Émergence des levures de type *Candida* sous antibiotiques

Impact clinique

Florence Ribadeau Dumas,
Marie-Elisabeth Bougnoux,
Jean-Ralph Zahar, Olivier Lortholary

> *Candida* sp. est le premier agent en cause dans les infections fongiques invasives. La prévalence des candidémies est en augmentation, représentant près de 0,3 % des admissions hospitalières en Europe, ce qui est important pour une pathologie dont la mortalité à 30 jours avoisine les 40 %. Cette émergence est en lien avec une augmentation des situations à risque dont fait partie l'utilisation étendue des antibiotiques. Nous avons cherché au travers d'une revue de la littérature à préciser ce lien entre antibiothérapie et *Candida*. Les antibiotiques, en détruisant une partie de la flore commensale bactérienne (à prédominance anaérobie au niveau digestif), permettent aux *Candida*, qui font partie de la flore, d'adhérer à la muqueuse et de se développer. L'augmentation du nombre de sites colonisés et de la charge fongique favorise ensuite l'infection. Enfin, la colonisation et l'infection à *Candida* sont d'autant plus fréquentes que la durée et le nombre d'antibiotiques prescrits sont importants. Les antibiotiques présentant un large spectre ou une activité sur la flore commensale comme les β -lactamines associées à un inhibiteur des β -lactamases ainsi que les céphalosporines de 3^e génération à bonne diffusion digestive, les fluoroquinolones les plus récentes ou l'ertapénème, mais aussi la vancomycine, sont particulièrement pourvoyeurs de candidoses. En revanche, les antibiotiques peu actifs sur les bactéries de la flore qui ont une activité inhibitrice vis-à-vis des *Candida*, ou à mauvaise diffusion digestive, comme la roxithromycine, le linézolide, le céfépime ou l'aztréonam sont peu pourvoyeurs de candidose invasive. <

F. Ribadeau Dumas :
Faculté de Médecine
Paris Descartes, Service
des Maladies Infectieuses
et Tropicales, Hôpital Necker
Enfants Malades,
Centre d'Infectiologie
Necker-Pasteur,
149, rue de Sèvres,
75743 Paris Cedex 15, France.
M.E. Bougnoux, J.R. Zahar :
Faculté de Médecine Paris

Descartes, Service de Microbiologie, Hôpital Necker
Enfants Malades, Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur,
149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15.

O. Lortholary : Faculté de Médecine Paris Descartes,
Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker
Enfants Malades, Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur,
149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France.

Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques,
Unité de Mycologie Moléculaire, CNRS URA3012,
Institut Pasteur, Paris, France.
olivier.lortholary@nck.aphp.fr

de véritables opportunistes. Leur fréquence parmi des agents responsables d'infections nosocomiales s'accroît parallèlement à la sévérité et la durée de l'immunodépression et à la multiplicité des procédures invasives. Les *Candida* sp. sont les espèces fongiques les plus fréquemment en cause au cours des infections invasives et ont été identifiées comme des pathogènes opportunistes redoutables en raison de la mortalité associée aux épisodes de candidémie (de l'ordre d'au moins 30 %, voire de 50 % dans les services de réanimation ou d'hématologie) [1, 2]. L'augmentation d'incidence des infections à *Candida* s'explique par l'augmentation des patients exposés aux risques. En effet, les patients avec une immunodépression congénitale survivent plus longtemps et sont donc plus nombreux, les immunodépres-

Les *Candida* sont des levures ubiquistes, à la fois commensales de l'homme et présentes dans son environnement. Leur pouvoir d'adhésion, de multiplication et de prolifération dans des conditions extrêmes en fait

sions acquises ou iatrogènes sont en augmentation du fait des progrès thérapeutiques (greffes de moelle, immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux dont les anti-TNF- α), l'usage de dispositifs médicaux implantables et autres matériels étrangers s'est développé, enfin, la prescription d'une antibiothérapie à large spectre s'est étendue à un nombre croissant de situations. C'est vis-à-vis de ce dernier facteur de risque de colonisation et d'infection à *Candida* sp. que les moyens de prévention sont les moins développés, alors qu'il est certainement celui qui est le plus fréquemment retrouvé, notamment dans les unités de soins intensifs.

Il nous a donc semblé intéressant de chercher à préciser, au travers d'une revue de la littérature, l'impact de l'antibiothérapie sur l'émergence des *Candida* sp. chez l'homme, d'abord en tant qu'agent impliqué dans la colonisation, mais aussi comme facteur de risque d'infection invasive. Pour cela, nous avons effectué une recherche dans la base de données Pubmed avec les termes « *colonization-fungemia-candida-antibiotic* », sur la période 1987-2007.

Portage commensal de *Candida* sp.

La compréhension de l'impact des antibiotiques sur la colonisation à *Candida*, l'émergence de certaines espèces de *Candida*, et le développement d'une infection ne peuvent être appréhendés qu'à la lumière des caractéristiques du portage commensal de *Candida* sp. En effet, la présence à l'état commensal de *Candida* sur la peau ou sur les muqueuses digestives ou génitales de l'homme résulte d'une balance écologique qui est maintenue non seulement par la flore normale mais également par de nombreux facteurs incluant, en outre, des facteurs anatomiques, physiologiques et environnementaux. Les études épidémiologiques réalisées dans différentes cohortes de sujets sains révèlent cependant une extrême hétérogénéité de la prévalence du portage commensal de *Candida*, et ceci, quel que soit le site analysé. Les sites les plus souvent étudiés comprennent l'oropharynx et la région ano-rectale. L'intensité du portage, lorsqu'elle est rapportée, est souvent déterminée de façon semi-quantitative, rendant difficile la comparaison des résultats des différentes études. Les taux de prévalence du portage digestif varient entre 20 et 60 % [3-9]. La fréquence du portage varie en fonction de l'âge. Ainsi, chez 172 volontaires sains appartenant à cinq classes d'âge, la prévalence globale était de 40 % [10]. Les enfants âgés de 5 à 7 ans étaient significativement moins souvent porteurs que les autres groupes. Les études réalisées chez des femmes, en dehors d'un épisode de grossesse, d'une infection vaginale patente à *Candida*, ou d'une séropositivité VIH rapportent des taux de prévalence de portage vaginal à *Candida* allant de 10 à 60 % [3, 5-7]. Quant au portage cutané, peu d'études sont disponibles pour en rendre compte. Les quelques études réalisées sur les mains de personnels hospitaliers [11, 12] indiquent des taux de prévalence compris entre 20 et 60 %.

Si la prévalence observée du portage commensal est très hétérogène, la distribution des espèces isolées est relativement constante d'une étude à l'autre reflétant une différence d'adaptation des espèces de *Candida* sur la peau et les muqueuses. *Candida albicans* est isolé du tube digestif chez plus de 80 % des sujets et du vagin chez plus de 75 %

des femmes. La deuxième espèce retrouvée est *Candida glabrata*. Sur la peau, *Candida parapsilosis* est l'espèce la plus fréquemment isolée, suivie par *Candida famata* et *Candida guilliermondii*. Il est important de noter que chez les patients hospitalisés, la répartition des espèces isolées de sites superficiels, notamment du tube digestif, diffère de celle du sujet sain par une proportion beaucoup plus importante d'espèces *non-albicans*, de l'ordre de 40 à 60 % [13, 14].

Impact des différentes classes d'antibiotiques sur la colonisation intestinale par *Candida* sp.

Chez l'animal

Malgré leur caractère commensal facultatif chez l'homme, les levures du genre *Candida* ne peuvent se maintenir en densité élevée au sein des différents écosystèmes. L'effet inhibiteur exercé par certaines bactéries intestinales sur la croissance de *Candida* sp. a été démontré dès les premières expérimentations faites chez les rongeurs [15-19]. En effet, l'examen de hamsters recevant des antibiotiques (vancomycine, ampicilline et gentamicine) révélait un nombre significativement plus élevé de *C. albicans* dans le tractus intestinal comparativement aux animaux non traités [20]. Les mécanismes alors suggérés pour expliquer la faible colonisation des hamsters non traités incluaient d'une part l'inhibition compétitive de l'adhésion à la muqueuse digestive de *C. albicans* par la flore commensale (à prédominance anaérobie), et, d'autre part, la production par cette même flore de substances inhibant l'adhésion de *C. albicans* à la muqueuse. Le rôle de la flore anaérobie vis-à-vis de la prolifération de *Candida* sp. est corroboré par les observations faites chez les souris dont la colonisation à *Candida* décroît dans les premières semaines de vie parallèlement à l'émergence de la flore bactérienne anaérobie endogène [21-23].

L'utilisation chez l'animal de différents régimes antibiotiques a permis de préciser le niveau d'impact de certains antibiotiques sur la colonisation par les principales espèces commensales : *C. albicans*, *C. glabrata* et *C. tropicalis*. Ainsi, dans une étude sur 30 souris colonisées par *C. albicans* [24] la ceftriaxone, et la ticarcilline-acide clavulanique augmentent respectivement de 10^3 et 10^4 CFU/g¹ le niveau de colonisation, plus que l'imipénème-cilastatine, la gentamicine et la ceftazidime (de 10^2 CFU/g) ou que l'aztréonam (de 10^1 CFU/g de selles). Dans une autre étude sur des souris colonisées par *C. glabrata* [25], la ceftriaxone, la pipéracilline-tazobactam, la clindamycine et le

¹ CFU : colony-forming units.

métronidazole augmentent le niveau de colonisation alors que le céfépime, la lévofloxacine et l'aztréonam non. Enfin, l'administration de gentamicine non active sur les bactéries à des souris colonisées par *C. albicans* ou *C. tropicalis* n'était pas associée à une augmentation du niveau de colonisation par les levures [26].

Chez l'homme

Comme nous l'avons vu chez l'animal, la destruction de la flore anaérobie par les antibiotiques est associée à une prolifération des levures dans le tube digestif. Les études chez les volontaires sains permettent une analyse de l'impact écologique de différents traitements antibiotiques sur la flore commensale. Nous avons analysé, au travers des études ciblées conduites chez les volontaires sains, l'impact des différentes classes d'antibiotiques sur la colonisation digestive par *Candida* sp.

Les macrolides

La télithromycine testée chez 25 volontaires sains [27] entraînait un doublement de la prévalence de la colonisation intestinale par les levures dont la concentration moyenne dans les selles était multipliée par 10. L'effet était identique à celui du comparateur, en l'occurrence l'association amoxicilline-acide clavulanique.

La roxithromycine prescrite à 6 volontaires sains [28] à 300 mg/j n'augmentait pas la colonisation digestive par *C. albicans*. Dans cette étude, l'impact de la roxithromycine était moins important que celui de l'érythromycine, étudiée au préalable par les mêmes auteurs. Une autre étude chez la souris suggérait également un lien entre l'administration d'érythromycine et la colonisation par *C. albicans* [29].

Les quinolones

L'ofloxacine favorise la colonisation digestive par *Candida* [30]. Dans un travail effectué sur 5 volontaires sains dont 2 étaient colonisés préalablement par *Candida*, les auteurs mettaient en évidence après 4 jours de traitement, une diminution de la flore aérobie Gram négative et une colonisation par *Candida* de tous les sujets traités.

Les nouvelles quinolones ayant une activité plus importante sur les anaérobies [31], on peut s'attendre à ce qu'elles soient associées à une augmentation du niveau de colonisation par *Candida*.

Effectivement une étude sur 30 patients (15 sous lévofloxacine et 15 sous moxifloxacine) retrouvait une majoration significative de la colonisation à *Candida* dans les deux groupes [32]. Cette augmentation était plus importante dans le groupe lévofloxacine (1,8 log₁₀ CFU/g de selles) que dans le groupe moxifloxacine (1,2 log₁₀ CFU/g de selles). La colonisation persistait de façon significative une semaine après l'arrêt du traitement contrairement à ce qui est observé avec la ciprofloxacine, la norfloxacine et l'ofloxacine [33].

Les cyclines et l'oxazolidine

La tigécycline [34] testée sur 30 volontaires sains a entraîné une augmentation significative de la colonisation intestinale par les levures. Cette augmentation était associée à une diminution du portage des entérocoques et de *E. coli* et une augmentation des autres entérobactéries. De même, les auteurs observaient une décroissance des lacto-

bacilles et des bifidobactéries alors que les *Bacteroides* et les *Clostridium* ne semblaient pas affectés.

Dans une étude portant sur 12 volontaires sains recevant du linézolide, les auteurs notaient une diminution de la colonisation à entérocoque et anaérobies (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium* et *Bacteroides*) et une augmentation de la colonisation par *Klebsiella* mais aucune influence sur la colonisation par des levures [35].

Les β -lactamines

Une étude sur 10 volontaires sains [36] comparant l'influence sur la flore digestive de l'ertapénème (1 g) et de la ceftriaxone (2 g) prescrits pendant 7 jours retrouvait dans les deux cas une augmentation non significative de la colonisation par des levures. La même méthodologie évaluant l'influence des carbapénèmes retrouvait un effet plus important de l'ertapénème [37] (2,5 log₁₀ CFU/g de selles) que du méropénème (2 log₁₀ CFU/g) ou de l'imipénème (1,9 log₁₀ CFU/g), l'augmentation de la colonisation sous traitement n'étant pas significative pour ces deux derniers. Une semaine après l'arrêt des antibiotiques, la colonisation par *Candida* restait plus importante chez les patients ayant été traités par l'ertapénème. Les conclusions de cette étude étaient que, du fait de sa meilleure diffusion biliaire et intestinale, l'ertapénème augmente le risque de colonisation par des levures.

Dans une étude prospective sur 46 patients immunodéprimés [38], recevant un seul antibiotique, les auteurs notaient, quel que soit l'antibiotique prescrit, une augmentation de la colonisation dès 7 jours de traitement. Toutefois les patients recevant de la ceftriaxone (élimination biliaire) et les patients recevant l'association ticarcilline-acide clavulanique (activité anti-anaérobie) étaient ceux dont la colonisation augmentait le plus fortement (en médiane 3,2 et 2,6 log₁₀ CFU/g de selles respectivement alors que les augmentations médianes étaient de 1,8 ; 0,8 et 0,4 log₁₀ CFU/g pour la ceftazidime, l'imipénème-cilastatine et l'aztréonam). La mauvaise diffusion digestive de l'imipénème expliquerait pour les auteurs son moindre impact et ceci malgré son activité anti-anaérobies. Les mêmes auteurs retrouvaient dans une autre étude un lien entre colonisation digestive par *C. albicans* et utilisation de l'amoxicilline-acide clavulanique [39].

Influence de l'antibiothérapie sur la survenue d'une candidose

Les modèles animaux [40, 41] et certaines études chez l'homme [42] suggèrent qu'une colonisation digestive importante à *Candida* sp. augmente le risque de candi-

dose systémique or comme nous l'avons vu les antibiotiques influent sur le niveau de colonisation. Plusieurs études confirment cette association entre antibiotiques et survenue de candidose.

Antibiotiques et candidoses vaginales [43]

Soixante-quinze pour cent des femmes présentent au moins une fois dans leur vie une candidose vaginale. Selon les études, 5 à 30 % des femmes recevant une antibiothérapie développeront une candidose vaginale. Toutefois les conclusions de ces différentes études restent limitées du fait des biais méthodologiques retrouvés, de leur caractère rétrospectif, et de leurs résultats contradictoires. Quelques études ne retrouvent pas ou peu d'impact de l'antibiothérapie sur les vaginites à *Candida* chez la femme enceinte [44, 45]. En revanche, nombreuses sont celles qui évoquent un impact chez la femme non enceinte, d'autant plus que l'antibiothérapie est à large spectre et de durée prolongée.

Antibiotiques et candidoses invasives

Les études en pathologie humaine n'étudient pas spécifiquement l'impact d'un antibiotique prescrit isolément sur l'apparition des infec-

tions à *Candida*. La plupart d'entre elles recherchent de façon rétrospective les facteurs de risque d'apparition de cette levure [46-49] (Tableau I) et étudient à ce titre le rôle des différents antibiotiques. Les biais possibles sont donc nombreux mais ces études ont l'avantage de comparer l'impact des différents antibiotiques sur l'apparition des candidoses.

Dans une des rares études prospectives sur le sujet (chez 4 276 patients de 6 hôpitaux chirurgicaux), Blumberg [50] ne retrouve pas d'association entre l'antibiothérapie et la survenue de 42 candidoses invasives. Ainsi, en analyse multivariée, ni la prescription de vancomycine ni la prescription d'antibiotiques anti-aérobies (imipénème, métronidazole, clindamycine, pénicillines à spectre étendu : ticarcilline-acide clavulanique, pipéracilline-tazobactam, ampicilline-sulbactam, C3G) n'étaient associées à un plus grand risque de candidémie.

A contrario, l'impact de la prescription antibiotique sur la survenue des candidoses invasives a été évoqué par

Facteurs de risque	Candidose invasive
Iatrogènes ou nosocomiaux	Antibiothérapie (d'autant plus qu'il s'agit d'association, de large spectre ou d'une durée prolongée)
	Cathéter veineux central
	Nutrition parentérale
	Sonde urinaire (d'autant plus que candidurie > 10 ⁵ CFU/ml)
	Hémodialyse
	Séjour prolongé en réanimation (> 7 jours)
	Intervention chirurgicale préalable
Terrain débilisé	Importance de la colonisation à <i>Candida</i> (nombre de sites colonisés et charge fongique)
	Âges extrêmes : vieillard, nouveau-né surtout si prématurité ou bas poids de naissance avec dans ce groupe un risque surajouté en cas d'intubation ou trachéotomie, de cathéter veineux périphérique, ou de malformation congénitale (gastro-intestinale ou cardiaque)
	Diabète
	Insuffisance rénale
Liés à la pathologie	Immunosuppression humorale ou cellulaire, congénitale ou non, iatrogène ou non, neutropénie profonde et prolongée
	Perforations digestives
	Chirurgie abdominale majeure
	Altération du transit (diarrhée ou iléus)
	Brûlures étendues (>50%)
	Traumatisme majeur (ISS > 20)

Tableau I. Facteurs de risques rapportés de candidose invasive.

de nombreux auteurs. Seules les principales études où les antibiotiques ont été identifiés comme des facteurs de risque indépendants de candidose profonde seront ici discutées (Tableau II).

Dans une étude cas-témoins [48] analysant 28 facteurs de risque de candidémie chez 88 paires de patients hospitalisés pour candidémie, le risque augmentait de 1,73 par antibiotique prescrit. Par rapport à un sujet qui recevait de 0 à 2 antibiotiques, l'OR (odds ratio) était de 12,5 [2,95-52,91] pour 3-5 antibiotiques prescrits et de 30,51 [5,23-178,02] pour plus de 5 antibiotiques. La durée de l'antibiothérapie était également liée à une augmentation du risque de candidémie l'OR passant de 5,04 [IC95 % : 1,93-36,78] pour une durée de 8 à

14 jours à 7,40 [1,41-38,75] pour une durée supérieure à 21 jours. Une étude rétrospective cas-témoins sur 21 enfants hospitalisés en réanimation néonatale retrouvait également en analyse multivariée un impact de l'exposition prolongée aux antibiotiques [51]. Ainsi, le risque d'émergence de *Candida* était associé à une prescription prolongée d'antibiotiques anti-Gram+ (ampicilline, nafcilline, vancomycine et pénicilline) et d'aminoglycosides.

Dans une analyse rétrospective contrôlée de 1998 à 2003 incluant 60 patients avec une candidémie [52], les auteurs

Type de candidose/ Effectif	Population	Référence	Type d'étude	Analyse multivariée		Facteur de risque identifié lié aux antibiotiques (ATB)
				OR	IC 95 %	
Candidose invasive/88	Adultes hospitalisés	[48]	Cas-témoins*	4,21	1,17-15,14	Durée > 8 jours
Candidémie/21	Néonatalogie	[51]	Cas-témoins*	P < 0,001	NS	Durée prolongée Anti-Gram+ : 18 jours pour les cas versus 9 jours pour les témoins Aminosides : 16,5 jours pour les cas versus 9 jours pour les témoins
Candidémie/24	Patients hospitalisés	[61]	Cas-témoins*	25,1	2,1-318	> 2 ATB
Candidémie/73	Patients d'onco-hématologie	[55]	Cas-témoins*	4,78	1,19-19,17	Glycopeptides
Candidémie/8	Patients d'onco-hématologie atteints de LAL	[54]	Cas-témoins*			Vancomycine et/ou imipénème
Candidémie/35	Réanimation néonatale	[62]	Cas-témoins	9,41	1,41-11,44	> 2 ATB
Candidémie/28	Réanimation pédiatrique	[63]	Cas-témoins	13,42	1,3-137,1	Durée > 5 jours
Candidémie à <i>C. glabrata</i> et <i>C. krusei</i> /60	Patients d'un hôpital universitaire	[52]	Cas-témoins*	4,15	1,04-16,5	Pipéracilline-tazobactam
				6,48	2,2-19,13	Vancomycine
Candidoses disséminées chroniques/23 Candidémie/26	Patients leucémiques adultes	[56]	Cas-témoins*	3,85	1,11-13,4	Quinolones
Candidémie/270	Patients hospitalisés	[64]	Cas-témoins*	2,93	1,13-7,61	Durée > 14 jours ATB ≥ 2
Candidémie/40	Patients d'onco-hématologie	[58]	Cas-témoins	1,99	P = 0,028	Céphalosporines de 3 ^e génération

Tableau II. Principales études où les antibiotiques ont été identifiés comme facteurs de risque de candidose profonde. LAL : leucémies aiguës lymphoblastiques. *C : étude cas-témoins rétrospective ; étude prospective suivi de cohorte. Seules les analyses multivariées ont été rapportées.

retrouvaient en analyse multivariée une association de la prescription de vancomycine (OR 6,49 [2,2-19,13]) ou de pipéracilline-tazobactam (OR 4,15 [1,04-16,5]) avec la survenue de candidémie à *C. glabrata* ou *C. krusei* alors que cette association n'était pas retrouvée avec *C. albicans* et avec les autres antibiotiques analysés.

Une revue de la littérature [53] évoquait, elle aussi, un lien entre présence de *Candida* et vancomycine [54] (mais pas de lien entre la présence de *Candida* et la prescription de céphalosporines, de pénicilline ou de clindamycine). Toujours en faveur d'un lien entre vancomycine et candidose, une étude rétrospective cas-témoins [55] réalisée de 1988 à 1997 et incluant 73 patients suivis pour une hémopathie maligne retrouvait deux facteurs de risque indépendants de candidémie : la colonisation préalable à *Candida* et le traitement préalable par vancomycine (avec un risque multiplié par 5 en cas de prescription de vancomycine). Cependant, dans cette étude, la vancomycine était associée dans la majorité des cas à un antibiotique à large spectre (dont la présence n'apparaît pas prise en compte en analyse multivariée).

Une analyse rétrospective [56] de 423 patients hospitalisés pour leucémie aiguë retrouvait l'antibioprophylaxie par quinolones comme facteur de risque indépendant de candidose disséminée chronique mais pas de candidémie.

Par ailleurs, dans une étude rétrospective reprenant les 105 infections fongiques de la période 1989-1999 dans 2 hôpitaux slovaques spécialisés en cancérologie [57], il n'existait pas d'association entre l'apparition de fongémie à *C. glabrata* ou *C. krusei* et l'administration d'antibiotiques, alors que les fongémies à *C. albicans* étaient significativement plus souvent retrouvées en cas d'antibioprophylaxie par ofloxacine ou azithromycine et aminosides. Toutefois, l'interprétation de cette étude reste difficile du fait de multiples biais méthodologiques. Une autre étude rétrospective à partir de 553 septicémies [58] monomicrobiennes en cancérologie ne retrouvait pas de lien entre prophylaxie par quinolones et survenue d'une fongémie. Le seul facteur

indépendant associé dans cette étude à un plus grand risque de fongémie était l'antibiothérapie préalable par une céphalosporine de 3^e génération.

Enfin, toujours en cancérologie, une étude prospective [59] incluant 140 patients fongémiques retrouvait une association significative avec une antibiothérapie à large spectre (céphalosporines majoritairement ou pénicillines à large spectre et aminosides ou quinolones et vancomycine).

Conséquences cliniques

S'il existe des études ciblant l'impact isolé de divers antibiotiques sur la colonisation par *Candida* sp., elles reposent souvent sur un faible effectif et leurs résultats sont parfois contradictoires.

La multiplicité des facteurs de risque explique les difficultés de la mise en place et de l'interprétation des études cliniques sur le rôle des antibiotiques dans l'émergence des candidoses. Les études en pathologie humaine ont l'inconvénient d'être le plus souvent rétrospectives et ne prenant pas en compte de façon suffisamment exhaustive les facteurs de risque de candidémie créant de possibles biais. Par ailleurs, les patients sont souvent traités par association anti-infectieuse, ce qui rend difficile l'étude de l'effet isolé d'un antibiotique.

Dans les différentes études détaillées ci-dessus, certains antibiotiques, actifs sur la flore commensale digestive et génitale et ayant une bonne diffusion dans ces sites, favorisent plus que d'autres la colonisation de *Candida* sp. Ces antibiotiques sont listés dans le Tableau III.

Antibiotiques qui semblent favoriser le plus les candidoses	Antibiotiques pour lesquels on note une tendance à l'augmentation de la colonisation/infections à <i>Candida</i>	Antibiotiques dont l'effet est controversé	Antibiotiques qui semblent peu favoriser la colonisation/infections à <i>Candida</i>
Vancomycine Tigécycline	Érythromycine Télithromycine	Aminoside	Roxithromycine Linézolide
Moxifloxacine Lévofloxacine		Ciprofloxacine, Ofloxacine et Norfloxacine	
Ertapénème	Imipénème Méropénème		
Pipéracilline-tazobactam	Ticarclilline-acide clavulanique		
Ceftriaxone	Ceftazidime		Céfépime
Métronidazole Clindamycine	Amoxicilline-acide clavulanique		Aztréonam

Tableau III. Impact de la prescription d'antibiotiques sur la colonisation/infections à *Candida*.

La prise en compte de l'antibiothérapie (molécules, durée, associations) dans l'évaluation du risque de candidose et dans la prise en charge des patients est pertinente. Ainsi, Wenzel [60] a modélisé selon l'exposition aux antibiotiques, le nombre de sujets à traiter par prophylaxie antifongique pour éviter un décès. Dans ce travail en unité de soins intensifs, il suffisait de traiter moins de 10 patients parmi les patients préalablement colonisés et recevant quatre antibiotiques pour éviter un décès. Ce calcul est fondé sur une incidence de candidémie de 1 %. À l'aune de ces données, il paraît justifié – d'autant plus que le patient présente déjà des facteurs de risque de candidose – de prendre en compte le risque associé à chaque molécule dans le choix de l'antibiothérapie. Il faut également autant que possible limiter la durée et les associations antibiotiques pour éviter l'émergence d'infections invasives à *Candida* dont le pronostic reste sévère, et cela malgré l'élargissement majeur de l'arsenal thérapeutique antifongique [61–64].

Conclusion

L'antibiothérapie est associée à un risque accru d'infection à *Candida* dans certaines conditions. Deux facteurs de risque majeurs émergent de la littérature : le nombre de classes prescrites et la durée de prescription. Cependant, il existe des différences selon les classes prescrites. La vancomycine et les β -lactamines associées à un inhibiteur de β -lactamases ainsi que les C3G, les nouvelles fluoroquinolones et l'értapénème semblent particulièrement pourvoyeurs d'infection à *Candida*.

Il faut souligner aussi que les différences de comportement des antibiotiques vis-à-vis de la colonisation à *Candida* sont liées à leur effet sur la flore anaérobie et à leur concentration digestive, mais que d'autres facteurs, encore inconnus à l'heure actuelle, pourraient être en cause et faire l'objet de recherche.

Seules des études prospectives, comparant des patients traités et non traités par antibiotiques, permettront de conclure sur l'impact réel de chaque classe d'antibiotique quant au risque de colonisation et d'infection à *Candida*.

Ces études permettront dans l'avenir de guider les choix thérapeutiques, notamment chez les patients cumulant les facteurs de risques de candidémie. Quelles que soient les classes thérapeutiques choisies, il paraît important de limiter les durées de prescriptions antibiotique et d'envisager un suivi de colonisation chez les patients à risque. ♦

SUMMARY

Candidiasis emerging species under antibiotic treatment : clinical impact

Candida sp. is the most prevalent fungal pathogen implicated in invasive mycoses. The incidence of such infections, mostly of nosocomial origin, depends on the type of hospitals investigated with approximately 0,3 per thousand admissions in Europe and a 40 % mortality rate at day 30. Among the classical risk factors of invasive candidiasis, antibacterial therapy plays a key role. In the present paper, we will review the influence of antibiotics on the occurrence of *Candida* colonization and invasive candidiasis in experimental animals and in

humans. Antibacterials kill part of the commensal flora, mostly anaerobes and thus enable intestinal yeasts such as *Candida* sp. to proliferate, adhere to the mucosal surface and spread into the blood. Colonization has been shown to be related to the number of antibacterials administered and their duration of prescription. In addition, the magnitude of mucosal colonization has been correlated with the subsequent occurrence of invasive candidiasis. Among different antibacterial drugs, those with a broad spectrum or impacting commensal flora such as β -lactams with β -lactams inhibitors and 3rd generation cephalosporins with a marked digestive diffusion, recent fluoroquinolones or ertapenem and vancomycin are associated with an increased rate of yeast colonisation compared to other drugs. Other drugs such as roxithromycin, linezolid, cefepime or aztreonam which exhibit a reduced impact on intestinal flora are less responsible for the occurrence of *Candida* colonization. The choice of antibacterials in the clinics, its duration of prescription as well as the number of drugs prescribed influence the occurrence of *Candida* colonization and invasive candidiasis. ♦

RÉFÉRENCES

1. Pfaller MA. Nosocomial candidiasis : emerging species, reservoirs and modes of transmission. *Clin Infect Dis* 1996 ; 22 : 89–94.
2. Tortorano AM, Peman J, Bernhardt H, et al. Epidemiology of candidemia in Europe : Results of 28-month European Confederation of Medical Mycology hospital-based surveillance study. *Eur J Clin Infect Dis* 2004 ; 23 : 317–22.
3. Soll DR, Galask R, Schmid J, et al. Genetic dissimilarity of commensal strains of *Candida* spp. carried in different anatomical locations of the same healthy women. *J Clin Microbiol* 1991 ; 29 : 1702–10.
4. Wade, W. Epidemiology of *Candida* infection. In : Bodey GP, ed. *Candidiasis : pathogenesis, diagnosis, and treatment*. New York : Raven Press, 1993 : 85–107.
5. Fong, I. The rectal carriage in patients with vaginal candidiasis. *Clin Invest Med* 1994 ; 17 : 426–31.
6. Odds FC. *Candida and candidiasis*. Philadelphia, PA : W.B. Saunders Co, 1998.
7. Xu JC, Boyd M, Livingston E, et al. Species and genotypic diversities and similarities of pathogenic yeasts colonizing women. *J Clin Microbiol* 1999 ; 37 : 3835–43.
8. Kam AP, Xu J. Diversity of commensal yeasts within and among healthy hosts. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2002 ; 43 : 19–28.
9. Bougnoux ME, Diogo D, François N, et al. Multilocus sequence typing reveals intrafamilial transmission and microevolutions of *Candida albicans* isolates from the human digestive tract. *J Clin Microbiol* 2006 ; 44 : 1810–20.
10. Kleinerger CL, Lockhart SR, Vargas K, Soll DR. Frequency, intensity, species, and strains of oral *Candida* vary as a function of host age. *J Clin Microbiol* 1996 ; 34 : 2246–54.
11. Strausbaugh L, Sewell D, Ward TT, et al. High frequency of yeast carriage on hands of hospital personnel. *J Clin Microbiol* 1994 ; 32 : 2299–30.
12. Huang YC, Lin TY, Leu HS, et al. Yeast carriage on hands of hospital personnel working in intensive care units. *J Hosp Infect* 1998 ; 39 : 47–51.
13. Safdar A, Chaturvedi V, Cross EW, et al. Prospective study of *Candida* species in patients at a comprehensive cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 ; 45 : 2129–33.
14. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Epidemiology of *Candida* species infections in critically ill non-immunosuppressed patients. *Lancet Infect Dis* 2003 ; 3 : 685–702.

15. Balish E, Phillips AW. Growth and virulence of *Candida albicans* after oral inoculation in the chick with a monoflora of either *Escherichia coli* or *Streptococcus faecalis*. *J Bacteriol* 1966 ; 91 : 1744-9.
16. Balish E, Phillips AW. Growth, morphogenesis, and virulence of *Candida albicans* after oral inoculation in the germ-free and conventional chick. *J Bacteriol* 1966 ; 91 : 1736-43.
17. Syed SA, Abrams GD, Freter R. Efficiency of various intestinal bacteria in assuming normal functions of enteric flora after association with germ-free mice. *Infect Immun* 1970 ; 2 : 376-86.
18. Hummel RP, Maley MP, Miskell PW, Altemeier WA. Suppression of *Candida albicans* by *Escherichia coli*. *J Trauma* 1975 ; 15 : 413-8.
19. Hummel RP, Oestreicher EJ, Maley MP, Macmillan BG. Inhibition of *Candida albicans* by *Escherichia coli* in vitro and in the germfree mouse. *J Surg Res* 1973 ; 15 : 53-8.
20. Kennedy MJ, Volz PA. Ecology of *Candida albicans* gut colonization : inhibition of *Candida* adhesion, colonization, and dissemination from the gastrointestinal tract by bacterial antagonism. *Infect Immun* 1985 ; 49 : 654-63.
21. Davis CP, McAllister JS, Savage DC. Microbial colonization of the intestinal epithelium in suckling mice. *Infect Immun* 1973 ; 7 : 666-72.
22. Field LH, Pope LM, Cole GT, et al. Persistence and spread of *Candida albicans* after intragastric inoculation of infant mice. *Infect Immun* 1981 ; 31 : 783-91.
23. Schaedler RW, Dubos R, Costello R. The development of the bacterial flora in the gastrointestinal tract of mice. *J Exp Med* 1965 ; 122 : 59-66.
24. Samonis G, Anaissie EJ, Bodey GP. Effects of broad-spectrum antimicrobial agents on yeast colonization of the gastrointestinal tracts of mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1990 ; 34 : 2420-2.
25. Pultz N, Stiefel U, Ghannoum M, et al. Effect of parenteral antibiotic administration on establishment of intestinal colonization by *Candida glabrata* in adult mice. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 438-40.
26. Wingard JR, Dick JD, Merz WG, et al. Pathogenicity of *Candida tropicalis* and *Candida albicans* after gastro intestinal inoculation in mice. *Infect Immun* 1980 ; 29 : 808-13.
27. Crémieux AC, Muller-Serieys C, Panhard X, et al. Emergence of resistance in normal human aerobic commensal flora during telithromycin and amoxicillin-clavulanic acid treatments. *Antimicrob Agents Chemother* 2003 ; 47 : 2030-5.
28. Pecquet S, Chachaty E, Tancrede C, et al. Effects of roxithromycin on fecal bacteria in human volunteers and resistance to colonization in gnotobiotic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1991 ; 35 : 548-52.
29. Andremon A, Raibaud P, Tancrede C. Effect of erythromycin on microbial antagonism : a study in gnotobiotic mice associated with human fecal flora. *J Infect Dis* 1983 ; 148 : 579-87.
30. Pecquet S, Andremon A, Tancrede C. Effect of oral ofloxacin on fecal bacteria in human volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1987 ; 31 : 124-5.
31. Edlund C, Nord CE. Effect of quinolones on intestinal ecology. *Drugs* 1999 ; 58 : 65-70.
32. Samonis G, Kofteridis DP, Maraki S, et al. Letters to the editors : levofloxacin and moxifloxacin increase human gut colonization by *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 5189.
33. Mavromanolakis E, Maraki S, Cranidis A, et al. The impact of norfloxacin, ciprofloxacin and ofloxacin on human gut colonization by *Candida albicans*. *Scand J Infect Dis* 2001 ; 33 : 477-8.
34. Nord CE, Sillerström E, Wahlund E. Effect of tigecycline on normal oropharyngeal and intestinal microflora. *Antimicrob Agents Chemother* 2006 ; 50 : 3375-80.
35. Lode H, Von der Höh N, Ziege S, et al. Ecological effects of linezolid versus amoxicillin/clavulanic acid on the normal intestinal microflora. *Scand J Infect Dis* 2001 ; 33 : 899-903.
36. Pietz M, Rau M, Bullita J, et al. Ertapenem pharmacokinetics and impact on intestinal microflora, in comparison to those of ceftriaxone, after multiple dosing in male and female volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2004 ; 48 : 3765-72.
37. Samonis G, Maraki S, Leventakos K, et al. Comparative effects of ertapenem, imipenem, and meropenem on the colonization of the gastrointestinal tract of mice by *Candida albicans*. *Med Mycol* 2006 ; 44 : 233-5.
38. Samonis G, Gikas A, Anaissie EJ, et al. Prospective evaluation of effects of broad-spectrum antibiotics on gastrointestinal yeast colonization of humans. *Antimicrob Agents Chemother* 1993 ; 37 : 51-3.
39. Samonis G, Gikas A, Toloudis P, et al. Prospective study of the impact of broad spectrum antibiotics on the yeast flora of the human gut. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994 ; 13 : 665-9.
40. Mellado E, Cuenca-Estrella M, Regardera J, et al. Sustained gastrointestinal colonisation and systemic dissemination by *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, and *Candida parapsilosis* in adult mice. *Diag Microbiol Infect Dis* 2000 ; 38 : 21-8.
41. Andrutis KA, Riggall PJ, Kumamoto CA, Tzipori S. Intestinal lesions associated with disseminated candidiasis in an experimental animal model. *J Clin Microbiol* 2000 ; 38 : 2317-23.
42. Sheridan RL, Weber JM, Budkevich LG, et al. Candidemia in the pediatric patient with burns. *J Burn Care Rehab* 1995 ; 16 : 440-3.
43. Xu J, Sobel JD. Antibiotic-associated vulvovaginal candidiasis. *Curr Infect Dis Rep* 2003 ; 5 : 481-7.
44. Glover DD, Larsen B. Longitudinal investigation of *Candida* vaginitis in pregnancy : role of superimposed antibiotic use. *Obstet Gynecol* 1998 ; 91 : 115-8.
45. Burns DN, Tuomala R, Chang BH, et al. Vaginal colonization or infection with *Candida albicans* in human immunodeficiency virus-infected women during pregnancy and during post-partum period. Women and Infant Transmission Study Group. *Clin Infect Dis* 1997 ; 24 : 201-10.
46. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis : a persistent public health problem. *Clin Microbiol Rev* 2007 ; 20 : 133-63.
47. Eggiman P, Pittet D. Candidiasis among non-neutropenic patients : from colonization to infection. *Ann Fr Anest Reanim* 2001 ; 20 : 382-8.
48. Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 2349-53.
49. Guio MFL, Febbe WE, Van't Wout JW. Risk factors for fungal infection in patient with malignant hematologic disorder, complication for empirical therapy and prophylaxis. *Clin Infect Dis* 1994 ; 18 : 525-32.
50. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients : the NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001 ; 33 : 177-86.
51. Weese-Maye D, Wheeler Fondriest D, Brouillette R, et al. Risk factors associated with candidemia in the neonatal intensive care unit : a case-control study. *Pediatr Infect Dis* 1987 ; 6 : 190-6.
52. Lin Y, Carmeli Y, Zumsteg J, et al. Prior antimicrobial therapy and risk for hospital-acquired *Candida glabrata* and *Candida krusei* fungemia : a case-control study. *Antimicrob Agents Chemother* 2005 ; 49 : 4555-8.
53. Safdar N, Maki D. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, Gram-negative bacilli, *Clostridium difficile* and *Candida*. *Ann Intern Med* 2002 ; 136 : 834-44.
54. Richet HM, Andremon A, Tancrede C, et al. Risk factors for candidemia in patients with acute lymphocytic leukemia. *Rev Infect Dis* 1991 ; 13 : 211-5.
55. Pagano L, Antinori A, Ammassari A, et al. Retrospective study of candidemia in patients with hematological malignancies. Clinical features, risk factors and outcome of 76 episodes. *Eur J Haematol* 1999 ; 63 : 77-85.
56. Sallah S, Wan J, Nguyen NP, et al. Analysis factors related to the occurrence of chronic disseminated candidiasis in patients with acute leukemia in a non-bone marrow transplant setting. *Cancer* 2001 ; 92 : 1349-53.
57. Kromery V, Matejicka F, Pichnova E, et al. Documented fungal infections after prophylaxis or therapy with wide spectrum antibiotics : relationship between certain fungal pathogens and particular antimicrobial? *J Chemother* 1999 ; 11 : 385-90.
58. Spanik S, Kukučková E, Pichna P, et al. Analysis of 553 episodes of monomicrobial bacteremia in cancer patients : any association between risk factors and outcome to particular pathogens ? *Sup Care Cancer* 1997 ; 5 : 330-3.
59. Kovacicova G, Spanik S, Kunova A, et al. Prospective study of fungemia in a single cancer institution over 10-y period : aetiology, risk factors, consumption of antifungals and outcomes in 140 patients. *Scand J Infect Dis* 2001 ; 33 : 367-74.
60. Wenzel RP, Gennings C. Bloodstream infections due to *Candida* species in the intensive care unit : identifying especially high-risk patients to determine prevention strategies. *Clin Infect Dis* 2005 ; 41 : 389-93.
61. Bross J, Talbot GH, Maislin G, et al. Risk factors for nosocomial candidemia : a case-control study in adults without leukemia. *Am J Med* 1989 ; 87 : 614-20.
62. Saiman L, Ludington E, Pfaller M, et al. Risk factors for candidemia in neonatal intensive care unit patients. The National Epidemiology of mycosis survey study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000 ; 19 : 319-24.
63. Garcia-San Miguel L, Cobo J, Martos I, et al. Risk factors for candidemia in pediatric patients with congenital heart disease. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006 ; 27 : 576-80.
64. Nucci M, Colombo AL. Risk factors for breakthrough candidemia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002 ; 21 : 209-11.

TIRÉS À PART
O. Lortholary