 994-996.
13. Rogers T.E., Galgiani J.N. Activity of fluconazole (UK 49, 858) and ketoconazole against *Candida albicans* in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1986. 30. 418-422.
14. Saag M.S., Dismukes W.E. Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1988. 32. 1-8.
15. Warnock D.W., Johnson E.M., Richardson M.D., Vickers C.F.H. Modified response to ketoconazole of *Candida albicans* from a treatment failure. *Lancet*. 1983. 1. 642-643.
16. White A., Goetz M.B. Azole-resistance *Candida albicans*: report of two cases of resistance to fluconazole and review. *Clin. Infect. Dis.*, 1994. 19. 687-692.