

UNIVERSITE DE NANTES
FACULTE DE MEDECINE

Année 2007

N°59

THESE
pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE
Qualification de médecine générale

par

Guillaume ROLLAND

né le 03 janvier 1977 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 14 novembre 2007

ENDOCARDITE A CANDIDA LUSITANIAE
SUR VALVE NATIVE.

A PROPOS D UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE.

Président : Monsieur le Professeur POTEL
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur DENIS

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
IGENERALITES SUR L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE A CANDIDA	2
I.1 Définition	2
I.2 Historique	2
I.3 Physiopathologie de l'endocardite infectieuse à candida	3
I.3.1 Lésion cardiaque sous-jacente	3
I.3.2 Greffe du micro-organisme	4
I.3.3 Pérennisation de l'infection	5
I.4 Diagnostic	6
I.4.1 Outils diagnostiques	6
I.4.2 Score de Duke	10
I.5 Epidémiologie	11
I.5.1 Données sur la population générale	11
I.5.2 Facteurs de risque	11
I.5.3 Données sur la population toxicomane intraveineuse	12
II PARASITOLOGIE	13
II.1 Approche générale des levures	13
II.1.1 Taxinomie	13
II.1.2 Structure cellulaire des levures	15
II.1.3 Nutrition et croissance des levures	16
II.1.4 Reproduction mycélienne	17
II.2 Identification des levures d'intérêt médical	18

II.2.1	Identification de genre	18
II.2.2	Identification d'espèce	19
II.3	Candida Lusitaniae	20
II.4	Pathogénie	21
II.5	Antifongiques	22
II.5.1	Structure des antifongiques	22
II.5.2	Mode d'action des antifongiques	23
II.5.3	Mécanismes de résistance aux antifongiques	25
III	OBSERVATION	27
III.1	Anamnèse	27
III.2	Evolution	30
III.3	Transfert en secteur chirurgical	34
III.4	Suivi de consultation	35
IV	REVUE DE LA LITTERATURE	39
IV.1	Endocardite à C. lusitaniae sur valve prothétique d'une femme de 41 ans	39
IV.2	Endocardite à C. lusitaniae sur valve native d'un homme de 64 ans	40
V	DISCUSSION	42
V.1	Comparaison de notre cas aux données de la littérature	42
V.1.1	Tableau récapitulatif	43
V.1.2	Commentaires	44
V.2	Problématique	48
V.2.1	Guérison	48
V.2.2	Rechute	48
V.3	Attitude actuelle	49

V.3.1 Place du traitement chirurgical	49
V.3.2 Durée du traitement médical	50
V.4 Perspectives	52
V.4.1 Apport des nouveaux antifongiques	52
V.4.2 Associations d'antifongiques	53
V.4.3 Chimio prophylaxie primaire	54
V.4.4 Chimio prophylaxie secondaire	56
VI CONCLUSION	57
VII BIBLIOGRAPHIE	59

INTRODUCTION

L'endocardite est une affection infectieuse fréquente. Malgré les progrès de l'antibiothérapie le pronostic reste grave. La mortalité de l'endocardite infectieuse reste globalement de 25% à 6 mois [1-5]. Les germes les plus souvent retrouvés sont les streptocoques et les staphylocoques. Les endocardites à levures sont rares et il s'agit le plus souvent de candida. Leur mortalité est encore plus grave : supérieure à 50% [6-8].

Nous rapportons l'observation d'une endocardite à *candida lusitaniae* dont l'évolution a été favorable. Cette observation est comparée aux données de la littérature.

I GENERALITES SUR L'ENDOCARDITE INFECTIEUSE A CANDIDA

I.1 Définition

Le terme d'endocardite désigne une inflammation de l'endocarde (du grec endon : dedans et kardia : cœur). Elle peut être localisée sur les différentes valves du cœur ou siéger sur les parois des cavités cardiaques.

L'endocardite peut être infectieuse - ce qui sera l'objet de cette thèse – mais aussi marastique (paranéoplasique) ou entrer dans le cadre d'une maladie inflammatoire systémique. L'endocardite infectieuse résulte de la greffe d'un micro-organisme sur l'endocarde qui est responsable de lésions myocardiques mais essentiellement valvulaires.

Ce micro-organisme peut être bactérien ou plus rarement fongique, ce qui est le cas de notre observation. Les endocardites fongiques les plus fréquentes sont celles à *Candida* parmi lesquels le *Candida albicans* reste la première étiologie. Le *Candida lusitaniae* est un pathogène rare. Actuellement, seuls deux autres cas ont été publiés d'endocardite à *Candida lusitaniae* [9, 10].

I.2 Historique

La première endocardite infectieuse est décrite en 1852 par Senshouse Kirkes qui établit le lien entre les lésions ulcéro-nécrosantes de l'endocarde et les phénomènes cliniques emboliques et infectieux [11]. Osler introduit la notion d'endocardite lente en 1885 qui devient par la suite la maladie d'Osler [12].

La première description anatomique d'une endocardite fongique date de 1939, elle a été publiée par Friedman [13]. La première observation est rapportée chez un patient toxicomane par Joachim en 1940 [14]. Les observations à suivre d'endocardites fongiques sont décrites la plupart du temps chez des morphinomanes [15, 16] avant qu'on ne publie des cas survenant chez des patients longuement hospitalisés [17, 18]: ce sont les premières endocardites fongiques nosocomiales. En 1950, Zimmerman évoque le rôle des antibiotiques dans la genèse de certaines des endocardites fongiques [19]. En 1956, Koelle et Pastor publient le premier cas d'endocardite à *Candida* survenu après une intervention cardiaque [20]. La première guérison grâce à une intervention chirurgicale a lieu en 1961, présentée par

Kay et al. [21]. Enfin, la supériorité de la thérapeutique combinée est mise en avant par Turnier et al. en 1975 [22]. Depuis cette date, les évolutions concernant cette pathologie n'ont porté que sur la physiopathologie, la connaissance des facteurs de risque et la meilleure tolérance des antifongiques.

I.3 Physiopathologie de l'endocardite infectieuse à *Candida*

I.3.1 Lésion cardiaque sous-jacente

La greffe d'un micro-organisme sur l'endocarde est favorisée par une lésion de celui-ci. On peut distinguer les lésions mécaniques de l'endocarde et ses états inflammatoires qui correspondent du point de vue physiologique à une lésion.

Pour ce qui est de la colonisation bactérienne, Durack [23] montre en 1972 le rôle majeur de la lésion pré-existante au développement de la végétation. En 1978, Calderone [24] observe au cours d'une étude microscopique d'endocardite expérimentale sur le lapin que les levures se fixent sur les valves préalablement lésées (Fig. 2). Pour un même inoculum, les valves saines ne montrent aucune levure à leur surface (Fig. 1).

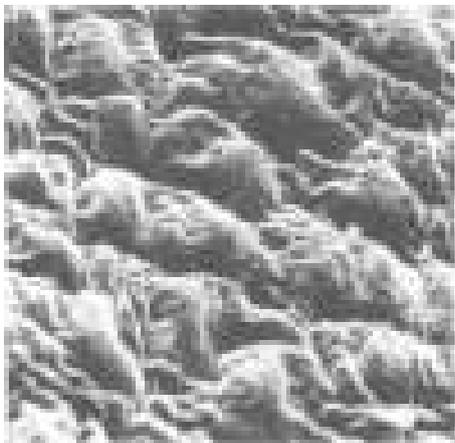


Fig. 1: Calderone et al. [24]: Heart valve from a noncatheterized infected rabbit showing dome-shaped endothelial cells. *Candida* was rarely observed. Bar, 4.0 μm .

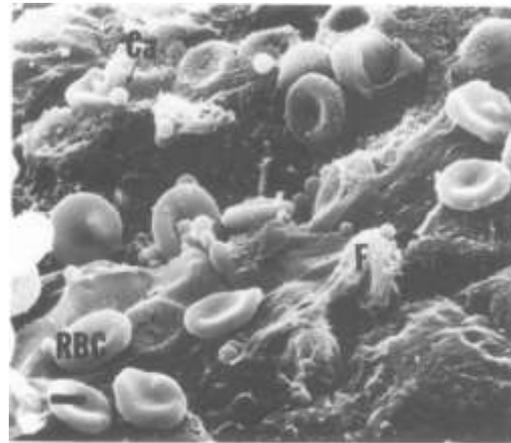


Fig. 2: Calderone et al. [24]: Traumatized heart valve endothelium showing adherent erythrocyte (RBC) and fibrin (F). Note the erythrocyte covered by fibrin. Yeast cells (Ca) are also present on the developing vegetation. Bar, 2.0 μm .

La première phase de l'endocardite est la formation d'un agrégat fibrino-plaquettaire et érythrocytaire à la surface de l'endocarde [25]; d'où l'importance d'un déclencheur inflammatoire. Ce caillot est jusqu'à présent stérile. Il est le véritable point de départ de

l'infection. Les micro-organismes se fixeront électivement sur cet agrégat ou endocardite thrombotique non bactérienne.

La majorité des valvulopathies s'accompagnent de lésions mécaniques de l'endocarde. La force d'un flux « non physiologique » comme une fuite ou une accélération des vitesses sur un rétrécissement est une source permanente d'érosion endothéliale.

L'endocarde inflammatoire est un terrain prédisposant aux micro-thromboses par son phénotype inflammatoire : expression cellulaire accentuée de molécules d'adhésion telles que les intégrines $\beta 1$ qui se lient à la fibronectine [26]. On trouve ce stress endothélial exogène dans différentes situations cliniques : corps étrangers (sonde de pace-maker, cathéter central), infections systémiques sévères (choc septique) ou toxicomanie intra-veineuse, exposition au froid, cancers ou connectivites et insuffisance rénale au stade de dialyse.

Les prothèses valvulaires mécaniques et biologiques combinent quant à elles les facteurs mécaniques (micro-fuites) et inflammatoires.

Dans le cas particulier de la toxicomanie par voie intraveineuse [27], la lésion peut être provoquée directement par les impuretés injectées (micro-particules) qui bombardent l'endocarde. Le diluant injecté cause des vasospasmes, des dégradations de l'intima et des thrombi responsables de la fragilisation de l'endocarde par le biais de l'ischémie induite. Le toxique lui-même peut être mis en cause par le biais de modifications rhéologiques (hypertension pulmonaire). La cocaïne inflige vasospasmes et thrombi. Une inflammation systémique accrue conséquence de l'administration intraveineuse répétée des toxiques est aussi une cause propre à la toxicomanie intraveineuse.

I.3.2 Greffe du micro-organisme

La présence de levures dans le flux sanguin est le fait de l'effraction d'une barrière capillaire. Certains *Candida* sont commensaux digestifs et cutanés. Toute atteinte cutanée ou digestive (plaie, brûlure, infection, cancer, ulcère...) est une porte d'entrée potentielle. Une part de cette effraction est physiologique car il existe une translocation quotidienne de germes au cours de la digestion, de la mastication ou du brossage des dents. L'inoculum est alors très faible.

Un déséquilibre de la flore commensale occasionnée par la prise d'antibiotique modifiera le passage sanguin à la faveur des levures. En temps normal, l'inoculum est maîtrisé par les défenses de l'hôte. Une greffe endocardique peut être rendue possible par un

inoculum plus important, une diminution des défenses mais surtout par une lésion pré-existante cardiaque.

En microscopie électronique [24] on peut voir l'adsorption du candida entre 30 et 90 minutes après l'inoculation (Fig. 3). Les premiers macrophages viennent se greffer dans les 30 à 90 minutes suivantes. La végétation à 48 heures ne montre plus aucune levure en surface mais des macrophages enserrés dans la fibrine, qui ont phagocyté entre 4 à 5 Candida chacun (Fig. 4). Les levures ont été lysées ou commencent à émettre des filaments.



Fig. 3: Calderone et al. [24]. Valve tissue 90 min after infection showing two cells that resemble phagocytes (P) in size. Also present are Candida (Ca) and platelets (Pt). Bar, 1.0 μ m.

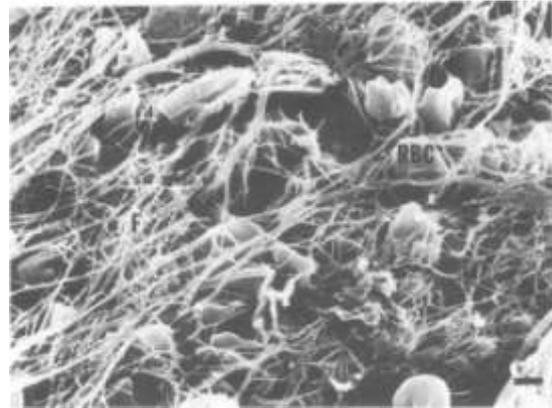


Fig. 4: Calderone et al. [24]. Vegetation surface at 48h after infection showing fibrin (F) and erythrocytes (RBC). Yeast cells were not observed at 48h on the vegetation surface. Bar, 1.0 μ m.

I.3.3 Pérennisation de l'infection

Toujours sur le modèle animal de Calderone, certains macrophages ont lysé le Candida mais d'autres ont échoué (Fig. 5). La végétation se développe avec apparition des anticorps au 12^{ème} jour et l'issue est fatale après 26 jours. Les facteurs précis de survie du Candida ne sont pas connus. On observe un arrêt de l'afflux des cellules immunitaires par exemple, mais qui reste partiellement inexpliqué. Mackaness [28] a établi que les macrophages une fois enchâssés dans

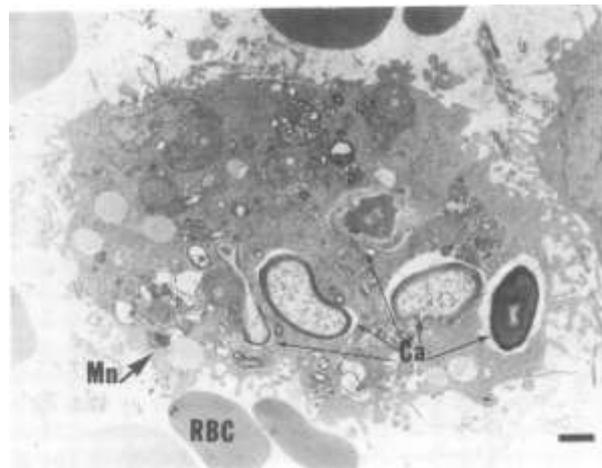


Fig. 5 : Calderone et al. [24]. Monocyte (Mn) with several Candida (Ca) cells that differ in electron density. RBC, erythrocytes. Bar, 1.0 μ m.

le réseau de fibrine perdent leur fonction de phagocytose à cause d'une mobilité très réduite.

Le caillot continue de se développer autour de ce nid infectieux stimulé par les cytokines sécrétées par les monocytes activés. L'afflux érythrocytaire et fibrino-plaquettaire en périphérie de la végétation constitue une protection des levures, empêchant l'afflux de nouvelles cellules immunitaires et la diffusion des antifongiques au centre de la végétation. Pearsall et Lagunoff [29] montrent en infectant un muscle avec le même *Candida albicans* que la première réponse des polynucléaires neutrophiles est suivie après trois semaines d'une réponse granulomateuse (macrophages et lymphocytes) venant à bout de l'infection. Cette réponse tardive n'est pas observée dans le modèle expérimental d'endocardite.

I.4 Diagnostic

I.4.1 Outils diagnostiques

Clinique

Les seuls signes cliniques ne suffisent pas à porter le diagnostic d'endocardite infectieuse. Ils font partie des critères mineurs de Duke. On distingue les signes généraux, cardiaques et extracardiaques.

Parmi les signes généraux, la fièvre est présente dans la majorité des cas lors du diagnostic [30]. Cependant elle n'est pas permanente et peut ne pas être ressentie par les patients qui se plaignent alors d'asthénie, anorexie, arthralgies, myalgies, sueurs nocturnes. Chez la personne âgée la fièvre peut être absente. Le sepsis peut alors se manifester par des chutes ou un syndrome confusionnel. La fièvre peut aussi être absente chez l'insuffisant rénal, l'immunodéprimé ou en cas d'antibiothérapie préalable.

Le diagnostic est évoqué en cas de fièvre associée à une valvulopathie ou en cas de fièvre isolée. Il peut être largement retardé en cas de fièvre imputée à tort à des signes extracardiaques.

Les signes cardiaques évocateurs d'endocardite sont l'apparition d'un souffle de régurgitation ou la modification d'intensité d'un souffle connu. Cependant, les dysfonctions valvulaires des endocardites au moment du diagnostic n'entraînent pas toutes un retentissement auscultatoire. Le manque de connaissance du statut auscultatoire antérieur des patients est aussi une difficulté du diagnostic. C'est pourquoi le score de Duke ne retient que les souffles de régurgitation comme critère utilisable.

L'insuffisance cardiaque est un signe évocateur de la destruction valvulaire.

Les manifestations cutanéomuqueuses sont des signes extracardiaques rares mais de grande valeur diagnostique : érythème hémorragique palmo-plantaire de Janeway, nodules rétiens de Roth, pétéchies sous conjonctivales, faux panaris d'Osler.

Les complications emboliques sont évocatrices surtout si elles sont septiques : ischémie aiguë de membre, accident vasculaire cérébral, infarctus myocardique ou splénique, arthrite septique, abcès splénique. Une localisation septique secondaire isolée peut a contrario retarder le diagnostic.

Dans le cadre des endocardites à *Candida*, on peut noter quelques particularités [6]. La fièvre et le souffle sont quasi constants au moment du diagnostic. L'insuffisance cardiaque lors du diagnostic est rare, constituant un facteur pronostic péjoratif. La fréquence des embolies est un aspect marquant des endocardites fongiques avec près de la moitié des patients présentant une embolie lors du diagnostic [31, 32] contre 19 à 30% pour les endocardites bactériennes [33]. Ceci est dû à une particularité des végétations fongiques que l'on retrouve aussi à l'échographie.

Biologie

Les éléments biologiques classiques n'orientent en rien le diagnostic de façon décisive : l'hyperleucocytose est présente dans moins de 50% des cas [6, 7].

Hémoculture

Les hémocultures détectent la présence d'un agent microbien, qu'il soit fongique ou bactérien au sein du liquideensemencé (sang ou autre) dès que ce dernier fait preuve d'une activité cellulaire. La présence du microbe est révélée par la mesure indirecte (fluorescence) du dioxyde de carbone produit par le métabolisme de ce dernier. Cette technique est mise à mal par les germes à croissance difficile tels que les levures, moisissures et certaines bactéries nécessitant du temps ou un milieu spécifique pour leur croissance. Le rendement des hémocultures vis-à-vis des levures serait amélioré par les nouvelles techniques de lyse par centrifugation [34]. En 2000, la positivité des hémocultures pour une endocardite avérée à levure est de 81% (31% pour les moisissures) [6].

Echographie

L'échocardiographie recherche les signes évocateurs d'une endocardite - directs ou indirects - ainsi que les complications : végétations, abcès, fuite valvulaire ou périvalvulaire, désinsertion de valve prothétique.

Concernant les valves natives, la sensibilité de l'échocardiographie transoesophagienne est de 98% pour la détection de végétations de 2 à 5 mm contre 40 à 80% pour l'échocardiographie transthoracique. De même pour la détection des abcès périvalvulaires, l'échographie transoesophagienne est supérieure avec une sensibilité de 87 à 94% contre 20 à 50% pour l'échographie transthoracique [35].

L'écho produit par les valves prothétiques accroît encore la différence de sensibilité entre les deux voies échographiques. D'après Daniel et al. [36], les sensibilités respectives de l'échographie transoesophagienne et transthoracique pour la détection des endocardites sur valve prothétique sont de 82 % contre 36%. De même pour les endocardites sur sonde endocavitaire, la sensibilité est respectivement proche de 100% et 28% [37].

Les endocardites à candida ne semblent pas différer par rapport aux endocardites en général quant au diagnostic échocardiographique. Les seules études traitant des endocardites à candida ont été faites sur valve prothétique : la sensibilité rapportée pour l'échographie transoesophagienne et transthoracique est respectivement 100% et 60% [38]. On notera cependant que les végétations fongiques ont des caractéristiques particulières par rapport aux végétations bactériennes ; celles-ci sont volumineuses, friables et nécrotiques. La plupart des séries publiées rapportent une taille moyenne de 20 mm lors du diagnostic de l'endocardite fongique [39, 40].

Anatomopathologie

Le diagnostic anatomopathologique se fera en post-mortem ou en post-opératoire. Dans ce dernier cas l'intérêt est limité puisque l'indication opératoire a déjà été retenue ; il peut cependant être très utile dans les cas d'endocardites polymicrobiennes. Certains germes à croissance difficile pourraient passer inaperçus surtout dans le cas où un premier agent a déjà été identifié. Parmi les endocardites fongiques, 25 à 38% font suite ou sont associées à une endocardite bactérienne [31, 38].

Nouvelles techniques

La PCR en temps réel étudiée par Klingspor et Jalal [41] permettrait un diagnostic rapide d'espèce (seulement *Candida* et *Aspergillus*) mais pas de genre. La sensibilité de ce moyen est excellente mais son incapacité d'identification du genre constitue sa principale limite.

Les progrès de la tomodensitométrie sembleraient prometteurs. Elle est encore à l'étude [42]. Son intérêt par rapport à l'échographie serait de supprimer le biais opérateur dépendant et ses possibilités de reconstruction d'image en trois dimensions. Aucune étude comparative de sensibilité vis-à-vis de l'échographie n'est disponible.

La sérologie, de même que l'hyperleucocytose n'a aucune puissance dans le diagnostic de la maladie à la phase aigue [43]. Elle n'est ni sensible ni spécifique mais pourrait trouver sa place dans le suivi des patients car quand elle est positive, la décroissance du titre des anticorps semble corrélée à la guérison [44].

I.4.2 Score de Duke

Le diagnostic de l'endocardite infectieuse est difficile. Afin d'améliorer la prise en charge de ces malades, il a été établi un score diagnostique [45]. Ce score est largement reconnu et utilisé. Il est fondé sur un faisceau d'arguments dont la somme correspond à une valeur diagnostique positive.

Critères majeurs
<p>Biologiques :</p> <p>1 micro-organisme typique d'endocardite isolé sur au moins 2 hémocultures</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>S. viridans</i>, <i>S. bovis</i>, <i>HACEK</i>. - <i>S. aureus</i>, <i>Entérocoque communautaire</i> en l'absence de foyer infectieux primitif. <p>2 micro-organisme compatible avec une endocardite</p> <ul style="list-style-type: none"> - sur au moins 2 hémocultures à plus de 12 heures d'intervalle. - 3 hémocultures sur 3 ou la majorité (sur au moins 4 prélevées) à plus d'une heure d'intervalle.
<p>Echographiques :</p> <p>1 masse intracardiaque oscillante, appendue sur une valve ou l'appareil valvulaire ou sur le trajet d'une régurgitation ou sur du matériel implanté.</p> <p>2 abcès.</p> <p>3 déhiscence prothétique récente.</p>
<p>Clinique :</p> <p>Apparition d'un souffle de fuite valvulaire (la modification ou l'aggravation d'un souffle préexistant ne suffit pas).</p>

Critères mineurs
<p>Prédisposition :</p> <p>Cardiopathie à risque ou toxicomanie intra-veineuse.</p>
<p>Fièvre supérieure à 38°C</p>
<p>Phénomènes vasculaires :</p> <p>Emboles septiques dans un gros tronc artériel, infarctus pulmonaire, anévrisme mycotique, hémorragie intracrânienne, hémorragie conjonctivale, érythème de Janeway.</p>
<p>Phénomènes immunologiques :</p> <p>Glomérulonéphrite, faux panaris d'Osler, taches de Roth, facteur rhumatoïde.</p>
<p>Hémocultures</p> <p>ne répondant pas aux critères majeurs ou démonstration sérologique d'une infection évolutive due à un micro-organisme compatible avec une endocardite.</p>
<p>Aspect échographique</p> <p>compatible mais ne répondant pas aux critères majeurs.</p>

HACEK : *Haemophilus*, *Actinobacillus*,
Cardiobacterium, *Capnocytophaga*,
Eikenella, *Kingella*.

Endocardite certaine :

- 2 critères majeurs
- 1 critère majeur et 3 critères mineurs
- 5 critères mineurs

Endocardite possible :

- 1 critère majeur et 1 critère mineur
- 3 critères mineurs

I.5 Epidémiologie

I.5.1 Données sur la population générale

L'endocardite fongique est une affection rare mais dont l'incidence semble en récente augmentation. Le Candida est devenu aux Etats-Unis le quatrième germe responsable de septicémie nosocomiale [46]. L'incidence fongique retrouvée aux Etats-Unis est de 1,3 à 6% des endocardites infectieuses [47, 48].

En France, l'incidence de l'endocardite est de 1000 nouveaux cas par an. La proportion des endocardites fongiques est de 1,2 à 2,6% ; le genre Candida ayant la prédominance sur le genre Aspergillus. On peut donc estimer l'incidence annuelle des endocardites à Candida entre 10 et 25 nouveaux cas [49, 50].

Il existe une prédominance masculine à raison de deux tiers / un tiers. L'âge moyen global est de 40 ans mais pour le sous-groupe des endocardites sur valve prothétique l'âge moyen est de 50 ans ; il est à 34 ans pour le sous-groupe des endocardites sur valve native.

Le pronostic de l'endocardite fongique est grave puisque la mortalité est supérieure à 50% [6, 7, 8]. La mortalité des endocardites à Aspergillus est double de celle des endocardites à Candida.

I.5.2 Facteurs de risque

L'incidence des candidémies est en augmentation du fait de l'évolution des traitements [6, 7, 8]. Les facteurs de risque ainsi identifiés de candidémie sont une antibiothérapie préalable (usage de plus en plus fréquent d'antibiotiques à large spectre) ; une chirurgie digestive (flore commensale) ou cardiaque récente ; un cathéter veineux central ; une nutrition parentérale ; une toxicomanie intraveineuse.

A cela s'ajoute les facteurs de risque liés au terrain. Il s'agit d'une immunodépression (contrôle de l'inoculum) ou d'une cardiopathie à risque (greffe endocardique):

- corticothérapie, chimiothérapie, infection au VIH au stade SIDA, éthyliste chronique.
- valvulopathie, prothèse valvulaire, sonde endocavitaire (pace maker), antécédent d'endocardite.

Le matériel prothétique cardiaque ainsi que les sondes intracardiaques jouent le double rôle favorisant de la candidémie et de la greffe fongique.

I.5.3 Données sur la population des toxicomanes par voie intraveineuse

Malgré son association fréquente avec d'autres facteurs de risque tels que l'immunodépression ou l'infection au VIH, la toxicomanie a été établie comme un facteur de risque indépendant [6].

Les pistes proposées pour expliquer l'origine de la contamination exogène fongique chez les toxicomanes sont le milieu de culture favorable qu'est le citron parfois utilisé comme solvant et l'adsorption aux surfaces plastiques des seringues favorable aux candida.

II PARASITOLOGIE

II.1 Approche générale des levures [51, 52]

II.1.1 Taxinomie

Les organismes initialement divisés en deux règnes ont ensuite été divisés en cinq règnes comme l'a suggéré le premier Robert H. Whittaker selon trois critères principaux : type cellulaire (procaryote ou eucaryote), niveau d'organisation cellulaire (unicellulaire - seule ou en colonie - et multicellulaire) et nutrition (photosynthèse, absorption ou ingestion). Les organismes sont ainsi divisés en règne Procaryotae, règne Protista, règne Fungi, règne Animalia et règne Plantae (Fig. 6). Le règne des protistes est le moins homogène et le plus difficile à définir. Il contient la plupart des protozoaires, des algues et des mycètes simples.

Selon une approche monophylétique qui s'organise autour d'un ancêtre commun, les levures appartiennent à une branche qui constitue les Mycètes. C'est cette organisation qui est la plus répandue en ce qui concerne la taxinomie mycélienne. Dans le cadre du diagramme de Whittaker, il s'agit de la branche commune entre le règne Protista et Fungi.

Les mycètes sont des eucaryotes (Fig. 6) et peuvent être unicellulaires – ce sont alors des levures – ou multicellulaires (comme les champignons). Leur reproduction peut être asexuée ou sexuée.

La suite de la classification passe par la distinction de quatre embranchements distingués selon les mécanismes de leur reproduction sexuée (Tab. 1). Par ailleurs, les Zygomycota et les Chytridiomycota sont des mycètes inférieurs car ils ne forment pas de septa (cloison transversale qui se forment à l'intérieur du mycélium et percée d'un ou plusieurs pores). Les Ascomycota, les Basidiomycota et les Deuteromycota sont des mycètes supérieurs car ils forment des septa. Le cinquième groupe : les deutéromycètes (ou mycètes imparfaits) contient tous les mycètes qui n'ont pas de reproduction sexuée. Au sein de ces embranchements, les individus ne sont pas tous homogènes en ce qui concerne leurs caractéristiques cellulaires, structurales ou sexuelles.

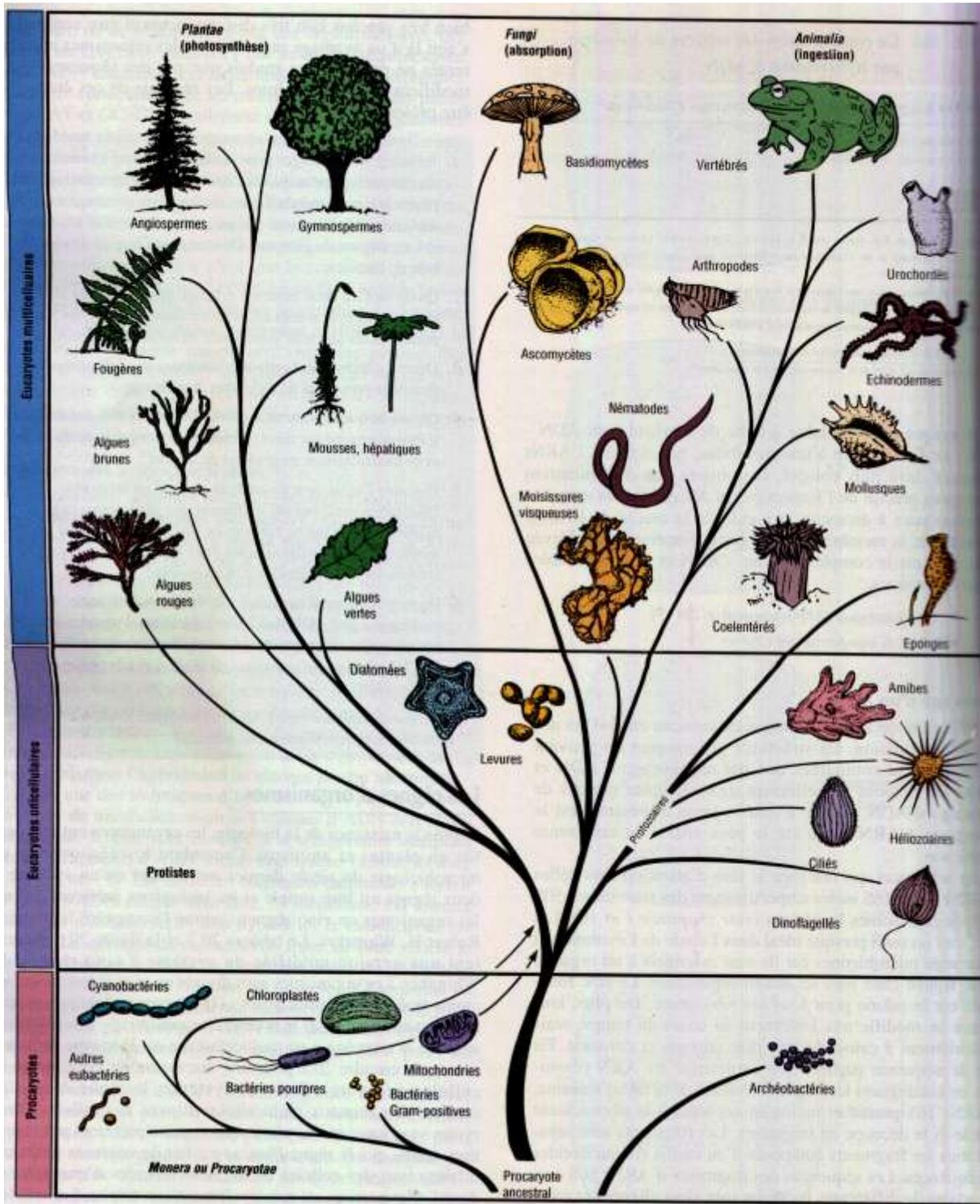


Fig. 6 : Le système en cinq règnes. D'après Donald et Judith Voet, Biochemistry 1990 [51].

Les levures sont incluses majoritairement dans l'embranchement des ascomycètes. Leur reproduction sexuée passe par la formation d'asques (du grec askos : sac) contenant des ascospores. Les embranchements sont divisées en classes puis genres (candida) puis espèces (lusitaniae).

Au total, le *Candida Lusitaniae* est une levure (mycète eucaryote unicellulaire) de l'embranchement des Ascomycota, classé dans le règne des Protista selon R.H. Whittaker et dont la théorie monophylétique rapproche des champignons au sein des mycètes.

Tableau I. Caractéristiques des principaux groupes de mycètes.

Groupe	Septums perforés	Sporulation asexuée	Sporulation sexuée
Mycètes inférieurs			
Zygomycota	Absents	Sporangiospores non mobiles	Zygospore
Chytridiomycota	Absents	Zoospores mobiles	Oospore
Mycètes supérieurs			
Ascomycota	Présents	Conidiospores	Ascospore
Basidiomycota	Présents	Rare	Basidiospore
Deuteromycota	Présents	Conidiospores	—

II.1.2 Structure cellulaire des levures

Les mycètes unicellulaires peuvent se rencontrer sous deux morphologies différentes en fonction des conditions environnementales. Les moisissures poussent sous forme mycélienne ; leur unité cellulaire est appelée hyphe. Les hyphes se multiplient à leurs extrémités pour former le mycélium : amas d'hyphes emmêlés ou formant un tissu. Les levures se développent sous forme sphérique seules ou en colonies. La levure définit en elle-même l'unité cellulaire. La structure cellulaire de base de ces deux entités reste la même. Il ne s'agit que d'une variation physio-anatomique dictée par les conditions de croissance : température, pression de dioxyde de carbone, éléments nutritifs, potentiels d'oxydo-réduction. Beaucoup de mycètes sont dimorphes : ils possèdent la capacité de se trouver dans la nature sous forme mycélienne (mycélium) ou filamenteuse (sphérique) en fonction des conditions environnementales. Ces mycètes sont chez l'animal sous forme de levure et sous forme de moisissure en milieu externe (ce dimorphisme est inversé en ce qui concerne les mycètes associés aux plantes).

La levure, au titre d'organisme eucaryote est divisée en compartiments. Ainsi, la cellule délimitée par la membrane cytoplasmique contient différents organites entourés de membranes où les processus biochimiques peuvent avoir lieu de façon séparée et régulée. Elle contient un noyau ; un cytoplasme au sein duquel on retrouve aussi le réticulum endoplasmique, les ribosomes, l'appareil de Golgi (plus ou moins des mitochondries) ; le tout étant structuré par un cytosquelette. La membrane cytoplasmique des levures contient des

stérols (principalement l'ergostérol) qui sont les cibles des principales classes d'antifongiques. La levure est emprisonnée dans une paroi rigide sphérique (tubulaire pour l'hyphe) composée de microfibrilles de chitine (polysaccharide) noyées dans une matrice amorphe de β glycanes et mannoprotéines ayant un rôle de maintien de la rigidité cellulaire et de protection de la levure par le contrôle du flux hydrique lié à l'osmose.

On distingue en microbiologie médicale les pseudo-filaments des filaments. Les pseudo-filaments sont une organisation linéaire de plusieurs levures qui ont bourgeonné et qui restent accolées les unes aux autres alors que la filamentation vraie est obtenue par une seule levure qui se ramifie sans se diviser. Sa membrane cytoplasmique reste intègre mais sa paroi crée des cloisons (septa) qui fractionnent chaque filament en courts segments. Le dimorphisme d'une espèce peut être observé sur gélose : il s'agit de la capacité de la levure à produire un mycélium (filamentation). *Histoplasma* par exemple est dimorphique : c'est une moisissure à 25°C (déjections d'oiseaux et chauve-souris) et une levure à 37°C (histoplasmoses).

La filamentation vraie au sein des *Candida* est rare. Elle ne s'observe que pour les *Candida albicans* et *tropicalis*. Elle est une hypothèse de pathogénicité des levures. Cependant le *Candida glabrata* est pathogène pour l'homme alors qu'il ne filamente pas. *Candida lusitanae* est connu pour filamenter lentement (4 à 8 jours si ce n'est plus).

II.1.3 Nutrition et croissance des levures

Les mycètes utilisent les matières organiques comme source de carbone et d'énergie. Ils tirent ce carbone par saprophytisme, symbiose ou parasitisme. Les hydrates de carbone doivent être sous forme soluble pour passer la paroi mycélienne puis passent en secteur intracellulaire par endocytose. Les mycètes saprophytes ont en général besoin d'enzymes hydrolytiques pour absorber leurs sucres qui ne se trouvent pas sous forme soluble. Les hydrates de carbone sont dégradés par la voie de la glycolyse et le métabolisme aérobie. Certains mycètes peuvent se passer d'oxygène en utilisant des voies de fermentation, comme c'est le cas de presque toutes les levures. Quelques mycètes sont anaérobies vrais.

La source d'azote des mycètes ne peut pas être gazeuse. Ils utilisent l'azote contenu dans les acides aminés, l'ammonium ou le nitrate.

Les mycètes sont restreints aux milieux humides de par leur besoin en eau. La plupart d'entre eux sont mésophiles et croissent entre des températures de 5 à 40°C. Ils affectionnent

les milieux acides et les acidifient encore plus par leur activité pour un pH optimal entre 4 et 6.

Une carence en nutriments, une compétition et d'autres types de stress métaboliques favorisent l'émergence d'un métabolisme secondaire. Les composés issus de ce métabolisme peuvent être des antibiotiques (pénicilline), des hormones végétales (acide indolacétique), des produits cytotoxiques ou cytostimulants.

II.1.4 Reproduction mycélienne

Les levures ont la capacité de se reproduire de manière sexuée ou asexuée.

Leur reproduction sexuée se fait par la formation d'ascospores de façon majoritaire (embranchement des ascomycètes). Leur reproduction asexuée peut se faire par sporulation, scission ou bourgeonnement (Fig. 7). En ce qui concerne les levures d'intérêt médical, leur reproduction asexuée majoritaire est le bourgeonnement (blastospores). La reproduction sexuée consiste en l'échange et la réorganisation des génomes entre deux espèces proches. Elle n'est pas nécessaire mais favorise les échanges et la survenue de caractères acquis comme la résistance aux antifongiques.

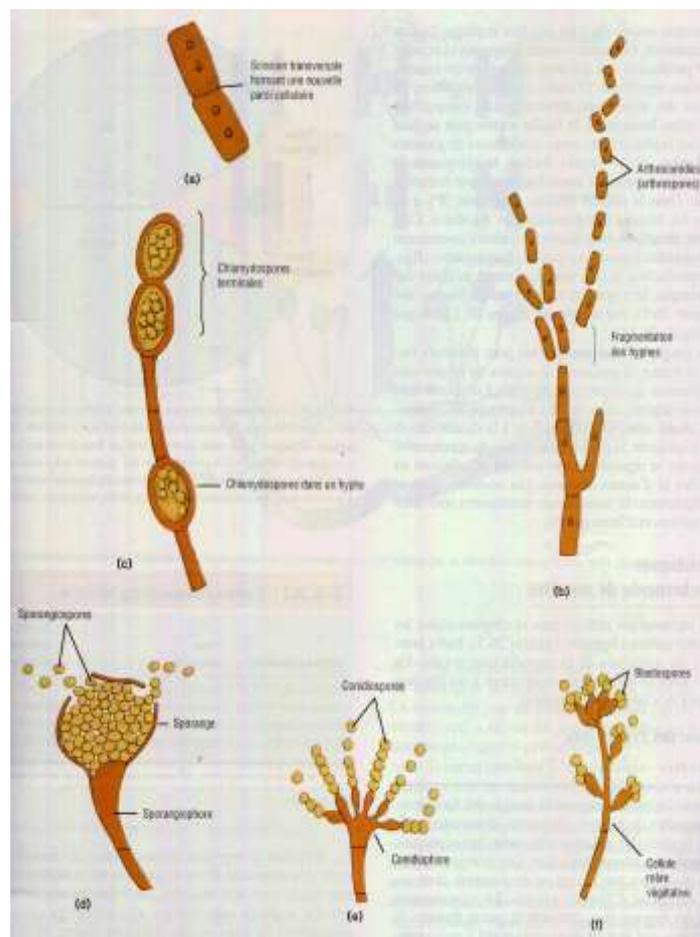


Fig. 7 : Représentation schématique de la reproduction asexuée chez les mycètes et de quelques types de spores [51].

II.2 Identification des levures d'intérêt médical [53]

L'identification des levures peut se faire à partir d'hémocultures qui sont indifféremment positives pour les bactéries ou les levures en se troublant avec le gaz carbonique émis par le micro-organisme. Elle peut se faire à partir de prélèvement organique (pièce opératoire) avec une coloration spécifique le plus souvent qui permet de percevoir les amas cellulaires de levures.

Il faut de toute manière ensemer en milieu spécifique de Sabouraud-Chloramphénicol pour identifier la levure. Un milieu Sabouraud-Chloramphénicol-Actidione peut être utilisé pour isoler plus facilement le *Candida albicans* en cas d'association de levures car *albicans* est résistant à l'actidione ; ce qui n'est pas le cas de toutes les levures (*C. lusitaniae* est sensible par exemple). L'identification procède ensuite de deux étapes indissociables ; la morphologie observée permet le diagnostic de genre et les caractères physiologiques définissent l'espèce de la souche.

II.2.1 Identification du genre

(*Candida*, *Saccharomyces*, *Rhodotorula*, *Trichosporon*, *Cryptococcus*...)

Examen macroscopique

Couleur : rouge saumon (*Rhodotorula*), beige coulante ou brillante (*Cryptococcus*), blanc pour les autres espèces.

Texture et aspect.

Recherche de pseudo-filamentation

Repiquage sur milieu Rice-Agar-Tween (RAT) ou Pomme de terre-Carotte-Bile (PCB). La lecture se fait après 24 et 48 heures.

On observe une pseudo-filamentation bien développée pour le *Candida* et des chlamydozoospores terminales pour l'*Albicans* en particulier ; une vraie filamentation avec présence d'arthrospores pour le *Trichosporon* ; une absence de filamentation (*Cryptococcus*, *Saccharomyces*, *Torulopsis*).

Recherche de reproduction sexuée

Elle peut être vue directement sur les milieux RAT ou PCB mais est favorisée par le milieu à l'acétate de sodium. Lecture après 48 heures d'incubation qui permet de voir les asques.

II.2.2 Identification d'espèce

(albicans, glabrata, tropicalis, famata, guilliermondii, parapsilosis, norvegiensis, krusei, kefyr, lusitaniae...). On en compte actuellement 196.

Auxanogramme

Sur milieu de Yeast-Nitrogen-Base ensemencé, la croissance des levures est étudiée en fonction des différents disques de sucres qui nous renseignent ainsi sur les capacités d'assimilation des sucres de la levure. Un tableau récapitulatif recense les espèces en fonction des sucres assimilés.

Zymogramme

Ensemencée au fond d'un tube de gélose, la croissance anaérobie de la levure étudiée précise si elle possède la capacité de fermentation du sucre additionné à la gélose. Un sucre est étudié par tube.

Toute levure qui fermente un sucre l'assimile obligatoirement.

Réduction des sels de tétrazolium

Ce test est utilisé pour confirmer un diagnostic ou vérifier l'absence d'association. Il est particulièrement utile pour différencier *Candida Tropicalis* de *Candida Albicans* qui ont des caractères d'assimilation très proches.

Assimilation du nitrate de potassium

Sur milieu Yeast-Carbon-Base, l'assimilation du nitrate de potassium permet aussi de différencier certaines levures proches (*Cryptococcus albidus/laurentii* ; *Rhodotorula rubra/glutinis*).

Recherche de l'uréase

L'hydrolyse de l'urée est recherchée de façon systématique pour confirmer le diagnostic du genre *Cryptococcus*.

Tests enzymatiques

La recherche d'enzymes permet des diagnostics rapides ; elle est utilisée pour obtenir une identification en 4 heures des levures les plus pathogènes et les plus fréquentes pour le set Fongiscreen 4H par exemple : *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. glabrata* et *C. néoformans*.

En pratique courante, il existe des galeries d'identification fonctionnant sur l'assimilation des sucres ainsi que l'activité de certaines enzymes ou la résistance à l'actidione. Chacune est ciblée différemment.

L'identification à proprement parler peut être complétée par un antifongigramme en fonction du contexte et du tableau clinique.

II.3 *Candida lusitaniae*

La levure est isolée en 1959 au Portugal à partir du tube digestif d'animaux par Van Uden et Do Carmo-Sousa. Sa forme téléomorphe (*Clavispora lusitaniae*) est isolée en 1979 par Rodriguez de Miranda.

C. lusitaniae produit des ascospores de forme allongée qui sont retrouvés au nombre de 1 à 4 dans chaque asque.

Aspect macroscopique

Colonie blanche, crémeuse et lisse.

Examen microscopique

Levure ovoïde mesurant 2-6 µm par 3-10 µm.

Diagnostic de genre

Pseudo-mycélium bien développé, paraissant grêle et parfois incurvé avec de courtes chaînes de blastospores.

Diagnostic d'espèce

- fermentation des sucres : glucose, saccharose et tréhalose positifs
maltose, lactose et raffinose négatifs
- assimilation des sucres : galactose, saccharose, tréhalose, cellobiose et maltose positifs
lactose et raffinose négatifs
- assimilation du nitrate de potassium négative
- réduction du tétrazolium faiblement positif
- sensible à l'actidione

II.4 Pathogénie

Les levures du genre *Candida* sont les plus fréquentes en pathologie humaine. Elles représentent 83% des levures isolées en pathologie humaine [53]. Parmi les *Candida*, l'espèce *albicans* est la plus fréquente puisqu'elle est saprophyte du tube digestif de l'homme. Une dizaine d'autres espèces peuvent être retrouvées à l'état saprophyte sur la peau ou dans le tube digestif.

Ces levures saprophytes peuvent profiter de facteurs favorisant pour devenir pathogènes.

Facteurs intrinsèques

- facteurs physiologiques : grossesse, âge.
- facteurs locaux : macération, humidité, brûlure, traumatisme.
- terrain : baisse de l'état général, endocrinopathies (diabète), immunodépressions (SIDA), affections intercurrentes infectieuses ou malignes (cancer, hémopathie).

Facteurs extrinsèques (iatrogènes)

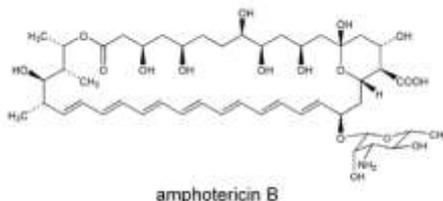
- médicaments : antibiotiques, corticoïdes, immunosuppresseurs, hormones contraceptives.
- chirurgie (surtout digestive et cardiaque), transplantation d'organes, cathéters intraveineux, prothèses.

II.5 Antifongiques systémiques [54, 55]

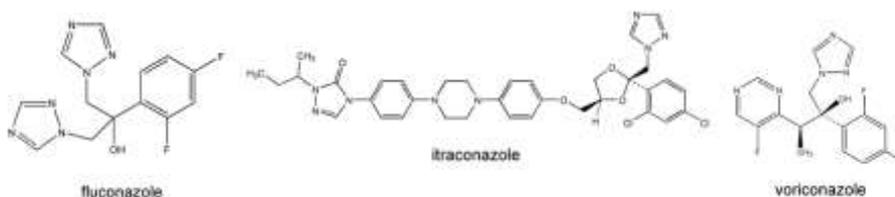
II.5.1 Structure des antifongiques

Jusqu'à récemment, il n'existait que trois classes d'antifongiques, les polyènes (amphotéricine B), les azolés (fluconazole, autres) et la flucytosine. Ont été développés les nouveaux azolés (voriconazole), les préparations lipidiques de polyènes ainsi que deux nouvelles classes d'antifongique ; les échinocandines (caspofungine, anidulafungine, micafungine) et les allylamines (terbinafine, naftifine).

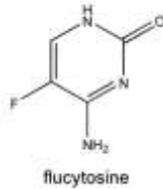
L'amphotéricine B (Fungizone®) est un polyène macrolide produit naturel, insoluble dans l'eau et non absorbable par voie orale. Elle est administrée par voie intraveineuse combinée à des sels biliaires. Trois préparations lipidiques ont été développées, l'amphotéricine liposomale unilamellaire (L-AmB, AmBisome®) ou multilamellaire (ABLCL, Abelcet®) et l'amphotéricine en dispersion colloïdale (ABCD, Amphotec®). Leur but est d'obtenir un meilleur index thérapeutique et des effets toxiques moindres.



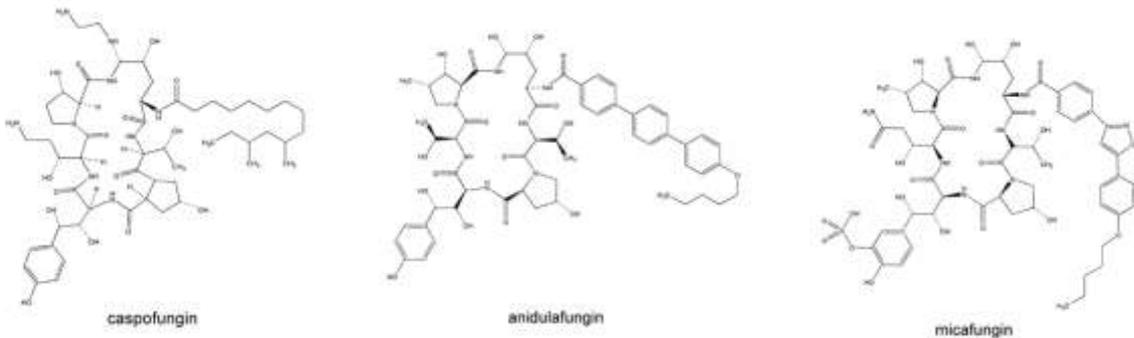
Les azolés sont des substances synthétiques ayant un noyau azolé muni de deux (imidazoles) ou de trois (triazoles) atomes d'azote. Leur solubilité est variable, élevée pour le fluconazole (Triflucan®) ; faible pour le voriconazole (Vfend®), l'itraconazole (Sporanox®) et le kétoconazole (Nizoral®). Tous sont disponibles par voie orale ou intraveineuse.



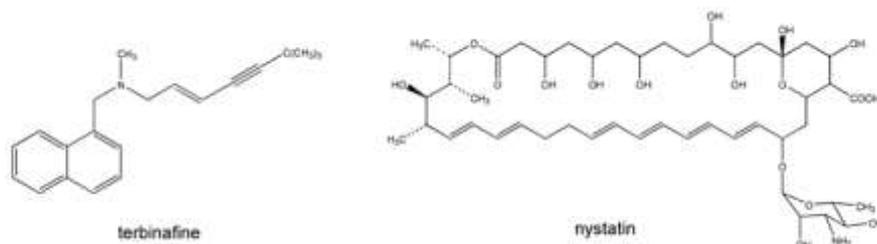
La 5-fluorocytosine ou flucytosine (Ancotil®) est un dérivé synthétique fluoré de la pyrimidine, hautement soluble dans l'eau, qui peut être administrée par voie orale ou intraveineuse.



Les échinocandines (caspofungine Cancidas® ; autres) sont des lipopeptides amphiphiles semi-synthétiques solubles dans l'eau. La caspofungine n'est pas absorbée par voie orale et nécessite une dose de charge.



Les allylamines (terbinafine Lamisil® ; naftifine Naftin®) sont des antifongiques synthétiques très liposolubles.



II.5.2 Modes d'action des antifongiques et activité antifongique

Les cinq familles d'antifongique ont des cibles et des modes d'action différents sur la cellule eucaryote, ce qui rend improbable les résistances croisées et permet une utilisation en combinaison. Trois familles sont actives sur les ergostérols mais à des niveaux différents : les polyènes, les azolés et les allylamines.

La cible des polyènes est l'ergostérol au sein de la membrane cytoplasmique auquel ils se lient. Huit molécules forment un pore entraînant la libération d'éléments vitaux cytoplasmiques qui aboutit à la perte de viabilité cellulaire. Un stress oxydatif au polyène serait en cause en plus de la formation des pores. L'amphotéricine B est donc fongicide. Ce

mécanisme serait à l'origine de l'effet synergique avec la flucytosine par augmentation de l'absorption cellulaire passive de cette dernière. La liaison des polyènes aux stérols cellulaires des mammifères (cholestérol) est à l'origine des effets secondaires tels que sa toxicité rénale. Les nouvelles préparations liposomales auraient une entrée plus rapide dans le macrophage, un transfert sélectif vers la membrane cellulaire fongique et un taux sanguin plasmatique d'amphotéricine B libre moindre.

L'amphotéricine B désoxycholate n'est pas active sur les champignons en phase stationnaire. Elle est donc inactive sur les biofilms de *Candida* comme il peut se former sur les cathéters et les endoprothèses à la différence des formulations lipidiques qui restent actives sur les biofilms.

Les polyènes ont un spectre étendu à tous les *Candida* mis à part quelques isolats de *C. Lusitaniae* et de *C. Guilliermondii*.

Les azolés agissent sur la biosynthèse de l'ergostérol en inhibant le cytochrome P450 nommé Erg 11p (gène ERG 11) impliqué dans la déméthylation en 14α du lanostérol. La déplétion induite en ergostérol entraîne un ralentissement de la croissance cellulaire ; les azolés sont fongostatiques. Aucune interaction avec le métabolisme des cellules mammifères n'est à redouter attendu que l'ergostérol est spécifique des cellules fongiques mais la toxicité des azolés est due à l'interaction avec le cytochrome de l'hôte. Leur toxicité est faible assurant ainsi une bonne tolérance. Leur activité reste inchangée chez le patient neutropénique.

Le fluconazole est actif sur la plupart des *Candida* sauf le *C. krusei*. Le voriconazole est efficace sur toutes les espèces de *Candida*.

La flucytosine est un antimétabolite qui interfère avec la traduction de l'ARN en protéine et inhibe la synthèse d'ADN. Elle est fongicide et sélective des cellules fongiques car les cellules des mammifères sont dépourvues de cytosine désaminase (enzyme permettant le passage intracellulaire de la 5-FU).

Son spectre d'activité s'étend à la plupart des espèces de *Candida*.

Les échinocandines inhibent de façon non compétitive la synthèse des glycanes de paroi en bloquant la β -1,3-glucane synthase (liaison avec la sous-unité catalytique FKs protein). Elles sont fongicides sur le *Candida* par la destruction cellulaire qui suit l'arrêt de la synthèse de la paroi (elles peuvent être fongostatiques pour certaines souches).

La caspofungine reste active sur les biofilms de la même manière que les formulations lipidiques d'amphotéricine B.

Les allylamines sont inhibitrices de l'enzyme squalène époxidase. La synthèse de l'ergostérol est bloquée au début de sa transformation à partir des squalènes. La perméabilité membranaire qui en découle entraîne la mort de la cellule fongique ; mais elle est due à l'accumulation des squalènes plus qu'au déficit en ergostérol. Les allylamines ont un large spectre d'action portant sur les dermatophytes, *Cryptococcus neoformans* ainsi que certaines souches de *C. albicans* résistants aux azolés.

Tableau 3
Sensibilité des *Candida* sp. et *Aspergillus* sp. aux antifongiques systémiques

	Amphotéricine	Flucytosine	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Caspofungine
<i>Candida</i>						
<i>albicans</i>	++	+	++	++	++	++
<i>glabrata</i>	+	++	-/+	-/+	+	++
<i>parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	+++
<i>tropicalis</i>	++	++	+++	++	++	++
<i>krusei</i>	+/++	-/+	-	-/+	+	++
<i>dublimiensis</i>	++	++	++	++	++	++
<i>guilliermondii</i>	+/-	++	++	++	++	+
<i>lusitanae</i>	+/-	++	++	++	++	++
<i>Aspergillus</i>						
<i>fumigatus</i>	++	-	-	+	++	+
<i>flavus</i>	++	-	-	++	++	+
<i>terreus</i>	+	-	-	++	++	+

++ : très sensible ; - : résistant ; + : sensible ; -/+ : majorité d'isolats résistants ; +/- : marginalement sensible ; +/+ : majorité d'isolats sensibles.
Adapté à partir des références citées sous « Activité in vitro ».

D'après J Bille [55].

II.5.3 Mécanismes de résistance aux antifongiques

La résistance à l'amphotéricine B est due aux altérations de deux enzymes de synthèse de l'ergostérol (gène ERG 2 et ERG 3) empêchant ainsi la liaison ergostérol/amphotéricine par le biais du changement de la cible. La résistance intrinsèque est rare (*lusitanae*, *guilliermondii*) par rapport à la résistance acquise (*krusei*, *glabrata*) souvent associée à des traitements faiblement dosés ou prolongés.

Les résistances aux azolés dépendent de la molécule et de l'espèce en présence (*C. krusei* présente une résistance intrinsèque vis à vis du fluconazole mais reste sensible au voriconazole). La résistance acquise documentée parmi les espèces les plus fréquentes de *Candida* a souvent été observée chez des patients atteints de SIDA et traités pour des épisodes récidivants de candidose orale et oesophagienne.

Les mécanismes de résistance sont multiples et parfois combinés :

- altération du transport de l'azolé au sein de la cellule par surexpression de gènes d'efflux codant pour des transporteurs (gène CDR : résistance croisée et gène MDR : résistance spécifique au fluconazole) alors que l'entrée de la substance se fait par diffusion passive.
- mutations d'un ou de deux allèles de ERG 11 aboutissant à une baisse d'affinité des azoles pour leur cible Erg 11p. Une surexpression du gène ERG 11 n'aboutit qu'à une augmentation modeste de la CMI.
- mutations touchant à la structure des ergostérols (ERG 3 par exemple) permettant ainsi d'échapper à l'inhibition par les azoles.

Le plus fréquent des mécanismes retrouvé est celui de la surexpression des pompes à efflux (85%) puis vient ensuite celui des altérations de l'enzyme cible (65%). 75% des isolats font preuve d'une combinaison de mécanismes.

La résistance acquise à la 5-FC peut être incriminée à deux principaux mécanismes :

- les mutations enzymatiques : cytosine perméase (entrée de la substance dans la cellule), cytosine désaminase (conversion de 5-FC en 5-FU) et l'uridine monophosphatase (conversion en 5-FdU).
- la perte de contrôle de régulation de la biosynthèse des pyrimidines par effet feed-back aboutissant à une surproduction de celles-ci.

Mis à part le *C. krusei* (résistance primaire), les résistances acquises sont prépondérantes (*albicans*, *glabrata*, *guilliermondii*). La 5-FC ne peut pas être utilisée seule pour le traitement des candidoses invasives du fait de l'apparition invariable de mutants résistants [55].

Aucune résistance clinique n'a été retrouvée concernant les échinocandines jusqu'à présent mais la mutation *in vitro* de la β -1,3-glucane synthase a montré une diminution de sensibilité au produit.

Aucune résistance fongique n'a été mise en évidence en pathologie humaine concernant les allylamines. Mais il a déjà été publié le cas d'un *C. glabrata* ayant développé une résistance au fluconazole et qui présentait une résistance croisée à la terbinafine. L'émergence de telles résistances est à attendre ; ce d'autant plus que les allylamines jouent sur une étape différente du même mécanisme que les azolés pour qui il existe déjà des résistances.

III OBSERVATION

III.1 Anamnèse

Le 28 mars 2003, monsieur R... 33 ans est adressé par son médecin traitant en cardiologie pour une ischémie aiguë du membre inférieur gauche. Il a comme principaux antécédents une toxicomanie intraveineuse à l'héroïne dont il se dit sevré depuis 3 mois ainsi qu'une hépatite virale C chronique. Son traitement comporte zopiclone 7,5 mg le soir au coucher et 35 mg de méthadone par jour.

Il présente depuis la veille au matin un pied froid et douloureux. En l'interrogeant, on retrouve des épisodes de sensation de froid au niveau du pied gauche remontant à 3 semaines et qu'il a négligé. Il pèse 65 kg, mesure 174 cm. Sa température à l'entrée est à 37.7°C ; sa tension artérielle est mesurée à 140/65 mm de Hg pour une fréquence cardiaque à 62 battements par minute. A l'auscultation cardiaque, les bruits du coeur sont réguliers et trouve un souffle systolique endapexien 1/6 ; l'auscultation pulmonaire est normale. Le patient n'a aucun signe d'insuffisance cardiaque gauche ou droite. Les pouls poplités, pédieux et tibial gauches sont abolis. Le reste de l'examen est sans particularité : abdomen souple indolore sans masse palpable, sans splénomégalie, pas de signe de localisation neurologique et examen cutané normal.

L'électrocardiogramme s'inscrit en rythme sinusal régulier à 57 battements par minute. L'axe électrique est mesuré à 30°. Il n'y a pas de courant de lésion ischémique. La conduction se fait normalement avec un PR à 0.16 secondes et un QRS à 0.08 secondes. On note cependant une onde Q dans le territoire inféro-latéral accompagnée d'une onde T aplatie sans certitude quant à son origine ischémique.

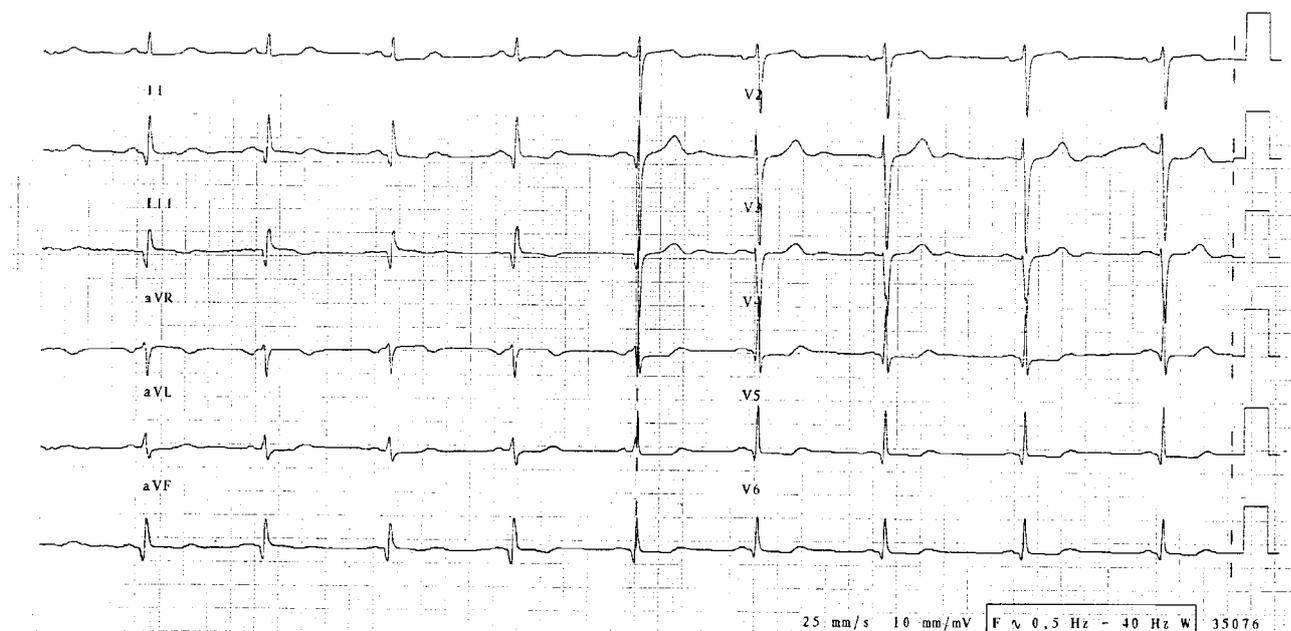
La radiographie pulmonaire est normale.

Une échographie trans-thoracique est réalisée à la recherche d'une cardiopathie emboligène et révèle une fuite aortique I/IV très excentrée avec un doute sur un léger prolapsus sigmoïdien ainsi qu'une fuite mitrale I/IV excentrée vers la petite valve. Il n'y a pas de thrombus, pas d'abcès, pas de végétation. Le diamètre télé-systolique mesure 24 mm et le diamètre télé-diastolique 48 mm donnant ainsi une fraction de raccourcissement de 50%.

Le bilan biologique d'admission est normal avec une bonne fonction rénale (clairance de la créatinine 113 ml/min), une crase normale et sans aucun signe d'inflammation.

Un traitement par héparine non fractionnée est mis en place afin d'obtenir une anti-coagulation efficace à raison de 36000 UI/24h intraveineux au pousse seringue électrique.

Electrocardiogramme d'entrée ci-joint :



Le 31 mars

On constate sur l'artériographie une occlusion de la terminaison de l'artère iliaque externe gauche et de la fémorale commune gauche. En aval (cathétérisme trans-thrombotique) il existe une deuxième occlusion au niveau de l'artère poplitée gauche.

On effectue une thrombolyse in situ qui sera poursuivie par une héparinothérapie efficace sur 24 h.

Vingt quatre heures après, le pied gauche est chaud avec un temps de recoloration inférieur à 3 secondes. Le pouls pédieux est réapparu. On assiste à un pic fébrile isolé à 38.4°C que l'on surveille simplement du fait de la proximité du cathétérisme fémoral.

Le contrôle artériographique montre une reperméabilisation fémorale totale et la persistance d'une lésion résiduelle de l'artère poplitée.

Le 2 avril

La survenue d'un deuxième pic fébrile à 38,6°C nous conduit à réaliser 3 séries d'hémocultures et un ECBU. Tous ces prélèvements seront négatifs.

Le 4 avril

On constate une éruption érythémateuse du pied gauche et une disparition du pouls pédieux.

Le 7 avril

Réalisation d'une désobstruction à la sonde de Fogarty sur la lésion séquellaire poplitée devant la réapparition des signes d'ischémie.

Du fait de cette évolution atypique, un bilan de thrombophilie est réalisé et dont voici les résultats.

- Fibrinogène : 4.1 g/l (N 2-4 g/l)
- TP : 86%, rapport TCA à 1,23
- Microalbuminurie : 9 mg/24h (N<15 mg/24h)
- Antithrombine III: 101% (N 80-120%)
- Protéine C: 82% (N 80-120%)
- Protéine S: 77% (N 80-120%)
- Résistance à la protéine C activée : 95 secondes pour un témoin à 48 secondes soit un rapport à 1.98 (pas de résistance pour un rapport supérieur à 1.9)
- Homocystéine positive: 21.5 μ mol/l (N 6-15 μ mol/l)
- Recherche d'une antiprothrombinase négative
- Complément : C3 à 1.28 g/l (N 0.75-1.4 g/l) et C4 à 0.25 g/l (N 0.10-0.34 g/l)
- Complément hémolytique total positif >140 % (N 70-140 %)
- Complexe immunitaire circulant C1q-IgG : 2.2 mg/l (N<4.0 mg/l)
- Anticorps anti-cardiolipine : 14 UGPL/ml (N<10 ; taux faible de 10 à 15 UGPL ; positif>25 UGPL/ml)
- Anticorps anti-phospholipide : 11 UGPL/ml (N<10 ; taux faible de 10 à 15 ; positif>25 UGPL/ml)

Le 12 avril

M R... retourne à domicile sous traitement anti-coagulant par anti-vitamine K en attente des résultats précédemment cités.

III.2 Evolution

Le 2 juin 2003

M R... est à nouveau dirigé en cardiologie pour une ischémie aiguë du membre inférieur droit alors qu'il est sous AVK avec un INR efficace à 2,4.

On constate l'abolition de tous les pouls du membre inférieur droit. Les pouls poplité, pédieux et tibial postérieurs sont retrouvés à gauche. Il est apyrétique et sa biologie courante à l'entrée est sans anomalie. L'électrocardiogramme n'est pas modifié.

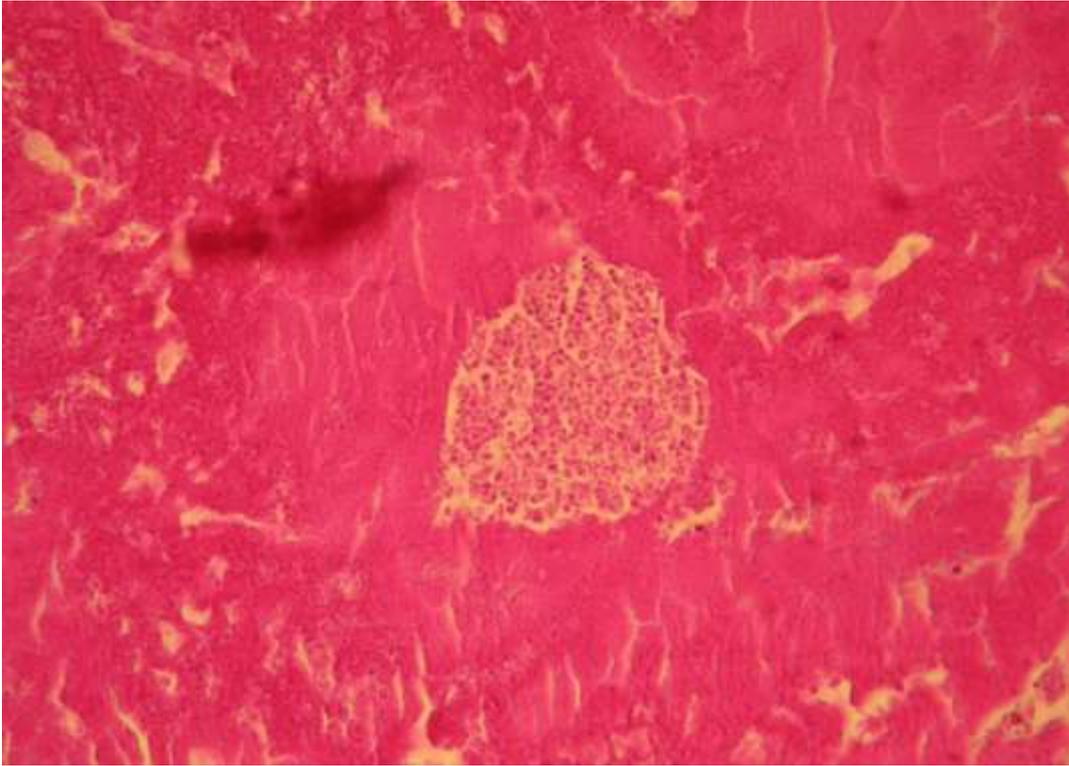
Le 5 juin

Après l'arrêt des AVK et confirmation d'une occlusion iliaque droite primitive et externe à l'artériographie, une désobstruction est effectuée par abord chirurgical et la pièce est envoyée en anatomopathologie. Reprise de l'anti-coagulation dès le lendemain.

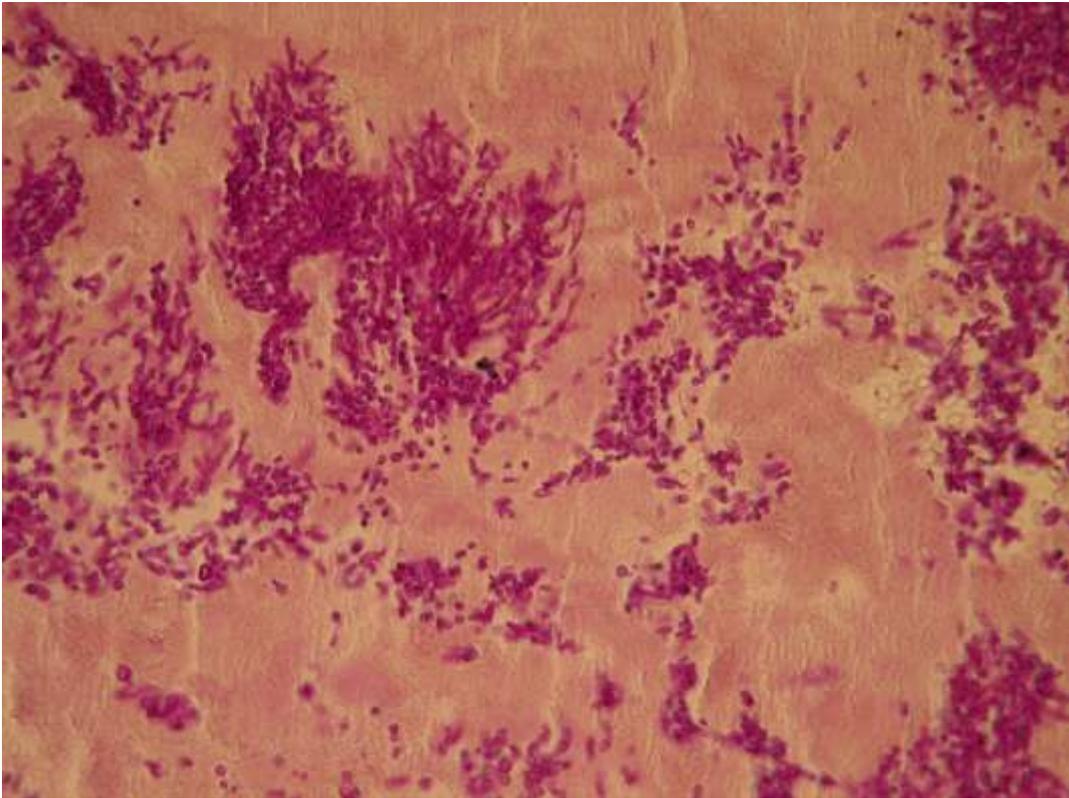
L'échographie cardiaque est strictement superposable à la précédente ; il n'y a pas de végétations.

Le 10 juin

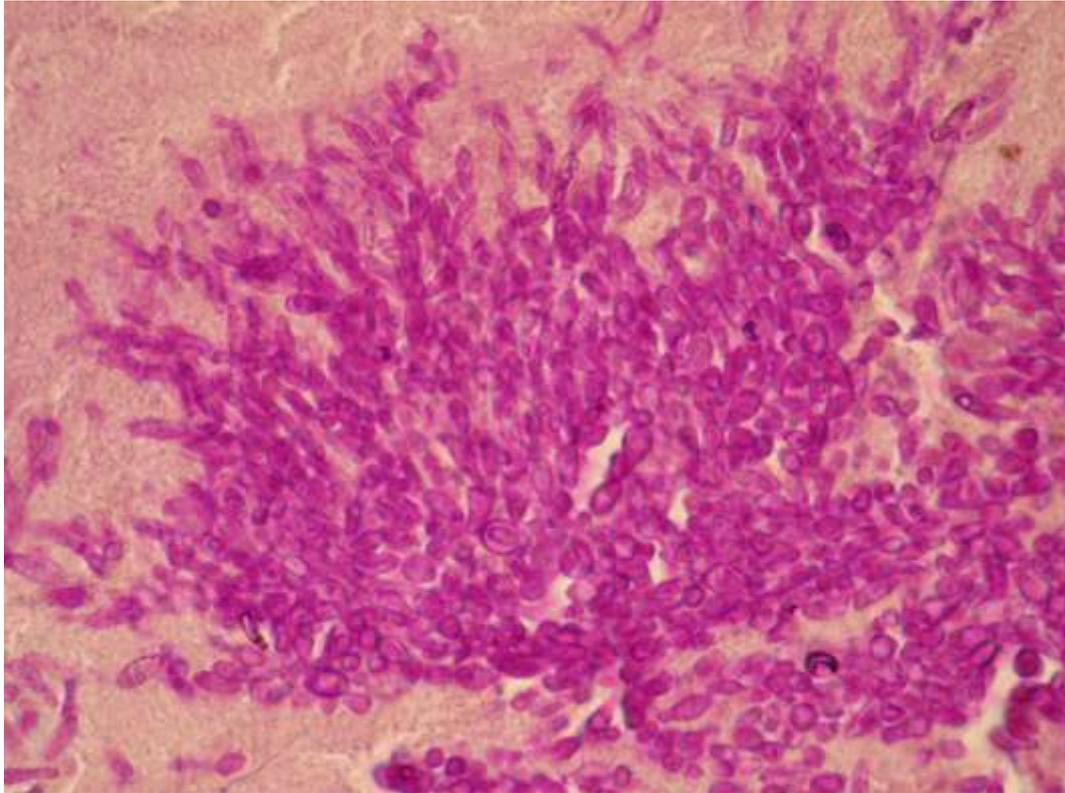
Une nouvelle série de deux hémocultures pour un pic fébrile à 38,7°C en postopératoire est positive à *Candida lusitaniae*. On retrouve ainsi des levures à la relecture de la lame de la pièce opératoire de thrombectomie iliaque grâce à une coloration spécifique (PAS): présence d'amas de spores et de filaments courts parfois septés et bourgeonnant au sein du caillot fibrino-cruorique.



Amas de spores au sein de nappes fibrino-hématiques (coloration au HPS ; x400)



Amas de spores en coloration spécifique (coloration au PAS ; x400)



Amas de filaments septés et de spores (coloration au PAS ; x1000)

La réalisation d'une échographie cardiaque trans-oesophagienne retrouve la présence d'un prolapsus mineur de la valve mitrale postérieure et confirme l'insuffisance aortique grade I à II/IV avec un prolapsus de la sigmoïde antérieure gauche. Il n'y a pas de végétation, perforation ni abcès visible.

Le diagnostic d'endocardite certaine à Candida est retenu selon les critères de Duke : présence d'un critère majeur (hémocultures positives à candida) et de quatre critères mineurs (toxicomanie intraveineuse, fièvre, embolies fongiques iliaques, insuffisance aortique échographique modérée).

On initie un traitement de 15 jours par flucytosine (10 g/j) et amphotéricine B (60 mg/j) par voie intraveineuse. On ne retient pas d'indication opératoire immédiate.

Le 13 juin

La TDM injectée à la recherche de localisations organiques secondaires ne montre pas d'anévrisme mycotique. Il n'y a pas de masse digestive ni d'épanchement intra-péritonéal. On retrouve une splénomégalie homogène à 16.5 cm ainsi qu'une polyadénopathie para-aortique et coelio-mésentérique. L'imagerie cérébrale est normale ; les reins, le pancréas et le foie montrent des parenchymes sans particularité.

Le 17 juin

Les éléments de surveillance du traitement montrent une altération débutante de la fonction rénale (créatinine 15 mg/l). L'échographie cardiaque reste inchangée. La fibroscopie oeso-gastro-duodénale ne montre pas de porte d'entrée infectieuse digestive.

Compte tenu du jeune âge du patient, de sa stabilité clinique avec une bonne tolérance de sa fuite aortique modérée et des images échographiques ne montrant pas de végétation ni abcès ni délabrement de son appareil valvulaire, on sursoit à l'indication chirurgicale qui est quasi systématique au cours des endocardites après une courte période de stérilisation du foyer.

Le 25 juin

Nous sommes contraint d'arrêter l'amphotéricine B au profit du fluconazole en raison d'une intolérance rénale qui s'est majorée (créatinine 20 mg/l). De même, la flucytosine est abandonnée car l'antifongogramme révèle que la souche de *Candida lusitanae* en présence est résistante à ce produit. Après 20 jours de dose d'attaque intraveineuse, le fluconazole sera poursuivi per os à 400 mg/j pour 6 à 8 semaines au moins.

Echographie cardiaque stable.

Le 1 juillet

On assiste à un premier épisode de dégradation de son état hémodynamique : il a une prise de poids de 5 kg en 15 jours et la radiographie pulmonaire montre des signes d'insuffisance ventriculaire gauche. Le patient n'est pas dyspnéique et conserve une bonne saturation artérielle en air ambiant. L'injection intraveineuse de 80 mg de furosémide provoque une polyurie qui fait régresser l'insuffisance cardiaque gauche.

III.3 Transfert en secteur chirurgical

Le 4 juillet

M R... est adressé en chirurgie thoracique car l'insuffisance cardiaque gauche résiste au traitement. Il est apyrétique et ses hémocultures sont négatives

Devant la gravité des signes dans ce contexte, une nouvelle échographie cardiaque trans-oesophagienne est réalisée et on constate que la sigmoïde aortique antérieure gauche est délabrée, sans abcès ni végétation. Des images dans la chambre de chasse ventriculaire peuvent être compatibles avec des petites végétations ou des fragments de valve délabrée.

L'échographie trans-thoracique retrouve une fuite aortique importante cotée III/IV et un diamètre télé-diastolique ventriculaire gauche augmenté à 53 mm (anciennement 48 mm). La fraction d'éjection reste bonne à 80% mais le reflux télédiastolique dans la crosse est supérieur à 20 cm avec un diamètre du jet à l'origine supérieur à 10 mm.

La CRP est à 75 mg/l suggérant un échec de la stérilisation du foyer infectieux alors que le patient est encore sous fluconazole en intraveineux à la dose de 400 mg/jour.

Le 8 juillet

La coronarographie préopératoire est normale.

Le 11 juillet

Intervention chirurgicale de remplacement valvulaire aortique par homogreffe selon la technique de total root. Les suites postopératoires sont simples. Volume de drainage 465 ml. Echographie à la sortie : péricarde sec, insuffisance mitrale I/IV, bon gradient trans-aortique à 14 mm, surface fonctionnelle à 2 cm² et bonne insertion prothétique (absence de fuite aortique). L'analyse de la valve aortique native révèle la présence de *Candida lusitaniae*.

M R... est adressé en réadaptation cardiaque le 19 juillet avec le traitement suivant : ranitidine, paracétamol 0.5 à 3 g/j, clorzépatate dipotassique 50 mg/j, zopiclone 7.5 mg/j, enoxaparine 0.4 ml/j, fluconazole 400 mg/j, méthadone 25 mg/j.

Le 30 juillet

M R... est repris au bloc en urgence pour une tamponnade survenue progressivement alors que la réadaptation se passait bien. A l'échographie on note un épanchement circonférentiel de 2 cm avec début de collapsus des cavités droites.

L'opération retire 800 cc de liquide citrin ; le drain sera productif pendant 8 jours. M R... retourne à domicile après stabilisation avec le traitement suivant : fluconazole 400 mg/j, paracétamol 0.5 à 3 g/j, oméprazole 20 mg/j, clorazépate dipotassique 50 mg/j, zopiclone 7.5 mg/j, kétoprofène 150 matin et soir pendant 10 jours, méthadone 20 mg/j.

III.4 Suivi de consultation

Le 13 août 2003

M R... est revu pour l'apparition d'oedèmes majeurs depuis quelques jours et qui ont spontanément régressé. Il persiste une ascite et des oedèmes des membres inférieurs jusqu'à mi-mollet. Il n'y a pas de dyspnée et l'auscultation pulmonaire est normale. On peut entendre un souffle systolique à la base et à l'apex d'intensité 1/6 correspondant à son insuffisance mitrale. Echographie cardiaque rassurante : épanchement péricardique minime et diamètre télé-diastolique du ventricule gauche mesuré à 41 mm ; gradient maximum de l'homogreffé à 23 mm de mercure ; pressions artérielles pulmonaires normales ; dilatation de la veine cave inférieure et des veines sus-hépatiques.

La fonction cardiaque est correcte et aucune autre cause n'explique cette rétention hydro-sodée. M R... est mis sous traitement diurétique et régime hyposodé. Il sera revu par son médecin traitant.

Le 28 août

Les oedèmes ont parfaitement répondu au traitement et n'ont pas récidivé. Une nouvelle échographie montre un bon fonctionnement prothétique et les signes d'hypervolémie ont disparu. Aucune explication de cet épisode ne peut être retenue.

Le 24 décembre

M R... n'a aucune plainte fonctionnelle, assure mener une vie normale si ce n'est la persistance de douleurs du mollet gauche. L'intoxication tabagique ainsi que l'abus de cannabis sont difficilement jugulés.

L'échographie cardiaque voit apparaître une fuite commissurale aortique de diamètre 3 à 5 mm qui sera contrôlée dans 2 mois.

Un doppler des membres inférieurs retrouvera une sténose serrée de l'iliaque externe droite avec pression en aval à 100 mm de Hg et occlusion totale de la fémorale superficielle gauche, poplitée gauche non enregistrée et pression distale à 50 mm de Hg à peine.

Le 05 avril 2004

Le contrôle de la fuite aortique montre un diamètre du flux à l'origine à 5-6 mm mais on remarque un épanchement pleural gauche volumineux sans aucune dysfonction cardiaque. Il est donc réalisé une TDM thoracique qui confirme l'épanchement avec un parenchyme sain.

L'épanchement doit être prélevé la semaine prochaine pour éliminer avant tout une origine mycotique à candida.

Cytologie : liquide fibrino-hématique avec réaction inflammatoire polymorphe (nombreux éosinophiles).

Biologie : exsudat avec 47,3 g/l de protides.

Culture : stérile.

Le 13 mai

Après contrôle de l'épanchement qui avait récidivé précocement suite à son évacuation, il est décidé d'une thoraco-vidéoscopie avec biopsies. L'examen montre une plèvre inflammatoire et l'origine candidosique est formellement éliminée. On conclue à une possible manifestation tardive de type inflammatoire réactionnelle.

Un contrôle par échographie de l'espace pleural en juillet est bon.

Le 25 novembre

M R ... se sent parfaitement bien et dit avoir augmenté son périmètre de marche. Par contre, le contrôle échocardiographique de sa valve aortique montre une augmentation du diamètre de la fuite qui est actuellement mesuré entre 7 et 8 mm. L'insuffisance aortique est cotée à II/IV. Le ventricule gauche n'est pas dilaté (50 mm), pas hypertrophique et la fraction d'éjection est à 77%. La surveillance est maintenue au même rythme et rien n'est envisagé pour l'instant. A terme, il faudra prévoir une réintervention pour remplacement prothétique et dont la date sera définie en fonction de l'évolution clinique et échocardiographique.

Le fluconazole est maintenu à 400 mg/j et les mesures de prévention d'endocardite sont de rigueur plus que jamais devant cette insuffisance aortique naissante.

Le 07 avril 2005

M R... va bien. L'intoxication tabagique persiste. L'auscultation retrouve un souffle systolique 2/6 à l'apex ainsi qu'un souffle diastolique 1/6.

L'échocardiographie est stable : diamètre télédiastolique du ventricule gauche à 49 mm, septum discrètement épaissi, fuite aortique grade II/IV, diamètre du jet à l'origine entre 7 et 8 mm stable.

Le 29 septembre

L'examen clinique et l'électrocardiogramme sont inchangés. La dégénérescence progressive de la valve est surveillée à l'échographie. Le ventricule gauche n'est pas dilaté ni hypertrophié ; la mesure de la fuite aortique est identique à celle de la dernière consultation ; le gradient moyen de l'homogreffe est à 23 mm.

Le 27 avril 2006

Mr R... ne se plaint de rien ; est de moins en moins gêné par ses problèmes ischémiques des membres inférieurs. L'auscultation retrouve un souffle modifié avec un caractère éjectionnel. Le reste de l'examen clinique est normal. L'échographie trouve un ventricule gauche à 49 mm en télédiastolique avec une FEVG à 70% ; un diamètre du jet de régurgitation toujours entre 7 et 8 mm. La sténose de la valve semble progresser. On mesure un gradient moyen de la valve aortique à 35 mm de Hg.

Mr R... sera revu dans 6 mois pour la surveillance de cette dégénérescence valvulaire.

Le 5 octobre

Mr R... se sent bien ; son examen clinique est normal avec cependant la persistance du caractère éjectionnel du souffle aortique. L'examen échocardiographique est rassurant par rapport à la dernière consultation car le gradient moyen de la prothèse est mesuré à 30 mm de Hg. Les autres paramètres sont identiques aux précédents.

Son traitement comporte toujours 400 mg de fluconazole qui sont bien tolérés auquel on ajoute ce jour un IEC à faible dose à visée cardioprotectrice : ramipril 5 mg.

Le 4 mai 2007

L'examen clinique est stable et le contrôle échographique de la valve est stable : diamètre du ventricule gauche à 45 mm, FEVG à 71%, diamètre du jet de régurgitation stable à 8 mm et un gradient moyen mesuré à 30 mm de Hg.

Il n'y a pas de franche évolution dégénérative de la prothèse aortique. Mr R... poursuit son traitement par fluconazole et ramipril. Il sera revu pour un contrôle dans 6 mois.

IV REVUE DE LA LITTERATURE

La recherche bibliographique ne retrouve que deux cas publiés d'endocardite avérée à *C. lusitaniae*. Il existe un cas américain en 1994 (premier cas publié d'endocardite à *C. lusitaniae*) et un cas japonais en 2005 sous forme d'abstract.

IV.1 Endocardite à *C. lusitaniae* sur valve prothétique d'une femme de 41 ans [9]

Une femme de 41 ans est hospitalisée le 21 février 1994 pour insuffisance cardiaque. Elle a pour antécédents une commissurotomie aortique dans l'enfance suivie de deux prothèses aortiques successives dans le cadre d'une sténose congénitale aortique.

Son insuffisance cardiaque révèle un anévrisme de l'aorte ascendante. Elle est opérée pour son troisième remplacement prothétique aortique. Une prothèse de l'aorte ascendante est mise en place avec réimplantation coronarienne. Il n'y a pas d'examen anatomopathologique post-opératoire disponible. Les suites opératoires sont marquées par l'implantation d'un pacemaker permanent.

La patiente se représente trois semaines après sa sortie en insuffisance cardiaque. A l'admission, des hémocultures révèlent le *Candida lusitaniae*. Aucune végétation n'est décelable en ETT ni ETO. Le bilan réalisé ne décèle aucune autre cause que la prothèse aortique pour expliquer le tableau clinique. Le scanner injecté corps entier ne trouve aucune localisation fongique périphérique. La patiente est traitée par amphotéricine B (0.6 mg/kg/jour intraveineuse) et flucytosine (3 g/jour en deux prises orales) pendant 5 semaines avant l'arrêt de l'amphotéricine B au profit du fluconazole (200 mg/jour par voie orale) toujours en association au 5-FC.

La patiente refusant une quatrième intervention, elle est laissée sous fluconazole seul pendant 4 mois. Le 5-FC a été arrêté pour mauvaise tolérance.

Sept mois plus tard (1 an après son intervention), l'apparition d'une fièvre révèle la présence de *C. lusitaniae* dans le sang. Le traitement par amphotéricine B est reconduit (1.2 mg/kg intraveineuse trois fois par semaine) pendant 3 mois. Elle refuse toujours l'intervention. Il n'y a pas de végétation visible à l'ETO.

Les hémocultures sont toujours positives après 3 mois. On reconduit l'ETO qui montre cette fois-ci une végétation. Une nouvelle prothèse valvulaire aortique est mise en place le 5 juin 1995. Dans le même temps, la prothèse de l'aorte ascendante est aussi remplacée. Elle est traitée pendant 1 mois par amphotéricine B et flucytosine puis fluconazole en relais.

La patiente décède 18 mois plus tard d'insuffisance hémodynamique pure alors qu'elle n'est plus infectée.

Dans ce cas clinique, l'infection à *C. lusitaniae* est imputée soit à sa troisième intervention pour remplacement valvulaire soit à la pose du pacemaker. Une étude de routine de toutes les souches de levure au sein de l'établissement entre 1994 et 1995 met en évidence une seule souche de *C. lusitaniae* parmi un total de 2000 levures isolées et il s'agissait de la souche responsable du cas clinique développé ci dessus. Il s'agit donc d'une iatrogénie qui n'est pas due à l'émergence hospitalière d'un nouveau pathogène mais bien d'un cas individuel d'exception.

Concernant le *C. lusitaniae*, il a été observé entre les différentes souches isolées sur les cultures successives que celui-ci avait progressivement développé une résistance à l'amphotéricine B et au flucytosine.

IV.2 Endocardite à *C. lusitaniae* sur valve native d'un homme de 64 ans [10]

Les auteurs rapportent un cas d'endocardite aiguë à *C. lusitaniae* révélée par une ischémie de membre inférieur. Un homme de 64 ans est hospitalisé pour une 5^{ème} intervention digestive. Il a pour antécédents plusieurs épisodes d'obstruction digestive sur bride opérés successivement. Il est porteur d'un cathéter veineux central pour une nutrition parentérale hypercalorique. Il est atteint d'hépatite C chronique.

Un premier pic fébrile à 40°C en septembre 2003 entraîne l'ablation du cathéter veineux central. La chirurgie d'adhésiolyse a lieu en octobre 2003. L'examen clinique ainsi que la biologie, la radiographie pulmonaire et l'électrocardiogramme sont normaux à son admission. Un nouveau cathéter veineux central est posé en post-opératoire pour la reprise d'une alimentation parentérale hypercalorique. Les suites post-opératoires sont marquées par des pics fébriles récurrents. Le *C. lusitaniae* est isolé à partir d'hémocultures. Le cathéter est retiré et un traitement antifongique est débuté par fluconazole seul à 400 mg.

Quelques jours plus tard, une ischémie aiguë du membre inférieur droit désobstruée en urgence à la sonde de Fogarty conduit à la réalisation d'une échocardiographie transthoracique et transoesophagienne. Celles-ci mettent en évidence des végétations aortiques de 20 mm au dépend des cuspides coronaires droite et gauche. L'analyse anatomopathologique de la pièce de thrombectomie confirme la présence de levures.

L'intervention de remplacement valvulaire par une bioprothèse est pratiquée sans délai. Aucune autre complication que l'embolie fémorale n'est à déplorer. Le traitement par fluconazole intraveineux est maintenu à 400 mg pendant 15 jours puis augmenté à 600 mg.

Le patient sort de l'hôpital après 40 jours de traitement antifongique intraveineux. Il a un traitement au long cours par fluconazole per os à 400 mg.

V DISCUSSION

V.1 Comparaison de notre cas aux données de la littérature

Les endocardites à *C. lusitaniae* sont rares. Seuls deux autres cas ont été publiés. On ne peut donc pas établir d'étude comparative à partir d'un si petit nombre. Nous allons donc comparer notre cas aux autres cas d'endocardites à *C. lusitaniae* mais aussi à toutes les endocardites fongiques des dernières décennies regroupées dans deux grandes séries de la littérature anglaise [7 ; 8]. Nous incluons l'étude française de Abgueuen et al. [6] à ce tableau comparatif car elle est riche en informations.

V.1.1 Tableau récapitulatif

	Sexe - Age	Cardiopathie (terrain)	Facteur de risque	Délai diagnostique	Echographie	Isolément du pathogène	Germe	Localisation	Complications	Traitement médico-chirurgical (% - délai)	Antifongique	Traitement au long cours Proportion - Nature - Durée	Mortalité (foct ² du pathogène) - Survie en foact ² du traitement	Rachure - Délai
Notre cas	M - 53	Aucune	Toxicomanie	10 semaines	Pas de végétation Premiers signes en ETT et ETO 13 semaines	Hémoculture et anatomo-pathologie de thrombectomie avec un délai de 10 semaines	C. Lusitanae	Aortique	Embole ilio-fémoral	Chirurgie à 1 mois	Bithérapie Amphot. B 5 FC puis Fluconazole	Fluconazole - 4 ans	Survie	Non (recul de 4 ans)
Cas de Wandt [9]	F - 41	Sténose aortique congénitale multi-opérée	Chirurgie cardiaque ; Sonde de pacemaker ; Prothèse valvulaire	Quasi-immédiat	Végétations à ETO après 1 an	Hémoculture (à l'admission)	C. Lusitanae	Aortique	Insuffisance cardiaque	Medical rechute Chirurgie à 1 an	Bithérapie Amphot. B 5 FC et Fluconazole	-	Décès à 18 mois	Après tx médical - 7 mois
Cas de Hachya [10]	M - 64	NC	Chir. digestive ; cathéter central ; supp ² parentérale	6 à 8 semaines	Végétations dès la première ETT et ETO	Hémoculture	C. Lusitanae	Aortique	Embole fémoral	Chirurgie sans délai	Fluconazole seul	Fluconazole - NC	Survie	Non (recul de 2 ans)
Série de Ellis (1965-1995) [7]	Ma 68 % - Mo 3,44	Valvulopathie 37% (rhumatismale 24% ; autre 13%)	Chir. cardiaque 54% ; ATB 48% ; immunodép ² 33% ; cathéter veineux central 18% ; toxicomanie 13% ; ATOD endocardite bactérienne 13%	1 jour à 1 an	Sensibilité 77% ; Spécificité 77% (ETT à partir de 1975)	Hémoculture 48% ; Culture 81% ; Histologie 84%	52% Candida (dont 46% d'albicans) ; 24% Aspergillus ; 6% Histoplasma ; 17% Autres	Aortique 44% ; Mitrale 26% ; Tricuspidale 7% (Multiple 48%)	45% d'embolies	60% - NC (37% medical seul)	Amphot. B 93% ; 5 FC 22% ; Autre 4% (combi 22%)	NC	70% (Candida 50% vs Aspergillus 89%) - Survie médico-chir. 55% vs 36% méd	29%
Série de Elezoufi (1995-2000) [8]	Ma 67 % - Mo 3,40	Valvulopathie 47% (congénitale 59% ; rhumatismale 25% ; mixte 4%)	Prothèse 45% ; cathéter veineux central 50% ; ATB 20% ; toxicomanie 4%	1 jour à 24 ans	Sensibilité ETT 89% sur valve native vs 77% sur prothèse ETO 82% vs 61%	Hémoculture 47% (31% pour les levures vs 31% pour les moisissures) ; Culture en susp ² de valve 87%	67% levures (94% Candida dont 4% Albicans) ; 33% moisissures (72% Aspergillus)	NC	Embole 40% ; Insuffisance cardiaque 10% ; Septic. 10%	66% - NC (complicé à 83% - non compliqué 54% ; prothétique 30% - native 54%)	Amphot. B à 92% (bithérapie 28%)	24% ; 61% Fluco ; 23% Itraco ; 8% Amphot. B ; 8% Ketoconazole ; 6 mois / à vie	57% (Levure 40% vs moisissures 82%) - Survie médico-chir. 63% vs méd 52%	9% NS - 1 semaine à 7 mois (30 à 40%)
Série de Abueggen (1933 à 1997) [6]	Ma 67 % - Mo 3,48	50% (prothésal 7% ; endocardite 8% ; PM 8% ; valvulopathie aortique méconnue 17%)	ATB 67% ; immunodép ² 58% ; cathéter veineux central 58% ; chir. 33% ; sup ² parentérale 33% ; toxicomanie 33%	NC	Sensibilité ETT 80% ; Sensibilité ETO 100%	Hémoculture NC ; Culture NC	Candida 67% ; Albicans 16% ; Bacillus 8% ; Glabrata 8% ; Tropicalia	Aortique 58% ; Mitrale 25% ; Tricuspidale 17%	Embole 67% ; Insuffisance cardiaque 17%	83% - J 17	Amphot. B 92% ; 5 FC 47% ; Itraco 17% (utilisé seul 8%)	84% ; 83% Fluco ; 17% Itraco - qqs sem à 15 mois	42%	NC

V.1.2 Commentaires

L'endocardite fongique est une pathologie en récente augmentation. Grossièrement à partir des deux grandes séries, on s'aperçoit que le nombre d'endocardites publiées rapporté à une année est de 9 cas par an pour la période 1965-1995 et 30 pour la période 1995-2000 ; soit une incidence triple. Cette augmentation brute doit cependant être pondérée par un biais d'analyse. Certes la croissance de l'incidence annuelle est expliquée par une augmentation de l'endocardite fongique mais aussi par un meilleur diagnostic du au progrès des connaissances.

L'âge moyen de la maladie est de 40 ans, il s'agit d'une pathologie du sujet jeune avec une prédominance masculine. Pierrotti et Baddour [8] ont distingué deux sous-groupes dans leur étude : le premier où l'âge moyen est de 50 ans (endocardite sur valve prothétique), le second où l'âge moyen est de 34 ans (valve native). Notre cas correspond tout à fait à cette précision. Au sein des trois études, aucune différence épidémiologique n'a pu être mise en évidence quant au sous-groupe des toxicomanes. Soit elle n'existe pas soit les études manquent de puissance (effectifs) pour détecter une différence faible auquel se rajoute un problème de biais car les sous-groupes toxicomanie et valve native sont proches.

La toxicomanie intraveineuse était décrite comme un facteur de risque prédominant par McLeod [56] en 1978. Dans les grandes séries, il n'arrive désormais qu'après bien d'autres facteurs (prothèse valvulaire, valvulopathie, chirurgie cardiaque ou digestive, cathéter veineux central, antibiothérapie). Il existe selon Abgueuen et al. [6] deux groupes distincts de patients : les patients chroniques longuement hospitalisés cumulant les facteurs de risque et les toxicomanes. L'évolution de la médecine actuelle favorise l'émergence de l'endocardite fongique du fait de traitements de plus en plus agressifs que l'on retrouve comme étant les plus importants facteurs de risque. Abgueuen [6] et Ellis [7] trouvent tous deux une moyenne de facteur de risque par individu de 2,7 et 2,5. Seuls les patients toxicomanes s'en détachent avec un facteur de risque unique: leur toxicomanie intraveineuse. Notre cas est identique à ces observations.

Dans le cas de la toxicomanie intraveineuse, plusieurs facteurs de risques sont souvent associés : l'effraction cutanée répétée, la contamination par le VIH et l'immunodépression. L'immunodépression est un facteur de risque reconnu d'endocardite à candida. Mais l'infection par le VIH n'est pas un facteur favorisant des candidoses profondes à proprement parler. La fonction phagocytaire est relativement préservée ; ainsi les polynucléaires neutrophiles contrôlant les infections à levures sont toujours efficaces [57]. Les

dysrégulations immunitaires qui sont induites par la toxicomanie intraveineuse ou par l'infection au VIH ne permettent pas d'établir de différence entre les deux populations de toxicomanes (VIH positif/négatif) vis-à-vis de l'infection de l'endocarde par *Candida* [58]. Par contre Manoff et al. [59] ainsi que Pulvirenti et al. [60] montrent respectivement que le compte des CD4 importe comme facteur de risque et sur la mortalité des endocardites. La contamination par le VIH n'est pas un facteur de risque mais le stade SIDA de la maladie en est un.

Le diagnostic a été fait avec retard dans notre cas : 2,5 mois. Un tel délai est fréquemment rapporté dans la littérature. En effet, même en effectuant les examens nécessaires, nous avons été tributaire de l'isolement difficile du germe et de l'apparition tardive des signes échocardiographiques permettant de compléter un score de Duke jusqu'à lors incomplet.

Le rendement des hémocultures est faible pour le *Candida* et nous avons dû réaliser 4 séries d'hémocultures - malgré deux emboles septiques - avant d'obtenir l'identification du *C. lusitaniae*.

Dans notre observation, les signes échographiques n'étaient pas au premier plan car il n'y avait pas de végétation, celle-ci ayant probablement embolisé. La fuite aortique présente au moment du diagnostic (en ETT et ETO) n'était qu'un critère mineur de Duke. En comparaison, Abgueuen n'a que 2 échocardiographies transthoraciques négatives sur 9 pratiquées et aucune n'est négative par la voie transoesophagienne. L'échographie reste un des outils clefs du diagnostic puisque la taille moyenne des végétations est réputée pour être importante : 50% d'entre elles ont un diamètre supérieur à 20mm lors du diagnostic. Les végétations sont présentes dans 80% des observations des grandes séries. Par ailleurs, on peut constater en comparant les études que l'échographie a gagné en sensibilité au fil des ans.

Le *Candida lusitaniae* est un germe rare. Aucune spécificité clinique ne lui a été reconnue du fait de sa faible incidence clinique. Par exemple, *C. parapsilosis* est plus fréquemment retrouvé chez les toxicomanes intraveineux [61] ; ce qui n'est pas le cas de notre présentation. Cependant d'un point de vue biologique, *C. lusitaniae* peut avoir une résistance intrinsèque à l'amphotéricine B. Notre cas est bien différent car il est résistant à la flucytosine et sensible à l'amphotéricine B comme en témoignent les CMI respectives du prélèvement initial. Fluconazole : 0.500µg/ml (N < 4) ; amphotéricine B : 0.012µg/ml (N < 1) ; itraconazole : 0.004µg/ml (N < 1) ; voriconazole : 0.004µg/ml (N < 1) ; flucytosine : > 32µg/ml (N < 32). Le *Candida* publié par Wendt a développé des résistances aux deux

produits mais au cours d'une phase de traitement médical plus longue. Ce cas est une résistance acquise alors que le *C. lusitaniae* de notre patient témoigne d'une résistance intrinsèque jusque là inconnue à la flucytosine.

En accord avec la littérature, nous avons une localisation aortique de la maladie. La localisation de l'endocardite fongique est aortique (58%), mitrale (25%), tricuspide (17%) [6]. Un siège multiple était trouvé à 17%. Ces résultats sont équivalents à ceux avancés par Ellis [7]. Pour l'étude française la toxicomanie est pourvoyeuse d'endocardite fongique du cœur gauche contrairement à l'épidémiologie des endocardites bactériennes qui donnent des endocardites du cœur droit. Notre cas est semblable à cette constatation.

La complication la plus fréquente (67%) et qui semble être l'apanage des endocardites fongiques du fait de grosses végétations friables est l'embolie septique. Lors du diagnostic, celui-ci est présent dans la moitié des cas. C'est une modalité fréquente de découverte de l'endocardite ; 50% de ces embolies révèlent la maladie. L'insuffisance cardiaque est une complication rare des endocardites fongiques et grevée d'un pronostic lourd.

Les trois observations réunies dans ce tableau mentionnent une thérapeutique médico-chirurgicale. La patiente présentée par Wendt a été opérée tardivement et en urgence du fait d'un refus initial de la patiente et de l'échec du seul traitement médical. De même, le patient présenté par Hariya a été opéré précocement sans dysfonction valvulaire majeure. Dans notre cas, l'évolution clinique quasi stationnaire et l'absence d'aggravation de l'insuffisance aortique à l'échographie nous ont dicté une conduite attentiste initiale. L'intervention chirurgicale a tout de même été nécessaire devant l'évolutivité de la maladie sous traitement médical bien conduit.

Le traitement au long cours est l'étape la plus discutée du traitement de l'endocardite fongique. Au sein des trois études, c'est là que l'on constate le plus de différence dans le choix des antifongiques, les durées d'administration et les indications. Cette étape du traitement ne semble pas fondée sur des preuves. La série des cas français est l'étude la plus cohérente des trois ; sans doute plus récente et de recrutement plus homogène.

La mortalité de l'endocardite à *Candida* reste élevée. Elle a cependant diminué depuis plusieurs années. Pour Ellis [7], la raison de cette baisse est une amélioration dans le diagnostic en grande partie due à l'apparition de l'échographie vers 1974 : moins de 20% de survie avant 1974 et 41% après. Hormis un diagnostic rapide, les facteurs de bon pronostic de l'endocardite fongique sont pour lui une infection par *Candida* plutôt qu'*Aspergillus*, une localisation mono-valvulaire et une combinaison thérapeutique médico-chirurgicale.

L'endocardite fongique est une pathologie grave dont la mortalité est biaisée par son terrain de survenue car ses facteurs de risque se rapportent à tous les malades les plus graves (réanimation, hématologie).

Le taux de rechute est identique pour les deux grandes séries anglo-saxonnes, aux environs de 30%. Notre patient n'a pas rechuté mais le suivi doit être long. Les difficultés à chiffrer les rechutes dans ces deux séries rétrospectives ont été le nombre des perdus de vue ; les suivis trop courts pouvant méconnaître des rechutes tardives et les traitements au long cours pouvant masquer une activité fongique silencieuse persistante.

V.2 Problématique

V.2.1 Guérison

La guérison d'une endocardite bactérienne suppose la disparition des signes cliniques et biologiques d'infection. L'analogie est impossible avec l'endocardite fongique du fait de la difficulté de pouvoir affirmer la stérilisation du foyer infectieux.

La stérilisation de la végétation peut-être obtenue par le traitement médical avec une bithérapie initiale à large spectre adaptée secondairement selon l'identification de la levure. Le panel des antifongiques doit faire face aux résistances des différentes souches et aux difficultés de diffusion dans les végétations.

L'éradication du foyer infectieux peut aussi faire appel à l'exérèse des tissus lésés ; outre le rôle princeps réparateur de la chirurgie. En cas de détérioration de la fonction cardiaque, l'indication chirurgicale est indiscutable ; mais si la greffe fongique n'est pas délabrante et que l'on croit avoir obtenu la stérilisation du foyer infectieux par voie médicamenteuse, la chirurgie n'est théoriquement plus nécessaire. Certains auteurs ont publié des observations de guérison sans avoir eu recours à la chirurgie mais il s'agit de quelques cas exceptionnels [62-66] dont seul un long suivi pourra entériner les résultats en raison du risque de rechute.

V.2.2 Rechute

Les rechutes d'endocardite fongique sont estimées à 30-40% [8]. Le détail des proportions en fonction de l'attitude thérapeutique initiale (médico-chirurgicale versus médicale) n'est pas connu. Ces rechutes peuvent être très tardives.

Utley [67] a montré à quel point une levure pouvait survivre au sein d'une végétation en obtenant des colonies avec la culture d'une valve réséquée après 190 jours de traitement par amphotéricine B. La même expérience est réalisée à partir d'un cas par Rubinstein [68]. Il montre que le *Candida* initial peut être retrouvé à partir de la valve réséquée malgré le traitement antifongique systémique initial puis son immersion prolongée dans un milieu à forte concentration en amphotéricine B. Ce patient décède après 3 remplacements valvulaires à 20 mois de l'épisode initial. Après autopsie, la culture de la valve prothétique retrouve le même *Candida*. L'organisation fibrino-cruorique des végétations empêche la diffusion des

cellules de défense ainsi que celle des antifongiques [69]. Il en est de même pour le matériel étranger (prothèses et cathéters) sur lequel les levures modifient leur phénotype pour se protéger par un biofilm [70]. Chaque végétation constitue un nid infectieux susceptible d'être le point de départ d'une nouvelle infection profonde. Les embolies systémiques sont aussi des foyers potentiels de rechute par leur organisation identique à celle d'une végétation.

La réinfection par inoculum extrinsèque (persistance d'une toxicomanie intraveineuse ; autre intervention chirurgicale) n'est pas une rechute mais une récurrence ; il ne s'agit plus du même épisode infectieux mais d'un autre. La rechute est plus préoccupante car il s'agit en fait d'un échec de guérison initiale.

Parmi les cas de guérison d'endocardite fongique sans intervention chirurgicale, Westling [62] souligne le fait que le diagnostic et la mise en place du traitement ont été précoces. L'hypothèse est que le traitement précoce intervienne avant l'organisation fibrino-cruorique de la végétation permettant ainsi une stérilisation médicamenteuse totale grâce à la bonne diffusion des antifongiques.

V.3 Attitude actuelle

V.3.1 Place du traitement chirurgical

La place de la chirurgie n'est pas débattue à l'heure actuelle y compris par les auteurs ayant obtenu une guérison par le seul traitement médical [62-66]. Ceux-ci débutent tous leur publication en rappelant que le traitement de référence est médico-chirurgical. Ils présentent des réussites d'exception du traitement médical seul chez des patients ne pouvant – ou ne voulant - avoir recours à la chirurgie. La petitesse du nombre de cas publiés de guérison par antifongiques sans remplacement valvulaire ne permet pas de conclure d'autant qu'un suivi trop court n'écarte pas formellement toute rechute tardive possible. La preuve de la supériorité de la thérapeutique combinée a été apportée par Turnier dès 1975 [22]. Dans sa série, Ellis [7] rapporte un taux de survie à un an de 55% pour le traitement médico-chirurgical contre 36% pour le traitement médical seul. Cette différence reste significative après un suivi des patients de 3 ans.

La difficulté d'éradication des levures enchâssées au sein des végétations ; cause du grand nombre de rechutes amène à proposer une intervention à chaque fois que celle-ci est possible. A l'extrême pour une stérilisation parfaite, une exérèse de tous les embolies devrait

aussi être pratiquée afin d'éliminer de l'organisme tout *Candida* resté à l'abri des antifongiques au sein d'un caillot. En pratique, l'embolectomie est réalisée pour l'obtention d'une revascularisation mais son aspect curateur à long terme ne devrait pas être sous-estimé. Vo et al. [71] dans une série de 44 cas en 1981 constatent la survie de 19% des patients traités par embolectomie et remplacement valvulaire contre 100% de décès en cas de traitement médical seul. La limite de cette étude est l'absence de comparaison randomisée embolectomie / pas d'embolectomie.

La conférence de consensus de 2004 sur les candidoses invasives [72] prône le remplacement valvulaire associé au traitement antifongique. La chirurgie doit être précoce pour avoir une meilleure chance d'éviter les accidents emboliques particulièrement fréquents en cas d'origine fongique. Les patients non opérés ne seront que ceux qui auront été récusés, sans compter les refus individuels. Chez les patients traités précocement, l'hypothèse d'une stérilisation médicamenteuse seule possible est discutable. C'est une décision délicate compte tenu de la prise de risque non négligeable de rechute et de l'absence de donnée claire à ce propos. Il est en effet impossible de prédire de l'existence ou non de caillot gênant la diffusion des antifongiques en fonction du stade de la maladie. Il s'agit sur ce point d'une discussion au cas par cas n'obéissant pas à l'« evidence based medicine ». Ces cas ne sont que des sauvetages chez des patients non opérables ou ayant refusé l'opération. La chirurgie est recommandée à ce jour pour son rôle d'exérèse infectieuse, outre son rôle réparateur princeps.

V.3.2 Durée du traitement médical

Pour les endocardites [72], le traitement d'attaque retenu est une bithérapie intraveineuse par amphotéricine B (0,7 à 1 mg/kg/jour) et flucytosine (100 à 200 mg/kg/jour) pour 14 jours avec un relais intraveineux possible par fluconazole (400 mg/jour après une dose d'attaque unique de 800 mg) en cas de sensibilité de la souche. Les recommandations pour le passage du traitement à la voie orale sont plus vagues. Elles proposent un relais oral une fois l'infection jugulée par voie intraveineuse [73]. On pourra se fonder sur la disparition des signes cliniques et la négativation des hémocultures (les sérologies sont encore à l'essai).

Ellis trouve une différence de survie significative entre les groupes de patients traités ou non traités par amphotéricine B en postopératoire : 58% de survie contre 48%. Par contre le traitement antifongique administré en préopératoire n'apporte pas de différence significative de survie. Un traitement d'entretien de 6 semaines avec le fluconazole si

possible sinon amphotéricine B (ou formes lipidiques) doit être maintenu après l'intervention chirurgicale [72]. La poursuite d'un traitement au-delà de ce délai n'est pas jugée nécessaire. Abgueuen pense qu'un traitement à vie est nécessaire même après une prise en charge chirurgicale ; il s'appuie sur la publication d'un cas de rechute 9 ans après le remplacement valvulaire [38].

En l'absence de donnée, on recommande aux patients n'ayant pas été opérés de suivre ce traitement d'entretien à vie. Dans tous les cas, le suivi doit être long car les rechutes peuvent être tardives quel que soit le traitement initial. Ellis recommande un suivi minimum de 4 ans. En pratique, tous les patients ayant fait une endocardite fongique ne devraient pas être perdus de vue et un tel épisode devrait toujours rester en mémoire du médecin traitant.

V.4 Perspectives

V.4.1 Apport des nouveaux antifongiques

Parmi les nouveaux triazolés, le voriconazole est celui qui a été le plus étudié. Son efficacité est supérieure à celle du fluconazole et son spectre d'activité plus large. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement des infections graves à *Candida* sp. résistants au fluconazole sans pourtant n'avoir fait l'objet d'essai évaluant sa place en tant que traitement de première intention dans les candidoses systémiques. Il représente par ailleurs une alternative intéressante à l'amphotéricine B en cas d'insuffisance rénale.

Les formes lipidiques de l'amphotéricine B ont une efficacité équivalente à la forme désoxycholate mais apportent un gain de tolérance des perfusions et une diminution de la toxicité rénale. Elles seraient actives sur les biofilms tout comme la caspofungine. Compte tenu de leur prix 100 fois plus élevé que l'amphotéricine B désoxycholate, leur usage se limite pour l'instant aux infections fongiques sévères en cas d'insuffisance rénale ou d'intolérance au traitement préalable par amphotéricine B conventionnelle.

Pour les échinocandines, la molécule la plus aboutie est la caspofungine. Elle dispose d'un large spectre d'activité et n'a pas de résistance connue à ce jour. Son efficacité est égale à celle de l'amphotéricine B dans le traitement de première intention des candidoses invasives [74]. Son efficacité s'étend aux formes de *Candida* incluses dans un biofilm. La caspofungine est une bonne alternative à l'amphotéricine B d'autant qu'elle bénéficie d'une meilleure tolérance. Sa place à l'heure actuelle est de remplacer l'amphotéricine B dans les situations où cette dernière ne peut être utilisée (insuffisance rénale ou hémodynamique précaire ; effets secondaires) ou en cas de germe résistant (*C. lusitaniae* et *C. guilliermondii* ont des résistances intrinsèques à l'amphotéricine B).

Les allylamines ne sont pas retenues pour le traitement des candidoses invasives.

La caspofungine et les formulations lipidiques de l'amphotéricine B apportent une nouvelle hypothèse de travail compte tenu de leurs propriétés antifongiques sur les formes de levures au repos dans un biofilm. Les levures peuvent s'organiser en biofilm sur les surfaces plastiques des cathéters ou sur les prothèses valvulaires. L'extension de l'arsenal antifongique à un phénotype fongique jusqu'à présent réfractaire est intéressante mais reste pour l'endocardite d'un intérêt limité ; le véritable problème étant celui de la diffusion des antifongiques au sein du caillot. Ces molécules pourraient trouver leur place dans le

traitement des endocardites prothétiques non opérables puisqu'il n'est pas question à ce jour de se passer de la chirurgie.

Au total, les nouveaux antifongiques élargissent l'arsenal thérapeutique, permettant un regain d'activité sur les formes résistantes de levures. Cependant, le problème de l'émergence des résistances n'est pas si important [75] et l'apparition des nouveaux antifongiques ne doit pas faire méconnaître les aspects de gestion de l'arsenal en terme de santé publique. Une fois l'identification obtenue, le retour à l'antifongique efficace le plus simple est la démarche la plus cohérente ; le fluconazole étant alors l'antifongique de choix. L'apport le plus conséquent des nouveaux antifongiques réside dans la tolérance au traitement permettant une meilleure observance ainsi que des posologies optimales. L'amphotéricine B n'est cependant pas supplanté par ses formulations lipidiques pour des raisons économiques. Le voriconazole et la caspofungine semblent pouvoir la remplacer dans le traitement d'attaque des endocardites mais il manque encore d'études bien faites pour pouvoir asseoir la décision.

V.4.2 Associations d'antifongiques

Les associations sont une voie de recherche importante car la diversité des antifongiques permet d'espérer trouver des associations synergiques. Outre la synergie, l'élargissement du spectre d'action et l'activité sur les mutants résistants sont deux enjeux importants des associations. L'hypothèse d'une synergie s'appuie sur la possibilité d'agir sur deux voies métaboliques différentes (comme les échinocandines et la flucytosine) ou à deux étapes différentes de la même voie métabolique (comme la terbinafine et les azolés). Elle peut aussi découler de l'augmentation de la pénétration ou de la diminution de l'efflux de l'un des deux médicaments de l'association (comme les azolés ou les polyènes et la flucytosine).

Les études *in vitro* comme les études *in vivo* ne sont pas directement transposables en cliniques. Il apparaît que les différentes associations possibles ont une spécificité quant au germe mais aussi à l'organe traité [76].

Une étude chez le lapin montre que l'association fluconazole/amphotéricine B dans le traitement de l'endocardite est moins efficace par rapport à la monothérapie par amphotéricine B mais synergique vis-à-vis de la monothérapie par fluconazole. Elle montre par contre dans le même modèle une activité identique de l'association par rapport à la monothérapie par fluconazole pour la localisation oculaire.

En clinique humaine, l'étude du fluconazole + placebo versus fluconazole + amphotéricine pour traiter les candidémies du patient non neutropénique conclue à l'absence

d'antagonisme de l'association [77]. L'association amphotéricine B/flucytosine est identique à la monothérapie par fluconazole dans le traitement des infections systémiques à *C. sp* chez les patients non neutropéniques de réanimation ; mais l'association est supérieure à la monothérapie pour les localisations péritonéales. La flucytosine ne doit pas être administrée seule : en monothérapie, elle provoque l'apparition de mutants résistants quelle que soit l'infection à levure traitée [59].

L'exposition séquentielle [76] aux antifongiques a de même été étudiée. Un antagonisme a été décrit *in vivo* pour l'association fluconazole/amphotéricine B en cas de prétraitement par fluconazole. Il en est de même pour l'amphotéricine B après pré-exposition à la flucytosine. Un prétraitement par amphotéricine B donne à l'inverse un effet indifférent voir synergique. En effet la diminution de protéine cible membranaire (ergostérol) par un premier antifongique (fluconazole ; flucytosine) peut altérer le fonctionnement d'un autre (l'amphotéricine B se lie à l'ergostérol). A l'inverse la formation de pores membranaires par amphotéricine B peut permettre le meilleur passage intracellulaire de certains antifongiques (fluconazole).

V.4.3 Chimio prophylaxie primaire

En prenant modèle sur l'endocardite bactérienne mieux connue à ce jour que l'endocardite fongique, on peut se poser la question de la prophylaxie primaire. Par exemple, les soins dentaires des personnes à risque (pathologie valvulaire, insuffisance cardiaque) sont encadrés par une courte antibiothérapie en prévention de la greffe cardiaque bactérienne. Peut-on par extension appliquer ce raisonnement à l'endocardite fongique en fonction de ses facteurs de risque propres ?

En réanimation [75], les candidoses invasives sont rares (1% des patients) mais mortelles (35 à 60%) chez des patients cumulant les comorbidités. Les attitudes préemptives (patient colonisé en de nombreux sites) et prophylactiques (patient non colonisé présentant des facteurs de risque) ont été étudiées pour pallier au problème d'un diagnostic de certitude tardif assorti d'une forte mortalité. La fongémie est une étape déjà tardive de l'infection d'où la difficulté à obtenir une identification précoce par hémoculture. La moitié des patients de réanimation sont colonisés à *Candida*. Pittet [78] a prouvé le continuum entre colonisation et infection en réanimation chirurgicale par comparaison génotypique des souches infectantes et colonisantes. Il a établi un index de colonisation qui est un facteur de risque indépendant de

candidose invasive. Cet index n'est pour l'instant pas utilisable pour préjuger d'un traitement ; il nécessite une validation clinique à plus grande échelle. Si la décolonisation est bien obtenue grâce aux antifongiques, les effets sur l'incidence des candidoses invasives sont inconstants et aucun effet n'a été prouvé sur la mortalité. La seule indication retenue à ce jour de traitement prophylactique par triazolé est celle des patients en postopératoire de complications digestives (péritonite, lâchage de suture, perforation, pancréatite nécrosante). Compte tenu de la gravité des candidoses invasives et de leur diagnostic difficile, la conférence de consensus [72] autorise le traitement préemptif des tableaux septiques sévères sans documentation microbiologique, avec une colonisation fongique de plusieurs sites et des facteurs de risque de candidose invasive. Contrairement aux publications outre-Atlantique, l'émergence de souches résistantes (*C. krusei*, *C. glabrata*) est stable et ne justifie en aucun cas l'emploi des nouveaux antifongiques en première intention.

En hématologie, les infections fongiques invasives sont tout aussi graves et ont fait l'objet de nombreuses études [79]. Aucun des polyènes ni aucune des échinocandines n'a prouvé son utilité en prophylaxie. Une méta-analyse portant sur le fluconazole [80] conclue qu'il ne réduit ni l'incidence ni la mortalité des infections fongiques invasives en dehors de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. L'étude princeps ayant apporté cette preuve a été réactualisée et montre un bénéfice persistant 8 ans après [81, 82]. Une méta-analyse portant sur l'itraconazole [83] apporte des résultats contradictoires. L'itraconazole est un produit intéressant en hématologie car il est efficace sur les infections fongiques filamenteuses qui sont plus fréquentes que celles à levure dans cette spécialité. Mais sa mauvaise tolérance et ses interactions médicamenteuses le rendent difficilement utilisable en prophylaxie. Il n'a aucune indication en prophylaxie primaire actuellement.

Il n'y a donc qu'une seule indication actuelle de traitement prophylactique par antifongique dans le cadre de la greffe de cellules souches hématopoïétiques par le fluconazole [72]. Le traitement préemptif et/ou prophylactique par fluconazole des patients de réanimation à très haut risque en période postopératoire de complication digestive a aussi été validé dans des limites précises [73, 75]. Ni les autres molécules ni les autres pathologies n'ont à ce jour l'indication retenue d'un traitement prophylactique. Les études peinent à apporter la preuve du bénéfice des thérapies antifongiques préventives chez les patients les plus lourds. La prévention spécifique de l'endocardite fongique se confond dans ces études au titre d'infection fongique invasive. Le risque de greffe cardiaque du micro-organisme est une comorbidité supplémentaire du patient mais il s'agit surtout de contrôler un risque fongique global ; la greffe endocardique n'étant qu'une localisation possible de candidose invasive. Il

n'est pas question alors d'adopter une attitude préventive spécifique similaire à celle des endocardites bactériennes.

V.4.4 Chimio prophylaxie secondaire

Les seules études de chimio prophylaxie secondaire ont été menées en hématologie [79]. Après une première candidose invasive lors d'une phase d'aplasie, le risque de récurrence lors de la cure suivante est estimé à 30%. Ces candidoses invasives - indépendamment de leurs risques propres - sont des pertes de chance de guérison pour le patient. Aucune étude n'a apporté la preuve de la supériorité de l'attitude prophylactique mais un consensus européen a été établi en faveur de la prophylaxie. Dans le cadre d'une étude prospective, il ne serait pas éthique de comparer un antifongique à un bras placebo.

Le toxicomane intraveineux non sevré avec un antécédent d'endocardite fongique constitue un tableau à très forte probabilité de récurrence. Aucune étude n'a été réalisée dans ce cadre là. Avant toute chose, le sevrage reste la priorité première. La décision d'un traitement antifongique au long cours est ensuite une discussion au cas par cas qui doit tenir compte des problèmes d'observance de cette population là. On ne connaît pas non plus le risque exact de développement d'une résistance en cas de traitement antifongique prolongé.

VI CONCLUSION

Cette observation d'endocardite à *C. lusitaniae* serait le troisième cas rapporté. En effet le *C. lusitaniae* est une levure rare, pathogène pour l'homme, dont l'apparition est récente. L'incidence des infections à *C. non albicans* est en augmentation depuis les années 90 (*C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*). Pourtant, l'émergence de souches résistantes semble stabilisée en Europe, c'est pourquoi il n'est ni nécessaire ni logique d'utiliser les nouveaux antifongiques à large spectre en première intention à l'heure actuelle.

Le *C. lusitaniae* isolé dans notre cas est exceptionnel car il possède une résistance intrinsèque à la flucytosine ce qui n'avait jamais été décrite auparavant, contrairement à la résistance à l'amphotéricine B qui était la seule connue jusqu'alors.

Le traitement actuel de cette pathologie consiste en un remplacement valvulaire précoce chaque fois qu'il est possible. Celui-ci joue un rôle important dans l'éradication de la levure en plus de son action réparatrice. Il est associé à un traitement antifongique d'attaque intraveineux par amphotéricine B (0,7 à 1 mg/kg/j) et flucytosine (100 à 200 mg/kg/j) pendant 14 jours avec un relais possible par fluconazole (400 mg/j) en fonction de l'antifongigramme de la levure. On distingue trois cas possibles. D'une part, les patients ayant subi une chirurgie valvulaire sans complication embolique pour lesquels le traitement doit être poursuivi 6 semaines après l'intervention. D'autre part, les patients n'ayant pas pu être opérés pour lesquels le traitement au long cours (voire à vie) est conseillé. Enfin, pour les patients ayant embolisé avec ou sans thrombectomie, le risque de rechute est élevé : un traitement au long cours peut être envisagé sans qu'il y ait de recommandation à ce propos.

Malgré la connaissance des facteurs de risque de cette pathologie, il n'a pas été établi de stratégies thérapeutiques prophylactiques ou préemptives. Pour l'instant, seule la chimioprophylaxie faite dans le cadre de la greffe de cellules souches hématopoïétiques a montré son efficacité.

Le pronostic de cette maladie reste péjoratif (50% de mortalité), bien qu'il ait été amélioré par des outils diagnostiques plus performants, au premier rang desquels figure l'échographie et par la meilleure tolérance de certains traitements antifongiques permettant une optimisation des posologies. La tomographie numérisée, les sérologies, les nouvelles techniques d'hémoculture ainsi que la PCR en temps réel sont les nouveaux moyens diagnostiques ou de suivi de la maladie encore à l'étude. De nouvelles molécules

antifongiques sont aussi en cours d'évaluation afin d'améliorer encore la tolérance et l'efficacité antifongique.

VII BIBLIOGRAPHIE

- [1] Wang A, Athan E, Pappas PA, Fowler VG Jr, Olaison L, Pare C, Almirante B, Munoz P, Rizzi M, Naber C, Logar M, Tattevin P, Iarussi DL, Selton-Suty C, Jones SB, Casabe J, Morris A, Corey GR, Cabell CH; International Collaboration on Endocarditis-Pro prospective Cohort Study Investigators. Contemporary clinical profile and outcome of prosthetic valve endocarditis. *JAMA*, 2007 Mar 28; 297 (12) : 1354-61.
- [2] Wang A, Pappas PA, Anstrom KJ, Abrutyn E, Fowler VG Jr, Hoen B, Miro JM, Corey GR, Olaison L, Stafford JA, Mestres CA, Cabell CH; International Collaboration on Endocarditis Investigators. The use and effect of surgical therapy for prosthetic valve infective endocarditis : a propensity analysis of a multicenter, international cohort. *Am Heart J*, 2005 Nov; 150 (5): 1086-91.
- [3] Vikram HR, Buenoconsejo J, Hasbun R, Quagliarello VJ. Impact of valve surgery on 6-month mortality in adults with complicated, left-sided native valve endocarditis: a propensity analysis. *JAMA*, 2003 Dec 24; 290 (24): 3250-1.
- [4] Tleyjeh IM, Ghomrawi HM, Steckelberg JM, Hoskin TL, Mirzoyev Z, Anavekar NS, Enders F, Moustafa S, Mookadam F, Huskins WC, Wilson WR, Baddour LM. The impact of valve surgery on 6-month mortality in left-sided infective endocarditis. *Circulation*, 2007 Apr 3; 115 (13): 1721-8. Epub 2007 Mar 19.
- [5] Hasbun R, Vikram HR, Barakat LA, Buenoconsejo J, Quagliarello VJ. Complicated left-sided native valve endocarditis in adults: risk classification for mortality. *JAMA*, 2003 Apr 16; 289 (15): 1991-40.
- [6] P Abgueguen, JP Gouello, E Pichard, D Chabasse, E Donal et P Alquier. Endocardites à *Candida* : étude rétrospective de 12 patients. *Rev Méd Interne* 2002 ; 23 : 30-40.
- [7] Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, Greer W, Ventura W. Fungal endocarditis: evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 50-62.
- [8] Pierrotti LC, Baddour LM. Fungal endocarditis, 1995-2000. *Chest*, 2002 Jul; 122 (1): 302-10.
- [9] Wendt B, Haglund L, Razavi A, Rath R. *Candida lusitanae*: an uncommon cause of prosthetic valve endocarditis. *Clin Infect Dis*. 1998 Mar; 26 (3): 769-70.
- [10] Hariya A, Naruse Y, Kobayashi T, Endo M, Ikeda Y, Yoshii T, Momomura S, Ishiwata S, Maehara A. [Fungal endocarditis found at onset of lower limb acute aortic occlusion;

- report of a case] *Kyobu Geka*. 2005 Aug; 58 (9): 831-4. Japanese.
- [11] Kirkes WS. On some of the principal effects resulting of the detachment of fibrinous deposits from the interior of the heart and their mixture with the circulating blood. *Med Chir Trans* 1852: 16.
- [12] Osler W. The gulstonian lectures on malignant endocarditis. *Br Med J* 1885; 1: 522-526, 577-579.
- [13] Friedman NB, Donalson L. Chicago pathological society: systemic mycosis with mycotic endocarditis. *Arch Pathol* 1939; 27: 394.
- [14] Joachim H, Polayes SH. Subacute endocarditis and systemic mycosis (*Monilia*). *JAMA* 1940; 115: 205-8.
- [15] Polayes SH, Emmons CW. Final report on the identification of the organism of the previously reported case of subacute endocarditis and systemic mycosis. *JAMA* 1941; 111: 446-7.
- [16] Luttgens WF. Endocarditis in "main line" opium addicts. *Arch Intern Med* 1949; 83: 653-64.
- [17] Conn NK, Crean GP, McCabe AF. Systemic candidiasis and endocarditis due to *C. tropicalis*. *Br Med J* 1959; 1: 944-7.
- [18] Kroety FK, Leonard JJ, Everett CR. *Candida albicans* endocarditis successfully treated with amphotericin B. *N Engl J Med* 1962; 266: 592-5.
- [19] Zimmerman LE. *Candida* and *Aspergillus* endocarditis, with comments of the role of antibiotics in dissemination of fungus disease. *Arch Pathol* 1950; 50: 591-605.
- [20] Koelle WA, Pastor B. *Candida albicans* endocarditis after aortic valvulotomy. *N Engl J Med* 1956; 255: 997-9.
- [21] Kay JH, Bernstein S, Feinstein D, Biddle M. Surgical cure of *Candida albicans* endocarditis with open-heart surgery. *N Engl J Med* 1961; 264: 907-10.
- [22] Turnier E, Kay JH, Bernstein S, Mendez AM, Zubiato P. Surgical treatment of *Candida* endocarditis. *Chest* 1975; 67: 262-8.
- [23] Durack D T, Beeson P B. Experimental bacterial endocarditis. I. Colonization of a sterile vegetation. *Br J Exp Pathol*. 53: 44-49.
- [24] Calderone R A, Rotondo M F, Sande M A. *Candida albicans* endocarditis: ultrastructural studies of vegetation formation. *Infect Immun*. 1978 Apr; 20 (1): 279-89.
- [25] Lopez JA, Ross RS, Fishbein MC, Siegel RJ. Non bacterial thrombotic endocarditis: A review. *Am Heart J*. 1987; 773: 113.

- [26] Lowrance JH, Baddour LM, Simpson WA. The role of fibronectin binding in the rat model of experimental endocarditis caused by streptococcus sanguis. *J Clin Invest.* 1990 Jul; 86 (1): 7-13.
- [27] Frontera JA, Gradon JD. Right-side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanisms of pathogenesis. *Clin Infect Dis.* 2000 Feb; 30 (2): 374-9.
- [28] Mackaness GB. The phagocytosis and inactivation of staphylococci by macrophages of normal rabbits. *J Exp Med.* 1960; 112: 35-53.
- [29] Pearsall NN, Lagunoff D. Immunological responses to *Candida albicans*. I. Mouse-thigh lesion as a model for experimental candidiasis. *Infect Immun.* 1974; 9: 999-1002.
- [30] Bammert A. 10 ans d'endocardites infectieuses au CHU de Nantes (1994-2003) [thèse]. Nantes: faculté de médecine; 2003.
- [31] Rubinstein E, Noriega ER, Simberkoff MS, Holzman R, Rahal JJ. Fungal endocarditis: analysis of 24 cases and review of the literature. *Medecine* 1975; 54: 331-44.
- [32] Jamshidi A, Pope RH, Friedman NH. Fungal endocarditis complicating cardiac surgery. *Arch Intern Med* 1963; 112: 370-6.
- [33] Korzeniowski OM, Kaye D. Endocarditis. In: Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, Eds Gorbach, Bartlett and Blacklow's infectious diseases. 2nd edition. Philadelphia: WB Sanders; 1992. p. 663-74.
- [34] Walsh TJ, Chanock SJ. Laboratory diagnosis of invasive candidiasis: a rationale for complementary use of culture – and non culture – based detection systems. *Int J Infect Dis* 1997; 1: s11-9.
- [35] Khandheria BK. Suspected bacterial endocarditis: to TEE or not to TEE. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 222-4.
- [36] Daniel WG, Mugge A, Grote J, Hausmann D, Nikutta P, Laas J, et al. Comparison of transthoracic and transesophageal echocardiography for detection of abnormalities of prosthetic and bioprosthetic valves in the mitral and aortic positions. *Am J Cardiol* 1993; 71: 210-5.
- [37] Vilacosta I, Sarria C, San Roman JA, Jimenez I, Castillo JA, Iturralde E, et al. Usefulness of transesophageal echocardiography for diagnosis of infected transvenous permanent pacemaker. *Circulation* 1994; 89: 2684-7.
- [38] Melgar GR, Nasser RM, Gordon SM, Lytle BW, Keys TF, Longworth DL. Fungal prosthetic valve endocarditis in 16 patients. An 11-year experience in a tertiary care hospital. *Medecine (Baltimore).* 1997 Mar, 76 (2): 94-103.

- [39] Andriole VT, Kravetz HM, Roberts WC, Utz JP. Candida endocarditis. *Am J Med* 1962; 32: 251-85.
- [40] Merchant RK, Louria DB, Geisler PH, Edgcom JH, Utz JP. Fungal endocarditis: review of the literature and report of three cases. *Ann Intern Med* 1958; 48: 242-66.
- [41] Klingspor L, Jalal S. Molecular detection and identification of *Candida* and *Aspergillus* spp. from clinical samples using real-time PCR. *Clin Microbiol Infect* 2006 Aug; 12 (8): 745-53.
- [42] Mahlab K, Katz M, Shimoni S, Zborovsky M, Stoeger ZM. Diagnosis of *Candida* endocarditis by computed tomography scanning. *Isr Med Assoc J*. 2006 Jun; 8 (6): 443-4.
- [43] Ryhänen P, Puhakka K, Kujala P, Koskela P, Silvennoinen-kassinen S, Kärkölä P, et al. *Candida* immunity in patients undergoing surgical treatment for heart valve disease. *J Cardiovasc Surg* 1986; 27: 72-8.
- [44] Venditti M, De Bernardis F, Micozzi A, Pontieri E, Chirletti P, Cassone A, et al. Fluconazole treatment of catheter-related right-sided endocarditis caused by *Candida albicans* with endophthalmitis and folliculitis. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 422-6.
- [45] Durack DT, Lukes AS, the Duke Endocarditis Service. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 1994; 96: 200-9.
- [46] 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.
- [47] Bayer AS, Scheld M (2000). Endocarditis and intravascular infections. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, 857-902. Churchill Livingstone Philadelphia, PA.
- [48] Karchmer AW. Infections on prosthetic valves and intravascular devices. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases* 2000, 903-917. Churchill Livingstone Philadelphia, PA.
- [49] Bareiss P. Endocardites infectieuses. Etiologie, physiopathologie, diagnostic, evolution et pronostic, traitement. *Rev Prat* 1989; 39: 2629-36.
- [50] Witchitz S. Les endocardites infectieuses. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris)*. Cœur 110009, 1989 ; 9 : A10.
- [51] Prescott LM, Harley JP, Klein DA. *Microbiologie* 2^{ème} éd traduit de la 5^{ème} éd

- américaine par Bacq-alberg CM et Dusart J ; p 414-522. Eds De Boeck université : 01.09.2003.
- [52] William E. Dismukes. Introduction aux mycoses 347 p 1815-6 et Candidose 354 p 1827-30. Traité de médecine interne. Cecil.
- [53] Graeme-Cook K. L'essentiel en microbiologie ; p 37-55. Eds Berti Port Royal : 15.09.2000.
- [54] Ghannoum MA, Rice LB. Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, oct 1999, p. 501-17.
- [55] J Bille. Structure, mode d'action et mécanismes de résistance des antifongiques systémiques. Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF: Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. Elsevier 2004 ; 32-8.
- [56] McLeod R, Remington JS. Fungal endocarditis. Rahimtoola SH eds. *Infective endocarditis*. 1978. Greene and Stratton New York, NY.
- [57] Dupont B. Les infections fongiques. In: Girard PM, Katlamma C, Pialoux G, Saimot AG, Doin, Eds. Paris: Sida; 1994. p. 199-202.
- [58] Wilson LE, Thomas D, Astemborski J, Freedman TL, Vlahov D. Prospective study of infective endocarditis among injection drug users. *J Infect Dis* 2002; 176:1-66.
- [59] Manoff SE, Vlahov D, Herskowitz A, et al. Human immunodeficiency virus and infective endocarditis among injecting drug users. *Epidemiology* 1996; 7: 566-70.
- [60] Pulvirenti JJ, Kerns E, Benson C, Lisowski J, Demariais P, Weinstein RA. Infective endocarditis in injection drug users: importance of human immunodeficiency virus serostatus and degree of immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 40-5.
- [61] Weems JJ. *Candida parapsilosis*: Epidemiology, pathogenicity, clinical manifestations and antimicrobial susceptibility. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 756-66.
- [62] Westling K, Thalme A, Julander I. *Candida albicans* tricuspid valve endocarditis in an intravenous drug addict: Successful treatment with fluconazole. *Scand J Infect Dis*. 2005; 37 (4): 310-1.
- [63] Wells CJ, Leech GJ, Lever AM, Wansbrough-Jones MH. Treatment of native valve *Candida* endocarditis with fluconazole. *J Infect* 1995; 31: 233-5.
- [64] Noguchi M, Takai H, Eishi K, Atogami S. Prosthetic valve endocarditis due to *Candida albicans* treated successfully with medical treatment alone. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 52: 318-21.

- [65] Aaron L, Therby A, Viard JP, Lahoulou R, Dupont B. Successful medical treatment of *Candida albicans* in mechanical prosthetic valve endocarditis. *Scan J Infect Dis* 2003; 35: 351-2.
- [66] Lejko-Zupanc T, Kozelj M. a case of recurrent *Candida parapsilosis* prosthetic valve endocarditis: cure by medical treatment alone. *J Infect* 1997; 35: 81-2.
- [67] Utley, JR, Mills, J, Roe, BB The role of valve replacement in the treatment of fungal endocarditis. *Thoracic cardiovascular surgery* 1975; 69, 255-258.
- [68] Rubinstein E, Noriega ER, Simberkoff MS, Rahal JJ. Tissue penetration of amphotericin B in *Candida* endocarditis. *Chest* 1974; 66: 376-7.
- [69] Rubinstein E. Amphotericin B and 5-fluorocytosine penetration into blood and fibrin clots. *Chemotherapy*. 1979; 25 (5): 249-53.
- [70] Tsang CS, Ng H, McMillan AS. Antifungal susceptibility of *Candida albicans* biofilms on titanium discs with different surface roughness. *Clin Oral Inestig* 2007 May 24 (Epub ahead of print).
- [71] Vo NM, Russell JC, Becker DR. Mycotic embolic of the peripheral vessels: analysis of forty-four cases. *Surgery* 1981; 90: 541-5.
- [72] Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF. Elsevier 2004 ; 5-13.
- [73] B Veber. Traitement des candidoses systémiques. Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF : Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. Elsevier 2004 ; 79-86.
- [74] Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J et al. Caspofungin invasive candidiasis study group. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2020-9.
- [75] E Azoulay, B Schlemmer. Faut-il proposer une prophylaxie antifongique aux patients non neutropéniques de reanimation ? Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF : Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. Elsevier 2004 ; 87-92.
- [76] O Lortholari. Associations d'antifongiques. Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF : Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. Elsevier 2004 ; 60-70.
- [77] Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. A randomized and

- blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in non neutropenic subjects. *Clinical Infectious Disease* 2003; 36, 1221-8.
- [78] Pittet D, Monod M, Suter PM, Frenk E, Auckenthaler R. Candida colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg.* 1994; 220: 751-8.
- [79] C Cordonnier, C Pautas, S Maury, M Kuentz. Chimio prophylaxie des infections fongiques en hématologie. Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF : Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. Elsevier 2004 ; 101-11.
- [80] Kanda Y, Yamamoto R, Chizuka A, Hamaki T, Suguro M, Arai C et al. Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infections in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomized, controlled trials. *Cancer* 2000; 89: 1611-25.
- [81] Slavin MA, Osborne B, Adams R, Levenstein MJ, Schoch HG, Feldman AR et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation – a prospective, randomized, double-blind study. *Clin Infect Dis* 1995; 171: 1545-52.
- [82] Marr KA, Seidel K, Slavin MA, Bowden RA, Schoch HG, Fowers MED et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96: 2055-61.
- [83] Glasmacher A, Prentice A, Gorschlüter M, Engelhart S, Hahn C, Djubegovic B et al. Itraconazole prevents invasive fungal infections in neutropenic patients treated for hematologic malignancies: Evidence from a meta-analysis of 3,597 patients. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4615-26.

Nom : ROLLAND

Prénom : Guillaume

ENDOCARDITE A CANDIDA LUSITANIAE SUR VALVE NATIVE.
A PROPOS D UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE.

L'endocardite à candida est une maladie rare au sein de laquelle le *C. lusitaniae* est lui-même très peu fréquent ; il n'existe à ce jour que deux cas publiés dans le monde.

Nous présentons avec un recul de 4 ans le cas d'un homme de 33 ans toxicomane intraveineux ayant survécu à une endocardite à *C. lusitaniae* sur valve native aortique. La maladie a été révélée par une série d'embolies septiques des gros troncs artériels. Le diagnostic a été retardé par la difficulté à isoler le germe ainsi que la normalité des différentes échocardiographies. Il est pourtant reconnu que les endocardites à levure produisent des végétations de taille importante et friables ; expliquant la fréquence accrue des embolies par rapport aux endocardites bactériennes.

Le traitement actuel combine un traitement d'attaque antifongique et le remplacement valvulaire. Certains cas de traitement sans remplacement valvulaire ont été publiés mais le risque de rechute est fréquent et celles-ci peuvent être très tardives. Même si la discussion est ouverte, la conférence de consensus de 2003 traitant des candidoses invasives de l'adulte recommande, en France, de pratiquer un traitement combiné.

L'amélioration du pronostic de l'endocardite fongique a été obtenus grâce aux progrès réalisés au niveau du diagnostic (apparition de l'échographie) et de la tolérance des antifongiques. Elle reste une pathologie grave avec 50% de mortalité à ce jour.

L'émergence de souches résistantes semble à ce jour contrôlée par une meilleure gestion de l'arsenal antifongique. Des recommandations codifient l'usage des antifongiques en fonction du germe rencontré. Malgré la connaissance des facteurs de risque propres aux levures, aucune thérapeutique préventive n'a montré d'efficacité dans un cadre autre que la greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Endocardite – Aortique – *Candida lusitaniae* – Valve native – Toxicomanie –
Embole septique.