



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ARGUMENTAIRE

# Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic des candidoses invasives

Octobre 2017

Cet argumentaire, réalisé en vue d'une prise en charge par l'assurance maladie obligatoire, est téléchargeable sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

**Haute Autorité de santé**

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

# Sommaire

Abréviations et acronymes .....	4
Résumé .....	6
Introduction .....	7
<b>1. Contexte .....</b>	<b>9</b>
1.1 Source d'information.....	9
1.2 Les candidoses systémiques (invasives).....	9
1.3 Présentation des différents examens diagnostiques .....	19
1.4 Conditions actuelles de la prise en charge par l'assurance maladie.....	21
<b>2. Méthode d'évaluation .....</b>	<b>23</b>
2.1 Champ d'évaluation.....	23
2.2 Recherche documentaire .....	23
2.3 Sélection des documents identifiés.....	25
2.4 Analyse de la qualité méthodologique de la littérature sélectionnée (recommandations de bonne pratique et méta-analyses).....	27
2.5 Recueil du point de vue argumenté des professionnels.....	28
<b>3. Résultats de l'analyse de la littérature .....</b>	<b>29</b>
3.1 Analyse des recommandations de bonne pratique.....	29
3.2 Méta-analyses .....	49
3.3 Indications et modalités d'utilisation des tests de détection des marqueurs sériques dans les candidoses invasives.....	60
<b>4. Point de vue des parties prenantes.....</b>	<b>62</b>
4.1 Présentation de la stratégie diagnostique générale des candidoses invasives .....	62
4.2 Détection du BG sérique .....	64
4.3 Détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn .....	66
4.4 Concernant l'argumentaire de la HAS.....	67
Conclusion.....	69
Annexe 1. Recherche documentaire.....	71
Annexe 2. Liste des tableaux et figures.....	76
Annexe 3. Critères diagnostiques des IFI EORTC 2008 (6).....	77
Annexe 4. Tableau d'analyse critique des méta-analyses selon la grille AMSTAR .....	78
Annexe 5. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponses des parties prenantes .....	81
Références .....	119
Fiche descriptive .....	122

## Abréviations et acronymes

<b>Ac</b> .....	Anticorps
<b>Ag</b> .....	Antigène
<b>AGG</b> .....	Agglutination au latex
<b>AGIHO</b> .....	<i>German Society for Haematology and Oncology</i>
<b>AMM</b> .....	Autorisation de mise sur le marché
<b>AUC</b> .....	<i>Area under curve</i>
<b>BG</b> .....	$\beta$ -(1,3)-D-Glucane
<b>BSMM</b> .....	<i>British Society for Medical Mycology</i>
<b>CDCP</b> .....	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
<b>CI</b> .....	Candidose invasive
<b>CNAMTS</b> .....	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
<b>CNPH</b> .....	Conseil national professionnel d'hématologie
<b>CNRMA</b> .....	Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques
<b>COES</b> .....	Coélectrosynérèse
<b>CSH</b> .....	Cellules souches hématopoïétiques
<b>CVC</b> .....	Cathéter veineux central
<b>DOR</b> .....	<i>Diagnostic Odds Ratio</i>
<b>ECIL</b> .....	<i>European Conference on Information Literacy</i>
<b>EIA</b> .....	Méthode immuno-enzymatique « Enzyme immunoassays »
<b>ELISA</b> .....	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
<b>EORTC</b> .....	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
<b>ESCMID</b> .....	<i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases</i>
<b>ES</b> .....	Electrosynérèse
<b>GVHD</b> .....	<i>Graft versus Host Disease</i>
<b>HAI</b> .....	Hémagglutination indirecte
<b>HM</b> .....	Hémopathies malignes
<b>IDSA</b> .....	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
<b>IELP</b> .....	Immunoélectrophorèse
<b>IFI</b> .....	Infection fongique invasive
<b>IFID</b> .....	Immunofluorescence indirecte
<b>INVS</b> .....	Institut national de veille sanitaire
<b>ITALIC</b> .....	<i>Italian Society of Antimicrobial Therapy</i>
<b>LAM</b> .....	Leucémie aiguë myéloblastique
<b>LBA</b> .....	Liquide broncho-alvéolaire
<b>LCR</b> .....	Liquide céphalo-rachidien
<b>NABM</b> .....	Nomenclature des actes de biologie médicale
<b>PMSI</b> .....	Programme de médicalisation des systèmes d'information

**ROC** .....Receiving operating characteristic  
**SMD** .....Syndrome myélodysplasique  
**UNCAM**.....Union nationale des caisses d'assurance maladie  
**VA** .....ventilation artificielle  
**VIH** .....Virus de l'immunodéficience humaine  
**VPN**.....Valeur prédictive négative  
**VPP** .....Valeur prédictive positive

## Résumé

### Objectif(s)

Suite à la demande d'évaluation de la CNAMTS portant sur la révision des actes inscrits à la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), ce travail a porté sur l'évaluation des propositions de modification des libellés concernant le diagnostic biologique de candidose. Cette demande concernait uniquement la recherche des anticorps sériques anti-*Candida* et des antigènes solubles et ne traite pas des actes d'identification mycologique.

### Méthode

La méthode d'évaluation a consisté :

- en une analyse de la littérature synthétique traitant du diagnostic biologique des candidoses invasives par détection des antigènes solubles,  $\beta$ -(1,3)-D-glucane (BG) et mannane (Mn) et des anticorps sériques anti-*Candida*, Ac anti-Mn principalement, soit 14 recommandations des sociétés savantes, un consensus d'experts, six méta-analyses et dix revues générales ;
- dans le recueil de l'avis argumenté des sociétés savantes, interrogées en tant que parties prenantes, soit les Conseils nationaux professionnels d'anesthésie réanimation, de médecine intensive-réanimation, de biologie médicale, d'hématologie, la société française de transplantation et le Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques (CNRMA) ;
- en une synthèse de ces éléments dans un argumentaire soumis directement au Collège de la HAS pour validation.

### Conclusion

Les données recueillies dans l'argumentaire (littérature et positions des professionnels) sont concordantes avec la demande de la CNAMTS de modification des libellés des actes de biologie médicale concernant le diagnostic biologique de candidose.

Les anticorps sériques anti-*Candida* recherchés sont principalement les Ac anti-Mn, les autres anticorps anti-*Candida* ciblant des mélanges antigéniques étaient peu mentionnés dans la littérature. Les antigènes solubles sont représentés par le Mn et le BG.

L'analyse de la littérature et des positions des parties prenantes ont permis de confirmer que la recherche de ces marqueurs sériques est utilisée dans la stratégie diagnostique des candidoses invasives (candidémie, candidose profonde associée ou non à une candidémie, candidose hépatosplénique), en l'attente des résultats de l'identification mycologique dans des populations à risque (oncohématologie, réanimation...) et qu'ils sont recherchés dans le sang uniquement (sérum ou plasma).

Concernant la recherche des Ac anti-*Candida*, les données recueillies concernaient principalement l'Ac anti-Mn dont la détection est associée à l'Ag Mn afin d'augmenter la performance diagnostique. La technique utilisée était une méthode immunoenzymatique de type ELISA qui ne nécessite pas d'examen de confirmation par une autre technique.

Concernant la recherche de l'antigène soluble, le BG, marqueur panfongique, est détecté par une technique utilisant un dosage colorimétrique basé sur une réaction enzymatique et qui ne nécessite pas d'examen de confirmation par une autre technique.

L'interprétation des résultats se fait toujours en complément des données cliniques du patient et des résultats des examens complémentaires. Cependant, la stratégie d'utilisation (moment du dosage, modalités de suivi, fréquence des prélèvements) n'est pas encore établie, notamment par manque de données probantes.

## Introduction

Dans le cadre de la révision de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM), la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a sollicité la HAS le 14 septembre 2015 afin de modifier la NABM pour ce qui est des actes relatifs au diagnostic de plus de vingt infections en parasitologie et en mycologie. Cet argumentaire traite des actes relatifs aux candidoses invasives.

Les candidoses systémiques, ou invasives (CI), sont des entités cliniques appartenant aux infections fongiques invasives (IFI). L'agent causal des candidoses est une levure du genre *Candida* qui comprend plus de 200 espèces, 20 étant impliquées dans des processus pathologiques ; les cinq espèces les plus fréquemment retrouvées en pathologie sont, par ordre de fréquence décroissante, *Candida albicans* suivi par *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. krusei*. Ce sont des levures opportunistes, c'est-à-dire qu'elles profitent d'un dysfonctionnement du système immunitaire ou d'autres facteurs favorisant pour se comporter comme des pathogènes et provoquent alors des candidoses. Il existe des formes superficielles de candidose, en général bénignes et provoquées par des facteurs locaux (hygiène, sudation, frottements...) et des candidoses profondes, systémiques favorisées par l'immunodépression (acquise, iatrogène, VIH) et dont la mortalité est très élevée (environ 40 %).

Le terme de CI peut désigner soit une candidémie isolée ou une candidose disséminée aux organes profonds associée ou non à une candidémie, la dissémination hématogène intervenant en général plus tard et selon le contexte clinique du patient.

Le diagnostic de CI est décrit comme difficile en raison des signes cliniques non spécifiques et du caractère commensal des pathogènes. L'identification mycologique, notamment l'hémoculture, est présentée comme l'examen de référence, une seule hémoculture positive suffit à poser le diagnostic de CI, malgré une sensibilité considérée comme faible (50-75 %) et un délai important de positivité (de 2 à 5 jours), ce qui peut retarder l'initiation du traitement. Les IFI sont associées à des séjours longs à l'hôpital, des coûts importants et un taux important de mortalité. Il est donc important de faire un diagnostic précoce afin de limiter la mortalité.

Il existe d'autres approches devant ces difficultés diagnostiques, la détection d'antigènes et d'anticorps notamment, qui permettraient un diagnostic plus précoce afin de débiter rapidement un traitement antifongique. Les principaux marqueurs sériques recherchés dans les CI sont le  $\beta$ -(1,3)-D-glucane (BG) et le mannane (Mn) – composants de la paroi fongique – en général associés à la recherche des anticorps anti-mannane.

**Les modifications proposées par la CNAMTS ne visent pas à réviser les libellés concernant les actes d'identification mycologique des levures, mais concernent la recherche d'anticorps ou d'antigènes. La demande ne comporte pas non plus l'introduction d'un libellé d'amplification génique.**

L'évaluation aura pour objectif de :

- d'évaluer la recherche des marqueurs sériques (Ag et Ac) pour le diagnostic de candidose invasive uniquement, cette recherche dans le cadre des candidoses superficielles ne présentant pas d'intérêt en pratique ;
- déterminer les techniques utilisées pour ces recherches et évaluer la nécessité ou non de réaliser un examen de confirmation suite à une première recherche positive d'Ac ;
- d'estimer si la recherche du BG ou du Mn doit être limitée au sang uniquement ;
- d'évaluer la place de la détection de ces marqueurs sériques dans la stratégie diagnostique des CI selon le contexte clinique et leur rôle dans le suivi des patients notamment la fréquence et le nombre de prélèvements nécessaires lors de la surveillance de l'efficacité d'un traitement.

La méthode de travail se basera sur une analyse critique de la littérature synthétique identifiée par une recherche systématique, ainsi que sur la position argumentée des professionnels de santé recueillie *via* une consultation de leurs organismes professionnels.

# 1. Contexte

## 1.1 Source d'information

Ce chapitre de contexte a été rédigé à partir d'une revue non systématique de la littérature ayant inclus des revues générales, des revues systématiques et des ouvrages didactiques.

## 1.2 Les candidoses systémiques (invasives)

### 1.2.1 Généralités

Les candidoses profondes ou systémiques ou invasives (CI) sont des entités cliniques appartenant aux infections fongiques invasives.

L'agent causal est une levure du genre *Candida* qui comprend plus de 200 espèces, vingt étant impliquées dans des processus pathologiques. Il est responsable de 80 % des infections fongiques. Ce sont des levures opportunistes, c'est-à-dire qu'elles profitent d'un dysfonctionnement du système immunitaire ou d'autres facteurs favorisant pour se comporter comme pathogènes et provoquer des candidoses.

Il existe des candidoses superficielles, en général bénignes, et causées par des facteurs locaux (hygiène, sudation, frottements...) et des candidoses profondes favorisées par l'immunodépression (acquise, iatrogène, VIH) dont la mortalité est très élevée (environ 40 %) (1).

L'espèce la plus commune est *Candida albicans*, qui fait partie de la flore saprophyte au niveau intestinal et de la muqueuse buccale (voire génitale). Les autres espèces les plus fréquemment rencontrées en pathologie sont le *C. glabrata*, le *C. parapsilosis*, le *C. tropicalis* et *C. krusei*. ; certaines de ces espèces sont spécifiques de certaines localisations, par exemple *C. parapsilosis* est commensal de la peau (2).



Figure 1. Gari-Toussaint M. Levures, blastospores et pseudomycélium, C004. Collégiale des enseignants et praticiens hospitaliers de Parasitologie et Mycologie médicale (ANOFEL) (3)

Les levures se multiplient par bourgeonnement et peuvent produire des éléments filamenteux, les hyphes. Certaines espèces peuvent produire du vrai mycélium ou du pseudomycélium.

Le diagnostic positif est difficile en raison des signes cliniques non spécifiques et du caractère commensal de ces pathogènes. Le mauvais pronostic est dû aux performances limitées des techniques microbiologiques conventionnelles, à l'origine d'un défaut de diagnostic ou de retard dans l'initiation d'un traitement antifongique spécifique (4).

### 1.2.2 Définition des infections fongiques invasives (IFI)

L'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), l'*Invasive Fungal Infections Cooperative Group* (IFICG) et le *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group* (NIAID MSG) ont établi un consensus en 2002 (5), révisé en 2008 (6), afin de standardiser les définitions des IFI. Ces propositions sont fondées sur une revue de la littérature et un consensus international d'experts. Trois niveaux de probabilités ont été proposés : IFI prouvée, probable, possible.

Cette classification est employée en recherche clinique ou épidémiologique. Les critères de l'EORTC sont ainsi souvent utilisés comme référence pour la mesure de la performance diagnostique des tests à évaluer, mais pas dans le cadre d'une décision clinique.

La classification de l'EORTC concerne uniquement les patients immunodéprimés<sup>1</sup> et spécifiquement ceux atteints de cancer et les receveurs de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Les critères pour les mycoses endémiques ne seront pas développés ci-dessous.

Les catégories « probable » et « possible » sont définies sur la base de la présence de trois critères : un facteur hôte identifiant les patients à risque, des signes et symptômes cliniques compatibles avec une infection et des preuves mycologiques englobant des techniques de détection directe (microscopie, culture) et indirecte (détection d'antigène, anticorps). La liste détaillée de ces éléments est reportée en Annexe 3.

À noter que pour les candidémies, les critères cliniques ne sont pas requis pour la catégorie probable et il n'existe aucune définition pour la catégorie « candidémie possible » (cf. Tableau 1).

**Tableau 1. Classification des IFI selon l'EORTC (2002, révisé en 2008)**

Infection fongique prouvée	Infection fongique probable	infection fongique possible
Critères pour les champignons filamenteux <ul style="list-style-type: none"> <li>- soit mise en évidence d'hyphes (de filaments) à l'examen histologique, cytologique ou à l'examen direct microscopique de prélèvement obtenu par ponction ou biopsie, avec des signes de lésions tissulaires (microscopiques ou radiologiques) ;</li> <li>- soit culture positive d'un échantillon provenant d'un site normalement stérile avec des signes cliniques et radiologiques compatibles avec une infection (hormis les prélèvements urinaires, des cavités sinusiennes et les sécrétions du liquide broncho-alvéolaire (LBA)) ;</li> <li>- soit développement de champignons filamenteux à l'hémoculture en association avec des signes et symptômes cliniques</li> </ul>	Cette définition se fonde sur la présence d'un critère hôte, d'un critère mycologique et d'un critère clinique (voir Annexe 3)	Cette catégorie est définie par la présence d'un critère lié à l'hôte, de l'existence de preuves cliniques évocatrices d'IFI, mais sans preuves mycologiques

<sup>1</sup> Dans la classification révisée, la catégorie « prouvée » concerne tous les patients, même les non immunodéprimés.

Infection fongique prouvée	Infection fongique probable	infection fongique possible
compatibles avec une infection		
<p>Critères pour les levures</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- soit mise en évidence de levures<sup>2</sup> à l'examen histologique, cytologique ou à l'examen direct microscopique de prélèvements obtenus par ponction ou biopsie (hormis les muqueuses) ;</li> <li>- soit culture positive d'un échantillon provenant d'un site normalement stérile avec des signes cliniques et radiologiques compatibles avec une infection (hormis les prélèvements urinaires, sinusiens et des muqueuses) ;</li> <li>- soit développement de levures à l'hémoculture ;</li> <li>- cas de la cryptococcose disséminée : mise en évidence d'antigène pour le genre <i>Cryptococcus</i> dans le LCR.</li> </ul>		

### 1.2.3 Mode de contamination des candidoses invasives (CI)

Le mode de contamination est **endogène** majoritairement, c'est-à-dire qu'à partir d'un foyer digestif principalement (ou génito-urinaire), les levures du genre *Candida* vont, sous l'influence de facteurs favorisants (baisse des défenses locales ou générales de l'hôte), se multiplier sur la surface muqueuse (colonisation). Ils vont secondairement envahir les tissus (infiltration épithéliale) et passer dans la circulation sanguine (invasion), notamment suite à des lésions muqueuses dues à la chimiothérapie ou à l'antibiothérapie prolongée. À la suite de cette phase septicémique, les *Candida* pourront se répandre dans de nombreux organes.

Il peut s'agir également d'une contamination **exogène**, nosocomiale, la transmission se faisant alors par manuportage ou par effraction cutanée à partir des accès vasculaires (nutrition parentérale, cathéter veineux central).

#### ► Colonisation

La colonisation tissulaire, phase préalable au développement d'une CI, représente donc un facteur prédictif important de CI. Elle correspond à une croissance exagérée de la levure au sein d'un site en général digestif et à sa diffusion multifocale dans plusieurs endroits de l'organisme (7, 8).

Plusieurs études montrent une augmentation du pourcentage de patients colonisés à *Candida* en service de soins intensifs durant le séjour ; selon les études, le taux de patients colonisés passerait de 5-15 % à l'admission à 50-70 % après un délai de 7-10 jours (9-11), mais seuls 5 à 30 % de ces patients colonisés développeraient une CI (12, 13).

Des scores de colonisation, comme l'**index de colonisation** (IC), ont été développés pour identifier précocement les patients à haut risque de CI (8, 14). Ce score permet de déterminer la probabilité de survenue d'une CI en fonction de l'intensité de colonisation par *Candida* dans divers sites de l'organisme (15). Il est défini comme le rapport du nombre de sites colonisés par *Candida* divisé par le nombre total de sites testés, un IC supérieur ou égal à 0,5 est associé à un risque très significativement augmenté de développer une infection sévère à *Candida* dans les jours suivants. **L'index de colonisation corrigé** prend en compte l'intensité de la colonisation des différents sites

<sup>2</sup> Le genre *Candida* peut également exprimer des pseudo-hyphes ou des hyphes.

prélevés, une valeur au-delà de 0,4 est corrélée à la survenue d'une infection candidosique sévère (16). Un suivi hebdomadaire ou bi-hebdomadaire de la dynamique de colonisation est effectué chez les patients à haut risque en unités de soins intensifs ; les échantillons analysés proviennent d'écouvillonnage oropharyngé, rectal (ou selles), d'une aspiration bronchique ou trachéale, d'expectorations, de liquide gastrique et/ou péritonéal, d'un drain ou de la peau. Il peut également s'agir d'un prélèvement urinaire qui, en cas de culture positive est un marqueur de forte colonisation. Les prélèvements les plus fréquemment positifs à *Candida* en réanimation sont l'oropharynx (35,3 %), les aspirations trachéales (23,4 %), les urines (18,7 %), le tube digestif (45,6 %) et l'écouvillon rectal (21,2 %) (7). En général, les patients sont colonisés avec la même souche retrouvée dans les différents prélèvements contaminés.

L'identification des patients fortement colonisés lors du suivi de la colonisation peut mener à la prescription précoce d'une thérapeutique antifongique préemptive afin de diminuer la morbidité et/ou la mortalité liée à l'infection fongique.

Il existe certaines limites, à savoir la définition de la population cible, la standardisation des prélèvements réalisés et l'aspect organisationnel (surcharge de travail, coût de la stratégie). De plus, la distinction entre colonisation et infection invasive est difficile à définir chez les patients, notamment chez ceux séjournant en réanimation.

Il existe d'autres scores comme le *Candida Score* qui associe les facteurs de risque et la colonisation.

#### 1.2.4 Clinique

Les formes superficielles sont assez fréquentes et en général bénignes et touchent la peau, les phanères et les muqueuses. Elles sont habituellement favorisées par des facteurs locaux (hygiène, sudation, frottement) et répondent bien au traitement local.

Les candidoses invasives regroupent les candidémies et les candidoses des organes profonds, associées ou non à une candidémie (4).

Différentes formes de candidoses invasives peuvent être distinguées (2) :

- **les candidémies** : une hémoculture positive affirme le diagnostic, avec ou sans localisation endocardique ;
- **les candidoses disséminées aiguës** : situation où une levure du genre *Candida* a été identifiée dans au moins deux viscères non contigus impliquant une dissémination hématogène, avec ou sans localisation endocardique ;
- **formes monoviscérales** : un seul organe est touché, il peut s'agir d'une atteinte osseuse, d'une méningite, d'une péritonite ;
- une forme particulière : **la candidose hépatosplénique** ou **candidose disséminée chronique**, avec présence de nodules intraparenchymateux au niveau du foie et de la rate, voire des reins ; elle se retrouve essentiellement chez les patients présentant une neutropénie sévère ou prolongée ou au sortir d'un épisode neutropénique (8).

La présentation clinique est variable et le plus souvent non spécifique. Il peut s'agir d'une fièvre inexpliquée résistante aux antibiotiques chez des patients dont le terrain est à risque. Il peut être recherché des signes cliniques spécifiques, comme la présence de maculo-papules ou de nodules dans les localisations cutanées ou d'une chorioretinite avec des nodules blanchâtres dans l'endophtalmie à *Candida*.

Dans les formes invasives de candidoses, les organes pouvant être touchés lors d'une dissémination hématogène sont nombreux. Ces localisations secondaires peuvent apparaître des semaines ou des mois après la phase candidémique. Les différentes formes cliniques sont détaillées dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Différentes formes cliniques des candidoses invasives

Organes touchés	Types d'infection
Sang	Candidémie
Péritoine	Péritonite à levures du genre <i>Candida</i>
Poumons	Pneumonies
Peau	Papules, pustules, nodules uniques ou multiples
Yeux	Endophtalmite, chorioretinite
Système ostéo-articulaire	Ostéoarthrite, ostéomyélite, spondylodiscite
Foie	Candidose hépato-splénique (candidose disséminée chronique)
Système nerveux central	Méningite
Rein	Pyélonéphrite
Cœur	Endocardite

### 1.2.5 Données épidémiologiques

L'incidence des candidémies est de 300 000 cas par an au niveau mondial (17).

Selon une étude nord-américaine de surveillance réalisée entre 1995 et 2002, les infections fongiques à levures du genre *Candida* représenteraient environ 10 % des « bactériémies » nosocomiales, soit le 4<sup>ème</sup> rang étiologique après les staphylocoques à coagulase négative, les staphylocoques dorés et les entérocoques (2, 8).

En France, une analyse des données du programme de médicalisation des systèmes d'informations (PMSI) entre 2001 et 2010 a été effectuée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et le Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques (CNRMA) afin d'estimer l'incidence et la létalité des cinq principales IFI<sup>3</sup>, d'analyser leur tendance et les principaux facteurs de risques (1). Au cours de ces dix années d'étude, l'incidence moyenne des IFI était de 5,9 cas pour 100 000 personnes par an, les candidémies représentant 43,3 % des cas, soit une incidence de 2,5 cas pour 100 000 personnes par an. L'incidence des candidémies augmentait avec l'âge, notamment chez les sujets de 60 ans ou plus et la létalité y était de 40 %. L'analyse des tendances pour l'ensemble des IFI montrait une augmentation de l'incidence (+1,5 %) dont 7,7 % pour les candidémies.

Une enquête française nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé réalisée en mai-juin 2012 par le Réseau d'Alerte, d'Investigation et de Surveillance des Infections Nosocomiales (Raisin) (18) a montré que *Candida albicans* représentait 2,3 % des micro-organismes isolés lors d'infection nosocomiale, derrière *Escherichia coli* (26 %), *Staphylococcus aureus* (15,9 %), *Pseudomonas aeruginosa* (8,4 %) et *Clostridium difficile* (2,7 %). En se focalisant sur les patients présentant une bactériémie nosocomiale dont la prévalence globale était de 4,3 % en service de réanimation contre 1 % en médecine, 41,3 % de ces bactériémies nosocomiales étaient liées à la présence d'un cathéter veineux central (33 %) ou périphérique (8,3 %) et *Candida albicans* représentait 2,5 % des micro-organismes isolés en 10<sup>ème</sup> position ; les trois principaux micro-organismes isolés étaient *Staphylococcus aureus* (18,4 %), *Escherichia coli* (15,4 %) et *Staphylococcus epidermidis* (14,4 %).

Les données de l'observatoire des levures sur les candidémies en Ile-de-France sur la période 2002-2010 (19) montraient qu'au cours d'un premier épisode de candidémie, les six espèces majo-

<sup>3</sup> Candidémies, pneumocystoses, aspergilloses invasives, cryptococcoses et mucormycoses.

ritairement représentées dans les isolats<sup>4</sup> étaient *C. albicans* (54,1 %), *C. glabrata* (18 %), *C. parapsilosis* (11,1 %), *C. tropicalis* (9 %), *C. krusei* (2,8 %) et *C. kefyr* (1,7 %). L'âge moyen était de 60 ans et il s'agissait majoritairement d'hommes. Ces éléments montrent l'émergence des espèces non *albicans*, les candidémies mixtes restant relativement rares. Il existe des variations géographiques, au cours du temps, selon le type de population étudiée et selon les facteurs de risque.

**La population à risque** est large et comprend aussi bien des patients immunodéprimés que des patients immunocompétents. Ces infections surviennent en général sur des terrains débilisés, en particulier dans les unités de soins intensifs, en cas d'utilisation de cathéters veineux centraux, chez des sujets neutropéniques, allogreffés de cellules souches hématopoïétiques, cancéreux, ou immunodéprimés (transplantés d'organes, corticothérapie au long cours, infection par le VIH, prématurés). Les principaux facteurs de risques mentionnés dans la littérature (2, 14, 20) sont reportés dans le tableau ci-dessous (Tableau 3). Ces patients sont donc retrouvés majoritairement dans les services de soins intensifs, de réanimation médicale ou chirurgicale, d'oncohématologie, de néonatalogie, chez les grands brûlés ou après une transplantation d'organe.

**Tableau 3. Principaux facteurs de risque des candidoses invasives**

Facteurs de risques	
<b>Dépendant du patient</b>	Âges extrêmes Terrain Colonisation multiple Neutropénie Diabète Insuffisance rénale Hémopathies malignes Greffés Hospitalisation en unités de soins intensifs / réanimation
<b>Locaux</b>	Brûlure étendue, lésions du tractus digestif
<b>Traitements médicaux (iatrogénie)</b>	Corticothérapie > 3 semaines Immunosuppresseurs Antibiothérapie à large spectre et prolongée Chimiothérapie
<b>Traitements chirurgicaux</b>	Chirurgie digestive, des voies urinaires, cardiaque
<b>Dispositifs médicaux invasifs</b>	Voie veineuse centrale Sonde urinaire Valve cardiaque, pace maker (...)
<b>Interventions médicales</b>	Hémodialyse Transfusions multiples Greffes d'organes solides Ventilation artificielle Nutrition parentérale

La distribution des facteurs de risques pour les candidémies identifiées par l'InVS dans la population générale, sur la période 2004-2010 est détaillée dans le Tableau 4 ci-dessous. Ce tableau présente également l'évolution lorsqu'elle est significative de l'incidence des candidémies associée

<sup>4</sup> 3,3 % des candidémies étaient mixtes.

à un facteur de risque (1). Les trois principaux facteurs de risque identifiés étaient la présence de cancers d'organes solides (32 %), d'hémopathies malignes (14,2 %) et de diabète (9,3 %).

**Tableau 4. Repartition des facteurs de risque et évolution annuelle moyenne de l'incidence en population générale (source InVS)**

Facteurs de risque	N	Évolution (%)
<b>Hémopathies malignes (HM)</b>	1710	5,8
<i>Avec transplantation de moelle</i>	276	6,4
<i>Avec neutropénie</i>	721	7,0
<i>HM seule</i>	713	4,4
<b>VIH-SIDA</b>	142	
<b>Greffe d'organes solides</b>	190	7,3
<b>Cancers d'organes solides</b>	3863	14,6
<b>Maladies inflammatoires systémiques</b>	178	8,3
<b>Diabète</b>	1123	8,3
<b>Maladies respiratoires chroniques</b>	433	4,7
<b>Insuffisance rénale chronique</b>	336	10,3
<b>Autres pathologies*</b>	1751	6,4
<b>Non spécifié#</b>	2493	6,3
<b>TOTAL</b>	<b>12039</b>	<b>9,2</b>

\* autres pathologies incluant cirrhoses, obésités morbides, pancréatites et insuffisances rénales aiguës.

# : Séjour en réanimation ou en chirurgie, âges extrêmes, aucun facteur de risque connu.

### 1.2.6 Traitement

En cas de suspicion de CI, un traitement est classiquement initié même en l'absence d'identification de la souche ; après l'identification, une première adaptation thérapeutique est envisageable. Le traitement doit être précoce ; quatre approches peuvent être distinguées (21) :

- curative : une fois que la CI a été documentée ;
- empirique : sur l'existence de signes de sepsis et de facteurs de risque, mais sans preuve microbiologique ou sérologique de CI ;
- préemptive : sur l'existence de facteurs de risque et d'une documentation microbiologique (index de colonisation) et/ou sérologique, mais sans signes de sepsis ;
- prophylactique : sur la seule existence de facteurs de risque, mais sans signes de sepsis ni documentation microbiologique ou sérologique.

Le traitement est dans tous les cas adapté aux résultats des tests de sensibilité aux antifongiques et à l'évolution clinique.

### Les molécules utilisées sont issues de 4 familles d'antifongiques systémiques :

- **Les polyènes** : l'amphotéricine B déoxycholate, lipidique et liposomale :

- ▶ L'amphotéricine B a un très large spectre d'activité antifongique et est active sur toutes les espèces de *Candida* mais sa toxicité rénale a conduit et légitimé la mise à disposition de nouveaux agents présentant une meilleure tolérance (cf. *infra*) ;
- **Les triazolés** : dont le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole :
  - ▶ le fluconazole est majoritairement utilisé chez les patients candidémiques exposés à une neutropénie et dans la candidose hépato-splénique et est d'efficacité comparable à l'amphotéricine B, malgré une inefficacité sur l'espèce *C. krusei* et une moindre efficacité sur *C. glabrata* ;
  - ▶ le voriconazole est efficace dans le traitement des CI et des candidémies, mais offre peu d'avantages par rapport au fluconazole (résistance croisée entre dérivés azolés, moindre sensibilité des *C. glabrata* de sensibilité diminuée au fluconazole) (22) ;
  - ▶ le posaconazole est indiqué dans le traitement prophylactique des IFI chez les patients à haut risque (23) ;
  - ▶ l'itraconazole peut être utilisé dans le traitement de la candidose œsophagienne en deuxième intention (24) ;
- **Les pyrimidines** dont la 5-fluorocytosine (5-FC), qui est rarement utilisée aujourd'hui (myélotoxicité) ;
- **Les échinocandines** forment une classe nouvellement développée d'antifongiques. Elles sont actives sur une large variété de champignons (y compris les espèces de *Candida* résistantes aux triazolés), présentent une excellente tolérance et peu d'interactions médicamenteuses ; elles entraînent peu de résistance. Les trois molécules disposant d'une AMM sont la caspofungine, la micafungine et l'anidulafungine :
  - ▶ la caspofungine est indiquée chez l'enfant et chez l'adulte dans les CI et candidémies en alternative au fluconazole ou à l'amphotéricine B, notamment pour le traitement des souches résistantes au fluconazole (*C. glabrata* ou *C. krusei*). Elle est également indiquée dans l'aspergillose invasive et dans les IFI présumées chez les patients neutropéniques fébriles (25) ;
  - ▶ la micafungine est indiquée dans le traitement des CI chez l'adulte et chez l'enfant et en prévention des infections à *Candida* chez l'adulte et chez l'enfant bénéficiant d'une greffe de CSH allogénique ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue pendant au moins 10 jours (26) ;
  - ▶ l'anidulafungine est indiquée dans le traitement des CI chez l'adulte non neutropénique, mais pas chez les patients neutropéniques (27).

C'est la combinaison des facteurs de risque et des données cliniques et paracliniques qui permettent l'identification de patients à haut risque de CI et qui peut justifier l'emploi d'une thérapeutique antifongique. À titre d'exemple, sont présentées ici les différentes recommandations de l'*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (ESCMID) de 2012 (21, 28, 29) qui sont les recommandations européennes les plus récentes, gradées et de bonne qualité méthodologique qui distinguent les quatre différentes approches de la prise en charge<sup>5</sup>.

Ces recommandations préconisent les prises en charge suivantes pour les patients non neutropéniques, neutropéniques et chez les patients pédiatriques.

### ▶ Approche prophylactique

Le but du traitement prophylactique est de prévenir une infection invasive dans un groupe prédéfini d'individus non infectés mais présentant un risque global d'infection invasive.

**Chez les patients non neutropéniques**, selon la recommandation de l'ESCMID, le traitement est recommandé dans des populations spécifiques, c'est-à-dire les patients hospitalisés en réanimation chirurgicale sous ventilation artificielle (VA) sur une durée supérieure à 48 h (associée à la

<sup>5</sup> Une recommandation plus récente (2016) est disponible, celle de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) (30) mais dans cette recommandation les deux approches, préemptive et empirique, sont combinées et la terminologie « empirique » désigne un traitement basé sur l'évaluation des facteurs de risque en complément des signes cliniques et/ou des résultats microbiologiques (index de colonisation) et/ou des marqueurs sériques.

présence d'une voie veineuse centrale et/ou à une antibiothérapie à large spectre) ou ceux ayant eu une chirurgie abdominale et présentant des perforations gastro-intestinales ou des fistules anastomotiques. Il n'est pas recommandé de traiter tous les patients hospitalisés en réanimation chirurgicale ou tous les patients critiques présentant des facteurs de risques de CI / candidémie.

**Chez les patients à risque neutropénique<sup>6</sup>**, selon la recommandation de l'ESCMID, le traitement prophylactique est recommandé :

- chez les patients ayant eu une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogéniques pendant la phase neutropénique immédiate et durant les 100 premiers jours suivant la greffe afin de réduire la morbidité et la mortalité ;
- chez les patients ayant eu une réaction du greffon contre l'hôte (GVHD<sup>7</sup>), au-delà des 100 jours suivant la transplantation, en raison du traitement immunosuppresseur administré ;
- chez les patients ayant des antécédents de CI avec atteinte des organes profonds, mais avec une force de recommandation plus faible.

Le traitement prophylactique n'est pas recommandé dans les transplantations de CSH autogéniques et dans les autres pathologies malignes induisant une phase neutropénique hormis dans le cas de neutropénies sévères et prolongées.

**En néonatalogie, chez les enfants prématurés**, l'ESCMID considère que la prophylaxie antifongique peut être justifiée chez les patients les plus vulnérables (poids inférieur à 1 kg à la naissance) et en fonction des facteurs de risque (antibiothérapie à large spectre, présence d'un cathéter veineux central). La prévention des infections invasives à *Candida* passe également par le respect des règles strictes d'hygiène et d'asepsie dans les services de néonatalogie et/ou par des mesures en amont, comme le traitement d'une candidose vaginale maternelle avant l'accouchement.

**En pédiatrie**, la prophylaxie antifongique est recommandée dans les cas de transplantations de cellules souches hématopoïétiques allogéniques, autogéniques<sup>8</sup>, chez les enfants souffrant de leucémie aiguë myéloblastique (LAM) *de novo*, de leucémies récurrentes, de leucémie aiguë lymphoblastique avec neutropénie profonde et prolongée et recevant des corticoïdes à forte dose. Aucune recommandation gradée n'est néanmoins disponible concernant les patients hospitalisés en unités de soins intensifs pédiatriques.

### ► Approche empirique

Le but du traitement empirique est de traiter l'infection invasive chez les individus symptomatiques et présentant des facteurs de risque.

**Chez les patients non neutropéniques**, l'ESCMID recommande de traiter précocement une fongémie présumée chez les patients présentant une fièvre persistante en unités de soins intensifs, avec une force de recommandation faible néanmoins.

**Chez les patients à risque neutropénique**, l'ESCMID recommande d'administrer un traitement empirique avec un niveau de preuve élevé chez les patients présentant une fièvre persistante > 3 - 4 jours, résistante aux antibiotiques à large spectre et qui sont susceptibles d'avoir une neutropénie d'une durée supérieure à 10 jours, i.e. lors de la phase d'induction et de consolidation

---

<sup>6</sup> Patients ayant une pathologie maligne et qui ont reçu une chimiothérapie et/ou une radiothérapie. Les patients ayant eu une transplantation de CSH font également partie de cette population.

<sup>7</sup> GVHD pour *Graf Versus Host Disease* ou réaction du greffon contre l'hôte. Elle survient après greffe de CSH allogéniques ; c'est une réaction des cellules immunocompétentes du donneur contre les tissus de l'hôte (peau, foie et tractus gastro-intestinal sont les organes les plus touchés). Environ 30 à 50 % des patients recevant une greffe de CSH allogéniques développent une GVH aiguë.

<sup>8</sup> Pour les greffes autogéniques, seulement chez les patients ayant une neutropénie profonde et prolongée et/ou présentant une mucite sévère.

d'une chimiothérapie pour LAM ou pour un syndrome myélodysplasique (SMD) ou en cas de greffes de CSH allogéniques ou autogéniques.

**En pédiatrie**, selon l'ESCMID un traitement antifongique empirique peut être administré chez les patients d'oncohématologie présentant une neutropénie prolongée avec une fièvre réfractaire malgré une antibiothérapie à large spectre. Il n'existe cependant pas de données concernant les patients en unités de soins intensifs pédiatriques.

#### ► Approche préemptive

C'est une prise en charge chez des patients ayant des facteurs de risque d'IFI et présentant des preuves microbiologiques (index de colonisation) ou sérologiques d'infection, mais sans nécessairement présenter des signes cliniques de sepsis.

**Chez les patients non neutropéniques**, selon l'ESCMID, il est recommandé de traiter les patients hospitalisés en réanimation et ayant un test du  $\beta$ -(1,3)-D-Glucane (BG) positif mais avec une force de recommandation faible. En cas d'isolement de *Candida* dans les sécrétions respiratoires le traitement n'est pas recommandé.

**Chez les patients à risque neutropénique** l'ESCMID considère qu'il n'existe pas de données probantes sur l'approche préemptive des infections à *Candida* chez ces patients notamment sur l'évaluation de la colonisation par *Candida* ou de la détection du BG.

À noter que dans ces recommandations de l'ESCMID, il n'est pas fait mention d'un traitement préemptif selon la valeur de l'index de colonisation. *A contrario*, certains algorithmes, comme celui présenté à la suite de l'étude rétrospective de l'équipe française de Poissy *et al.* (31), proposent de commencer un traitement préemptif en fonction de la présence de facteurs de risque et du taux des marqueurs sériques (mannane, BG) et/ou de la valeur de l'index de colonisation.

**En pédiatrie**, il n'existe pas de données probantes permettant d'émettre des recommandations sur un traitement préemptif.

#### ► Approche curative

Le but du traitement curatif est de réduire la morbidité liée à l'infection et d'améliorer la survie chez les patients ayant une infection invasive prouvée (présence d'au moins une levure dans un prélèvement normalement stérile, *i.e.* le sang, le liquide cérébro-spinal (LCS) et le liquide broncho-alvéolaire (LBA).

Selon l'ESCMID, dans les candidémies, la durée du traitement est fixée à 14 jours après deux hémocultures consécutives négatives, des hémocultures quotidiennes étant réalisées dès le diagnostic de candidémie. Afin de surveiller un éventuel envahissement des organes profonds, il est recommandé d'effectuer une échographie trans-œsophagienne (endocardite) et un fond d'œil (choriorétinite). Les patients ayant deux hémocultures négatives consécutives depuis 14 jours mais étant neutropéniques, sont évalués cliniquement notamment afin d'exclure une endocardite ou une endophtalmie à *Candida*.

Le choix de la molécule et de la stratégie thérapeutique sont guidés par la forme clinique de CI (dissémination aux organes profonds), de l'âge et du terrain du patient, de l'espèce identifiée et de la présence de dispositifs médicaux invasifs. Ainsi, l'ESCMID recommande, quand c'est possible, de retirer précocement un cathéter veineux central (CVC) ou tout autre matériel implantable si la CI est liée à la présence de ces dispositifs médicaux. Il est également possible d'intervenir chirurgicalement, notamment dans l'endocardite à *Candida*.

## 1.3 Présentation des différents examens diagnostiques

### 1.3.1 Recherche directe de la levure dans le sang, les tissus et les liquides biologiques

**L'identification mycologique**, notamment par hémoculture, est classiquement présentée comme la modalité diagnostique de première intention des candidoses systémiques. Elle comprend quatre étapes, le **prélèvement**, l'**examen direct** affirmant la présence du champignon au niveau du site prélevé ainsi que l'appréciation de la quantité d'éléments fongiques, la **culture** afin d'isoler et d'identifier le genre/espèce de levure ainsi que la réalisation de l'antifongigramme, et l'**identification** par des techniques immunologiques, biochimiques et plus récemment par la spectrométrie de masse MALDI-TOF permettant une adaptation du traitement si nécessaire (14).

Le prélèvement est idéalement réalisé en dehors de toute thérapeutique antifongique dans les 10-15 jours passés et est déterminé par la symptomatologie clinique. Ces prélèvements peuvent être du sang, des biopsies, du liquide broncho alvéolaire, du liquide de ponction, de dialyse, du liquide cérébro-rachidien voire un cathéter veineux central (17).

L'hémoculture est considérée comme l'examen de référence pour le diagnostic de candidémie, la mise en évidence d'une levure dans le sang signant une fongémie. Cependant la sensibilité habituellement estimée comme étant de l'ordre de 50 à 75 % reste faible, les levures demeurant transitoirement dans le sang.

De plus, le délai de positivité est en moyenne de 2 jours, et il faut 2 jours supplémentaires pour obtenir l'antifongigramme et jusqu'à 5 jours pour identifier l'espèce (4). Ces délais importants peuvent retarder l'initiation du traitement et donc augmenter la mortalité. De plus, toutes les candidoses systémiques ne se manifestent pas forcément par des hémocultures positives. Cependant, les avantages des hémocultures sont la possibilité d'identifier l'espèce de *Candida* et de tester la résistance aux antifongiques (20).

Selon les recommandations de l'ESCMID de 2012 (32), dans le diagnostic de candidémie, le nombre recommandé d'hémocultures dans une seule séance est en moyenne de trois (de deux à quatre), soit un volume total de 40 à 60 ml chez l'adulte. Le volume total est divisé en trois portions cultivées en aérobie et en trois portions cultivées en anaérobie. La fréquence recommandée de prélèvement est journalière en cas de suspicion de candidémie, la période d'incubation doit être de 5 jours. L'identification des espèces est obligatoire car l'efficacité des antifongiques varie selon l'espèce de *Candida*.

Dans le diagnostic des formes de candidose disséminée à un ou plusieurs organes profonds associée ou non à une candidémie, en complément des hémocultures, ces mêmes recommandations préconisent, quand c'est possible, de réaliser des prélèvements au niveau des organes profonds dans des sites normalement stériles, soit des échantillons de tissu et/ou de liquide organique, pour examen direct microscopique, histopathologique ou mise en culture (32). Les échantillons doivent être collectés stérilement et acheminés rapidement au laboratoire ; selon les espèces, le délai de croissance est de 5 à 14 jours. L'isolement d'une levure dans un site normalement stérile (fluide ou tissu) est classiquement indicateur d'une candidose disséminée, un résultat négatif n'excluant pas une infection à *Candida*. Cependant, la sensibilité des cultures serait faible (< 50 %) et nécessite des prélèvements invasifs pouvant être dangereux ou contre-indiqués selon le terrain du patient (30).

### 1.3.2 Techniques à évaluer : détection d'anticorps et d'antigènes

La détection de marqueurs biologiques sériques (Ag et Ac) est une approche complémentaire à l'isolement des levures. Les principales molécules recherchées dans le sérum sont les antigènes circulants Mannane (Mn) et  $\beta$ -(1,3)-D-Glucane (BG), composants saccharidiques quantitativement majeurs de la paroi des champignons, ainsi que les anticorps sériques anti-Mn.

### ► Détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn

Le Mn est une molécule libérée lors du renouvellement de la paroi fongique pendant la croissance du champignon et peut être détectée dans le sang sous forme libre lors de l'infection. Elle est spécifique du genre *Candida*, d'apparition précoce au cours de l'infection, mais ne reste que transitoirement dans le sang.

**La recherche du Mn** se fait principalement dans le sérum, plus rarement dans LBA ou le LCS, par la méthode immuno-enzymatique ELISA (pour *enzyme-linked immunosorbent assay*) qui rentre dans le cadre plus général des dosages immuno-enzymatiques (ou EIA pour *enzyme immunoassays*). C'est une technique automatisée, standardisable, très sensible et ayant la capacité de traiter des séries importantes de prélèvements (20). Il existe également un test d'agglutination aux particules de latex sensibilisées, mais il serait peu utilisé en raison d'une faible sensibilité.

L'avantage est que chez les patients atteints de candidose profonde, la détection des mannanes peut se positiver plusieurs jours avant l'isolement de *Candida* permettant un diagnostic précoce de l'infection.

Cependant, l'antigénémie détectée est souvent transitoire en raison de la clairance rapide du Mn, un suivi régulier des patients à risque avec prélèvements répétés est donc nécessaire pour augmenter la probabilité de la détecter (33).

**Pour la détection des anticorps sériques anti-Mn**, les techniques utilisées traditionnellement étaient l'immunofluorescence indirecte (IFI), l'hémagglutination indirecte (HAI), l'electrosynérèse (ES), la coelectrosynérèse (COES) et l'immunoélectrophorèse (IELP), mais elles seraient de moins en moins employées aujourd'hui ; en effet, ces techniques sont manuelles, plus longues à mettre en œuvre et plus difficilement accréditables. La technique principalement utilisée aujourd'hui est la méthode immuno-enzymatique ELISA.

La cinétique d'apparition des anticorps est tardive et durable. L'interprétation de la détection d'Ac peut être délicate, notamment chez les sujets immunodéprimés qui présentent de faibles taux d'anticorps (par exemple, chez les neutropéniques), et pour les patients immunocompétents car un résultat positif ne permet pas de distinguer entre une colonisation et une infection (14). De plus, du fait du caractère commensal du *Candida*, la présence d'anticorps est possible chez le porteur sain, y compris à des taux élevés.

Ainsi, **la détection combinée et répétée de l'Ag Mn et de l'Ac anti-Mn** serait plus performante en matière de sensibilité que la détection de l'Ag Mn ou de l'Ac anti-Mn seuls. En effet, il existe une bascule entre les taux d'Ag et d'Ac pendant une infection, un taux importants d'Ag Mn est souvent corrélé avec un taux d'Ac anti-Mn faible et la persistance de la mannanémie sans apparition d'Ac anti-Mn serait associée à un mauvais pronostic (15). Il est important d'effectuer ces dosages de façon répétée dans le temps pour le suivi de l'évolution de l'infection.

### ► Détection du BG

Le BG est un composant de la paroi de la plupart des champignons, libéré de manière précoce dans la circulation en cas d'IFI, et à décroissance très lente. C'est un marqueur panfongique et il n'est donc pas spécifique du genre *Candida*.

La détection du BG est habituellement effectuée par un test biochimique dérivé du limulus test. Ce test utilise l'hémolymphe du limule, un arthropode marin, qui coagule en présence de lipopolysaccharide ou de glucanes par l'activation d'une cascade enzymatique. Le produit final est marqué par un fluorochrome permettant une quantification sur l'intensité du signal optique obtenu. Il existe plusieurs tests commerciaux, mais seul un le Fungitell™ (Cape Cod Inc. USA) serait commercialisé en France. Ce type de test est décrit comme ayant une grande sensibilité analytique et une valeur prédictive négative élevée, permettant d'exclure avec une forte probabilité une IFI chez un patient ayant un test négatif.

La détection du BG serait également un outil utile pour le diagnostic précoce des CI car les patients pourraient bénéficier d'un traitement préemptif (34).

C'est donc un bon marqueur des IFI. À noter cependant l'existence de nombreuses causes de faux positifs, notamment par réaction croisée<sup>9</sup>.

#### ► Détection d'autres anticorps anti-*Candida*

Les techniques manuelles de précipitation, telles l'IELP, la COES et l'ES, peuvent être utilisées afin de détecter des anticorps dirigés contre un mélange d'antigènes de *C. albicans* ; ces techniques permettent par ailleurs d'obtenir un dosage semi-quantitatif de ces Ac. Il existe aussi des tests commercialisés utilisant l'IFI (qui emploie des blastopores de *C. albicans*) ou l'HAI permettant de détecter des Ac de type IgG ou IgM (15). Comme mentionné plus haut, ces techniques sont progressivement supplantées par la technique ELISA, qui permet une meilleure standardisation des résultats entre les laboratoires et qui peut traiter des séries importantes. De plus, ces techniques nécessitent en général d'être associées avec une autre technique (14).

Des tests de type ELISA ciblant des Ac antiénoylase ou antifructose ont été mis au point mais n'ont pas été commercialisés. Enfin, les CAGTA (*Candida albicans germ tube antibodies*) pourraient être intéressants, notamment en association avec la détection du BG, de l'Ag Mn et de l'Ac anti-Mn mais ne sont pas commercialisés en France.

## 1.4 Conditions actuelles de la prise en charge par l'assurance maladie

Les différents actes de la NABM pouvant être utilisés pour le diagnostic biologique des candidoses invasives sont détaillés dans le tableau ci-dessous (Tableau 5), ainsi que le nombre d'actes réalisés en 2015.

À noter que les actes des sous-chapitres SC 6-01 et SC 6-04 ne sont pas spécifiques du genre *Candida* ; la volumétrie indiquée n'est donc pas représentative des actes attribuables à cette seule recherche.

Tableau 5. Nomenclature actuelle de la NABM pour le diagnostic des candidoses invasives

Code NABM	Libellé	Nombre d'actes réalisés en 2015
<b>SC 6-01 Examens microbiologiques d'un ou plusieurs prélèvements de même nature</b>		
	Hémocultures en aérobiose et en anaérobiose	
5219	<i>Cultures qualitatives</i>	399 308
5221	<i>Cultures quantitatives</i>	1 604
<b>SC 6-04 Mycologie</b>		
0252	Isolement et/ou identification d'une levure autre que <i>Candida albicans</i> ou d'une espèce filamenteuse (dans le cadre de l'examen mycologique associé à un examen bactériologique). Cette cotation s'applique également pour l'identification d'une souche de champignon autre que <i>Candida albicans</i> reçue d'un autre laboratoire. Non cumulable avec celle de l'examen 0280.	62 208

<sup>9</sup> En effet, le glucane est présent dans certains antibiotiques, médicaments, compresses chirurgicales ou dans les membranes en cellulose utilisées en épuration extrarénale mais également lors d'infections bactériennes et dans les injections de préparation d'immunoglobulines ou d'albumine contaminés avec des composants fongiques.

0253	Examen mycologique d'un produit pathologique, non associé à un examen bactériologique. En cas d'hémoculture les cotations 5219 ou 5221 s'appliquent. Recherche des mycoses habituellement rencontrées en pathologie courante, levures et champignons filamenteux. L'examen comprend un examen microscopique d'orientation, une culture d'isolement sur milieux spéciaux et une identification éventuelle de <i>Candida albicans</i> et d'autres espèces tels <i>Aspergillus</i> ...	243 552
0280	Si l'examen de ces champignons (0253) autre que <i>Candida albicans</i> est poussé jusqu'à l'identification de l'espèce, dans ce cas cette cotation s'ajoute à la cotation 0253	45 268
<b>C7 IMMUNOLOGIE</b>		
<b>SC 7-05 Sérologie fongique – Candidose</b>		
4312	Dépistage par au moins une technique parmi les suivantes : ELS – HAGG – EIA – IFI - AGG	4 560
4313	Cas particulier du dépistage d'une candidose systémique par au moins 2 techniques parmi les suivantes : ELS – HAGG – EIA – IFI - AGG	8 360
4314	Test de confirmation en utilisant la technique de COES	5
4315	Test de confirmation en utilisant la technique d'IELP	3 731
4316	Test de confirmation en utilisant la technique d'IE	1
4317	Recherche d'antigènes solubles	144
6312	Suivi avec examen itératif du sérum ayant servi au sérodiagnostic de dépistage par une des techniques mises en œuvre pour le dépistage	132

HAI : hémagglutination ; ELS : électrosynérèse ; HAGG : hémagglutination sensibilisée ; EIA : technique immunoenzymatique (y compris immunocapture) ; IFI : immunofluorescence ; AGG : latex sensibilisé ; COES : coélectrosynérèse avec sérum de référence positif ; IE(L)P : immunoélectrophorèse

À noter que la recherche de BG circulant est inscrite au référentiel pour les actes innovants hors nomenclature de biologie médicale et d'anatomocytopathologie (RIHN) dans le diagnostic des IFI. Le libellé et le code sont « G215 : Infections Fongiques invasives (IFI) : recherche de bêta-glucanes circulants (BHN 100) ». Le nombre d'actes remboursés en 2015 était de 11 977.

## 2. Méthode d'évaluation

Conformément à la feuille de route adoptée par le Collège de la HAS pour ce sujet, la méthode d'évaluation utilisée est fondée sur :

- l'analyse critique des données de la littérature synthétique identifiées par une recherche documentaire systématique ;
- le recueil du point de vue argumenté des organismes professionnels concernés par le sujet, interrogés comme parties prenantes.

### 2.1 Champ d'évaluation

Le demandeur propose de modifier la partie de la NABM relative au diagnostic de candidoses systémiques (partie sérologie) comme suit (Tableau 6). Les actes de recherche directe (hémoculture, isolement, caractérisation) restant inchangés.

**Tableau 6. Proposition de nomenclature pour le diagnostic de candidoses systémiques**

Code NABM	Libellé
4313	Recherche d'anticorps notamment par la technique suivante : EIA La cotation est limitée à l'utilisation d'antigènes de deux espèces de <i>Candida</i> différentes dont obligatoirement <i>Candida albicans</i> . Il est recommandé de faire une cinétique afin d'observer les variations des taux d'anticorps spécifiques anti- <i>Candida</i> dans le temps et d'éliminer les patients colonisés.
4317	Recherche d'antigènes <i>Candida</i> solubles spécifiques dans le sang

L'évaluation aura donc pour objectif de :

- d'évaluer la recherche des marqueurs sériques (Ag et Ac) pour le diagnostic de candidose invasive uniquement, cette recherche dans le cadre des candidoses superficielles ne présentant pas d'intérêt en pratique ;
- déterminer les techniques utilisées pour ces recherches et évaluer la nécessité ou non de réaliser un examen de confirmation suite à une première recherche positive d'Ac ;
- d'estimer si la recherche du BG ou du Mn doit être limitée au sang uniquement ;
- d'évaluer la place de la détection de ces marqueurs sériques dans la stratégie diagnostique des CI selon le contexte clinique et leur rôle dans le suivi des patients, notamment la fréquence et le nombre de prélèvements nécessaires lors de la surveillance de l'efficacité d'un traitement.

Conformément à la feuille de route, les techniques d'amplification génique ne seront pas traitées dans cette évaluation.

### 2.2 Recherche documentaire

La recherche a porté sur le diagnostic biologique des candidoses invasives par détection d'antigènes et d'anticorps. Ont été recherchés les documents de la littérature synthétique, c'est-à-dire les recommandations de bonne pratique, les rapports d'évaluation technologique, les méta-analyses/revues systématiques de langue anglaise et française. Ont également été recherchés les revues générales et les ouvrages de référence pour définir les indications et modalités d'utilisation.

## 2.2.1 Bases de données bibliographiques

### ► Liste des bases interrogées

Les bases bibliographiques suivantes ont été interrogées :

- la base de données Medline ;
- la Cochrane Library ;
- la base de données Pascal ;
- la Banque de Données en Santé Publique (BDSP) ;
- la base de données Lissa (Littérature scientifique en santé).

### ► Stratégie d'interrogation des bases et résultats

Elle a porté sur la période de janvier 2006 à janvier 2017. Une veille a été réalisée jusqu'en juillet 2017.

La stratégie de recherche dans les bases de données est détaillée en 71Annexe 1, partie 1.

Le nombre total de références obtenu par la recherche dans les bases de données est 342.

## 2.2.2 Sites Internet

### ► Liste des sites consultés

La liste des sites consultés est présentée en Annexe 1, partie 2.

### ► Recherche et résultats

Ont été recherchés dans ces sites les revues systématiques, les méta-analyses, les rapports d'évaluation de technologie de santé, les recommandations de bonnes pratiques publiées par ces différents organismes (agences d'évaluation, sociétés savantes, institutions sanitaires, ministère de la santé, ...) et les revues générales (partie indications).

Les sites Internet ont été interrogés en fonction des modalités de recherche propres à chacun : consultation de la liste des publications et/ou requête dans le moteur de recherche avec les mots-clés suivants : candida, candidiasis, invasive fungal infection, candidose, candidémie, infection(s) fongémique(s) profonde(s), infection(s) fongémique(s) invasive(s).

Cette recherche s'est faite en décembre 2016. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en juillet 2017.

### ► Résultats

Cette recherche a permis d'identifier 28 documents.

## 2.2.3 Recherche complémentaire

Ont été recherchées dans la bibliographie des documents sélectionnés les revues générales traitant du diagnostic biologique des candidoses invasives.

Des ouvrages de référence ont également été identifiés.

Cette recherche a permis d'identifier sept documents, soit cinq revues générales et deux ouvrages de référence.

## 2.3 Sélection des documents identifiés

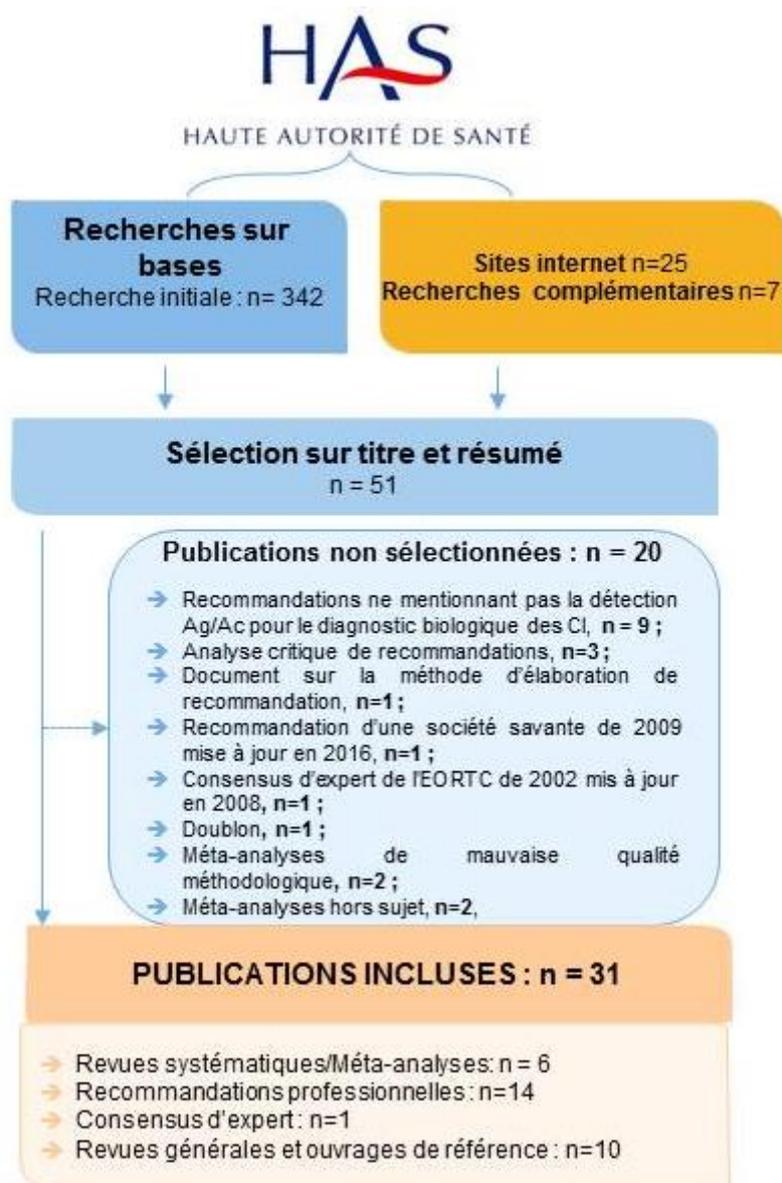


Figure 2. Résultats de la recherche documentaire et de la sélection de la littérature synthétique

### 2.3.1 Première sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique

Une première sélection des 374 documents identifiés a été effectuée sur titre et résumé ; seuls ont été retenus les documents traitant du diagnostic biologique des candidoses par détection anti-gènes/anticorps.

### 2.3.2 Sélection des documents analysés dans ce rapport

Une seconde sélection a été réalisée suite à une lecture *in extenso* des 51 documents provenant de la première sélection. Vingt de ces documents n'ont pas été retenus car :

- neuf des recommandations de bonne pratique (RBP) traitaient de la prise en charge des candidoses invasives, sans un chapitre spécifiquement dédié au diagnostic biologique ;

- trois documents n'étaient pas *in fine* des recommandations de bonne pratique, mais des analyses critiques de RBP ;
- un document traitait uniquement de la méthode d'élaboration de RBP ;
- deux documents étaient des versions plus anciennes, et les versions plus récentes étaient disponibles ;
- un document, une RBP était un doublon ;
- deux méta-analyses étaient de mauvaise qualité méthodologique (forte hétérogénéité) ;
- deux méta-analyses étaient *in fine* hors sujet, une comportait peu d'études sur la détection du BG et une autre traitait du diagnostic par détection antigènes/anticorps dans un autre prélèvement que le sérum (LBA).

**Au final, 31 documents ont été retenus : quatorze recommandations de bonne pratique, six méta-analyses, un consensus d'experts, deux ouvrages de référence et huit revues générales.**

Le Tableau 7 ci-dessous présente les documents sélectionnés.

**Tableau 7. Présentation des documents sélectionnés**

Nature du document	Auteur(s), Année, Référence
1 recommandation sur la prise en charge globale des IFI en pédiatrie	<i>European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4)</i> , 2014, (35)
1 recommandation concernant la prise en charge globale des infections opportunistes chez les enfants infectés par le VIH	<i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i> , 2013, (36)
7 recommandations traitant de la prise en charge globale des CI	<i>Infectious Diseases Society of America (IDSA)</i> , 2016, (30) <i>Italian Society of Antimicrobial Therapy (ITALIC)</i> , 2014, (37) <i>European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)</i> , 2012, (29) ESCMID, 2012, (38) ESCMID, 2012, (21) <i>German Speaking Mycological Society (DMyKG<sup>10</sup>)</i> , 2011, (39) <i>Association of Medical Microbiology and Infectious Disease (AMMI)</i> , 2010, (40)
3 recommandations concernant le diagnostic biologique des IFI	<i>British Society for Medical Mycology (BSMM)</i> , 2015, (41) ECIL-3, 2012, (42) <i>German Society for Haematology and Oncology (AGIHO)</i> , 2012, (43)
2 recommandations sur le diagnostic biologique des CI	<i>Latin America Invasive Mycosis Network</i> , 2013, (44) ESCMID, 2012, (32)
1 consensus d'expert de l'EORTC sur la définition des IFI	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)</i> , 2008, (6)
5 méta-analyses sur l'utilisation du test de détection du BG dans le diagnostic des IFI	Hou <i>et al.</i> , 2015, (45)

<sup>10</sup> *Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft.*

Nature du document	Auteur(s), Année, Référence
	He <i>et al.</i> , 2015, (46) ECIL-3, 2012, (47) Onishi <i>et al.</i> , 2012, (48) Lu <i>et al.</i> , 2011, (49)
1 méta-analyse sur l'utilisation du test de détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn dans le diagnostic des CI	ECIL-3, 2010, (50)
2 ouvrages de référence	E.Pilly. Maladies infectieuses et tropicales. 25 <sup>ème</sup> édition, 2016, (2) Rémic 5.2. Référentiel en microbiologie médicale, 2015, (17)
8 revues générales qui traitent de l'indication de la détection des marqueurs sériques pour le diagnostic des CI	Association française des enseignants de parasitologie et mycologie (ANOFEL), 2014, (51) Leon <i>et al.</i> , 2014, (7) Poissy <i>et al.</i> , 2014, (4) Perfect <i>et al.</i> , 2013, (34) Pihet <i>et al.</i> , 2013, (15) Persat <i>et al.</i> , 2009, (20) Bretagne <i>et al.</i> , 2007, (52) Anane <i>et al.</i> , 2007, (53)

## 2.4 Analyse de la qualité méthodologique de la littérature sélectionnée (recommandations de bonne pratique et méta-analyses)

Les recommandations de bonne pratique et méta-analyses ainsi sélectionnées ont fait l'objet d'une analyse de leur qualité méthodologique en utilisant les grilles internationales *AGREE II-GRS* pour les recommandations de bonne pratique et *AMSTAR* pour les méta-analyses.

**Quatorze recommandations de bonne pratique**, datant de 2010 à 2016, ont été sélectionnées.

L'évaluation de la qualité des différentes recommandations est disponible dans le Tableau 9.

Ainsi, six de ces quatorze recommandations sont de qualité méthodologique moyenne pour la partie diagnostique (30, 36, 37, 39, 40, 44), notamment par manque de gradation des recommandations ou en raison d'une absence de description de la stratégie de recherche documentaire et des critères de sélection de la littérature. Les huit autres recommandations sont de bonne qualité méthodologique (21, 29, 32, 35, 38, 41-43).

**Six méta-analyses** ont été sélectionnées. Leur qualité méthodologique est disponible en Annexe 4. Trois de ces méta-analyses étaient de bonne qualité méthodologique (45, 48, 49), deux d'assez bonne qualité (46, 47) et une de qualité moyenne (50). Pour rappel, les méta-analyses de mauvaise qualité méthodologique (n=2) ont été exclues lors de la 2<sup>e</sup> étape de sélection (voir ci-dessus).

## 2.5 Recueil du point de vue argumenté des professionnels

### 2.5.1 Constitution

S'agissant de la candidose, le point de vue de professionnels recherché est celui du CNR Mycoses invasives et Antifongiques (CNRMA) et des organismes professionnels des spécialités confrontées aux pathologies fongiques. Il s'agit de groupes ou personnes concernés, ou susceptibles de l'être, par les conséquences de cette évaluation sur les modifications apportées à la NABM.

Cette consultation a été menée conformément à la procédure de consultation des parties prenantes mise en place par la HAS<sup>11</sup>, auprès des groupes concernés, ou susceptibles de l'être, par les conséquences de cette évaluation.

Les organismes seront consultés sous forme de questionnaire. La liste des organismes contactés est détaillée dans le Tableau 8 ci-après.

**Tableau 8. Organismes professionnels contactés par questionnaire**

Disciplines	Organismes
Anesthésie-Réanimation	Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNPAR)
Biologie médicale (parasitologie-mycologie)	Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière (CNPBAIHH)
Hématologie/greffe de CSH	Conseil national professionnel d'hématologie (CNPH)
Médecine Intensive Réanimation	Conseil national professionnel médecine intensive réanimation (CNP MIR)
Mycologie	Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques (CNRMA)
Transplantation d'organes	Société francophone de transplantation (SFT)

### 2.5.2 Modalités de consultation des parties prenantes

En pratique, le président de chacun des organismes concernés a été directement sollicité afin que le groupe professionnel qu'il représente exprime son point de vue argumenté. Il lui a été adressé à cette fin un questionnaire ouvert standardisé rédigé par la HAS, ainsi qu'un exemplaire du document de travail de la HAS (argumentaire provisoire) contenant une présentation du contexte et les résultats de l'analyse de la littérature.

Cette sollicitation a été envoyée le 22 juin 2017. Les retours de tous les organismes contactés ont eu lieu du 16 juillet 2017 au 11 septembre 2017.

Le compte-rendu *in extenso* de l'audition et les copies des réponses aux consultations écrites sont disponibles dans l'Annexe 5 du rapport d'évaluation.

Une synthèse des éléments de réponse apportés par les parties prenantes, réalisée par la HAS, a été intégrée à l'argumentaire (voir chapitre 4).

<sup>11</sup> Procédure de consultation des parties prenantes de la HAS, juin 2014. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/c\\_2014\\_0115\\_adoption\\_procedure\\_parties\\_prenantes.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/c_2014_0115_adoption_procedure_parties_prenantes.pdf).

### 3. Résultats de l'analyse de la littérature

Les documents de la littérature synthétique sélectionnés sont quatorze recommandations de bonne pratique et six méta-analyses. La synthèse des huit revues générales et des deux ouvrages de référence concernant les indications de la détection des marqueurs sériques est détaillée dans le chapitre 3.3.

#### 3.1 Analyse des recommandations de bonne pratique

Quatorze recommandations de bonne pratique ont été sélectionnées et inclus dans l'analyse. Cinq de ces recommandations concernaient spécifiquement le diagnostic, dont trois dans les IFI et deux dans les candidoses invasives. Neuf recommandations traitaient de la prise en charge globale (y compris le diagnostic), dont deux dans les IFI et sept dans les candidoses.

Certaines de ces quatorze recommandations abordaient le diagnostic et/ou la prise en charge des CI ou des IFI dans des populations spécifiques, soit trois chez les patients adultes à risque neutropénique ou à haut risque hématologique (patients ayant des troubles hémato-oncologiques ou après transplantation de CSH), deux chez les patients infectés par le VIH et une en onco-pédiatrie.

Hormis les patients d'onco-pédiatrie et le cas particulier du diagnostic des candidoses oropharyngées/œsophagiennes (n'appartenant pas *stricto sensu* à la catégorie des candidoses invasives) chez les patients infectés par le VIH, deux types de population sont distingués : les patients non neutropéniques et les patients neutropéniques. Comme mentionné précédemment, trois recommandations abordaient le diagnostic de CI chez les patients adultes d'oncohématologie, notamment ceux ayant une leucémie ou après transplantation de CSH hématopoïétiques. Ces patients sont à haut risque d'IFI lors de la phase neutropénique<sup>12</sup>, c'est-à-dire lors de la phase d'induction et de consolidation de la chimiothérapie ou dans la phase immédiate et dans les 100 jours suivant une greffe de CSH. Dans les recommandations ne précisant pas la population cible, il n'est pas mentionné s'il s'agit d'une recommandation concernant la population générale ou si elle cible seulement les patients immunocompétents.

Les principales données des recommandations concernant la méthodologie et les conclusions des auteurs sont présentées dans le Tableau 9.

##### 3.1.1 Indications de la détection antigène/anticorps dans le diagnostic des CI

Dans ces recommandations, seules quatre sont gradées dans la partie diagnostique. Dans les autres recommandations, la partie consacrée au diagnostic n'est pas gradée et est présentée sous la forme d'une revue générale, contrairement aux parties consacrées à la prise en charge thérapeutique.

Il n'est pas toujours distingué le type de candidose invasive dans les recommandations, le plus souvent le type d'indication est une candidose invasive sans plus de précision. Cependant, en pratique, on peut distinguer trois situations, le cas d'une candidémie isolée sans dissémination aux organes profonds, le cas d'une candidose disséminée sans candidémie ou la situation d'une candidémie associée à une atteinte des organes profonds.

#### ► Détection Ag Mn et/ou Ac anti-Mn

##### Population générale

*Sept recommandations se sont intéressées à cette population*

<sup>12</sup> Une neutropénie sévère est définie comme < 500/µl pendant plus de 7 jours.

Seule une, celle de l'ESCMID de 2012, préconise la détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn pour le diagnostic de candidémie ou de candidose hépato-splénique, avec un niveau de preuve modéré (II) (32), mais pas dans les CI (avec atteinte des organes profonds).

Les recommandations de l'ITALIC et de la DMyKG estiment que la détection combinée peut être utile au diagnostic de CI chez les immunocompétents (37, 39). Une autre recommandation de l'AMMI de 2010 (40) affirme que la détection Ag Mn/Ac anti-Mn aurait un potentiel intéressant dans le diagnostic des CI en l'attente de données complémentaires.

La recommandation de la société savante d'Amérique latine n'émet aucune conclusion (absence de recommandations) dans le diagnostic de CI (44) par absence de données probantes, en raison d'une diffusion faible des tests dans le contexte latino-américain et d'un coût élevé de la technique.

Enfin, deux recommandations ne préconisent pas l'utilisation de la détection Ag Mn/Ac anti Mn dans le diagnostic des CI (30, 41) par absence de données probantes.

### **Hémopathies malignes – greffe de CSH (patients ayant une phase neutropénique)**

*Trois recommandations se sont intéressées à cette population.*

La recommandation de l'ECIL-3 préconise la détection combinée, avec un niveau de preuve modéré pour le diagnostic des CI (BII) et de la candidose hépato-splénique (BIII) (42) et avec un niveau de preuve plus faible (CIII) pour le diagnostic de candidémie.

La recommandation de l'ESCMID n'émet aucune conclusion quant à l'utilisation de la détection Ag Mn/Ac anti-Mn dans le diagnostic de candidose hépatosplénique (29) en raison du nombre limité de données dans cette indication.

Enfin, la recommandation de l'AGIHO ne préconise pas la détection Ag Mn/Ac anti-Mn dans le diagnostic des CI (force de recommandation de grade E) (43) car la valeur clinique du test de détection de l'Ag Mn chez les patients neutropéniques n'est pas encore définie, selon les auteurs. De plus, ils citent un autre test de détection de l'Ag Mn basé sur une réaction d'agglutination au latex dont les valeurs de sensibilité sont variables selon les études (30 à 70 %).

### **Patients infectés par le VIH**

Une recommandation de l'ESCMID s'est intéressée à cette population et conclut que la détection Ag Mn/Ac anti-Mn n'est pas indiquée dans le diagnostic des candidoses oropharyngées et/ou œsophagiennes (38).

### **Pédiatrie**

*Deux recommandations se sont intéressées à cette population.*

Aucune des deux n'émet de conclusion concernant la détection combinée en pédiatrie.

L'ECIL-4 estime qu'aucune recommandation ne peut être émise pour le diagnostic de CI (35) chez les patients pédiatriques d'oncohématologie, par manque de données probantes.

L'autre recommandation (CDC), concernant les patients pédiatriques infectés par le VIH, affirme que la détection Ag Mn/Ac anti-Mn est une technique alternative aux cultures, en cours de développement mais qu'elle n'est pas encore validée chez l'enfant (36).

### **► Détection du BG**

### **Population générale**

*Huit recommandations et un consensus d'experts se sont intéressés à cette population*

Une de ces recommandations, celle de l'ESCMID (32), préconise formellement la détection du BG dans le diagnostic d'une CI, candidémie ou candidose hépato-splénique avec un niveau de preuve modéré (II), notamment dans le but d'exclure une IFI chez un patient.

Cinq autres recommandations retiennent aussi cet examen, mais sans gradation. Ainsi, la recommandation de l'ESCMID (21) propose d'initier une thérapeutique antifongique de façon préemptive ou empirique dans les CI ou candidémies chez les patients en unités de soins intensifs ayant un test du BG positif, avec un niveau de preuve plus faible néanmoins (CIIu). Selon la BSMM (41), le dépistage du BG doit être considéré, notamment en raison de sa VPN élevée permettant de faire un diagnostic d'exclusion. Deux autres recommandations, celles de l'IDSA et de l'ITALIC, émettent aussi des conclusions allant dans le sens d'une utilité de la détection du BG, notamment en complément aux cultures, dans le diagnostic des CI mais sans gradation des recommandations (30, 37). Dans la recommandation de l'AMMI de 2010 (40), la détection du BG aurait un « potentiel intéressant

Par ailleurs, dans les définitions de l'EORTC (6), un test du BG positif fait partie d'un des critères mycologiques dans le diagnostic d'une IFI probable ou possible.

Enfin, la recommandation de la DMyKG et celle de la société savante d'Amérique latine n'émettent aucune conclusion (absence de recommandations) par absence de données probantes (39, 44). Une de ces deux recommandations (44) précise que cette position est fondée sur le manque de données disponibles et la faible diffusion de la technique dans le contexte latino-américain.

### **Hémopathies malignes – greffe de CSH (patients ayant une phase neutropénique)**

*Trois recommandations se sont intéressées à cette population*

La détection du BG est recommandée avec un niveau de preuve modéré dans deux recommandations (ECIL-3 et AGIHO) dans le diagnostic de CI, avec un niveau (II) (42) et (B) (43).

La recommandation de l'ESCMID n'émet aucune conclusion concernant la détection du BG dans le diagnostic des CI et des candidoses hépato-splénique (29) en raison du nombre limité de données.

### **Patients infectés par le VIH**

Une recommandation s'est intéressée à cette population et précise que la détection du BG n'est pas indiquée pour le diagnostic des formes oropharyngées/œsophagiennes des candidoses (38).

### **Pédiatrie**

*Deux recommandations se sont intéressées à cette population.*

Aucune des deux n'émet de conclusions concernant la détection combinée en pédiatrie.

Selon l'ECIL 4, aucune recommandation ne peut être émise pour le diagnostic de CI (35) chez les patients pédiatriques d'oncohématologie, par manque de données probantes.

Une recommandation concernant les patients pédiatriques infectés par le VIH (CDC) affirme que la détection du BG est une technique alternative aux cultures, en cours de développement mais qu'elle n'est pas encore validée chez l'enfant (36).

### **► Détection d'autres anticorps anti-Candida**

Il n'est pas fait mention dans les recommandations analysées de la détection d'autres anticorps anti-*Candida*.

En conclusion, en ce qui concerne les indications de la détection dans le diagnostic de CI :

### **Concernant l'Ag Mn et/ou l'Ac anti-Mn,**

Population générale (sept recommandations) :

- une recommandation préconise formellement la détection combinée dans le diagnostic de candidémie ou de candidose hépatosplénique, avec un niveau de preuve modéré ;
- trois recommandations estiment l'utilité de la détection combinée, mais sans faire de gradation ;
- une recommandation n'émet aucune conclusion ;
- deux recommandations ne préconisent pas leur détection.

Hémopathies malignes/transplantation de CSH (trois recommandations) :

- une recommandation préconise formellement la détection combinée dans le diagnostic de CI ou de candidose hépato-splénique avec un niveau de preuve modéré, et avec un niveau de preuve plus faible pour le diagnostic de candidémie ;
- une recommandation n'émet aucune conclusion ;
- une recommandation ne préconise pas leur détection.

Patients VIH (une recommandation) :

- cette recommandation conclut que la détection combinée n'est pas indiquée pour le diagnostic de candidose oropharyngée et/ou œsophagienne.

Pédiatrie (deux recommandations) :

- ces deux recommandations n'émettent pas de conclusions pour la détection combinée chez l'enfant, dans un contexte onco-hématologique ou d'infection par le VIH.

### **Concernant le BG,**

Population générale (huit recommandations et un consensus d'experts)

- une recommandation préconise formellement la détection du BG dans le diagnostic d'une CI, candidémie ou candidose hépato-splénique, avec un niveau de preuve modéré ;
- cinq recommandations estiment l'utilité de la détection du BG, mais sans faire de gradation ;
- un test du BG positif fait partie d'un des critères mycologiques dans le diagnostic d'une IFI probable ou possible dans un consensus d'experts ;
- deux recommandations n'émettent aucune conclusion.

Hémopathies malignes/transplantation de CSH (trois recommandations) :

- deux recommandations préconisent formellement la détection du BG dans le diagnostic de CI, avec un niveau de preuve modéré ;
- une recommandation n'émet aucune conclusion.

Patients VIH (une recommandation)

- cette recommandation conclut que la détection du BG n'est pas indiquée pour le diagnostic de candidose oropharyngée et/ou œsophagienne.

Pédiatrie (deux recommandations)

- ces deux recommandations n'émettent pas de conclusions pour la détection du BG chez l'enfant, dans un contexte onco-hématologique ou d'infection par le VIH.

### 3.1.2 Place de la détection Ag/Ac dans le diagnostic

#### ► Détection Ag Mn et/ou Ac anti-Mn

##### Population générale

*Trois des quatre recommandations préconisant la recherche de ces marqueurs sériques, précisent aussi la place de cette recherche dans la stratégie diagnostique.*

Selon la recommandation de l'ESCMID de 2012 (32), dans le diagnostic de candidémie ou de candidose hépato-splénique, la détection Ag Mn/Ac anti-Mn est une technique complémentaire aux hémocultures utilisée dans le but d'améliorer et d'anticiper le diagnostic. Elle peut être utilisée dans la stratégie diagnostique pour établir l'absence de maladie (VPN élevée) et diminuer l'utilisation inappropriée d'agents antifongiques dans l'approche prophylactique et empirique, en unités de soins intensifs.

Selon la recommandation de la DMyKG (39), la détection Ag Mn/Ac anti-Mn est une technique complémentaire au diagnostic de candidose hépato-splénique pouvant être utilisée précocement car le taux d'Ag et/ou d'Ac augmente prématurément lors de l'infection.

Selon la recommandation de l'ITALIC (37), la détection Ag Mn/Ac anti-Mn pourrait diagnostiquer une CI plus précocement que les signes cliniques ou que l'identification mycologique.

##### Hémopathies malignes – greffe de CSH (patients ayant une phase neutropénique)

*La recommandation préconisant la recherche de ces marqueurs sériques précise la place de cette recherche dans la stratégie diagnostique.*

La recommandation de l'ECIL-3 (42) souligne l'avantage de la détection Ag Mn/Ac anti-Mn comme aide diagnostique chez les patients susceptibles d'avoir une CI ; le diagnostic serait plus rapide et la performance diagnostique améliorée, permettant une initiation rapide du traitement et diminuant l'utilisation inappropriée d'antifongiques chez les patients non infectés. Dans le diagnostic de candidémie, selon une étude tirée de la méta-analyse de l'ECIL-3, la positivité du test se ferait 6 à 7 jours avant celle des hémocultures chez 73 % des patients. Pour le diagnostic de candidose hépato-splénique, une autre étude montre une positivité du test jusqu'à 16 jours avant la détection radiologique des lésions spléniques chez 86 % des patients.

#### ► Détection du BG

##### Population générale

*Les cinq recommandations préconisant la recherche de ces marqueurs sériques, précisent aussi la place de cette recherche dans la stratégie diagnostique.*

Selon quatre de ces recommandations, celles de l'IDSA, de la BSMM, de l'ITALIC et de l'ESCMID (30, 32, 37, 41), la détection du BG serait utile pour un diagnostic précoce ou d'exclusion d'une CI, en amont de la clinique ou des résultats de l'identification mycologique, en raison de sa VPN élevée, permettant d'initier rapidement une thérapeutique antifongique ou d'éviter l'utilisation inappropriée d'antifongiques chez les patients non infectés. Selon l'IDSA, cette technique complémentaire pourrait identifier les cas de CI plusieurs jours à plusieurs semaines avant la positivité des hémocultures. Pour l'ITALIC, son utilisation est conseillée chez les patients symptomatiques et chez les patients n'ayant pas de pathologies malignes pour l'ESCMID, notamment ceux hospitalisés en réanimation médicale ou chirurgicale.

Dans une autre recommandation de l'ESCMID (21) concernant la prise en charge des CI chez les patients non neutropéniques, il est recommandé, avec un niveau de preuve faible (CIIu), d'initier une thérapeutique préemptive ou empirique chez les patients hospitalisés en unités de soins intensifs ayant un test du BG positif, dans le but de traiter précocement une CI ou une candidémie.

Enfin, il est précisé que cette technique doit être utilisée en complément aux cultures, un résultat positif nécessitant d'autres investigations (30, 41).

### **Hémopathies malignes – greffe de CSH (patients ayant une phase neutropénique)**

*Les deux recommandations préconisant la recherche de ces marqueurs sériques, précisent aussi la place de cette recherche dans la stratégie diagnostique.*

Selon la recommandation de l'ECIL-3 (42), la détection du BG aurait une bonne performance diagnostique et permettrait un diagnostic rapide permettant l'initiation rapide d'un traitement antifongique et réduisant l'utilisation inappropriée d'antifongiques. Cependant, cette technique doit être utilisée dans la décision de prise en charge en complément d'éléments cliniques, microbiologiques et radiologiques.

La recommandation de l'AGIHO (43) considère que la détection du BG et le suivi de sa cinétique est une méthode non invasive utile dans le diagnostic précoce d'une IFI chez les patients à haut risque hématologique, dont les patients leucémiques.

En conclusion, en ce qui concerne la place de la détection de ces marqueurs sériques dans la stratégie diagnostique,

#### **Concernant l'Ag Mn et/ou l'Ac anti-Mn (quatre recommandations)**

La détection Ag Mn/Ac anti-Mn serait une technique de diagnostic précoce et de bonne performance diagnostique, permettant une initiation rapide du traitement et diminuant l'utilisation inappropriée d'antifongiques chez les patients non infectés, en complément des critères cliniques, paracliniques et de l'identification mycologique.

#### **Concernant le BG, selon sept recommandations :**

La détection du BG serait une technique utile au diagnostic précoce ou d'exclusion d'une CI, en amont de la clinique et des résultats d'identification mycologique, permettant l'initiation rapide d'un traitement antifongique ou évitant l'utilisation non appropriée d'antifongiques chez les patients non infectés.

Il est préconisé dans ces recommandations de déterminer le taux de BG deux fois par semaine, en compléments d'investigations cliniques et paracliniques, notamment pour le suivi des patients à haut risque (suivi cinétique).

### **3.1.3 Type de prélèvement**

#### **► Détection Ag Mn et/ou Ac anti-Mn**

##### **Population générale**

Pour le diagnostic des candidémies isolées, la détection Ag Mn/Ac anti-Mn se fait au niveau sanguin (sérum ou plasma).

Pour les candidoses invasives avec dissémination aux organes profonds, trois des quatre recommandations ayant retenu cette détection précisent que dans leur diagnostic, la détection se fait dans le sérum (32, 37, 39). Il n'est pas précisé si la détection dans d'autres types de prélèvements est possible.

### **Hémopathies malignes – greffe de CSH (patients ayant une phase neutropénique)**

Selon la recommandation ayant retenu cette détection, celle de l'ECIL-3 (42), la détection Ag Mn/Ac anti-Mn pour le diagnostic de CI se fait au niveau du sérum. Il n'est pas précisé si la détection peut se faire dans d'autres prélèvements.

#### **► Détection du BG**

#### **Population générale**

Dans le diagnostic des CI avec dissémination aux organes profonds, il est précisé par cinq des six RBP ayant retenu cette détection, qu'elle se fait dans le sérum (21, 30, 32, 39, 41), la détection du BG dans d'autres prélèvements que le sérum pour le diagnostic n'est pas mentionné dans ces recommandations.

Cependant, celle de l'ITALIC (37) précise que la détection du BG dans le sang ou dans les autres prélèvements peut être un marqueur d'IFI.

Il est à noter que dans les critères diagnostiques d'une IFI probable ou possible, l'EORTC (6) ne mentionne que la détection du BG dans le sérum dans les critères mycologiques.

### **Hémopathies malignes – greffe de CSH (patients ayant une phase neutropénique)**

L'ECIL-3 (42) précise que la détection du BG dans d'autres prélèvements que le sérum, n'est pas encore validée dans le diagnostic de CI.

Selon l'AGIHO (43), la détection du BG dans le plasma est recommandée dans le diagnostic des IFI, mais il n'est pas précisé si sa détection est possible dans d'autres prélèvements.

En conclusion, hormis le diagnostic de candidémie où la détection se fait nécessairement dans le sérum ou le plasma, concernant le diagnostic des formes profondes de CI :

#### **Détection Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn**

La détection Ag Mn/Ac anti Mn se fait dans le sérum. Il n'y a pas de données concernant une détection dans d'autres prélèvements.

#### **Détection du BG**

La détection du BG se fait dans le sérum ou dans le plasma. Il n'y a pas de données concernant une détection dans d'autres prélèvements.

### **3.1.4 Techniques employées**

#### **► Détection Ag Mn et/ou Ac anti-Mn**

Six recommandations précisent la technique employée.

La technique majoritairement citée dans les recommandations retenant la détection Ag Mn/Ac anti-Mn est une technique immuno-enzymatique ELISA<sup>13</sup> (30, 32, 39, 41-43).

Cependant, deux de ces recommandations (39, 43) citent, en plus du test ELISA, deux tests d'agglutination au latex<sup>14</sup>.

<sup>13</sup> Platelia™ *Candida* Ag and Ab (Biorad).

<sup>14</sup> Pastorex™ *Candida* (Biorad) et Cand-Tec™ (Ramco).

## ► Détection du BG

Sept recommandations précisent la technique employée.

La technique majoritairement mentionnée dans les recommandations retenant la détection du BG (21, 30, 32, 35, 39, 42, 43) est celle utilisant le sang du limulus (cf. *supra*). Ce test est approuvé par la FDA et en Europe<sup>15</sup>.

Cependant, trois de ces recommandations (21, 42, 43) citent quatre autres tests, basés sur le même principe (dosage colorimétrique ou turbidimétrique basé sur une réaction enzymologique). Trois de ces tests<sup>16</sup> ne sont disponibles commercialement qu'au Japon, le quatrième est disponible aux États-Unis<sup>17</sup>.

En conclusion,

### Détection Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn

Le test principalement cité est un test immuno-enzymatique ELISA. Deux publications mentionnent également des tests d'agglutination au latex.

### Détection du BG

Le test cité est dérivé du limulus-test, soit un dosage colorimétrique basé sur une méthode enzymatique.

### 3.1.5 Identifications des espèces

Pour la recherche des Ac anti *Candida*, la demande précise que cette recherche doit permettre d'identifier deux espèces de *Candida* dont *C. albicans*.

Il n'est mentionné dans aucune recommandation la possibilité de rechercher deux espèces de *Candida*, dont *C. albicans*, comme le souhaite le demandeur.

Dans toutes les recommandations analysées (voir *supra*), le seul Ac mentionné comme méritant d'être recherché est l'Ac anti-Mn. Or, cet Ag est un Ag présent sur les membranes des toutes les espèces de *Candida*. Sa recherche permet donc théoriquement d'identifier les levures du genre *Candida*, quelle que soit l'espèce. Aucune recommandation ne mentionne donc, comme le demandeur le souhaite, de rechercher deux espèces de *Candida* dont *C. albicans*.

À noter cependant, les recommandations de l'IDSA et de l'ECIL-3 mentionnent que les valeurs de sensibilité de la détection Ag Mn/Ac anti-Mn (combinée) seraient améliorées pour l'identification de trois espèces de *Candida*, soit *C. albicans*, *C. glabrata* et *C. tropicalis*. Pour la recommandation de la BSMM, le test ELISA disponible ne permettrait pas d'identifier certaines espèces de *Candida*.

En conclusion,

La seule recherche d'Ac anti-*Candida* retenue dans les recommandations analysées est la recherche des Ac anti-Mn. Sa recherche permet en principe d'identifier l'ensemble des espèces du genre *Candida*, mais, selon trois recommandations, la sensibilité analytique varie selon l'espèce et serait meilleure pour *C. albicans*, *C. glabrata* et *C. tropicalis*.

<sup>15</sup> Fungitell™ (Cape Cod).

<sup>16</sup> Fungitec G-MK™ (Seikagaku), β-Glucan Test™ (Wako) et β-Glucan Test™ (Maruha).

<sup>17</sup> Glucatell™ KIT (Cape Cod).

### 3.1.6 Examen de confirmation

#### ► Détection Ag Mn/Ac anti-Mn

Il n'est pas mentionné dans les recommandations préconisant la recherche de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn la nécessité de réaliser un examen de confirmation après un premier résultat positif.

La recommandation de l'ECIL-3, à l'aide des données de la méta-analyse, précise qu'un résultat est considéré comme positif si les valeurs dépassent un certain seuil et ce, dans un seul échantillon, pour le test ELISA.

#### ► Détection du BG

Il n'est pas précisé dans les recommandations préconisant la recherche du BG s'il est nécessaire de réaliser un examen de confirmation après un premier résultat positif.

Les données issues de la méta-analyse de l'ECIL-3 citée dans la recommandation mentionnent quatre études montrant des valeurs de spécificité de 100 % avec l'utilisation de deux tests consécutifs pour le diagnostic d'IFI.

En conclusion,

Il n'est pas fait mention dans la totalité des recommandations retenant la recherche d'Ag et/ou d'Ac Mn ou de BG, quelle que soit la population d'intérêt, de la réalisation d'un examen de confirmation pour un résultat positif obtenu avec la recherche initiale.

### 3.1.7 Suivi dans le temps des marqueurs au cours de l'infection

#### ► Détection Ag Mn/Ac anti-Mn

Seule la recommandation de l'ESCMID concernant le diagnostic mentionne que plusieurs dosages de l'Ag Mn et de l'Ac anti-Mn sont nécessaires pour le diagnostic des candidémies, mais sans plus de précision.

#### ► Détection du BG

Trois recommandations mentionnent la notion de suivi des marqueurs sériques pour le diagnostic de CI ou au cours de l'infection.

L'ESCMID précise que le BG doit être dosé deux fois par semaine pour le suivi des candidémies chez l'adulte à visée diagnostique.

Selon l'AGIHO, le suivi cinétique du taux de BG serait utile dans le diagnostic précoce d'une IFI chez les patients leucémiques.

L'ECIL-3 mentionne une méta-analyse utilisant le dosage du BG deux à trois fois par semaine pour le suivi (monitoring).

En conclusion,

Les recommandations sont peu précises sur les modalités de suivi dans le temps des marqueurs au cours de l'infection.

- Pour la détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn, une recommandation mentionne l'utilité d'effectuer plusieurs dosages pour le diagnostic de candidémie.
- Pour le dosage du BG, deux recommandations préconisent le dosage deux à trois fois par semaine pour le suivi des candidémies chez l'adulte.

Tableau 9. Analyse méthodologique et conclusions des auteurs des recommandations de bonne pratique sélectionnées pour analyse

Qualité méthodologique de la recommandation	Conclusions des auteurs	Commentaires
<b>Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis : 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), 2016 (30)</b>		
<p><b>Méthode d'élaboration</b></p> <p><u>Pour la partie diagnostique</u> : sous forme d'une revue générale dans la partie contexte de la recommandation.</p> <p><u>Pour la partie prise en charge</u> : utilisation du système grade pour l'élaboration des recommandations.</p> <p>Groupe de 12 praticiens membres de la société savante (IDSA) spécialisés dans la pathologie étudiée dans la recommandation.</p> <p>Processus de sélection de la littérature détaillée.</p> <p>Processus d'élaboration de la recommandation détaillée précisément : basé sur un consensus de l'ensemble des experts avec discussion sur les points de divergences. Consultation d'experts externes.</p> <p>Modalités de financement et liens d'intérêts indiqués.</p> <p><b>Clarté de présentation</b></p> <p><u>Pour la partie diagnostique</u> : moyenne, narrative (recommandations non gradées).</p> <p><u>Pour la partie prise en charge</u> :</p> <p>Présentée sous la forme d'une liste de questions précises selon la situation clinique pour le traitement avec gradation de chaque recommandation.</p> <p><b>Qualité de l'argumentaire scientifique</b></p> <p><u>Pour la partie diagnostique</u> : moyenne par manque de gradation, argumentaire peu développé.</p> <p><u>Pour la partie prise en charge</u> : argumentaire basé sur les preuves, bibliographie disponible.</p> <p><b>Pertinence et applicabilité</b></p> <p><u>Pour la partie diagnostique</u> : rôle des différents tests non établis par absence de données.</p> <p><u>Pour la partie prise en charge</u> : détaillée dans le contexte d'une population cible bien définie.</p>	<p><b>Détection de l'Ag Mn et de l'Ac anti-Mn</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le test combiné Ag Mc/Ac anti-Mn est approuvé en Europe, pas aux États-Unis.</li> <li>- une méta-analyse de 14 études a retrouvé des valeurs de sensibilité et de spécificité de 83 et de 86 % pour la détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn.</li> </ul> <p>Pour la détection de l'Ag seul, les valeurs sont de 58 et 93 %. Pour la détection de l'Ac anti-Mn, les valeurs sont de 59 et 83 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Selon les auteurs : le rôle dans le diagnostic d'une CI de la détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn n'est pas clarifié.</li> </ul> <p><b>Détection du BG</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- le test est approuvé par la FDA comme un adjuvant aux cultures pour le diagnostic d'IFI.</li> <li>- En cas de vrai positivité du test : pas spécifique du <i>Candida</i> mais suggère la possibilité d'une IFI.</li> <li>- la détection du BG peut identifier les cas de CI de plusieurs jours à plusieurs semaines avant la positivation des hémocultures et réduire le temps avant l'initiation d'une thérapie antifongique.</li> <li>- les méta-analyses retrouvent des valeurs de sensibilité et de spécificité respectivement de 75-80 et 80 %.</li> <li>- faible spécificité, beaucoup de faux positifs</li> <li>- pour la détection dans d'autres échantillons que dans le sérum, son rôle dans le diagnostic des CI n'est pas établi.</li> <li>- données limitées chez l'enfant, utilisation non recommandée.</li> </ul>	<p>Recommandations sur la prise en charge <u>thérapeutique</u> des candidoses invasives.</p> <p>Liste de recommandations émises selon la situation clinique.</p> <p>Partie introductive concernant le diagnostic.</p> <p>Pas de gradation pour la partie diagnostique qui est sous forme de revue générale (absence de conclusion par manque de preuves). Absence d'algorithme de stratégie diagnostique présenté.</p>

Qualité méthodologique de la recommandation	Conclusions des auteurs	Commentaires
<b>Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children (NIH, AIDS info), 2016 (mise à jour) (36)</b>		
<p><b>Méthode d'élaboration</b> Utilisation du système GRADE pour l'élaboration des recommandations. Panel de spécialistes en pédiatrie ayant une orientation HIV ou maladies infectieuses. Pas de description de la méthode de sélection de la littérature, ni du processus de consensus des experts. Liens d'intérêts indiqués.</p> <p><b>Clarté de présentation</b> Chaque infection opportuniste (IO) fait l'objet d'un chapitre. Recommandations présentées sous forme de tableau pour chaque IO avec gradation.</p> <p><b>Qualité de l'argumentaire scientifique</b> Description du système de gradation. Bibliographie disponible.</p> <p><b>Pertinence et applicabilité</b> Indiqué à l'usage des médecins spécialistes. Document bien détaillé pour la prise en charge thérapeutique.</p>	<p><b>La détection de l'Ag Mn et du BG</b> sont considérés comme des techniques diagnostiques alternatives en cours de développement pour le diagnostic précoce des CI. Cependant aucun de ces tests n'a été validé pour une utilisation chez l'enfant.</p>	<p>Dans la section sur les candidoses, il n'y a pas de recommandations gradées pour la partie diagnostique qui est présentée sous la forme d'une revue générale.</p>
<b>British society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases (BSMM), 2015 (41)</b>		
<p><b>Méthode d'élaboration</b> Groupe d'experts de la société savante. Recommandations gradées selon la force de recommandation. Stratégie de recherche documentaire détaillée. Liens d'intérêts indiqués.</p> <p><b>Clarté de présentation</b> Présentation des recommandations dans un tableau.</p> <p><b>Qualité de l'argumentaire scientifique</b> Argumentaire peu développé. Un tableau en annexe</p>	<p><b>Détection de l'Ag Mn et de l'Ac anti-Mn :</b> En raison du manque de données disponibles, la détection de l'Ag Mn et de l'Ac anti-Mn n'est pas recommandée pour l'instant, malgré les conclusions d'autres recommandations. Il ne permet pas de distinguer les différentes espèces de <i>Candida</i>.</p> <p><b>Détection du BG :</b> Le dépistage du BG dans le sérum chez les patients à haut risque d'IFI doit être considéré ; la valeur prédictive négative du test est élevée, permettant d'exclure une IFI chez un patient.</p>	<p>Pour la détection Ag Mn/Ac anti-Mn, l'argumentaire est peu développé.</p>

Qualité méthodologique de la recommandation	Conclusions des auteurs	Commentaires
<p>précise les références utilisées pour chaque recommandation.</p> <p><b>Pertinence et applicabilité</b></p> <p>Indications et population cible définies</p> <p>Présence d'un tableau avec l'ensemble des recommandations.</p>		
<p><b>Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4) : guidelines for diagnosis, prevention and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation (ECIL), 2014 (35)</b></p>		
<p><b>Méthode d'élaboration</b></p> <p>10 experts indépendants spécialisés dans les IFI en pédiatrie.</p> <p>Revue systématique de la littérature.</p> <p>Recommandations gradées selon le niveau de preuve (I-III) et la force de recommandation (A-C), basées sur l'analyse de la littérature et d'une discussion entre les experts (consensus).</p> <p>Déclarations d'intérêts indiquées.</p> <p><b>Clarté de présentation</b></p> <p>Présentation sous forme de tableau des recommandations gradées avec bibliographie disponible.</p> <p><b>Qualité de l'argumentaire scientifique</b></p> <p>Moyenne, narrative.</p> <p><b>Pertinence et applicabilité</b></p> <p>Indications et population cible définies.</p>	<p><b>Détection de l'Ag Mn et de l'Ac anti-Mn :</b></p> <p>Pour le diagnostic de CI, la détection Ag Mn/Ac anti-Mn n'a pas été validée en pédiatrie, aucune recommandation basée sur les preuves n'a pu être élaborée.</p> <p><b>Détection du BG :</b></p> <p>La détection du BG n'est pas recommandée en pédiatrie, malgré qu'elle soit incluse comme critère mycologique de l'EORTC pour la définition d'une IFI. Aucune recommandation ne peut être réalisée car les données chez l'enfant sont insuffisantes.</p>	<p>Argumentaire peu développé, notamment pour la recherche Ag Mn/Ac anti-Mn.</p>
<p><b>An Italian consensus for invasive candidiasis management, Italian Society of Antimicrobial Therapy (ITALIC), 2013 (37)</b></p>		
<p><b>Méthode d'élaboration</b></p> <p>30 experts spécialisés dans un domaine (chirurgiens, praticiens en soins intensifs, un épidémiologiste, un microbiologiste, un pharmacien) formant cinq groupes de travail étudiant chacun un thème donné.</p> <p>Utilisation du système GRADE pour l'élaboration des recommandations. Basée sur un consensus d'experts avec gradation des recommandations selon la méthodologie du</p>	<p><b>Détection de l'Ag Mn et de l'Ac anti-Mn :</b></p> <p>La détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn peut être utile au diagnostic de CI.</p> <p>La détection seule de l'Ag Mn ou de l'Ac anti-Mn ne peut être recommandée.</p> <p><b>Détection du BG :</b></p> <p>La détection du BG pourrait être utile pour un diagnostic précoce ou d'exclusion d'une IFI chez les patients symptomatiques d'une</p>	<p>Pas de description de la recherche de la littérature.</p>

Qualité méthodologique de la recommandation	Conclusions des auteurs	Commentaires
<p>NICE<sup>18</sup>. Conflits d'intérêts indiqués. <b>Clarté de présentation</b> Présentation synthétique et claire. <b>Qualité de l'argumentaire scientifique</b> Bibliographie disponible pour chaque recommandation. Argumentaire peu développé. <b>Pertinence et applicabilité</b> Pour les patients non immunodéprimés Document spécifique, complet, détaillé.</p>	<p>infection. Il n'y a pas de données pour recommander son utilisation chez les patients asymptomatiques.</p>	
<b>Recommandations for the diagnosis of candidemia in Latin America, 2013 (44)</b>		
<p><b>Méthode d'élaboration</b> Basée sur l'analyse de la littérature et un consensus d'experts. Experts membres de la société savante Latin America Invasive Mycosis Network. Description succincte de la recherche de la littérature. Conflits d'intérêts indiqués. <b>Clarté de présentation</b> Principales recommandations présentées dans un encadré. Pas de gradation des recommandations. <b>Qualité de l'argumentaire scientifique</b> Moyenne, narrative. Argumentaire peu développé – bibliographie disponible. <b>Pertinence et applicabilité</b> Document à destination des professionnels de santé pour le diagnostic des CI, ainsi qu'à l'applicabilité des tests diagnostiques.</p>	<p><b>Détection de l'Ag Mn et de l'Ac anti-Mn :</b> Aucune recommandation ne peut être faite en raison du nombre d'information limité sur leur valeur diagnostique. Une revue systématique précise que la sensibilité est améliorée pour la détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn. <b>Détection du BG :</b> Malgré que la détection du BG soit une technique approuvée aux États-Unis et en Europe pour le diagnostic de CI, aucune recommandation ne peut être faite en raison du nombre d'information limité sur sa valeur diagnostique. De plus la faible diffusion du test et son coût élevé limite son utilisation en Amérique latine.</p>	<p>Description peu détaillée de la méthode d'élaboration de la recommandation ainsi que de la stratégie de recherche documentaire.</p>

<sup>18</sup> Le guide du NICE distingue cinq catégories selon la force de la recommandation : « doit », « ne doit pas », « devrait », « ne devrait pas » et « pourrait »

Qualité méthodologique de la recommandation	Conclusions des auteurs	Commentaires
<b>ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012 : diagnostic procedures (European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases), 2012 (32)</b>		
<p><b>Méthode d'élaboration</b></p> <p>Groupe d'experts de l'ESCMID de 12 pays européens. Recommandations gradées selon la force de recommandation (hautement recommandé, recommandé, pas recommandé, absence de recommandation) et le niveau de preuve (I-III).</p> <p>Description de la méthode de consensus et de la recherche de la littérature.</p> <p>Déclaration d'intérêts et mode de financement indiqués.</p> <p><b>Clarté de présentation</b></p> <p>Texte divisé en 7 sections selon le type de CI (candidémie, candidose hépato-splénique...).</p> <p>Un tableau résume les recommandations avec leur grade dans chaque situation clinique et selon le type de prélèvement.</p> <p><b>Qualité de l'argumentaire scientifique</b></p> <p>Argumentaire détaillé avec bibliographie disponible.</p> <p>Description du système de gradation.</p> <p><b>Pertinence et applicabilité</b></p> <p>Document pratique de stratégie diagnostique des CI à destination des spécialistes.</p> <p>Présence d'un tableau d'aide à la décision.</p>	<p><b>Détection de l'Ag Mn et de l'Ac anti-Mn :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>pour le diagnostic de candidémie</b> : la détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn dans le sérum est recommandée (II). Les valeurs de sensibilité et de spécificité retrouvées dans les études sont de respectivement 80 et 85 %, ce qui correspond à une performance diagnostique<sup>19</sup> de 50-70 %. De plus, sa haute VPN (&gt;85 %) permettrait d'exclure une CI chez un patient.</li> <li>- <b>pour le diagnostic de CI</b> : il n'existe pas de recommandation pour la détection Ag Mn/Ac anti-Mn par absence de données probantes.</li> <li>- <b>pour le diagnostic de candidose hépato-splénique</b> : la détection Ag Mn/Ac anti-Mn est recommandée (II). Une valeur de sensibilité de 86 % a été retrouvée dans une méta-analyse ainsi qu'une détection précoce allant jusqu'à 16 jours avant la positivation des hémocultures.</li> </ul> <p><b>Détection du BG :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>pour le diagnostic de candidémie</b> : la détection du BG dans le sérum est recommandée (II) chez l'adulte (non validée chez l'enfant). Ce test est également utile pour exclure une IFI. Le dosage est recommandé deux fois par semaine. Les valeurs de sensibilité et de spécificité retrouvées dans les méta-analyses sont de respectivement &gt; 65 % (avec un seuil fixé à 80 pg/ml) et de &gt; 80 %. La VPN serait supérieure à 85 %. Le test serait utile chez les patients sans problèmes hématologiques comme ceux en unités de soins intensifs.</li> <li>- <b>pour le diagnostic de CI</b> : la détection du BG est recommandée (II).</li> <li>- <b>pour le diagnostic de candidose hépato-splénique</b> : la détection du BG est recommandée (II).</li> </ul>	<p>Pas de description précise de la stratégie de recherche documentaire.</p>

<sup>19</sup> La performance diagnostique ou « accuracy » est définie par l'ESCMID comme suit : (nombre de vrais positifs + vrais négatifs) divisé par (nombre de vrais positifs + faux positifs + faux négatifs + vrais négatifs).

Qualité méthodologique de la recommandation	Conclusions des auteurs	Commentaires
<b>ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012 : non-neutropenic adult patients, 2012 (21)</b>		
<p><b>Méthode d'élaboration</b> Recherche de la littérature et consensus réalisés par un groupe d'experts. Définition de la force de recommandation (A-D) et du niveau de preuve (I-III) selon les critères de l'ESCMID/ESFIG<sup>20</sup>. Liens d'intérêts indiqués.</p> <p><b>Clarté de présentation</b> Présentation des principales recommandations dans un tableau avec gradation et bibliographie disponible pour chaque item. Guide divisé en quatre parties : approche prophylactique, empirique, préemptive, curative.</p> <p><b>Qualité de l'argumentaire scientifique</b> Description du système de gradation. Argumentaire développé avec bibliographie disponible.</p> <p><b>Pertinence et applicabilité</b> Indications et populations cibles définies : prise en charge des CI chez les patients non neutropéniques. Document didactique à destination des cliniciens.</p>	<p><b>Concernant les patients fébriles ayant des facteurs de risque de CI mais sans documentation mycologique (approche empirique) et ceux avec documentation mycologique et sans signes/symptômes d'une infection (approche préemptive) :</b></p> <p>- il est recommandé d'initier une thérapeutique antifongique chez les patients hospitalisés en unités de soins intensifs ayant un test du BG positif dans le but d'un traitement précoce d'une CI ou d'une candidémie (CIlu<sup>21</sup>).</p>	<p>Recommandation sur la prise en charge et non sur le diagnostic. Pas de description précise de la recherche documentaire. Population spécifique : patients non neutropéniques.</p>
<b>ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012 : adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT), 2012 (29)</b>		
<p><b>Méthode d'élaboration</b> Recherche de la littérature et consensus réalisés par un groupe d'experts. Définition de la force de recommandation (A-D) et du niveau de preuve (I-III) selon les critères de l'ESCMID. Liens d'intérêts indiqués.</p> <p><b>Clarté de présentation</b></p>	<p><b><u>Dans l'approche préemptive/empirique des CI :</u></b> Aucune recommandation ne peut être effectuée chez les patients ayant une hémopathie maligne ou après une transplantation de CSH concernant la valeur diagnostique de <b>la détection du BG</b>.</p>	<p>Recommandation sur la prise en charge thérapeutique. Pas de gradation concernant l'approche diagnostique, présentée sous forme de revue générale. Population spécifique : patients ayant une hémopathie maligne</p>

<sup>20</sup> ESCMID Fungal Infection Study Group.

<sup>21</sup> Force de recommandation très légère pour une utilisation en pratique, niveau de preuve basée sur plusieurs études non contrôlées.

Qualité méthodologique de la recommandation	Conclusions des auteurs	Commentaires
<p>Présentation des principales recommandations dans un tableau avec gradation et bibliographie disponible pour chaque item.</p> <p>Guide divisé en quatre parties : approche prophylactique, préemptive/empirique, curative, situations spécifiques.</p> <p><b>Qualité de l'argumentaire scientifique</b></p> <p>Description du système de gradation.</p> <p>Argumentaire développé avec bibliographie disponible.</p> <p><b>Pertinence et applicabilité</b></p> <p>Indications et populations cibles définies : prise en charge des CI chez les patients ayant une <b>hémopathie</b> maligne ou après transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH).</p> <p>Document didactique à destination des cliniciens</p>	<p><b>Diagnostic d'une candidose hépato-splénique</b> : aucune recommandation ne peut être effectuée concernant la <b>détection du BG et de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn</b> (données insuffisantes).</p>	<p>ou après transplantation de CSH.</p>
<b>ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012 : patients with HIV infection or AIDS, 2012 (38)</b>		
<p><b>Méthode d'élaboration</b></p> <p>Recherche de la littérature et <b>consensus</b> réalisés par un groupe d'experts.</p> <p>Définition de la force de recommandation (A-D) et du niveau de preuve (I-III) selon les <b>critères</b> de l'ESCMID.</p> <p>Liens d'intérêts indiqués.</p> <p><b>Clarté de présentation</b></p> <p>Présentation des principales recommandations dans un tableau avec gradation et bibliographie disponible pour chaque item.</p> <p><b>Qualité de l'argumentaire scientifique</b></p> <p>Description du système de gradation.</p> <p>Argumentaire développé avec bibliographie disponible.</p> <p><b>Pertinence et applicabilité</b></p> <p>Indications et populations cibles définies : prise en charge des candidoses oropharyngées, œsophagiennes et mucovaginales chez les patients infectés par le VIH.</p> <p>Document didactique à destination des cliniciens.</p>	<p><b>Diagnostic des candidoses oropharyngées et œsophagiennes</b> :</p> <p><b>La détection du BG et de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn</b> n'est pas indiquée pour confirmer le diagnostic de ces formes de candidoses.</p>	<p>Recommandation sur la prise en charge thérapeutique.</p> <p>Pas de gradation concernant l'approche diagnostique, présentée sous forme de revue générale.</p> <p>Population spécifique : patients infectés par le VIH.</p>

Qualité méthodologique de la recommandation	Conclusions des auteurs	Commentaires
<b>ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients (ECIL-3), 2012 (42)</b>		
<p><b>Méthode d'élaboration</b> 4 groupes d'experts : chaque groupe étudie un thème donné (dont la détection du BG et de l'Ag Mn/Ac anti-Mn). Pas de description de la méthode de consensus. Stratégie de recherche documentaire détaillée. Revue de la littérature effectuée pour chaque thème. Gradation selon la force de recommandation (A-C) et de niveau de preuve (I-III). Liens d'intérêts indiqués.</p> <p><b>Clarté de présentation</b> Chaque thème fait l'objet d'un chapitre spécifique. Moyenne, narrative. Pas de tableau résumant les principales recommandations.</p> <p><b>Qualité de l'argumentaire scientifique</b> Recommandations gradées. Argumentaire basée sur la preuve avec bibliographie disponible.</p> <p><b>Pertinence et applicabilité</b> Indications et populations cibles définies : patients leucémiques ou après transplantation de CSH.</p>	<p><b>Détection du BG :</b> L'utilisation de la détection du BG chez les patients à haut risque hématologique<sup>22</sup> est recommandée avec un niveau de preuve modéré (BII). Les données proviennent d'études de cohorte bien conduites ou d'études cas-témoins. En raison de valeurs de sensibilité, spécificité, VPP et VPN variables, le test de détection du BG doit être utilisé en complément d'éléments cliniques, microbiologiques et radiologiques.</p> <p><b>Détection de l'Ag Mn/Ac anti-Mn :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Pour le diagnostic de CI :</b> l'utilisation de la détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn est recommandée avec un niveau de preuve modéré (BII).</li> <li>- <b>pour le diagnostic de candidémie :</b> l'utilisation de la détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn est recommandée avec un niveau de preuve faible (CIII)</li> <li>- <b>pour le diagnostic de candidose hépato-splénique :</b> l'utilisation de la détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn est recommandée avec un niveau de preuve modéré (BIII).</li> </ul>	<p>Recommandations spécifiques sur le diagnostic des IFI par la détection de bio-marqueurs. Population spécifique : patients leucémiques ou après transplantation de CSH.</p>
<b>Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology – guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO), 2011 (43)</b>		
<p><b>Méthode d'élaboration</b> Établie avec une méthode de consensus avec un groupe de 17 experts spécialisés dans le domaine d'infectiologie en oncohématologie. Description précise de la méthode de recherche documentaire. Gradation selon la force de recommandations seulement</p>	<p><b>Détection de l'Ag Mn et ou de l'Ac anti-Mn :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- la détection des anticorps et des antigènes anti-<i>Candida</i> n'est pas recommandée en routine pour les patients ayants des pathologies malignes hémato-oncologiques (E)</li> </ul> <p>Le test ELISA de détection de l'Ag Mn aurait une meilleure sensibilité que le test AGG mais sa valeur clinique n'est pas encore clarifiée chez les patients granulocytopeniques. Les valeurs de sensibilité retrouvées dans les études varieraient de</p>	<p>Recommandation concernant le diagnostic. Pas de précision du niveau de preuve dans les recommandations. Population spécifique : patients d'hémato-oncologie.</p>

<sup>22</sup> Patients ayant une leucémie aigüe avec neutropénie prolongée après une chimiothérapie d'induction ou de consolidation ou patients transplantés de CSH.

Qualité méthodologique de la recommandation	Conclusions des auteurs	Commentaires
<p>(A-E). Liens d'intérêts indiqués.</p> <p><b>Clarté de présentation</b> Principales recommandations résumées dans un tableau avec gradation. Algorithme de stratégie de prise en charge</p> <p><b>Qualité de l'argumentaire scientifique</b> Moyenne, narrative. Argumentaire peu développé. Algorithme de stratégie diagnostique présenté.</p> <p><b>Pertinence et applicabilité</b> Indiqué à l'usage des médecins spécialistes. Document didactique destiné à l'usage des cliniciens. Population spécifique : patients ayant des troubles hématologiques.</p>	<p>17 à 90 % pour le test de détection de l'Ac anti-Mn. Cependant, selon les auteurs, seule la détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn aurait un intérêt dans le diagnostic des CI.</p> <p><b>Détection du BG :</b> - Le dépistage du BG dans le plasma pour le diagnostic des IFI peut être recommandé chez les patients à haut risque hématologique (B).</p> <p>Le test ne permet pas de distinguer les différents champignons (<i>Aspergillus</i>, <i>Candida</i>). Il existerait également des réactions croisées entraînant des faux positifs. Une étude a montré que la détection du BG et le suivi de sa cinétique pouvait être une méthode non invasive utile dans le diagnostic précoce d'une IFI chez les patients leucémiques.</p>	
<p><b>Diagnosis and therapy of Candida infections : joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, 2011 (39)</b></p>		
<p><b>Méthode d'élaboration</b> Recommandations basées sur une analyse de la littérature. Gradées selon la méthodologie de l'IDSA. Liens d'intérêts non indiqués. Clarté de présentation Principales recommandations pour la thérapeutique présentées dans un tableau avec gradation et bibliographie disponible.</p> <p><b>Qualité de l'argumentaire scientifique</b> Moyenne, narrative, peu argumenté pour la partie diagnostique. Pas de gradation pour la partie diagnostique.</p> <p><b>Pertinence et applicabilité</b> Présence de tableaux d'aide à la décision pour la prise en charge thérapeutique. Patients neutropéniques ou non neutropéniques.</p>	<p><b>Détection de l'Ag Mn et ou de l'Ac anti-Mn :</b> Peut être utilisée comme tests adjuvants au diagnostic de CI. Pas de recommandation mentionnée. Intérêt de la détection combinée Ag/Ac. Peut être utile pour le diagnostic de candidose hépatosplénique.</p> <p><b>Détection du BG :</b> Aucune recommandation mentionnée. Données insuffisantes de la littérature pour établir une recommandation.</p>	<p>Recommandations non gradées pour la partie diagnostique.</p>

Qualité méthodologique de la recommandation	Conclusions des auteurs	Commentaires
<b>Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults, AMMI (Association of Medical Microbiology and Infectious Disease) Canada, 2010 (40)</b>		
<p><b>Méthode d'élaboration</b> Groupe d'experts sélectionnés par l'AMMI (hématologie, microbiologie, maladies infectieuses...).</p> <p>Description de la méthode de recherche documentaire.</p> <p>Gradation des recommandations selon la force (A-C) et le niveau de preuve (I-III). Recommandations établies selon un consensus après analyse de la littérature de preuve.</p> <p>Liens d'intérêts indiqués.</p> <p><b>Clarté de présentation</b> Principales recommandations résumés en début de document pour la partie thérapeutique.</p> <p><b>Qualité de l'argumentaire scientifique</b> Argumentaire basé sur la preuve avec bibliographie disponible pour la partie thérapeutique.</p> <p><b>Pertinence et applicabilité</b> Indications et populations cibles définies. Patients neutropéniques et non neutropéniques.</p>	<p><b>Détection de l'Ag Mn et ou de l'Ac anti-Mn :</b> La détection de l'Ag Mn aurait un potentiel intéressant dans le diagnostic des CI.</p> <p><b>Détection du BG :</b> La détection du BG serait la méthode la plus prometteuse des méthodes de détection antigènes/anticorps dans le diagnostic des CI ; c'est un marqueur panfongique disponible aujourd'hui au Canada.</p>	<p>Pas de gradation des recommandations pour la partie diagnostique.</p> <p>Mentionne brièvement la détection Ag Mn/Ac Mn et BG pour le diagnostic des CI.</p>
<b>Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group, 2008 (6)</b>		
<p><b>Méthode d'élaboration</b> Basée sur un consensus d'experts Liens d'intérêts et financement indiqués</p> <p><b>Clarté de présentation</b> Présentation, synthétique et claire</p> <p><b>Qualité de l'argumentaire scientifique</b> Présentation de la classification dans un tableau</p> <p><b>Pertinence et applicabilité</b> Indications et populations cibles définies.</p>	<p>Dans les critères de définition d'une IFI probable ou possible, <u>la détection du BG</u> dans le sérum fait partie d'un des critères mycologiques.</p>	<p>Mise à jour de la recommandation de l'EORTC de 2002, concernant les critères de définition d'une IFI.</p>

## 3.2 Méta-analyses

Six méta-analyses ont été sélectionnées à l'issue de la recherche documentaire.

L'évaluation de la qualité méthodologique selon la grille AMSTAR de ces six méta-analyses retenues est reportée en Annexe 4. Les caractéristiques des études et leurs résultats sont résumés dans le Tableau 14. Toutes les valeurs de sensibilité, spécificité, d'odds ratio sont exprimées avec leur intervalle de confiance à 95 %.

### 3.2.1 Détection Ag Mn/Ac anti-Mn

Une seule des six méta-analyses concernait la recherche de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn dans le diagnostic des candidoses invasives (CI). La qualité méthodologique de cette méta-analyse évaluée selon la grille AMSTAR est reportée en Annexe 4.

#### ► Méta-analyse de l'ECIL-3 de Mikulska *et al.* 2010 (50)

L'objectif de la méta-analyse est de réaliser une revue de la littérature concernant l'utilisation de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn pour le diagnostic de CI dans le cadre de l'élaboration de recommandation par l'ECIL-3.

Les tests évalués dans les essais de la méta-analyse étaient des tests ELISA (Platelia™ *Candida* Antigen et/ou Antibody) pour une détection dans le sérum afin de diagnostiquer des candidémies et d'autres formes de CI.

La référence était soit une identification mycologique d'une levure du genre *Candida* suite à une autopsie, soit une IFI prouvée ou probable<sup>23</sup> selon les critères de l'EORTC. Les sujets répondant aux critères d'une IFI possible n'étaient pas inclus dans la méta-analyse.

Quatorze études ont été sélectionnées, soit 453 patients. Dans quatre études les patients inclus dans les essais étaient des patients d'oncohématologie exclusivement, dans trois études d'oncohématologie majoritairement et dans sept études il s'agissait d'une population mixte avec une dominante de patients en unités de soins intensifs (oncohématologie, néonatalogie, réanimation chirurgicale ou médicale, autres...).

La sensibilité a pu être calculée dans dix études pour la détection combinée Ag Mn/Ac anti- Mn et dans la totalité des études pour l'Ag Mn seul. La spécificité a pu être évaluée dans six études pour la détection combinée et dans onze études pour la détection Ag Mn seul.

Le seuil de positivité défini par le fabricant pour le test ELISA est > 0,5 ng/mL pour l'Ag Mn et >10 unités/mL pour l'Ac anti-Mn. Les valeurs comprises entre 0,25 et 0,5 ng/mL pour l'Ag et entre 5 et 10 unités/mL pour l'Ac sont considérées comme intermédiaires par le fabricant. Dans dix études, le seuil de positivité du test ELISA était celui défini par le fabricant dans un seul sérum. Dans deux études, un résultat était considéré positif si dans deux échantillons les valeurs étaient intermédiaires.

### Résultats

La sensibilité a été estimée à 58 % [53-62] pour l'Ag Mn seul (quatorze études), à 59 % [54-65] pour l'Ac anti-Mn seul (onze études) et à 83 % [79-87] pour la détection combinée (onze études).

La spécificité était évaluée à 93 % [91-94] pour l'Ag Mn seul (onze études), à 83 % [79-97] pour l'Ac anti-Mn seul (sept études) et à 86 % [82-90] pour la détection combinée (sept études).

Concernant le Diagnostic Odds Ratio<sup>24</sup> (DOR) les valeurs respectives pour l'Ag seul, l'Ac seul et la détection combinée étaient de 18 [12-28], 12 [7-21] et 58 [27-122] (sept études).

<sup>23</sup> Les critères de la classification de l'EORTC étaient adaptés aux CI.

<sup>24</sup> DOR = (Vrais positifs/faux négatifs) / (Faux positifs/vrais négatifs) ; plus la valeur est élevée, plus le test est discriminant.

L'hétérogénéité était significative pour la sensibilité de l'Ag Mn, de l'Ac anti-Mn, la spécificité de l'Ag Mn, de l'Ac anti-Mn et la détection combinée et pour le DOR de l'Ag Mn et de l'Ac anti-Mn (voir valeurs dans le tableau).

Les valeurs de sensibilité de l'Ag Mn variaient selon l'espèce selon deux études, de 58-70 à 78 % pour *C. albicans*, *C. glabrata* et *C. tropicalis* et de 0-15 à 25-30 % pour *C. parapsilosis* et *C. krusei*.

Cinq études ont montré que la détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn était précoce par rapport aux hémocultures. Ainsi, dans une étude, 73 % des 45 patients avec une candidémie avaient au moins un test positif avant les hémocultures, en moyenne 6 jours avant pour l'Ag Mn et 7 jours pour l'Ac anti-Mn.

## Conclusion

Les auteurs de la méta-analyse concluent que la détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn serait utile pour un diagnostic de confirmation ou d'exclusion d'une CI. La performance diagnostique de la détection combinée est supérieure à celle de la détection de l'Ag ou de l'Ac seuls. Selon les études, la détection de ces marqueurs permettrait une détection précoce notamment par rapport aux hémocultures. Cependant la manière d'utiliser le test en pratique reste à définir. Les limites des résultats de cette méta-analyse sont l'hétérogénéité des études, notamment dans la population cible (patient d'oncohématologie ou de réanimation qu'il convient de distinguer dans la prise en charge) et le groupe contrôle (contrôles non malades ou patients à haut risque de candidémie), le fait qu'il n'y avait qu'une étude prospective dans les études incluses, ce qui pose la question de l'applicabilité en pratique clinique. De plus, il y a un conflit d'intérêt majeur car deux des auteurs étaient consultants pour le fabricant.

En conclusion,

Dans la méta-analyse, la détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn se fait dans le sérum à l'aide d'un test ELISA pour le diagnostic de candidémie ou de candidose invasive. La population des études est large, incluant des patients en unités de soins intensifs et d'oncohématologie principalement. Le standard de référence, précisé dans la méta-analyse, était soit l'identification mycologique secondaire à une autopsie ou les critères de l'EORTC pour le diagnostic d'une IFI prouvée ou probable.

Les valeurs retrouvées dans la méta-analyse sont :

- Pour la détection de l'Ag Mn seul :

Sensibilité : 58 % [53-62]

Spécificité : 93 % [91-94]

- Pour la détection de l'Ac anti-Mn seul :

Sensibilité : 59 % [54-65]

Spécificité : 83 % [79-97]

- Pour la détection combinée :

Sensibilité : 83 % [79-87]

Spécificité : 86 % [82-90]

La détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn aurait de meilleures performances en termes de sensibilité et de spécificité que la détection de l'Ag Mn ou de l'Ac anti-Mn seuls. Aussi, la détection de ces marqueurs serait plus précoce par rapport aux hémocultures. Cependant, la manière d'utiliser le test en pratique reste à définir (suivi, fréquence des dosages). La méta-analyse comporte certaines limites, notamment son importante hétérogénéité posant la question de la validité des résultats et de leur applicabilité en pratique clinique.

### 3.2.2 Détection du BG

A l'issue de la recherche documentaire et du processus de sélection, cinq méta-analyses portant sur la recherche du BG dans les IFI (45-49) ont été incluses dans l'analyse. La qualité méthodologique évaluée selon la grille AMSTAR est reportée en Annexe 4. Un tableau récapitulatif des caractéristiques des méta-analyses et des principaux résultats est reporté dans le Tableau 14. Il n'y avait aucune méta-analyse spécifique de la détection du BG dans les CI, car le BG est un marqueur panfongique.

#### ► Présentation des méta-analyses

Les cinq méta-analyses sélectionnées avaient comme objectif l'étude des performances diagnostiques de la détection du BG dans le diagnostic d'IFI. Une publication a également évalué quelles variables pouvaient influencer sur ces performances (49).

Les caractéristiques des méta-analyses sont indiquées dans le tableau ci-dessous ; les dates de publication des études s'étendaient de 1995 à 2012 et le nombre total de patients analysés par méta-analyse variaient de 1 068 à 5 435. Deux méta-analyses comprenaient principalement des études de cohorte prospectives (45, 47). Un nombre important d'études étaient communes entre ces méta-analyses (voir Tableau 10).

**Tableau 10. Principales caractéristiques des méta-analyses sélectionnées**

	Hou <i>et al.</i> 2015 (45)	He <i>et al.</i> 2015 (46)	Lamoth <i>et al.</i> 2012 (47)	Lu <i>et al.</i> 2011 (49)	Onishi <i>et al.</i> 2011 (48)
<b>Date de publication des études</b>	2004-2011	1995-2012	2004-2008	2004-2010	1995-2011
<b>Nombre d'études</b>	11 (8)*	28 (25)*	6 (4)*	13 (12)*	36
<b>n patients</b>	1 068	4 214	1 771	1 654	5 435
<b>Type d'étude</b>	Études prospectives de cohorte	13 études cas-témoins 15 études de cohorte	5 études prospectives 1 étude rétrospective	Études de cohorte ou cas/témoin	10 cohortes prospectives 7 cohortes rétrospectives 19 cas/témoins

\* le nombre entre parenthèses correspond au nombre de méta-analyses communes, en prenant comme référence celle d'Onishi *et al.* qui comprend le plus grand nombre d'études (36 publications).

Les IFI concernées étaient l'aspergillose invasive ou la candidose invasive, principalement. Dans une méta-analyse la population comprenait en plus des patients avec pneumocystose à *Pneumocystis Jirovecii* (48). Les échantillons analysés étaient majoritairement du sérum, exceptionnellement du plasma dans deux publications d'une méta-analyse (47).

La population incluse dans les études comprenaient des patients d'oncohématologie, des services de réanimation, des greffés, des patients infectés par le VIH ou des patients à haut risque d'IFI provenant d'autres services.

Le standard de référence utilisé principalement dans la totalité des cinq méta-analyses était les critères de l'EORTC de définition d'une IFI prouvée probable et possible ; cependant, la catégorie possible n'était pas incluse comme vrais positifs dans certaines méta-analyses (He *et al.*, Onishi *et al.*), et les méta-analyses de Lamoth *et al.* et de Lu *et al.* considéraient plusieurs situations en incluant ou non les IFI possibles comme vrais positifs.

Dans la méta-analyse de Lu *et al.* (49), quatre méthodes d'analyse, i.e. de définition des vrais positifs (VP) et des vrais négatifs (VN) étaient employées (VP vs VN), plusieurs analyses en sous-groupe étaient effectuées afin de déterminer les performances diagnostiques selon la méthode d'analyse utilisée :

- Méthode A : IFI prouvée/probable vs IFI possible ou pas d'IFI ;
- Méthode B : IFI prouvée vs pas d'IFI ;
- Méthode C : IFI prouvée/probable vs pas d'IFI ;
- Méthode D : IFI prouvée/probable/possible vs pas d'IFI.

D'autres comparateurs étaient également utilisés, comme l'identification mycologique suite à une autopsie (46, 48, 49) ou les résultats d'examens histopathologiques ou de cultures microbiologiques (46, 48). Afin d'obtenir une meilleure estimation de la performance diagnostique et une meilleure représentativité des patients, l'approche des études incluses était cross-sectionnelle, c'est-à-dire que tous les patients suspectés d'infection invasive subissaient les deux tests. Les études comprenant des groupes contrôles incluant des volontaires sains et des individus sans facteurs de risque d'IFI étaient exclues afin de ne pas surestimer la spécificité mis à part dans une méta-analyse (48). Aussi, dans deux méta-analyses (45, 48), la majorité des études ne mentionnaient pas si les résultats des tests (index test ou référence standard) étaient connus des évaluateurs (aveugle).

Quatre tests commerciaux de détection du BG étaient inclus dans les études (Fungitell™, Fungitec™ G test, Wako™ BG test et GKT-25M™) pour une détection dans le sérum. Le Fungitell™ était le test majoritairement employé dans les publications. Des analyses en sous-groupes étaient réalisées dans les méta-analyses afin d'obtenir les valeurs de performance diagnostique uniquement pour le test Fungitell™. Les seuils utilisés dans les études variaient de 40 à 140 pg/mL mais les deux seuils majoritairement utilisés dans les études étaient de 60 ou 80 pg/mL.

Les critères de jugement principaux étaient les valeurs des indices de performance diagnostique, soit la sensibilité, la spécificité, le *diagnostic odd ratio* (DOR) et l'aire sous la courbe ROC (AUC<sup>25</sup>, *Area Under Curve*).

Deux publications précisaient les critères de définitions d'un test positif (47, 49) et distinguaient les cas où une valeur au-delà d'un certain seuil était nécessaire (critère A pour l'étude de l'ECIL-3) des cas où la positivité du test était défini par l'obtention de deux valeurs consécutives au-delà d'un seuil (critère B), des analyses en sous-groupes étaient effectuées selon la définition du test positif.

Deux méta-analyses précisaient la fréquence des prélèvements réalisés dans les études (45, 47). Le dépistage était effectué une à deux fois par semaine et dans certaines études le suivi était réalisé pendant plusieurs semaines après le dépistage initial (jusqu'à un an chez les greffés notamment).

Dans ces méta-analyses, les auteurs ont effectué des analyses stratifiées, notamment selon les facteurs de risque, le design de l'étude, les différents types de tests commerciaux, la référence standard utilisée et le type d'IFI en raison de l'importante hétérogénéité entre les différentes études.

## ► Résultats

### Performance globale

Les valeurs des indices de performance diagnostique globale, c'est-à-dire pour toutes les études incluses dans chaque méta-analyse, sans analyse en sous-groupes sont reportées dans les cinq méta-analyses, les résultats sont présentés dans le Tableau 11 ci-dessous :

<sup>25</sup> Une AUC proche de 1 signifie que le test possède une capacité de discrimination presque parfaite.

Tableau 11. Indices de performance globale de la détection du BG dans les IFI

	Hou et al. 2015 (45)	He et al. 2015 (46)	Lamoth et al. 2012 (47)*	Lu et al. 2011 (49)**	Onishi et al. 2011 (48)
<b>Sensibilité (%)</b>	75 [63-84]	78 [75-81]	61,5 [48,3-73,2]	76 [67-83]	80 [77-82]
<b>Spécificité (%)</b>	87 [81-92]	81 [80-83]	90,8 [83,4-95,1]	85 [73-90]	82 [81-83]
<b>DOR</b>	19,53 [11,16-34,18]	21,88 [12,62-37,93]	16,3 [6,5-40,8]	Non calculé	25,7 [15-44,1]
<b>AUC</b>	0,89 [0,86-0,91]	0,8855	Non calculée	0,85 [0,81-0,88]	0,88 [0,82-0,93]
<b>Hétérogénéité</b>	I <sup>2</sup> =74,35 % [59,87-98,33]	I <sup>2</sup> =80 %, p<0,00001	I <sup>2</sup> =71,6 %	Non calculée	I <sup>2</sup> =79 %

\* valeurs pour le critère A, i.e. dans les cas où un seul résultat au-delà d'un seuil est nécessaire pour définir la positivité du test et où les vrais positifs sont les IFI prouvées et probables.

\*\* valeurs pour la méthode A où les vrais positifs sont les IFI prouvées et probables et les vrais négatifs sont les IFI possibles et l'absence d'IFI.

La sensibilité variait de 75 à 80 % dans quatre méta-analyses, mais une autre méta-analyse de l'ECIL-3 a calculé une valeur de 61,5 %. Cette différence pourrait s'expliquer par le design et le nombre d'études sélectionnées dans cette publication ; en effet, les auteurs n'ont incorporé que six études, dont cinq prospectives avec des critères de sélection plus élevés.

La spécificité variait de 81 à 90,8 %. Le DOR de 16,3 à 25,7 et l'AUC de 0,85 à 0,89. Ces valeurs obtenues montrent que les tests de détection du BG sont associés à une bonne performance diagnostique.

L'hétérogénéité observée était significative dans les quatre méta-analyses calculant l'indicateur I<sup>2</sup>, soit des valeurs variant de 71,6 à 80 % mesurées pour tous les indices. L'hétérogénéité pourrait provenir du design des études, du standard de référence utilisé, du type commercial de test utilisé, du seuil de positivité retenu et de la qualité des études (évaluée par l'échelle QUADAS). Ainsi, les études cas-témoins auraient tendance à surestimer la sensibilité et la spécificité, l'utilisation des critères EORTC comme référence standard baisserait la sensibilité et l'utilisation du test commercial Fungitell™ diminuerait les valeurs de performance diagnostique.

### Performance de la détection du BG pour le diagnostic de candidose invasive

Les cinq méta-analyses sélectionnées ont calculé les indices de performance diagnostique pour déceler les CI, les valeurs sont reportées dans le Tableau 12 ci-dessous :

Tableau 12. Indices de performance diagnostique de la détection du BG dans les CI

	Hou et al. 2015 (45)	He et al. 2015 (46)	Lamoth et al. 2012 (47)*	Lu et al. 2011 (49)**	Onishi et al. 2011 (48)
<b>Sensibilité (%)</b>	80 [67-90]	79,21	73 [57-85]	77,9	81 [77-85]
<b>Spécificité (%)</b>	77 [67-89]	Non calculée	97 [95-98]	Non calculée	81 [80-83]
<b>DOR</b>	25,4 [13,1-49,8]	Non calculé	177,6 [16,1-1954,2]	Non calculé	25,7 [12,9-51,2]
<b>AUC</b>	0,88 [0,83-0,98]	Non calculée	Non calculée	Non calculée	0,90 [0,85-0,95]

\* valeurs pour le critère A, i.e. dans les cas où un seul résultat au-delà d'un seuil est nécessaire pour définir la positivité du test.

\*\* valeurs pour la méthode A où les vrais positifs sont les IFI prouvées et probables et les vrais négatifs sont les IFI possibles et l'absence d'IFI.

La sensibilité variait de 77,9 à 81 % dans quatre méta-analyses, soit des valeurs relativement proches, mais la méta-analyse de l'ECIL-3 a retrouvé de la même façon que pour la performance globale, une valeur plus basse de 73 % pour des raisons identiques (niveau élevée de sélection des études, études prospectives).

La spécificité variait de 77 à 97 %, l'AUC de 0,88 à 0,90 et les valeurs du DOR, calculés dans trois méta-analyses étaient de 25,4, 25,7 et 177,6, ce qui montre la bonne performance diagnostique de la détection du BG dans les CI.

### Autres analyses en sous-groupes

D'autres analyses stratifiées ont été effectuées selon les publications.

#### *Nombre de mesures nécessaires pour établir la positivité du test*

Deux méta-analyses (47, 49) calculaient la sensibilité et la spécificité dans les cas où deux résultats consécutifs supérieurs à un seuil étaient nécessaires pour établir la positivité du test. Les valeurs obtenues étaient de 49,6 et 65 % [52-78] pour la sensibilité et de 98,9 et 93 % [86-100] pour la spécificité. Ainsi, selon ces résultats et en comparaison avec l'utilisation d'un test positif, l'utilisation de deux tests consécutifs diminuerait la sensibilité, mais augmenterait la spécificité. Il est possible que la baisse de sensibilité soit causée par l'importante variabilité dans le temps du taux de BG dans le sang (augmentation ou baisse abrupte). Cependant, il n'est pas précisé dans les publications si le deuxième dosage est effectué dans le même échantillon que le premier ou dans un autre échantillon. Aussi, l'intervalle de temps entre les deux dosages consécutifs n'est pas mentionné dans les méta-analyses.

#### *Caractéristiques de la population cible*

La méta-analyse de Lu *et al.* a également mesuré les valeurs de sensibilité et de spécificité selon les facteurs de risque des patients :

- dans le groupe des patients transplantés, la sensibilité était de 66 % [42-90] et la spécificité était de 45 % [0,3-86] ;
- dans le groupe des patients en unités de soins intensifs, la sensibilité et la spécificité étaient respectivement de 82 % [63-100] et de 67 % [26-100] ;
- dans le groupe des patients d'hématologie, la sensibilité était de 76 % [63-89] et la spécificité de 95 % [90-99].

La performance diagnostique du test du BG semble être meilleure dans la population de patients d'hématologie ; cependant, aucune information précise sur les désordres hématologiques de ces patients n'est fournie et il existerait une importante hétérogénéité entre les études, selon les auteurs. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

#### *Caractéristiques des études cliniques*

Dans la méta-analyse de He *et al.* et d'Onishi *et al.*, les auteurs ont calculés les valeurs des indices de performance diagnostique dans les groupes comprenant uniquement des études de cohorte ou des études cas-témoins. Les valeurs obtenues dans le groupe des études cas-témoins étaient supérieures à celles obtenus dans le groupe des études de cohorte dans les deux méta-analyses (voir Tableau 13).

**Tableau 13. Sensibilité et spécificité selon le type d'étude clinique**

		He <i>et al.</i> 2015 (46)	Onishi <i>et al.</i> 2011 (48)
Études de cohorte	Sensibilité (%)	75 [70-80]	72 [67-77]
	Spécificité (%)	79 [77-81]	78 [76-80]
Études cas-témoins	Sensibilité (%)	79 [76-83]	83 [80-86]
	Spécificité (%)	83 [81-85]	86 [84-88]

Selon ces données, les études cas-témoins auraient tendance à surestimer la sensibilité et la spécificité par rapport aux études de cohorte. En effet, dans les études cas-témoins, le design est souvent rétrospectif et les patients inclus dans l'étude sont sélectionnés par l'investigateur qui a tendance à prendre les cas idéaux et des volontaires sains comme contrôles, ce qui pose la question de la représentativité des patients. Les études de cohorte sont plus représentatives de la réalité clinique et les patients inclus dans les études proviennent d'une population bien ciblée, présentant les mêmes facteurs de risque, et sont incorporés dans l'étude de façon consécutive.

## ► Discussion

Une des limites importantes de ces méta-analyses est l'importante hétérogénéité des études incluses qui provient de l'utilisation de différents tests commerciaux, de différences dans les seuils utilisés, les critères standards de références, du design des études (prospectives, cas témoins) et de la qualité méthodologique des études (évaluée par QUADAS). Les auteurs ont donc réalisé des analyses stratifiées afin d'étudier l'influence de certaines variables sur la performance diagnostique de la détection de BG.

Le biais de publication n'est pas évalué dans la méta-analyse de Lamoth *et al.*, mais dans les quatre autres méta-analyses. Il n'y aurait pas de biais de publication dans deux méta-analyses (45, 46), une faible probabilité de biais de publication dans la méta-analyse de Lu *et al.*, et il y aurait un biais dans celle d'Onishi *et al.* ( $P=0,01$ ), rendant possible une surestimation de la performance diagnostique du test. De même, la qualité méthodologique des études incluses dans cette méta-analyse est modérée, ce qui peut également surestimer les résultats des indices de performance.

Dans la méta-analyse de Hou *et al.* et d'Onishi *et al.*, la majorité des études ne mentionnaient pas si les résultats des tests (index test ou référence standard) étaient connus des évaluateurs, ce qui représente un biais de suivi ou de mesure (absence d'insu).

Une des limites importantes de la méta-analyse de He *et al.* est l'absence d'information sur le type de population étudiée (âge, terrain, pathologie sous-jacente), posant la question de la validité de ces résultats pour les différents sous-types de population rencontrée en pratique clinique (patients de réanimation, d'oncohématologie, greffés).

Deux méta-analyses comportaient des analyses selon le terrain du patient, la méta-analyse de Lamoth *et al.* comprenait uniquement des patients d'hémo-oncologie, et celle de Lu *et al.* réalisait des analyses en sous-groupes chez les patients souffrant de désordres hématologiques, chez les greffés et dans les unités de soins intensifs.

Dans la méta-analyse de He *et al.* et d'Onishi *et al.*, les critères de l'EORTC étaient utilisés comme référence standard, seules les catégories prouvées et probables étaient considérées comme des cas (vrais positifs). La méta-analyse de Hou *et al.* a cependant inclus les IFI possibles comme cas ; en effet, selon les auteurs l'exclusion de la catégorie IFI possible pourrait surestimer la sensibilité. La méta-analyse de Lamoth *et al.* a distingué dans les analyses statistiques les cas où les vrais positifs étaient les patients répondant aux critères de l'EORTC pour les IFI prouvées et probables et les cas où les vrais positifs étaient composés des IFI prouvées, probables et possibles. Les valeurs des indices de performance diagnostique étaient supérieures dans le groupe où les IFI possibles n'étaient pas considérés comme vrais positifs (DOR de 16,3 [6,5-40,8] vs 11,5 [3,9-34,1]).

De la même façon, plusieurs cas de figures étaient individualisés dans la méta-analyse de Lu *et al.* (cf. supra). Cette méta-analyse a montré que les performances du test étaient meilleures en cas d'utilisation de la méthode B (IFI prouvée vs pas d'IFI), soit des valeurs de sensibilité de 88 % [75-95] et de spécificité de 89 % [79-96]. L'AUC était meilleure pour la méthode B (0,94 [0,91-0,96]) suivi de la méthode A (0,85 [0,81-0,88]) et C et D (0,83 [0,80-0,86] et 0,83 [0,79-0,86]).

En conclusion,

Dans les cinq méta-analyses, la détection de l'Ag BG se fait dans le sérum à l'aide de plusieurs tests biochimiques commerciaux dont le principe est un dosage colorimétrique ou turbidimétrique basé sur une réaction enzymologique. La détection du BG est réalisée dans le diagnostic d'IFI dans une population incluant des patients en unités de soins intensifs et d'oncohématologie principalement. Les critères de l'EORTC (IFI prouvée/probable ou IFI prouvée/probable/possible), l'autopsie ou l'identification mycologique par examen histopathologique et/ou culture microbiologique étaient utilisés comme standards de référence, selon les études incluses. Plusieurs analyses en sous-groupes étaient réalisées dans les publications en raison de l'hétérogénéité des études.

Les valeurs retrouvées dans les méta-analyses étaient :

- performance globale :

Sensibilité : de 61,5 [48,3-73,2] à 80 % [77-82] ;

Spécificité : de 81 [80-83] à 90,8 % [83,4-95,1] ;

- dans le sous-groupe des candidoses invasives :

Sensibilité : de 73 [57-85] à 81 % [77-85] ;

Spécificité : de 77 [67-89] à 97 % [95-98] ;

- dans le sous-groupe des patients d'hématologie (une méta-analyse) :

Sensibilité : 76 % [63-89]

Spécificité : 95 % [90-99]

Il existe des limites importantes à ces méta-analyses, comme l'hétérogénéité des études, notamment dans les différents seuils utilisés, les différents types de tests commerciaux, l'utilisation de standards de référence différents, le type de population étudiée. Ceci peut expliquer la forte variabilité dans les résultats, notamment quand les indices sont calculés sans stratification (analyse globale). De plus, les essais mentionnent rarement si l'évaluation des tests a été réalisée en aveugle pour l'index test ou le standard de référence ; les résultats sont biaisés si les évaluateurs connaissent le diagnostic du test de référence ou celui de l'index test. Ceci pose la question de la validité des résultats en pratique clinique.

Tableau 14. Principales données des méta-analyses

	Mikulska <i>et al.</i> 2010 (50)	Hou <i>et al.</i> 2015 (45)	He <i>et al.</i> 2015 (46)	Lamoth <i>et al.</i> 2012 (47)	Lu <i>et al.</i> 2011 (49)	Onishi <i>et al.</i> 2011 (48)
<b>Objectifs – hypothèse nulle</b>	Revue de la littérature concernant la détection Mn/anti-Mn pour le diagnostic de CI dans le cadre d'élaboration de recommandation	Étude de la performance diagnostique de la détection du BG dans le diagnostic d'IFI	Revue systématique évaluant la performance diagnostique de la détection du BG dans le diagnostic d'IFI selon plusieurs seuils différents	L'objectif est d'évaluer la performance diagnostique de la détection du BG pour le diagnostic d'IFI chez les patients d'oncologie.	Caractériser l'utilité clinique du test de détection du BG chez les patients à risque d'IFI et d'évaluer quelles variables influent sur ces performances.	Évaluer la performance diagnostique du test de détection du BG pour les IFI et la PPJ
<b>Pathologie</b>	Candidémie/ autres formes de CI.	IFI (Aspergillose invasive et candidose invasive)	IFI	IFI	IFI	IFI/PPJ
<b>Prélèvement</b>	Sérum	sérum	Sérum	Sérum ou plasma	Sérum	Sérum
<b>Dosages réalisés</b>	Mn/anti-Mn	BG	BG	BG	BG	BG
<b>Seuil utilisé</b>	<u>Ag Mn</u> : > 0,5 ng/mL <u>Ac anti-Mn</u> : > 10 U/mL	<u>Pour le Fungitell™</u> : 80 pg/mL	<u>Différents seuils pour le Fungitell™ selon les études</u> : de 40 à 140 pg/mL (Majoritairement 80 pg/mL)	<u>Pour le Fungitell™</u> : 60 pg/mL	<u>Pour le Fungitell™</u> <u>Selon les études</u> : De 60 à 120 pg/mL (majoritairement 80 pg/mL)	<u>Fungitell™, selon les 12 études</u> : De 40 à 120 pg/mL 6 études : 60 pg/mL 6 études : 80 pg/mL
<b>Publication des études</b>	1999-2009	2004-2011	1995-2012	2004-2008	2004-2010	1995-2011
<b>Nombre d'études</b>	14	11	28	6	13	36
<b>n patients</b>	453	1068	4214	1771	1654	5435
<b>Type d'étude</b>	11 études avec groupe contrôle	Études prospectives de cohorte	13 études cas-témoins 15 études de cohorte	5 études prospectives 1 étude rétrospective	Études de cohorte ou cas/témoin	Cohorte prospective (10) Cohorte rétrospective (7) Cas témoins (19)

	<b>Mikulska <i>et al.</i> 2010 (50)</b>	<b>Hou <i>et al.</i> 2015 (45)</b>	<b>He <i>et al.</i> 2015 (46)</b>	<b>Lamoth <i>et al.</i> 2012 (47)</b>	<b>Lu <i>et al.</i> 2011 (49)</b>	<b>Onishi <i>et al.</i> 2011 (48)</b>
<b>Type de patients</b>	Oncohématologie (n=123), réanimation, néonatalogie, autres	Oncohématologie, patients à haut risque d'IFI dans d'autres services, greffés	?	Onco- hématologie	Oncohématologie, greffés, Réanimation,	Oncohématologie, greffés, Réanimation, HIV
<b>Critères de jugements</b>	Sensibilité, spécificité et DOR	Sensibilité, spécificité DOR AUC	Sensibilité, spécificité DOR AUC	Sensibilité, spécificité et DOR	Sensibilité, spécificité	Sensibilité, spécificité DOR AUC
<b>Référence standard - comparateur</b>	Autopsie ou critères de l'EORTC pour la définition des IFI	Critères de l'EORTC pour la définition des IFI (prouvée/probable/possible)	- autopsie - critères de l'EORTC pour la définition des IFI (prouvée/probable) - examen histopathologique et/ou culture microbiologique	Critères de l'EORTC pour la définition des IFI (prouvée/probable ou prouvée/probable/possible)	Autopsie ou critères de l'EORTC pour la définition des IFI	- autopsie - critères de l'EORTC pour la définition des IFI (prouvée/probable) - examen histopathologique et/ou culture microbiologique
<b>Sensibilité (%)</b>	<u>Ag Mn seul</u> : 58 [53-62] <u>Ac anti-Mn seul</u> : 59 [54-65] <u>Ac/Ag combiné</u> : 83 [79-87]	<u>Candidose invasive</u> : 80 [67-90] <u>Globale</u> : 75 [63-84] <u>Fungitell™</u> 82 [68-90]	<u>Globale</u> 78 [75-81] <u>Fungitell (80 pg/mL)</u> : 73 [68-77] <u>Groupe CI</u> 79,21	<u>Globale (prouvée/probable)</u> <u>Critère A</u> 70,2 [47-86,2] <u>CI (critère A)</u> 73 [57-85] <u>CI (critère B)</u> 75 [42-94]	<u>Méthode A</u> 76 [67-83] <u>Groupe CI</u> 77,9 <u>Hémato</u> 76 [63-89]	<u>Globale</u> 80 [77-82] <u>CI</u> 81 [77-85] <u>Fungitell™</u> 75 [71-79]
<b>Spécificité (%)</b>	<u>Ag Mn seul</u> : 93 [91-94] <u>Ac anti-Mn seul</u> : 83 [79-97] <u>Ac/Ag combiné</u> : 86 [82-90]	<u>Candidose invasive</u> : 77 [67-89] <u>Globale</u> : 87 [81-92] <u>Fungitell™</u> 86 [77-92]	<u>Globale</u> 81 [80-83] <u>Fungitell (80 pg/mL)</u> : 81 [79-83]	<u>Globale (prouvée/probable)</u> <u>Critère A</u> 91,2 [83,1-95,6] <u>CI (critère A)</u> 97 [95-98] <u>CI (critère B)</u> 97 [96-98]	<u>Méthode A</u> 85 [73-90] <u>Groupe CI</u> Non calculée <u>Hémato</u> 95 [90-99]	<u>Globale</u> 82 [81-83] <u>CI</u> 81 [80-83] <u>Fungitell™</u> 77 [75-79]

	Mikulska <i>et al.</i> 2010 (50)	Hou <i>et al.</i> 2015 (45)	He <i>et al.</i> 2015 (46)	Lamoth <i>et al.</i> 2012 (47)	Lu <i>et al.</i> 2011 (49)	Onishi <i>et al.</i> 2011 (48)
<b>Autres critères</b>	<p><b>DOR :</b>  <u>Ag Mn seul :</u>  18 [12-28]  <u>Ac anti-Mn seul :</u>  12 [7-21]  <u>Ac/Ag combiné :</u>  58 [27-122]</p>	<p><b>DOR :</b>  <u>Candidose invasive :</u>  25,4 [13,1-49,8]  <u>Globale :</u>  19,5 [11,1-34,1]  <u>Fungitell™ :</u>  26,5 [11,7-60]</p>	<p><b>DOR :</b>  <u>Globale</u>  21,8 [12,6-37,9]  <u>Fungitell (80 pg/mL) :</u>  15,6 [8,4-29]</p>	<p><b>DOR :</b>  <u>CI (critère A)</u>  177,6 [16,1-1954]  <u>CI (critère B)</u>  124,7 [33,6-462]  <b>VPP (A vs B) :</b>  46,1 vs 83,5 %  <b>VPN (A vs B) :</b>  97,1 vs 94,6 %</p>	<p><b>AUC</b>  <u>Méthode A :</u>  0,85 [0,81-0,88]</p>	<p><b>DOR/AUC</b>  <u>Globale</u>  25,7 [15-44,1]/  0,88 [0,82-0,93]  <u>CI</u>  25,7 [12,9-51,2]/  0,90 [0,85-0,95]  <u>Fungitell™</u>  12 [6,1-23,7]/0,86  [0,79-0,93]</p>
<b>Hétérogénéité</b>	<p>Se Mn p&lt;0,0001  Se anti-Mn p=0,002  Spe Mn+anti-Mn+ combiné p&lt;0,0001  DOR Mn p=0,004  DOR anti-Mn p=0,01</p>	<p><math>I^2 = 74,35\%</math> [59,87-98,33]  (Modérée selon les auteurs)</p>	<p><math>I^2 = 80\%</math>  p&lt;0,00001</p>	<p><u>Critère A :</u>  <math>I^2 = 71,6\%</math>  <u>Critère B :</u>  <math>I^2 = 0\%</math></p>	<p>oui</p>	<p>oui</p>
<b>Biais de publication</b>	<p>Non évalué</p>	<p>Absence de biais de publication</p>	<p>Absence de biais de publication</p>	<p>Non évalué</p>	<p>faible probabilité</p>	<p>Présente (P=0,01)</p>

### 3.3 Indications et modalités d'utilisation des tests de détection des marqueurs sériques dans les candidoses invasives

Les recommandations et méta-analyses analysées dans les chapitres précédents sont relativement peu précises sur les indications et les modalités d'utilisation des tests de détection des marqueurs sériques dans les CI. Ces informations ont donc été recherchées dans huit revues générales (4, 7, 15, 20, 34, 51-53) et dans les deux ouvrages de référence (2, 17) identifiés par la recherche systématique. Ce chapitre en présente une synthèse.

#### 3.3.1 Détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn

##### ► Concernant la recherche de l'Ag Mn

- Recherche dans le sérum principalement, plus exceptionnellement dans d'autres prélèvements (LCS, LBA) pour l'Ag Mn.
- Il peut servir au dépistage et au suivi des candidoses profondes en complément des prélèvements pour un examen mycologique.
- Peut être utilisé pour le diagnostic d'un épisode aigu, notamment chez les patients à haut risque.

##### ► Concernant la recherche de l'Ac anti-Mn

- La performance de la recherche d'Ac seul est controversée, notamment chez les neutropéniques qui produisent peu ou pas d'Ac.
- Le dosage ponctuel de l'Ac anti-Mn a de mauvaise performance, il peut éventuellement être utilisé pour un diagnostic rétrospectif ou d'une CI chronique (inefficace à la phase aiguë).
- Le suivi de la cinétique du taux d'anticorps (bihebdomadaire, hebdomadaire ou bimensuel selon les auteurs) permet le diagnostic d'une CI évolutive ou la détection des rechutes. Une augmentation du taux d'Ac peut indiquer une colonisation ou la survenue d'une infection invasive.

Certains patients ont des taux élevés d'anticorps naturellement mais qui pourront rester stables tout au long du suivi. Chez les patients à risque, c'est la cinétique du taux d'Ac qu'il faut rechercher par rapport à une valeur de référence (valeur à l'admission). Une élévation peut traduire un accroissement de la colonisation ou la survenue d'une infection invasive. Pour les patients sans Ac détectés à l'admission, on recherchera une séroconversion (20).

##### ► Concernant la recherche combinée Ag Mn/Ac anti-Mn

- La détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn présenterait de meilleures performances diagnostiques que la détection de l'Ag Mn ou de l'Ac anti-Mn seuls.
- Elle est recommandée dans la stratégie diagnostique des candidémies et dans la candidose hépato-splénique.
- Suivi sérologique régulier de l'évolution des taux d'Ag et d'Ac en parallèle avec prélèvements répétées pour la détection des CI chez les patients à risque (patients neutropéniques notamment) : pour certains auteurs, la disparition des Ag suivie de l'apparition des Ac serait évocatrice d'une CI.
- Ils peuvent donc être utilisés :
  - Diagnostic précoce d'une CI avant la positivation des hémocultures ;
  - Diagnostic d'exclusion d'une CI en complément des résultats du test du BG ;
  - Stratégie de surveillance.

### 3.3.2 Détection du BG

- Recherche dans le sérum principalement, plus exceptionnellement dans d'autres prélèvements (LCS, LBA).
- Dépistage des patients à risque d'IFI dans le but de sélectionner les patients pouvant bénéficier d'un traitement empirique ou préemptif.
- Diagnostic d'exclusion d'une IFI (forte VPN).
- Diagnostic précoce d'une CI (également détecté dans l'aspergillose invasive et la pneumocystose), en complément des prélèvements pour un examen mycologique, notamment chez les immunodéprimés.
- Meilleure performance si deux mesures positives sont nécessaires pour établir le diagnostic, selon certains auteurs.
- Surveillance, une à deux fois par semaine, pour le suivi d'une IFI évolutive ou de l'efficacité d'un traitement ; en effet, selon certains auteurs, une diminution du taux de BG sérique serait associée au succès du traitement.
- Surveillance des patients à risque d'IFI.

### 3.3.3 Détection d'autres anticorps anti-*Candida*

Par rapport aux Ac anti-Mn, les revues générales analysées mentionnent peu les indications et les modalités d'utilisation des autres anticorps anti-*Candida*. Cependant, selon ces revues générales, la recherche de ces autres Ac anti-*Candida* pourrait être utilisée dans un but de diagnostic précoce ou de dépistage, notamment avec les techniques IFI, HAI, ES, COES et IELP ou comme examen de confirmation (ES, IELP). Ces revues générales recommandent de plus d'utiliser au moins deux techniques pour rechercher ces Ac chez les patients immunocompétents avec un suivi bihebdomadaire de leur titre.

## 4. Point de vue des parties prenantes

Les six organismes professionnels sollicités ont répondu au questionnaire de la HAS : le Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNPAR), le Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques (CNRMA), le Conseil national professionnel d'hématologie (CNPH), la Société francophone de transplantation (SFT), le Conseil national professionnel médecine intensive réanimation (CNP-MIR) et le Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière (CNPBAIHH).

Certaines parties prenantes ont cité des publications dans leur réponse, mais qui correspondent à des études originales non analysées dans ce travail d'évaluation court. Les éléments argumentés apportés par les six organismes professionnels ayant fait part de leur position sur le diagnostic biologique des candidoses invasives sont synthétisés ci-dessous. Les questionnaires complétés sont disponibles en Annexe 5.

### 4.1 Présentation de la stratégie diagnostique générale des candidoses invasives

**Concernant la définition du terme candidose invasive**, trois organismes sont en accord avec la définition donnée dans l'argumentaire au chapitre 1.2.4 (CNPAR, SFT, CNPBAIHH). Le CNRMA précise que le terme « invasive » signifie que la levure a traversé une barrière naturelle et qu'elle est présente à un endroit où elle n'est pas naturellement présente, les termes « disséminé » ou « systémique » signifient que plusieurs organes non contigus sont atteints. Pour le CNRMA, la grande majorité des CI est représentée par des candidémies. Le CNP-MIR considère que le synonyme de candidose invasive est la définition de l'EORTC « candidose invasive prouvée » (cf. *supra*) et qu'elle comprend des formes avec ou sans septicémie à *Candida*.

Le CNPAR précise que les différentes formes cliniques présentées dans le Tableau 2 sont admises mis à part les localisations pulmonaires qui sont un diagnostic d'élimination au moins chez le patient non-neutropénique ainsi que les formes cutanées qui sont exceptionnellement décrites.

Pour les organismes professionnels, **le diagnostic de candidose invasive** est évoqué devant l'association de signes cliniques d'infection non spécifiques (fièvre résistante aux antibiotiques à large spectre, état de choc...) chez des patients présentant des facteurs de risques décrits dans le Tableau 3 (p.14), notamment après chirurgie digestive lourde et/ou compliquée, greffes d'organes solides, en cas de présence d'un cathéter veineux central, en cas de séjour prolongé en réanimation associé à la prise d'antibiotiques à large spectre et chez les immunodéprimés (corticothérapie au long cours, chimiothérapie récente, traitement immunosuppresseur). Le CNPBAIHH et la SFT précisent que le diagnostic peut être évoqué devant des signes cliniques spécifiques (localisations secondaires) comme des signes cutanés (maculopapules/nodules), oculaires (choriorétinite avec nodules cotonneux) et possiblement dans d'autres organes. En cas de localisation dans un organe, la symptomatologie est fonction de l'organe atteint.

Pour quatre organismes professionnels (CNPAR, SFT, CNRMA, CNPBAIHH), **les populations concernées par le dépistage** sont les mêmes populations à risque que celles décrites dans le Tableau 3 de l'argumentaire.

**Les examens à réaliser en cas de suspicion de candidose invasive** sont pour tous les organismes professionnels ayant répondu à la question (CNPAR, CNRMA, CNP-MIR, SFT, CNPBAIHH), la recherche de la levure dans le sang (hémoculture) ou dans des sites profonds normalement stériles en cas de suspicion de localisation secondaire (biopsie si réalisable ou prélèvement de liquide organique). Le CNRMA précise que des prélèvements peuvent être effectués par exemple au niveau d'un cathéter veineux central afin d'identifier une éventuelle porte d'entrée.

Les prélèvements dans des sites non stériles *i.e.* les urines, les selles, l'oropharynx, la peau (...), reflet de la colonisation fongique sont cités par quatre organismes professionnels (CNP-AR, CNRMA, CNP-MIR, CNPBAIHH). Ils peuvent être réalisés en situation de dépistage (CNRMA, CNPBAIHH) ou afin de renforcer ou d'infirmer la suspicion d'infection (CNP-AR) en l'attente des résultats des hémocultures.

Concernant la recherche des marqueurs sériques (Ag Mn, Ac anti-Mn, BG), les avis des organismes professionnels sont contradictoires. Ainsi, pour le CNP-MIR et la SFT, la recherche Mn/anti-Mn ne doit pas être utilisée par manque de données probantes ou par absence de recommandations et le dosage du BG peut être utilisé uniquement pour exclure une infection fongique (bonne VPN). Le CNP-AR considère que tous ces marqueurs sériques peuvent être utilisés pour exclure une infection. Le CNRMA estime que leur dosage n'a pas d'intérêt si la recherche microbiologique est positive mais peut être employé en situation de dépistage afin d'anticiper une infection. Le CNPBAIHH estime que la recherche des marqueurs sériques est utile en situation de dépistage ou en l'absence de preuve microbiologique notamment en cas de suspicion de candidose hépatosplénique ou de dissémination aux autres organes, en complément des données mycologiques et des examens complémentaires (scanner, échographie).

**La stratégie diagnostique et les tests utilisés en cas de suspicion de candidose invasive chez l'enfant** sont similaires selon le CNP-AR et le CNPBAIHH qui préconisent une moindre invasivité lors des investigations (surveillance de la colonisation, utilisation des marqueurs indirects). La SFT estime que la recherche des marqueurs sériques ne doit pas être employée par manque de données probantes.

**En cas de traitement antifongique**, la sensibilité serait diminuée pour les hémocultures pour deux organismes (CNP-MIR, CNPBAIHH) ; le CNP-MIR recommande de réaliser de principe les hémocultures et d'utiliser des résines absorbant les antibiotiques. Pour le CNP-AR, sous traitement préemptif antifongique, la valeur des prélèvements mycologiques positifs serait plus délicate mais témoignerait au minimum d'une colonisation importante. Pour le CNRMA, la fréquence de l'infection recherchée serait susceptible d'être diminuée sous traitement antifongique prophylactique. Par contre, le CNRMA considère que si l'infection survient sous traitement antifongique, la stratégie diagnostique reste inchangée avec une performance moindre des tests, une modification des espèces attendues et une sensibilité diminuée aux antifongiques. Concernant les marqueurs sériques, le CNPBAIHH considère qu'il n'existe pas de données sur l'influence des traitements antifongiques sur les marqueurs sériques, le CNP-MIR qu'il n'y a pas d'influence évidente des antifongiques sur le BG qui pourrait avoir plus d'intérêt chez le patient traité sans hémoculture préalable, et le CNP-AR que l'interprétation de la valeur des marqueurs sériques serait plus délicate, mais que l'évaluation de leur cinétique de façon bihebdomadaire pourrait faciliter l'interprétation des résultats.

Selon les organismes professionnels, il n'existe pas de données probantes sur la valeur diagnostique de la **recherche des marqueurs sériques dans d'autres prélèvements que le sérum** (ou le plasma), comme le LCS, le liquide pleural ou synovial. L'intérêt serait nul concernant le LBA et la recherche ne serait pas recommandée dans ce prélèvement (CNP-AR, CNRMA). De plus, le CNRMA précise que la recherche dans les autres prélèvements devrait se faire en parallèle d'une recherche dans le sérum car la positivité dans un liquide donné peut être uniquement due à la positivité dans le sérum en raison de la solubilité des antigènes et non à l'atteinte d'un organe spécifique. Selon le CNPBAIHH, seule la recherche de BG dans le LCR aurait un intérêt démontré dans le contexte des CI en néonatalogie.

**Comme autre marqueur sérique existant** pour le diagnostic de candidose invasive, le CAGTA (*candida albicans germ tube antibodies*) est cité par quatre des organismes (CNP-AR, SFT, CNP-MIR, CNPBAIHH) bien qu'aucune technique de dosage ne soit disponible en France. Selon le CNP-AR, son dosage serait intéressant en complément des valeurs du BG et du Mn/anti-Mn, pour sa forte VPN et également dans le diagnostic des péritonites à *Candida*. Un autre marqueur est cité par la SFT, le dihexasaccharide (DS) qui est en cours d'évaluation. Le CNPBAIHH évoque les

techniques d'IEP, d'ES et de COES qui permettent de détecter des mélanges antigéniques de *Candida*. Deux organismes (CNPBAIHH, CNP-MIR) citent la PCR d'ADN de *Candida* en temps réel dans le sang, et selon la CNPBAIHH, plusieurs tests commerciaux seraient disponibles en France.

**Concernant la valeur des marqueurs sériques selon la forme de CI** (candidémie isolée, forme profonde associée ou non à une candidémie), pour la SFT, il n'existerait pas d'études bien menées permettant une différenciation. Cependant, selon deux organismes professionnels le dosage du BG aurait un intérêt dans la détection des formes profondes, pour le CNPBAIHH le taux de BG sérique serait plus élevé au cours des formes profondes avec ou sans candidémie et selon les espèces de *Candida*, pour le CNP-MIR, la détection du BG serait validée dans les cas des patients de chirurgie abdominale avec lâchage d'anastomose ou pancréatite. Le CNRMA mentionne qu'au-delà des seuils de positivité fournis par les fabricants, aucune interprétation des valeurs n'est possible pour distinguer les différentes formes de CI et rajoute que le BG ne présente pas d'intérêt pour le suivi. Pour le CNP-AR, les valeurs du Mn/anti-Mn selon les formes de CI n'ont pas été étudiées contrairement au BG où deux études ont été conduites mais sans comparaisons statistiques réalisées.

Dans le cadre du **diagnostic des candidoses superficielles**, le dosage des marqueurs sériques n'a pas d'intérêt pour les organismes interrogés (CNP-AR, CNRMA, SFT, CNP-MIR, CNPBAIHH).

Concernant la **distinction d'une infection et d'une colonisation** à l'aide des valeurs des différents marqueurs sériques, aucune étude ne serait disponible, selon trois organismes (CNRMA, SFT, CNPBAIHH). Pour le CNP-AR, concernant le BG, des études seraient disponibles mais n'ont pas pu identifier un seuil spécifique de distinction. Enfin le CNP-MIR affirme qu'il n'est pas possible de distinguer colonisation et infection à l'aide du taux des marqueurs sériques.

## 4.2 Détection du BG sérique

### 4.2.1 Indications

Le dosage du BG serait indiqué pour le dépistage et le diagnostic des patients à risque d'IFI pour l'ensemble des organismes professionnels interrogés et la population cible est celle présentée dans le Tableau 3, mais plus spécifiquement les patients d'onco-hématologie et de réanimation. Le CNRMA considère cependant que les performances du test du BG sont faibles chez la population d'onco-hématologie et de réanimation. Le CNP-MIR précise que les seules indications validées sont les patients d'hématologie avec neutropénie prolongée ou en défaillance multiviscérale, en cas de sepsis et de colonisation fongique multisite. Des données suggéraient un intérêt pour le diagnostic précoce chez les patients de chirurgie abdominale compliquée ou ayant une pancréatite aiguë sévère.

### 4.2.2 Modalités d'utilisation

Le CNP-AR précise que le dosage du BG peut être effectué en amont des hémocultures en raison de sa VPN élevée afin d'éliminer une CI. Le CNRMA précise qu'en principe le dosage doit être effectué en amont de l'hémoculture mais que ceci est rarement réalisé en pratique, notamment en raison de la rareté des candidémies. Aussi, il précise que la stratégie d'utilisation de la détection de BG, lors du suivi pendant une période à risque ou d'un dosage lors d'une suspicion clinique, n'est pas encore établie. Pour la SFT et le CNPBAIHH, le dosage du BG est réalisé en complément des hémocultures et les résultats sont interprétés selon l'ensemble des données clinico-biologiques présentes. Le CNP-MIR ne recommande pas son utilisation en amont des hémocultures.

### 4.2.3 Techniques

L'ensemble des organismes professionnels précise que seul un test est disponible en France pour le dosage du BG, le Fungitell™, soit une technique colorimétrique basée sur une modification du mécanisme du lysat d'amœbocyte de limule. Deux mesures consécutives positives auraient une meilleure performance diagnostique qu'une seule mesure. Selon le CNPAR, une mesure négative suffirait à éliminer le diagnostic (VPN élevée). En cas de positivité les investigations doivent toujours être complétées par les données d'identification mycologique. Pour le CNRMA, selon une méta-analyse, la fréquence des prélèvements (un ou deux par semaine), le délai pour confirmer une première positivité et le moment des dosages n'ont pas pu être déterminés en raison de l'hétérogénéité des études. Selon le CNP-MIR, le seuil utilisé de 80 pg/mL serait trop bas pour les patients de réanimation. Enfin, l'examen de confirmation avec une autre technique ne serait pas utile, selon le CNPBAlHH.

### 4.2.4 Interprétation des résultats

**L'interprétation d'un résultat isolé positif** est délicate et dépend du contexte, des facteurs de risque, du taux du marqueur, des résultats d'autres marqueurs et éventuellement des valeurs des scores de colonisation (CNP MIR, CNPBAlHH) ; le CNP-MIR rajoute que la valeur du marqueur ne peut influencer la décision uniquement dans le sens d'un arrêt du traitement antifongique ou de l'exclusion du diagnostic de CI en cas de valeur inférieure au seuil du fabricant ; selon cet organisme, la VPP serait meilleure sur des valeurs supérieures à 500 pg/mL.

Selon les organismes professionnels, en cas de positivité du test BG, un traitement préemptif ou empirique peut être administré dans les situations suivantes :

- Ac anti-Mn positif chez un patient à risque et colonisé, pour le CNPAR ;
- selon l'analyse du dossier médical, pour le CNRMA ;
- en complément d'autres éléments cliniques, biologiques et radiologiques dans la population d'onco-hématologie notamment, pour la SFT ;
- en cas de suspicion de candidose hépato-splénique, de péritonite, de CI en néonatalogie, pour le CNPBAlHH.

Le CNPAR et le CNPBAlHH mentionnent la possibilité de réaction croisée (faux positifs) justifiant la réalisation d'autres examens.

Le CNRMA rappelle que le BG est utilisé pour les infections fongiques en général et notamment pour la détection des aspergilloses invasives et des pneumocystoses.

Les cinq organismes professionnels (CNPAR, CNRMA, SFT, CNP-MIR, CNPBAlHH) évoquent la bonne VPN du test du BG permettant ainsi d'exclure une CI en cas de **résultat négatif**, avec cependant quelques nuances selon les sociétés savantes. Le CNPAR précise qu'un test isolé du BG négatif permet d'exclure une CI pendant une période limitée de 5 à 7 jours, le CNRMA rappelle que l'analyse de l'ensemble des données médicales est nécessaire dans l'interprétation du résultat, la SFT précise qu'une surveillance clinique, biologique et de la cinétique du BG doit être effectuée malgré le résultat négatif et la CNPBAlHH rajoute que la VPN dépend de la population cible et que la sensibilité du test du BG est faible dans les candidémies à des espèces non *albicans*. Enfin, deux mesures négatives sont nécessaires selon le CNP-MIR afin d'éliminer le diagnostic de CI.

### 4.2.5 Suivi

Pour le suivi de l'efficacité d'un traitement, il n'y a pas de données probantes concernant l'utilité du dosage du BG (CNPBAlHH) ou il ne peut être utilisé (CNP-MIR, CNRMA).

La SFT recommande néanmoins une surveillance hebdomadaire ou bihebdomadaire pendant plusieurs semaines (voire un an chez les greffés) du taux du BG pour le suivi d'une CI évolutive ou pour évaluer l'efficacité d'un traitement. Pour le CNPAR, cette approche n'est pas encore validée.

## 4.3 Détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn

### 4.3.1 Indications

Pour les cinq organismes professionnels (CNPAR, CNRMA, SFT, CNP-MIR et CNPBAlHH), la détection combinée (Ag Mn et Ac anti-Mn) aurait une meilleure performance diagnostique que la détection isolée de l'Ag ou de l'Ac.

Trois organismes précisent les indications potentielles du test combiné :

- diagnostic précoce d'une CI (CNPAR et CNPBAlHH) des populations à risque (immunodéprimés, chirurgie digestive, greffés, brûlés, hospitalisation en USI...);
- diagnostic d'une candidose hépatosplénique (SFT);
- diagnostic d'exclusion d'une CI (SFT).

La SFT mentionne néanmoins que l'interprétation doit se faire en complément d'autres outils diagnostiques.

Le CNP-MIR précise que ce test est peu utilisé en réanimation (moindre sensibilité par rapport au dosage du BG), mais éventuellement afin de confirmer un diagnostic négatif (gain de spécificité).

### 4.3.2 Modalités d'utilisation

Trois organismes (CNPAR, CNRMA, CNPBAlHH) confirment l'utilité de la détection combinée en amont des hémocultures en se basant sur les résultats d'études observationnelles montrant une positivité de ces tests 5 à 7 jours avant la positivité des hémocultures. *A contrario* le CNP-MIR ne recommande pas l'utilisation de ce test en amont des hémocultures, sans plus de précisions. Le CNRMA précise la moindre efficacité du test sur les espèces *C. krusei* et *C. parapsilosis*, qui représentent selon les dernières données de l'ODL de 2016, respectivement 2,8 % et 11,4 % de toutes les espèces de levures responsables de fongémies en région parisienne. Aussi, il précise que la stratégie à adopter (dépistage des patients à risque ou prescription sur suspicion clinique) n'est pas encore établie par manque de données.

### 4.3.3 Techniques

Les cinq organismes professionnels (CNPAR, CNRMA, SFT, CNP-MIR et CNPBAlHH) confirment que le test utilisé est bien celui mentionné dans l'argumentaire au chapitre 3.1.4, soit pour l'Ag et l'Ac un test immuno-enzymatique de type ELISA. Pour le CNPAR, deux mesures positives la même semaine confirment le diagnostic de CI ; une mesure pour le CNPBAlHH et la SFT, mais en complément d'un suivi itératif.

Aucune confirmation d'un résultat positif par une autre technique n'est nécessaire, selon la SFT. Le CNPAR et le CNPBAlHH rappellent que le meilleur examen de confirmation est l'identification mycologique (hémoculture, autres prélèvements d'un site normalement stérile) afin d'identifier l'espèce et son profil de sensibilité *in vitro* (CNPBAlHH). Le CNRMA précise qu'il n'existe pas de données permettant de déterminer la fréquence des prélèvements, le délai pour confirmer une première positivité et le moment du dosage Mn/anti Mn. Seul le CNPBAlHH estime qu'un test ELISA positif peut, en l'absence des résultats de l'identification mycologique, être confirmé par une technique de précipitation.

### 4.3.4 Interprétation des résultats

Pour le CNPAR, le CNRMA et la SFT, **un résultat positif du test combiné Ag/Ac** est évocateur d'une CI, pour une des trois espèces incluses dans le spectre (*albicans*, *glabrata*, *tropicalis*) du test précise le CNRMA. L'interprétation doit se faire en complément de l'ensemble des données cliniques, des examens complémentaires et des résultats des prélèvements mycologiques (SFT).

En l'attente des résultats des hémocultures, un traitement préemptif est envisageable pour quatre organismes, en complément des scores de colonisation et/ou du BG pour le CNPAR, en cas de

connaissance d'une colonisation à un germe précis afin de guider le choix de l'antifongique pour le CNRMA, mais rendant l'intérêt du test Mn/anti Mn réduit, en association avec les résultats des différents biomarqueurs, des examens mycologiques et des données du patient pour la SFT et seulement chez les patients à haut risque pour le CNPBAIHH. De plus, ce dernier précise qu'une confirmation à l'aide d'une technique de précipitation (IEP, COES, IE) ou par hémoculture (pour identifier le germe) sont nécessaires.

Seul le CNP-MIR considère qu'il n'est pas possible de répondre, par manque de données probantes.

L'ensemble des cinq organismes (CNPAR, CNRMA, SFT, CNP-MIR et CNPBAIHH) considère qu'un **résultat négatif** n'est pas suffisant pour exclure le diagnostic de CI (nécessité de connaître la fréquence des CI dans la population testée, de connaître les résultats du dosage du BG, suivi cinétique nécessaire, manque de données, ...).

Pour les cinq organismes professionnels (CNPAR, CNRMA, SFT, CNP-MIR et CNPBAIHH), il n'est pas possible d'identifier **les différentes espèces de *Candida*** à l'aide des tests de détection Mn/anti Mn (marqueur pan-*Candida*). Le CNPAR rappelle que de meilleurs résultats sont obtenus avec les espèces *albicans* et *glabrata* mais les résultats sont décevants avec les espèces *parapsilosis* et *guilliermondi*. Le CNPBAIHH évoque la nécessité d'avoir des tests qui distinguent les espèces de *Candida* (identification mycologique) pour adapter le traitement antifongique.

Pour le CNRMA et la CNPBAIHH, **l'association du test Mn/anti Mn avec le test du BG** n'est pas justifiée hormis en cas d'hémoculture négative dans le diagnostic de candidoses profondes, notamment la candidose hépatosplénique, en complément des données cliniques et radiographiques. Ainsi, selon la CNPBAIHH, en cas de tableau clinique et d'un scanner évocateur d'une candidose hépatosplénique, l'association du Mn/anti Mn et du BG positifs permettrait de poser avec certitude le diagnostic et d'entamer un traitement curatif.

Pour la SFT et le CNPAR, l'utilisation des deux tests a un intérêt dans le diagnostic d'exclusion d'une CI (bonne VPN) même si le CNRMA rappelle que le Mn/anti Mn renseigne seulement sur trois espèces (*albicans*, *glabrata*, *tropicalis*).

La positivité des deux tests justifierait également l'initiation d'un traitement antifongique pour le CNPAR, notamment si le patient est instable.

#### 4.3.5 Suivi

Pour quatre organismes professionnels (CNPAR, CNRMA, SFT, CNP-MIR), le suivi cinétique pourrait être intéressant mais il existe peu de données, notamment sur les modalités de suivi dans le temps et la fréquence des prélèvements avant la CI ou après la CI. Le CNRMA rappelle que lors de la survenue de la candidémie, un basculement entre antigènes et anticorps survient, les premiers disparaissant au moment de la positivité des hémocultures et les seconds apparaissant après.

Le CNPBAIHH précise qu'en cas d'objectivation de la CI par une hémoculture positive, le suivi sérologique n'est pas utile car le suivi se concentre uniquement sur la répétition des hémocultures. Par contre, le suivi du Mn/anti Mn pourrait présenter un intérêt quand la CI est objectivée sur un prélèvement profond où la répétition des prélèvements (biopsie, autres liquides organiques) est plus délicate. Il n'existe pas de données sur les modalités de suivi mais elle pourrait se poursuivre jusqu'à guérison de la maladie avec comparaison du dosage antérieur à chaque nouvelle mesure.

### 4.4 Concernant l'argumentaire de la HAS

#### 4.4.1 Publications non prises en compte

Les différents organismes ont cité des articles pertinents mais il s'agissait essentiellement d'études observationnelles ne correspondant pas aux critères de sélection des documents analysés pour la

rédaction de l'argumentaire. La SFT mentionne que l'argumentaire comprend peu de publications sur le BG en pédiatrie et en transplantation d'organes solides.

#### **4.4.2 Observations sur l'argumentaire**

Le CNPAR précise que l'existence des formes pulmonaires des candidoses est controversée, au moins chez les sujets non neutropéniques. De plus, selon cet organisme, l'utilisation des terminologies « préemptif », « empirique » et « prophylactique » peuvent être source de confusion car elles ne désignent pas la même chose selon les auteurs des différentes publications.

Le CNRMA souligne que l'utilisation du Mn/anti Mn n'est pas généralisée en France et n'intervient pas de façon majeure dans la prise en charge des patients, tout comme le test du BG, malgré son statut de RIHN qui devrait permettre de répondre à la question de son apport dans le diagnostic des CI.

La SFT regrette le peu de revues générales internationales incluses dans l'argumentaire et le manque de développement sur la partie des scores de colonisation.

Enfin, le CNPBAIHH rappelle que la détection des marqueurs sériques n'est pas un outil d'identification de micro-organismes et que le BG et le Mn ne sont pas les seuls composants de la paroi fongique. De plus, il précise, concernant les hémocultures, la nécessité de répéter les prélèvements et de remplir les flacons au maximum possible pour augmenter la sensibilité, ainsi que l'influence de l'espèce de *Candida* et du système de flacon sur le délai de positivité.

#### **4.4.3 Commentaires complémentaires**

Le CNRMA et le CNP-MIR évoquent le champ d'investigation que représentent les techniques de biologie moléculaire (PCR...) dans le diagnostic de CI, notamment pour identifier l'espèce.

Le CNPBAIHH précise que d'autres techniques de détection d'anticorps restent utilisables en dehors de l'ELISA et que, mis à part les Ac anti-Mn, la détection d'autres anticorps peut se révéler intéressante.

#### **4.4.4 Différences de position des sociétés savantes concernant le dosage Mn/anti Mn**

Différentes raisons sont évoquées par les organismes professionnels pour expliquer les différentes positions des recommandations des sociétés savantes analysées dans le rapport : le faible niveau de preuve et le manque de littérature (CNPAR, CNP-MIR, SFT), l'influence d'un ou de plusieurs experts dans un contexte de littérature peu abondante (CNPAR, CNP-MIR), l'absence de considération par les experts américains d'un test européen n'ayant pas fait l'objet d'étude en Amérique du Nord (CNRMA).

Le CNPBAIHH et le CNRMA soulignent que malgré ces divergences, la détection Mn/anti Mn reste pertinente pour le diagnostic des candidoses profondes et notamment de la candidose hépatosplénique car les cultures sont souvent négatives et tout test confortant le diagnostic est interprété dans un sens positif.

## Conclusion

La HAS a été sollicitée par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) dans le cadre de la révision de la Nomenclature des actes de biologie médicale (NABM) afin de modifier les libellés des actes relatifs au diagnostic de candidose.

L'objectif de cet argumentaire était d'évaluer la recherche des marqueurs sériques dans le cadre du diagnostic des candidoses invasives. Concernant la recherche des anticorps anti-*Candida*, il s'agissait de déterminer les techniques employées, la nécessité ou non de recourir à un examen de confirmation et l'intérêt du suivi cinétique de ces anticorps. Concernant la recherche des antigènes de *Candida*, il s'agissait de déterminer le prélèvement pertinent (sang uniquement ou autres prélèvements).

En complément, l'évaluation a aussi porté sur les indications et les modalités d'utilisation de ces marqueurs sériques dans la stratégie diagnostique des candidoses invasives.

La méthode d'évaluation a consisté en une analyse critique de la littérature synthétique, soit quatorze recommandations de bonne pratique, un consensus d'experts, six méta-analyses et dix revues générales, ainsi que le recueil de la position des organismes professionnels interrogés en tant que parties prenantes, soit les Conseils nationaux professionnels d'anesthésie-réanimation, de médecine intensive réanimation, de biologie médicale, et d'hématologie, la Société francophone de transplantation et le Centre national de référence mycoses invasives et antifongiques (CNRMA).

Au final, l'évaluation ainsi conduite permet d'énoncer les points conclusifs suivants concernant le diagnostic biologique des candidoses :

**L'évaluation est en faveur de la suppression du libellé de détection des anticorps sériques anti-*Candida* en cas de suspicion de candidose superficielle (code 4312)** car aucune des données recueillies (littérature et position des organismes professionnels) n'indique un intérêt de cette recherche.

**L'évaluation est en faveur de la modification du libellé de recherche des anticorps sériques anti-*Candida* réalisée pour diagnostiquer une candidose systémique (code 4313)** de la manière suivante :

- les Ac à rechercher sont les Ac anti-mannane (Mn) puisque ce sont les seuls à être retenus dans la littérature et par la majorité des organismes professionnels ;
- cette recherche est combinée avec celle de l'Ag Mn, compte tenu de la meilleure performance diagnostique de cette détection combinée Ag Mn/Ac anti-Mn dans le sérum par rapport à la détection isolée de l'Ag Mn ou de l'Ac anti-Mn ;
- cependant, la mise en évidence des espèces autres que *C. albicans*, *C. glabrata* et *C. tropicalis* semble plus difficile avec cet examen ;
- la technique utilisée est une technique immuno-enzymatique (EIA/ELISA) qui est une méthode reproductible, standardisée et automatisée ;
- la recherche combinée Mn/anti-Mn est indiquée en cas de suspicion de candidose invasive dans les populations à risque (patients immunodéprimés, patients d'onco-hématologie ou de réanimation,...), notamment dans le diagnostic précoce d'une candidémie, d'une candidose hépato-splénique ou d'une forme profonde de candidose ;
- cette recherche vient en complément des données cliniques et des examens complémentaires, dans l'attente des résultats de l'identification mycologique (hémoculture ou culture de prélèvements profonds) ; cette recherche peut être répétée tant que le diagnostic n'a pas été posé, ou pour suivre l'évolution d'une candidose profonde, notamment une candidose hépatosplénique ;
- le résultat de la recherche combinée Mn/anti-Mn s'interprète en complément des données cliniques et paracliniques ;

- la stratégie précise d'utilisation de cette recherche combinée Mn/anti-Mn (moment de la réalisation, modalités de suivi, fréquence des prélèvements,...) n'est pas encore établie.

**L'évaluation est en faveur de la suppression des libellés de confirmation d'un premier examen positif, par les techniques de COES (code 4314), d'IELP (code 4315) et d'IE (code 4316),** car la technique majoritairement utilisée aujourd'hui pour la recherche des candidoses systémiques par détection d'anticorps est la technique EIA/ELISA (associée au test ELISA de détection de l'Ag Mn), qui ne nécessite pas d'examen de confirmation (données de la littérature et position des organismes professionnels).

**L'évaluation est en faveur de la modification du libellé de recherche des antigènes solubles (code 4317)** de la manière suivante :

- l'Ag soluble à rechercher est le  $\beta$ -(1,3)-D-Glucane (BG) qui est un marqueur panfongique ; l'autre Ag d'intérêt est le Mn, traité ci-dessus ;
- la recherche du BG s'effectue dans le sang, l'intérêt des autres prélèvements n'étant pas établi ;
- la technique utilisée est une technique colorimétrique basée sur une modification du mécanisme du lysat d'amœbocyte de limule ;
- la recherche de BG est indiquée en cas de suspicion de candidose invasive chez les patients à risque, notamment chez les patients immunodéprimés, les patients d'onco-hématologie ou de réanimation ;
- cette recherche vient en complément des données cliniques et des examens complémentaires, dans l'attente des résultats de l'examen d'identification mycologique (hémoculture ou culture de prélèvements profonds) ;
- le résultat de la recherche de BG s'interprète en complément de ces autres examens ; cette recherche est notamment utile pour éliminer un diagnostic d'infection fongique ;
- la stratégie précise d'utilisation de cette recherche (moment de la réalisation, modalités de suivi, fréquence des prélèvements,...) n'est pas encore établie.

**L'évaluation est en faveur de la suppression d'un libellé dédié uniquement au suivi des marqueurs sériques avec dosage itératif du sérum ayant servi au diagnostic (code 6312),** car la technique ELISA majoritairement utilisée aujourd'hui et retenue ci-dessus pour la recherche combinée Mn/Anti-Mn ne nécessite pas de refaire un dosage du sérum initial et ce dosage itératif n'est pas mentionné dans la littérature.

## Annexe 1. Recherche documentaire

### 1- Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et / ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française. Le Tableau 15 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données Medline. Des références doublons peuvent être présentes entre les différents sujets.

Le nombre total de références obtenu par la recherche dans les bases de données bibliographiques est 342.

**Tableau 15. Stratégie de recherche dans la base de données Medline**

Sujet		Période
Termes utilisés		
<b>Infections fongiques invasives</b>		01/2006 – 07/2017
Étape 1	(mycoses/diagnosis/mot-clé majoré sans son arborescence OR invasive fungal infections/diagnosis/mot-clé majoré sans son arborescence OR fungemia/diagnosis/mot-clé majoré sans son arborescence)/de	
OU		
Étape 2	(invasive fungal infections/mot-clé sans son arborescence OR (invasive AND fungal)/ti) AND ((diagnosis/mot-clé majoré OR mannans OR beta-glucans)/de OR (detect* OR diagnos* OR test OR tests* OR testing)/ti OR (serological OR serodiag* OR $\beta$ -D-glucan OR beta-glucan OR $\beta$ glucan OR d-glucan OR mannan* OR anti-mannan*)/ti,ab)	
ET		
Étape 3	(recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper)/ti OR (health planning guidelines)/de OR (practice guideline OR guideline OR consensus development conference OR consensus development conference, NIH)/pt	
OU		
Étape 4	(metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR systematic literature search)/ti OR meta-analysis/pt OR Cochrane Database Syst Rev/so	
OU		
Étape 5	review/ti OR review/pt	
<b>Candidoses invasives</b>		01/2006 – 07/2017
Étape 6	(candidiasis, invasive/diagnosis OR candidemia/diagnosis)/de	
OU		
Étape 7	((candidiasis, invasive OR candidemia)/de OR (candida OR (candidiasis AND invasiv*) OR candidemia OR candidaemia)/ti) AND ((diagnosis/mot-clé majoré OR mannans OR beta-glucans)/de OR (detect* OR diagnos*	

	OR test OR tests* OR testing)/ti OR (serological OR serodiag* OR $\beta$ -D-glucan OR beta-glucan OR $\beta$ glucan OR d-glucan OR mannan* OR anti-mannan*)/ti,ab)	
ET		
Étape 3 OU Étape 4 OU Étape 5		
<b>Données françaises complémentaires</b>		01/2006 – 07/2017
Étape 6 OU Étape 7		
ET		
Étape 8	(french OR france)/ti,ab OR france/de OR france/affiliation OR france/pays de publication	

## 2- Sites consultés

*Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail – ANSES*

*Association Française des Enseignants de Parasitologie et de Mycologie - ANOFEL*

*Bibliothèque médicale Lemanissier*

*Catalogue et index des sites médicaux francophones - CISMéF*

*Centre national de référence Mycoses invasives et antifongiques - CNRMA*

*Encyclopédies médico-chirurgicales (EMC) Biologie médicale*

*Haut Conseil de la santé publique - HCSP*

*Haute Autorité de Santé – HAS*

*Institut national de la transfusion sanguine - INTS*

*Institut Pasteur*

*Ministère des Solidarités et de la Santé*

*Orphanet*

*Santé Publique France*

*Société de pathologie infectieuse de langue française - SPILF*

*Société française de biologie clinique - SFBC*

*Société française de médecine générale - SFMG*

*Société française de microbiologie - SFM*

*Société française de mycologie médicale - SFMM*

*Agence de la santé publique du Canada*

*Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ*

*AIDS Action Committee - AAC*

*American Academy of Family Physicians – AAFP*

*American Academy of Pediatrics - AAP*

*American Association for Clinical Chemistry - AACC*

*American Board of Clinical Chemistry - ABCC*

*American College of Physicians - ACP*  
*American Society for Blood and marrow Transplantation - ASBMT*  
*American Society for Microbiology - ASM*  
*American Society of Transplantation - AST*  
*American Society of Tropical Medicine and Hygiene – ASTMH*  
*Asian and Pacific Federation of Clinical Biochemistry - APFCB*  
*Asia-Pacific Society of Clinical Microbiology and Infection - APSCMI*  
*Association for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine - ACB*  
*Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada - AMMI*  
*Australasian Association of Clinical Biochemists – AACB*  
*Australasian Society for Infectious Diseases - ASID*  
*BMJ Clinical Evidence*  
*British Infection Association - BIA*  
*British Association for Sexual Health and HIV – BASHH*  
*British HIV Association - BHIVA*  
*British Transplantation Society - BTS*  
*Canadian Academy of Clinical Biochemistry - CACB*  
*Canadian Association for Clinical Microbiology and Infectious Diseases - CACMID*  
*Canadian Foundation for Infectious Diseases*  
*Canadian Society for Medical Laboratory Science - CSMLS*  
*Canadian Society of Clinical Chemists - CSCC*  
*Canadian Society of Microbiologists - CSM*  
*Centers for Disease Control and Prevention - CDC*  
*Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE*  
*Centre for Reviews and Dissemination databases*  
*Clinical and Laboratory Standards Institute*  
*Clinical Practice Guidelines Portal - CPGP*  
*CMA Infobase*  
*Cochrane Library*  
*Confédération européenne de mycologie médicale - ECMM*  
*Department of Health*  
*European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine - EFLM*  
*European Society for Blood and Marrow Transplantation - EBMT*  
*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ESCMID*  
*Guidelines and Audit Implementation Network - GAIN*  
*Guidelines and Protocols Advisory Committee - GPAC*  
*Guidelines International Network - GIN*

*Infectious Diseases Society of America - IDSA*  
*Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS*  
*Institute for Clinical Systems Improvement - ICSI*  
*International Haemovigilance Network - IHN*  
*International Society for Human and Animal Mycology- ISHAM*  
*International Society for Infectious Diseases - ISID*  
*Laboratoire de santé publique du Québec - LSPQ*  
*National Blood Authority - NBA*  
*National Comprehensive Cancer Network - NCCN*  
*National Electronic Library of Infection – NELI*  
*National Guideline Clearinghouse - NGC*  
*National Health Services*  
*National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE*  
*National Institute of Allergy and Infectious Diseases – NIAID*  
*National Institutes of Health - NIH*  
*New Zealand Guidelines Group - NZGG*  
*Public Health England*  
*Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene - RSTMH*  
*Scottish Intercollegiate Guidelines Network - SIGN*  
*Singapore Ministry of Health*  
*Société québécoise de biologie clinique - SQBC*  
*Society for Healthcare Epidemiology of America - SHEA*  
*The Transplantation Society*  
*Toward Optimized Practice*  
*Tripdatabase*  
*UK Blood Transfusion & Tissue Transplantation Services*  
*World Health Organization – WHO*

### **3- Veille**

En complément, une veille a été réalisée jusqu'en juillet 2017 sur les sites Internet énumérés ci-dessus.

Une mise à jour a été effectuée sur Medline jusqu'en juillet 2017.

Les sommaires des revues suivantes ont été examinés tout au long du projet :

- Annales de biologie clinique ;
- Revue francophone des laboratoires ;
- Pathologie Biologie ;
- Option/Bio ;
- Annales de Pathologie ;

- Immunoanalyse & biologie spécialisée ;
- Médecine et Maladies infectieuses.

## Annexe 2. Liste des tableaux et figures

Tableau 1. Classification des IFI selon l'EORTC (2002, révisé en 2008) .....	10
Tableau 2. Différentes formes cliniques des candidoses invasives .....	13
Tableau 3. Principaux facteurs de risque des candidoses invasives .....	14
Tableau 4. Répartition des facteurs de risque et évolution annuelle moyenne de l'incidence en population générale (source InVS) .....	15
Tableau 5. Nomenclature actuelle de la NABM pour le diagnostic des candidoses invasives .....	21
Tableau 6. Proposition de nomenclature pour le diagnostic de candidoses systémiques .....	23
Tableau 7. Présentation des documents sélectionnés .....	26
Tableau 8. Organismes professionnels contactés par questionnaire .....	28
Tableau 9. Analyse méthodologique et conclusions des auteurs des recommandations de bonne pratique sélectionnées pour analyse .....	39
Tableau 10. Principales caractéristiques des méta-analyses sélectionnées .....	51
Tableau 11. Indices de performance globale de la détection du BG dans les IFI .....	53
Tableau 12. Indices de performance diagnostique de la détection du BG dans les CI .....	53
Tableau 13. Sensibilité et spécificité selon le type d'étude clinique .....	54
Tableau 14. Principales données des méta-analyses .....	57
Tableau 15. Stratégie de recherche dans la base de données Medline .....	71
Figure 1. Gari-Toussaint M. Levures, blastospores et pseudomycélium, C004. Collégiale des enseignants et praticiens hospitaliers de Parasitologie et Mycologie médicale (ANOFEL) (3) .....	9
Figure 2. Résultats de la recherche documentaire et de la sélection de la littérature synthétique .....	25

### Annexe 3. Critères diagnostiques des IFI EORTC 2008 (6)

#### Critère d'hôte :

- Neutropénie  $< 500/\text{mm}^3$  pendant plus de 10 jours ;
- Allogreffes de CSH ;
- Corticoïdes  $>0,3 \text{ mg/kg/jour}$  pendant plus de 3 semaines ;
- Autres immunosuppresseurs cellulaires T dans les 90 jours avant (ciclosporine, anti TNF $\alpha$ , Ac monoclonal, analogue nucléosidique) ;
- Déficit immunitaire constitutionnel.

#### Critère clinique :

- Infection pulmonaire = un des trois signes suivants au scanner :
  - lésion dense, bien limitée, avec ou sans halo ;
  - croissant gazeux ;
  - cavité.
- Trachéobronchite = un des signes suivants vu en fibroscopie bronchique :
  - ulcération, nodule, pseudomembrane, plaque ou escarre.
- Sinusite = imagerie de sinusite + un des trois signes suivants :
  - Douleur aigue localisée ;
  - Ulcération nasale avec escarre ;
  - Extension du sinus para-nasal au-delà des limites osseuses, dont l'orbite.
- Infection du système nerveux central = un des deux signes suivants :
  - Lésion focale à l'imagerie ;
  - Prise de contraste méningée à l'IRM ou au scanner.
- Candidose disséminée (dont hépato-splénique)
  - un de ces deux signes survenant dans les suites d'une candidémie dans les 15 jours : micro abcès hépatiques +/- spléniques, exsudats rétiniens.

#### Critère mycologique :

- Détection directe (cytologie, examen direct microscopique, culture) : présence d'un champignon filamenteux dans les crachats, le LBA, une biopsie de la muqueuse des VAS, une aspiration sinusienne.
- Détection indirecte :
  - *Aspergillus* : Ag galactomannane dans sérum, plasma, LBA, LCR ;
  - Mycoses invasives (hors zygomycoses et cryptococcoses) : BG sérique.
- Pas de place en routine pour :
  - Ac/Ag Candida ;
  - PCR.

## Annexe 4. Tableau d'analyse critique des méta-analyses selon la grille AMSTAR

Critères	Plan de recherche <i>a priori</i>	Deux évaluateurs pour la sélection et l'extraction des données	Recherche exhaustive	Nature publication : critère d'inclusion ?	Liste de toutes les études (incluses et exclues)	Caractéristiques indiquées des études incluses	Qualité des études évaluée et consignée	Qualité des études utilisée adéquatement dans la conclusion	Méthodes appropriées pour combiner les résultats des études	Biais de publication évalué	Conflits d'intérêts déclarés	Évaluation globale
Mikulska <i>et al.</i> 2010 (50)	oui	non	non	oui	non	non	non	oui	oui	non	Oui	Qualité moyenne une seule étude prospective incluse, risque de conflit d'intérêt majeur, un des auteurs est consultant pour l'industriel
Chumpitazi <i>et al.</i> 2014 (54)	non	non	non	non	non	non	non	oui	oui	oui	oui	Mauvaise qualité Pas de description de la recherche documentaire, ni des études incluses. Hétérogénéité importante. Exclue
Lehrnbecher <i>et al.</i> , 2016 (55)	oui	oui	oui	oui	Non pour les études exclues uniquement, mais existence de critères d'exclusion des études.	Non, pas de données sur l'âge et le sexe	oui	oui	oui	oui	oui	Bonne qualité peu d'études sur le BG (3 études sur 25 dont 1 traitant uniquement de l'aspergillose invasive). Exclue
Shi <i>et al.</i> 2016 (56)	oui	Oui pour la sélection, non	oui	non	non	non	non	oui	oui	non	oui	Qualité moyenne. Hors sujet car le

Critères	Plan de recherche <i>a priori</i>	Deux évaluateurs pour la sélection et l'extraction des données	Recherche exhaustive	Nature publication : critère d'inclusion ?	Liste de toutes les études (incluses et exclues)	Caractéristiques indiquées des études incluses	Qualité des études évaluée et consignée	Qualité des études utilisée adéquatement dans la conclusion	Méthodes appropriées pour combiner les résultats des études	Biais de publication évalués	Conflits d'intérêts déclarés	Évaluation globale
		pour l'extraction										prélèvement est du LBA et non du sérum. Exclue
Hou <i>et al.</i> 2015 (45)	oui	oui	oui	oui	non	Oui, mais pas de précision sur l'âge	oui	oui	oui	oui	non	Bonne qualité Inclusion d'études prospectives uniquement. Include
He <i>et al.</i> 2014 (46)	oui	oui	oui	non	non	Oui mais pas de précision sur l'âge	oui	oui	oui	non	oui	Qualité assez bonne. Analyse en sous-groupe. Grande hétérogénéité car inclusion d'études comprenant plusieurs tests commerciaux et différents seuils. Include
Lamoth <i>et al.</i> 2012 (47)	oui	oui	oui	non	non	Oui mais pas de précision sur l'âge	oui	oui	oui	Non	oui	Qualité assez bonne. include
Karageorgopoulos <i>et al.</i> 2011 (57)	oui	non	oui	non	non	oui	oui	oui	oui	non	non	Qualité moyenne Hétérogénéité importante. Inclusion de cas témoins et d'études de

Critères	Plan de recherche <i>a priori</i>	Deux évaluateurs pour la sélection et l'extraction des données	Recherche exhaustive	Nature publication : critère d'inclusion ?	Liste de toutes les études (incluses et exclues)	Caractéristiques indiquées des études incluses	Qualité des études évaluée et consignée	Qualité des études utilisée adéquatement dans la conclusion	Méthodes appropriées pour combiner les résultats des études	Biais de publication évalués	Conflits d'intérêts déclarés	Évaluation globale
												cohorte Exclue
Onishi <i>et al.</i> 2011 (48)	oui	non	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui	Bonne qualité Incluse
Lu <i>et al.</i> 2011 (49)	oui	oui	oui	oui	non	Oui, pas de précision sur l'âge	oui	oui	oui	oui	oui	Bonne qualité Incluse

## Annexe 5. Consultation à distance à l'aide d'un questionnaire : réponses des parties prenantes

### Réponse du Conseil national professionnel d'anesthésie réanimation

#### A – Questions générales : Stratégie diagnostique des candidoses invasives

**La définition du terme « candidose invasive » ou « candidose systémique » n'est pas toujours précise et homogène dans les documents analysés ; il peut désigner une candidémie isolée ou une candidose disséminée aux organes profonds associée ou non à une candidémie. Que désigne, selon votre organisme professionnel, le terme « candidose invasive » ?**

**A1** *Réponse argumentée :*

Le terme utilisé dans l'argumentaire au paragraphe 1.2.4 est un bon reflet des préoccupations des praticiens. Les différentes formes cliniques présentées dans le tableau 2 sont admises mis à part les localisations pulmonaires dont la réalité est très débattue. Les localisations cutanées sont exceptionnellement décrites et ne sont donc pratiquement jamais prises en compte.

**Dans quelles situations un praticien est-il amené à rechercher une candidose invasive ?**

- En situation de diagnostic (avec signes cliniques), quelles sont les situations où on suspecte une candidose invasive ?
- En situation de dépistage, quelles sont les populations concernées ?

*Réponse argumentée :*

**A2**

Pour le praticien d'anesthésie-réanimation, le diagnostic de candidose invasive est évoqué sur les critères conventionnels retrouvés dans la littérature (état de choc, défaillance viscérale, ou signes d'infection). Les patients suspectés de candidose invasive présentent des caractéristiques épidémiologiques particulières : les patients qui ont subi une greffe d'organe solide (foie, rein, cœur, poumon, pancréas, intestin), les brûlés, les patients immunodéprimés (corticothérapie au long cours, traitement immunosuppresseur, chimiothérapie récente) et les patients opérés de chirurgie abdominale en cas de ré-interventions itératives ou de fistules digestives.

Chez ces patients les facteurs de risque usuels qui conduisent à rechercher une candidose invasive sont ceux retrouvés dans la littérature avec deux éléments fréquents: la présence d'un cathéter central ou d'un dispositif invasif (avec une mention pour les assistances circulatoires et les cœurs artificiels) et une chirurgie digestive récente souvent compliquée avec des reprises itératives ou une fistule digestive (pour les greffés du foie, intestin et pancréas et les patients de chirurgie digestive)

En situation de dépistage, les populations considérées sont les mêmes que celles mentionnées ci-dessus.

**A3** **Quelles sont les examens à réaliser lorsque l'on suspecte une candidose invasive ? Sont-ils identiques ou différents selon les situations décrites précédemment ? Incluent-ils la recherche de marqueurs sériques (Ag Mn, Ac anti-Mn, BG) ?**

*Réponse argumentée :*

Les examens à réaliser sont des deux natures : mycologie conventionnelle (hémocultures et recherche de prélèvements mycologiques positifs dans les urines, péritoine, site opératoire...) et dosages de marqueurs sériques (Ag Mn, Ac anti-Mn et BG).

Les situations cliniques décrites précédemment ne modifient pas la prise en charge. Les examens mycologiques sont souvent faits en première intention. Du fait du retard des hémocultures, les prélèvements reflet de la colonisation (au premier chef les urines) servent souvent à renforcer/infirmier la suspicion.

Les marqueurs sériques sont souvent réalisés en seconde intention avec un intérêt pour leur valeur prédictive négative.

**La stratégie diagnostique et les tests utilisés sont-ils différents en cas de suspicion de candidose invasive chez un enfant ?****A4** *Réponse argumentée :*

Il n'y a pas de différence pour la prise en charge pédiatrique. Ces patients présentent les mêmes facteurs de risque et les mêmes caractéristiques épidémiologiques.

**La stratégie diagnostique est-elle la même avec ou sans traitement antifongique ?***Réponse argumentée :*

Le schéma décrit à la réponse A3 concerne les patients sans traitement antifongique.

**A5**

Un traitement antifongique déjà en cours correspond à une prise en charge préemptive ou empirique. La présence d'un index de colonisation élevé fait partie de la définition d'un traitement préemptif. Les prélèvements mycologiques des sites cliniques peuvent donc conduire à la décision de traitement. Sous traitement antifongique, la valeur de ces prélèvements positifs est difficile à interpréter mais témoigne au minimum d'une colonisation importante.

La valeur des marqueurs sériques chez ces malades sous antifongique est difficile à interpréter. Une cinétique des marqueurs sur la base de deux prélèvements hebdomadaires pourrait faciliter l'interprétation des résultats. Une augmentation de l'Ag Mn et/ou du BG serait plutôt interprétée comme une infection évolutive. A l'opposé, une réduction de l'Ag Mn et/ou du BG et ou une augmentation de l'Ac Mn seraient interprétés comme une infection sous contrôle et/ou en cours d'amélioration. Une stabilité des marqueurs sériques est difficile à interpréter, tout comme des valeurs mesurées proches des seuils.

**La recherche des marqueurs sériques a-t-elle un intérêt dans d'autres prélèvements que le sérum ?****A6***Réponse argumentée :*

Les données de la littérature concernant les mesures de marqueurs dans d'autres sites sont très restreintes pour l'instant. Dans le poumon, l'intérêt de ces marqueurs est probablement nul d'autant que les infections pulmonaires à candida sont un diagnostic d'élimination, au moins chez le patient non-neutropénique.

**Existe-t-il d'autres marqueurs sériques que le BG ou l'Ag Mn/Ac anti-Mn pour diagnostiquer une candidose invasive ? Sont-ils validés ? Sont-ils utilisés en France ?****A7***Réponse argumentée :*

Les CAGTA (candida albicans germ tube antibodies) sont proposés par les auteurs espagnols.

Ils ne sont pas disponibles en routine mais leur valeur en tant que complément du BG et des AgMn/Ac anti Mn paraît intéressante, au moins dans les péritonites à candida avec un intérêt particulier pour leur valeur prédictive négative (Leon C et al. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. Intensive Care Med 2014;40:808-19).

### **Les taux des marqueurs sériques différent-ils selon la forme clinique de CI (candidémie isolée, forme profonde sans candidémie ou associée à une candidémie) ?**

*Réponse argumentée :*

Pour ce qui est des Ag Mn/Ac anti Mn, les populations atteintes de forme profonde sans candidémie ont été très peu étudiées. A notre connaissance, ce point n'a pas été étudié dans ces populations.

**A8**

Pour le BG, un travail (Jaijakul S et al. (1,3)- $\beta$ -D-Glucan as a prognostic marker of treatment response in invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2012;55:521-6) a évalué les concentrations initiales au moment du diagnostic dans une population de 203 candidémies (médiane 297 pg/mL) et 30 candidoses invasives sans candidémie (médiane 177 pg/mL) sans comparaison des deux populations. Une autre étude (Nguyen H et al. Performance of candida real-time polymerase chain reaction, b-D-Glucan assay, and blood cultures in the diagnosis of invasive candidiasis. Clin Infect Dis 2012;54:1240-8) a trouvé une sensibilité du BG de 68 et 81 % (aux seuils de 80 et 60 pg/mL) dans les candidémies (n=22) et de 56 et 65 % dans les candidoses intraabdominales sans candidémie (n=34). Les auteurs n'ont pas comparé les deux types de populations pour les résultats de ce test.

### **La recherche des marqueurs sériques a-t-elle un intérêt dans le cadre du diagnostic des candidoses superficielles ?**

**A9**

*Réponse argumentée :*

Les marqueurs sériques ne présentent probablement pas d'intérêt pour les candidoses superficielles. La littérature paraît pauvre.

### **Le dosage des marqueurs sériques permet-il de distinguer une colonisation et une infection ?**

*Réponse argumentée :*

Cette question est régulièrement posée dans le cadre des péritonites à candida. Ce point ne semble pas avoir été évalué avec Ag Mn/Ac anti Mn. Plusieurs auteurs ont évalué la valeur du BG chez des patients jugés cliniquement colonisés et les ont comparés à des patients jugés infectés. Le BG pourrait permet de différencier ces patients. Cependant à ce jour, aucune étude n'a pu produire une valeur seuil spécifique pour cet objectif.

**A10**

Leon C et al. Value of b-D-glucan and Candida albicans germ tube antibody for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in patients with severe abdominal conditions. Intensive Care med 2012 ;38 :1315-25

Tissot F, et al. beta-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. American journal of respiratory and critical care medicine 2013;188:1100-9

Martin-Mazuelos E, et al. beta-D-Glucan and Candida albicans germ tube antibody in ICU patients with invasive candidiasis. Intensive care medicine 2015;41:1424-32

**B – Détection du BG sérique**

**Le test de détection du BG sérique est-il utilisé en routine pour le dépistage, le diagnostic ou le suivi des patients à risque de CI ? Si oui, quelle est la population cible ?**

*Réponse argumentée :*

**B1**

Le BG sérique est généralement utilisé pour le dépistage de patients à risque de CI. Le diagnostic repose très rarement sur ce marqueur pris isolément. Le dosage du BG pourrait être réalisé dans le suivi thérapeutique mais les publications dans ce domaine sont encore restreintes et les prescripteurs n'ont pas encore pris l'habitude en routine de suivre son évolution. La population cible est représentée par les patients qui ont subi une greffe d'organe solide, les brûlés, les patients immunodéprimés et les patients opérés de chirurgie abdominale en cas de ré-interventions itératives ou de fistules digestives.

**Le test de détection du BG sérique est-il effectué en amont des hémocultures ?**

*Réponse argumentée :*

**B2**

Le BG est souvent fait avant les hémocultures du fait de sa VPN élevée pour éliminer une CI. La notion de positivité du test avant les hémocultures incite les cliniciens à doser le BG en amont des hémocultures (Tissot F. et al. beta-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:1100-9 - Martin-Mazuelos E. et al. beta-D-Glucan and Candida albicans germ tube antibody in ICU patients with invasive candidiasis. Intensive Care Med 2015;41:1424-32).

**Quelle(s) est/sont la/les technique(s) validée(s) actuellement pour cette recherche ? Combien de mesures consécutives sont nécessaires pour établir la positivité du test ? Doit-on réaliser un examen de confirmation avec une autre technique et dans quel délai ?**

*Réponse argumentée :*

**B3**

La technique validée est celle présentée dans l'argumentaire paragraphe 3.1.4. Une mesure négative suffit à éliminer le diagnostic. Deux mesures positives consécutives dans la même semaine suffisent à établir le diagnostic de CI. Le meilleur examen de confirmation est bien sûr l'isolement de candida dans une hémoculture ou d'un site stérile. Sinon, la mesure combinée Ag Mn/Ac antiMn est la démarche la plus fréquente, souvent réalisée en même temps que le second prélèvement de BG.

**Dans une population à risque de CI, comment interprète-on un test de détection du BG sérique positif ? Justifie-t-il la réalisation d'autres examens ? Peut-il motiver l'initiation d'un traitement préemptif ou empirique ? En complément des scores de colonisation par exemple ?**

**B4**

*Réponse argumentée :*

De multiples causes peuvent induire des faux positifs du BG sérique qui justifient la réalisation d'autres examens (Ag Mn/Ac antiMn, prélèvements mycologiques et hémocultures). Ce type de situation (BG positif et Ac anti Mn positif chez un patient à risque et colonisé) peut justifier la mise en route d'un traitement préemptif ou empirique. Les scores de colonisation dans leur définition selon Pittet sont rarement réalisés en routine (couteux, charge

de travail pour le laboratoire). Cependant ils peuvent être utiles chez des patients sélectionnés chez qui des prélèvements bihebdomadaires (urines, trachée, drains...) sont réalisés.

**Le dosage du BG sérique peut-il être utilisé dans la stratégie de surveillance de l'évolution de la maladie ou de l'efficacité d'un traitement antifongique ? Si oui, à quelle fréquence les prélèvements doivent-ils être effectués et pour quelle durée ?**

**B5** *Réponse argumentée :*

Un petit nombre de travaux a proposé cette approche qui n'est pas définitivement validée. Les prescripteurs sont donc plutôt dans l'attente de confirmation de la validité des observations. Une fréquence initialement bihebdomadaire puis hebdomadaire paraît adaptée et pendant 2 à 3 semaines paraît adaptée.

**Dans une population à risque de CI, comment interpréter un résultat négatif ? Permet-il d'exclure avec certitude le diagnostic de CI en pratique ?**

*Réponse argumentée :*

**B6**

La valeur prédictive négative du test est très bonne. La mesure du BG a été montrée positive en avance de 4 à 5 jours des hémocultures (Tissot F. et al. beta-glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture-negative intraabdominal candidiasis. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:1100-9 - Martin-Mazuelos E. et al. beta-D-Glucan and Candida albicans germ tube antibody in ICU patients with invasive candidiasis. Intensive Care Med 2015;41:1424-32). Un patient avec un BG négatif n'a donc pas, au moins pour les 5 à 7 jours à venir de candidose invasive.

## **C – Détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn dans le sérum**

**En routine, utilise-t-on de façon isolée le test de détection de l'Ag Mn ou de l'Ac anti-Mn ? Utilise-t-on plutôt la détection combinée ? Quelles en sont les indications (sui-  
vi des patients à risque, dépistage, diagnostic) ? Quelle est la population cible ?**

*Réponse argumentée :*

**C1**

La détection est combinée et cette combinaison accroît la sensibilité du diagnostic de CI (Mikulska M, et al. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. Critical care (London, England) 2010;14:R222). L'indication préférentielle est le diagnostic précoce. Les populations cibles sont les patients qui ont subi une greffe d'organe solide, les brûlés, les patients immunodéprimés et les patients opérés de chirurgie abdominale en cas de ré-interventions itératives ou de fistules digestives.

**Les tests de détection de l'Ag Mn et / ou de l'Ac anti-Mn sont-ils effectués en amont des hémocultures ?**

**C2**

*Réponse argumentée :*

Ces tests sont faits en amont des hémocultures. Caggiano G et al. (Candida colonization index in patients admitted to an ICU. Int. J. Mol. Sci. 2011, 12, 7038-47) dans une petite série rapportent que les Ac Anti Mn étaient positifs 4, 5 et 7 jours avant les hémocultures

positives chez 3 patients développant une candidémie tandis que les Ag Mn devenaient positifs après les hémocultures.

**Quelles sont les techniques considérées par votre organisme comme validées en France pour la détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn ? Combien de mesures consécutives sont nécessaires pour établir la positivité du test ? Est-il nécessaire de réaliser un examen de confirmation avec une autre technique en cas de résultat positif ?**

C3

*Réponse argumentée :*

La technique validée est celle présentée dans l'argumentaire paragraphe 3.1.4. Une mesure négative conjointe des deux tests Ag Mn/Ac anti Mn suffit probablement à éliminer le diagnostic. Deux mesures positives consécutives dans la même semaine suffisent à établir le diagnostic de CI. Le meilleur examen de confirmation est bien sur l'isolement de candida dans une hémoculture ou d'un site stérile. Sinon, la mesure du BG est la démarche la plus fréquente, souvent réalisée en même temps que le second prélèvement des tests Ag Mn/Ac anti Mn.

**Dans une population à risque de CI, comment interprète-on un test de détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn positif ? Justifie-t-il la réalisation d'autres examens ? Peut-il motiver l'initiation d'un traitement préemptif ou empirique ? En complément des scores de colonisation, par exemple ?**

C4

*Réponse argumentée :*

Un test de détection combiné positif (Ag Mn et Ac anti Mn positifs) donne le diagnostic avec un bon niveau de confiance. Un test avec les Ag Mn positif sans Ac positif impose la répétition du test et la réalisation d'autres tests comme le BG. Le démarrage d'un traitement antifongique sur la seule base des Ag Mn et Ac anti Mn positifs est peu probable. Le complément par des scores de colonisation et/ou le BG renforce l'incitation à l'initiation du traitement.

**Dans une population à risque de CI, comment interpréter un résultat négatif du test de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn ? Permet-il d'exclure avec certitude le diagnostic de CI en pratique ?**

C5

*Réponse argumentée :*

Un résultat négatif de l'Ag Mn n'est pas suffisant. Un résultat négatif de l'Ac anti Mn pourrait être suffisant du fait de sa valeur prédictive négative rapportée dans la littérature. La conjonction des deux examens accroît la sensibilité du test. Les prescripteurs confirment souvent le résultat par un BG négatif.

**Quelles sont les situations où le suivi cinétique de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn est pertinent ? Si oui, quelle est la fréquence des prélèvements lors du suivi ? Pendant quelle durée ?**

C6

*Réponse argumentée :*

Le suivi cinétique des Ag Mn et Ac anti Mn n'est pas développé dans la pratique routinière. Peu de travaux ont analysé cette cinétique.

C7

**Peut-on identifier les espèces en utilisant les tests de détection Ag Mn et/ou Ac anti-Mn ? Est-il pertinent de rechercher deux espèces de *Candida* (dont *C. albicans*) ?**

*Réponse argumentée :*

Les meilleurs résultats pour les tests Ag Mn Ac AntiMn sont obtenus avec *C albicans* et *C glabrata* (Mikulska M, et al. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. Critical care (London, England) 2010;14:R222). A l'opposé, les résultats avec *C parapsilosis* et *C guilliermondi* sont décevants (Held J. et al. Comparison of (1->3)-beta-D-glucan, mannan/anti-mannan antibodies, and Cand-Tec Candida antigen as serum biomarkers for candidemia. Journal of clinical microbiology 2013;51:1158-64). Il paraît donc illusoire de chercher à différencier les espèces par les tests de détection.

**C8**

**Comment votre organisme peut-il expliquer les prises de position différentes entre les recommandations de l'ESCMID de 2012 qui préconisent l'utilisation de la détection combinée Mn/anti-Mn dans le diagnostic des candidémies ou de la candidose hépato-splénique, et celles de l'IDSA de 2016 et de la BSSM de 2015 qui ne recommandent par leur utilisation ?**

*Réponse argumentée :*

La nature des délibérations dans ces différentes instances n'est pas connue. L'influence d'un ou plusieurs experts peut suffire à modifier les avis dans des situations où la littérature n'est pas très abondante.

**C9**

**Peut-on associer la détection du mannane/anti-mannane avec le BG pour le diagnostic de candidose invasive ? Comment peut-on interpréter les résultats ?**

*Réponse argumentée :*

La valeur prédictive négative des tests est le facteur le plus intéressant. Le dosage de l'Ag Mn est le moins fiable des trois paramètres. La positivité d'un seul test mérite confirmation. La positivité de deux tests peut suffire à initier un traitement antifongique, surtout si le patient est instable.

## **D – Questions portant sur l'argumentaire de la HAS**

**D1**

**Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?**

*Réponse :*

Non.

**D2**

**Avez-vous des observations sur la version intermédiaire (contexte et analyse de la littérature) de l'argumentaire de la HAS fourni avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?**

*Veuillez préciser le cas échéant les éléments à clarifier.*

**Réponse :**

La réalité des infections pulmonaires à candida est un sujet très controversé, au moins chez les sujets non-neutropéniques, du fait de l'absence de retentissement clinique de leur traitement (Terraneo S et al. Impact of Candida spp. isolation in the respiratory tract in patients with intensive care unit-acquired pneumonia. Clin Microbiol Infect 2016; 22: 94.e1–94.e8). Ce point mériterait d'être précisé dans l'argumentaire.

La notion de traitement préemptif est source de confusion. Les recommandations récentes de l'IDSA ne mentionnent d'ailleurs plus ce terme dans leur dernière actualisation (Pappas PG et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016;62: e1-50. 26679628.). Certains auteurs ont qualifié de préemptifs des traitements que d'autres ont appelé empiriques (Scudeller L. et al. An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). Infection 2014 ;42: 263-279. 24272916). Des auteurs ont qualifié de prophylaxie des travaux Ostrosky-Zeichner L. New approaches to the risk of Candida in the intensive care unit. Curr Opin Infect Dis 2003 ;16: 533-537. 14624102) que d'autres auteurs ont jugé être une approche préemptive (Kam LW, Lin JD, Management of systemic candidal infections in the intensive care unit. Am J Health Syst Pharm 2002 ;59: 33-41. 11813465). Enfin, certains experts changent d'avis concernant les définitions de prophylaxie/préemptif (Ostrosky-Zeichner L. Prophylaxis or preemptive therapy of invasive candidiasis in the intensive care unit? Crit Care Med 2004;32: 2552-2553. 15599171) puis de préemptif/empirique (Ostrosky-Zeichner L. et al. Early treatment of candidemia in adults: a review. Med Mycol 2011; 49: 113-120. 20818922 - Zaragoza R, et al Multidisciplinary approach to the treatment of invasive fungal infections in adult patients. Prophylaxis, empirical, preemptive or targeted therapy, which is the best in the different hosts? Ther Clin Risk Manag 2008 ; 4: 1261-1280. 19337433), soulignant ainsi le caractère mouvant de ces définitions.

**Souhaitez-vous émettre des commentaires complémentaires sur les examens de biologie médicale relatifs aux candidoses invasives ?****D3****Réponse :**

non

## Réponse du Conseil national professionnel de biologie des agents infections - hygiène hospitalière

### A – Questions générales : Stratégie diagnostique des candidoses invasives

**A1** La définition du terme « candidose invasive » ou « candidose systémique » n'est pas toujours précise et homogène dans les documents analysés ; il peut désigner une candidémie isolée ou une candidose disséminée aux organes profonds associée ou non à une candidémie. Que désigne, selon votre organisme professionnel, le terme « candidose invasive » ?

*Réponse argumentée :*

La définition d'usage est bien la suivante : « Le terme de CI peut désigner soit une candidémie isolée ou une candidose disséminée aux organes profonds associée ou non à une candidémie ».

**A2** Dans quelles situations un praticien est-il amené à rechercher une candidose invasive ?

- En situation de diagnostic (avec signes cliniques), quelles sont les situations où on suspecte une candidose invasive ?

- En situation de dépistage, quelles sont les populations concernées ?

*Réponse argumentée :*

- **En situation de diagnostic (avec signes cliniques), quelles sont les situations où on suspecte une candidose invasive ?**

⇒ Au départ d'une candidémie : pas de symptomatologie spécifique en dehors d'une fièvre résistante aux antibiotiques

⇒ Lors de la dissémination : localisations secondaires métastatiques notamment au niveau cutané, des valves cardiaques, de la rétine, et possiblement d'autres différents organes

⇒ En cas de localisation dans un organe : symptomatologie en rapport avec l'organe

- **En situation de dépistage, quelles sont les populations concernées ?** Population concernée par les facteurs de risque du tableau 3.

**A3** Quelles sont les examens à réaliser lorsque l'on suspecte une candidose invasive ? Sont-ils identiques ou différents selon les situations décrites précédemment ? Incluent-ils la recherche de marqueurs sériques (Ag Mn, Ac anti-Mn, BG) ?

*Réponse argumentée :*

Mise en évidence directe de *Candida* dans le sang (hémocultures, veiller à remplir le flacon au maximum possible), dans les localisations secondaires sus-citées ou dans les organes atteints.

En l'absence de preuve mycologique : sérologie Ag Mn couplé Ac anti-Mn et BG (potentiellement autres antigènes et anticorps anti-Candida ayant fait la preuve de leur efficacité).

En cas de localisation secondaire : mycologie + sérologie + BG + associer échographie trans-oesophagienne, fond d'œil (et examen clinique de la peau) à la biologie.

En cas de suspicion de candidoses hépatosplénique ou de dissémination à un autre organe : mycologie + sérologie + BG + associer scanner et échographie à la biologie.

En situation de dépistage chez les patients à haut risque : bilan de colonisation mycologique sur différents sites : urines, selles, oropharyngé etc.) et recherche de BG.

**La stratégie diagnostique et les tests utilisés sont-ils différents en cas de suspicion de candidose invasive chez un enfant ?**

**A4** *Réponse argumentée :*

Outils similaires, mais afin d'être le moins invasif, il est proposé de multiplier la surveillance de la colonisation et les marqueurs indirects.

**La stratégie diagnostique est-elle la même avec ou sans traitement antifongique ?**

**A5** *Réponse argumentée :*

La sensibilité des examens mycologiques est diminuée, en particulier de la culture. Mais l'examen direct reste alors un excellent argument.

Données insuffisantes sur l'impact des antifongiques sur les marqueurs sériques.

**La recherche des marqueurs sériques a-t-elle un intérêt dans d'autres prélèvements que le sérum ?**

**A6** *Réponse argumentée :*

A priori non pour la recherche d'antigène Mn, données insuffisantes pour répondre.

La recherche de BG dans le LCR a un intérêt démontré dans le contexte des CI en néonatalogie.

Les données sont insuffisantes pour répondre quant à l'intérêt de la détection de BG dans le LBA où les urines.

**Existe-t-il d'autres marqueurs sériques que le BG ou l'Ag Mn/Ac anti-Mn pour diagnostiquer une candidose invasive ? Sont-ils validés ? Sont-ils utilisés en France ?**

**A7** *Réponse argumentée :*

Le test de détection des AC anti-tube germinatif GACTA a été décrit et évalué à plusieurs reprises en Espagne. Les résultats sont intéressants et prouvent qu'il n'y a pas que le Mannane comme antigène d'intérêt chez *Candida*. D'ailleurs, les techniques « manuelles » d'IEP, ES, Co-ES font souvent appel à des mélanges antigéniques de *Candida*. Même si elles ne sont pas automatisables et peu standardisées, elles peuvent être accréditées.

Pas de diffusion du test GACTA en France à notre connaissance, mais quelques références récentes sur le sujet :

1: Parra-Sánchez M, Zakariya-Yousef Breval I, Castro Méndez C, García-Rey S, Loza Vazquez A, Úbeda Iglesias A, Macías Guerrero D, Romero Mejías A, León Gil C, Martín-Mazuelos E; CAVA Trem Study Group. *Candida albicans* Germ-Tube Antibody: Evaluation of a New Automatic Assay for Diagnosing Invasive Candidiasis in ICU Patients. *Mycopathologia*. 2017 Aug;182(7-8):645-652. doi: 10.1007/s11046-017-0125-9. Epub 2017 Apr 4. PubMed PMID: 28378240.

2: León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Castro C, Loza A, Zakariya I, Úbeda A, Parra M,

Macías D, Tomás JI, Rezusta A, Rodríguez A, Gómez F, Martín-Mazuelos E; Cava Trem Study Group. Contribution of *Candida* biomarkers and DNA detection for the diagnosis of invasive candidiasis in ICU patients with severe abdominal conditions. *Crit Care*. 2016 May 16;20(1):149. doi: 10.1186/s13054-016-1324-3.

Erratum in: *Crit Care*. 2017 May 15;21(1):107. PubMed PMID: 27181045; PubMed Central PMCID: PMC4867537.

3: Martín-Mazuelos E, Loza A, Castro C, Macías D, Zakariya I, Saavedra P, Ruiz-Santana S, Marín E, León C.  $\beta$ -D-Glucan and *Candida albicans* germ tube antibody in ICU patients with invasive candidiasis. *Intensive Care Med*. 2015 Aug;41(8):1424-32. doi: 10.1007/s00134-015-3922-y. Epub 2015 Jul 2. PubMed PMID: 26134359.

L'intérêt de la détection d'ADN de *Candida* par PCR en temps réel dans le sang a été évalué au cours de plusieurs études cliniques. Plusieurs kits sont désormais commercialisés et disponibles en France (SeptiFast, PCR *Candida* Orgentec etc.). Ce marqueur (ADN sérique de *Candida*) sera donc à considérer dans un futur proche

1 : Fernández-Cruz A, Marín M, Kestler M, Alcalá L, Rodríguez-Créixems M, Bouza E. The Value of Combining Blood Culture and SeptiFast Data for Predicting Complicated Bloodstream Infections Caused by Gram-Positive Bacteria or *Candida* Species. *J Clin Microbiol*. 2013 Apr;51(4):1130-6. doi: 10.1128/JCM.02882-12. Epub 2013 Jan 30.

2 : Lamoth F, Jaton K, Prod'homme G, Senn L, Bille J, Calandra T, Marchetti O. Multiplex Blood PCR in Combination with Blood Cultures for Improvement of Microbiological Documentation of Infection in Febrile Neutropenia. *J Clin Microbiol*. 2010 Oct;48(10):3510-6. doi: 10.1128/JCM.00147-10. Epub 2010 Aug 18.

#### **Les taux des marqueurs sériques diffèrent-ils selon la forme clinique de CI (candidémie isolée, forme profonde sans candidémie ou associée à une candidémie) ?**

*Réponse argumentée :*

**A8**

La sérologie anticorps anti-*Candida* (AC anti-Mn, mais aussi Ac anti-autres antigènes comme détectés *via* les techniques « manuelles » d'IEP, ES, Co-ES qui utilisent des mélanges d'antigènes) est très positive et utile dans certaines localisations telles que les ostéomyélites, les atteintes rétiniennes, les candidoses hépato-spléniques. Elles sont particulièrement indiquées dans ces situations.

Le taux de BG sérique est plus élevé au cours des formes profondes avec ou sans candidémie et varie selon les espèces de *Candida* responsables des CI.

#### **La recherche des marqueurs sériques a-t-elle un intérêt dans le cadre du diagnostic des candidoses superficielles ?**

**A9**

*Réponse argumentée :*

Non, absence de données formelles.

#### **Le dosage des marqueurs sériques permet-il de distinguer une colonisation et une infection ?**

**A10**

*Réponse argumentée :*

Non, absence de données formelles.

**B – Détection du BG sérique**

**Le test de détection du BG sérique est-il utilisé en routine pour le dépistage, le diagnostic ou le suivi des patients à risque de CI ? Si oui, quelle est la population cible ?**

**B1** *Réponse argumentée :*

Le BG est un marqueur panfongique, il est utilisé en routine pour le dépistage, le diagnostic et le suivi des patients à risque d'infections fongiques invasives, dont les CI. La population cible est celle concernée par les facteurs de risque du tableau 3, plus spécifiquement les patients d'onco-hématologie et les patients de réanimation.

**Le test de détection du BG sérique est-il effectué en amont des hémocultures ?**

**B2** *Réponse argumentée :*

La détection de BG peut être effectuée en complément des hémocultures mais ne peut remplacer une hémoculture si une candidémie est suspectée.

**Quelle(s) est/sont la/les techniques validée(s) actuellement pour cette recherche ? Combien de mesures consécutives sont nécessaires pour établir la positivité du test ? Doit-on réaliser un examen de confirmation avec une autre technique et dans quel délai ?**

**B3** *Réponse argumentée :*

La technique validée et disponible en France pour la détection de BG est le Fungitell (Cape code, Inc USA). Une seule mesure est nécessaire pour établir la positivité du test. Toutefois, plusieurs études préconisent la positivité consécutive de deux tests, en particulier lorsque la positivité est associée à une concentration faible de BG. Des données supplémentaires sont nécessaires pour établir des recommandations. En revanche, ce test ne nécessite pas la mise en œuvre de technique de confirmation.

**Dans une population à risque de CI, comment interprète-on un test de détection du BG sérique positif ? Justifie-t-il la réalisation d'autres examens ? Peut-il motiver l'initiation d'un traitement préemptif ou empirique ? En complément des scores de colonisation par exemple ?**

**B4** *Réponse argumentée :*

Chez un patient à risque de CI, la détection de BG sérique doit être interprétée minutieusement en fonction du contexte clinique (suspicion de péritonite à *Candida*, d'endocardite, de CHS etc.), du taux de BG détecté, de la prise en compte des causes de réactivité croisée (administration d'IgIV, chirurgie récente etc.) et des résultats d'autres marqueurs, voire du score de colonisation. Les données de la littérature sont encore trop parcellaires pour permettre de positionner clairement la positivité du BG dans la démarche décisionnelle thérapeutique. Cependant, dans certaines situations cliniques précises - recherche d'une CHS, péritonite, CI en néonatalogie -, la positivité du BG peut motiver l'initiation d'un traitement préemptif car sa VPP est élevée.

**Le dosage du BG sérique peut-il être utilisé dans la stratégie de surveillance de l'évolution de la maladie ou de l'efficacité d'un traitement antifongique ? Si oui, à quelle fréquence les prélèvements doivent-ils être effectués et pour quelle durée ?**

**B5**

*Réponse argumentée :*

Les données de la littérature sont insuffisantes pour répondre à cette question.

**Dans une population à risque de CI, comment interpréter un résultat négatif ? Permet-il d'exclure avec certitude le diagnostic de CI en pratique ?**

*Réponse argumentée :*

**B6**

Cela dépend de la VPN du test dans la population à risque de CI. Plusieurs études prospectives réalisées dans des populations particulières (patients d'onco-hématologie, onco, transplantation d'organe solide,...) ont rapporté une bonne VPN, faisant de ce test un bon marqueur pour exclure une IFI, dont une CI. Cependant, ce test ne permet pas d'éliminer avec certitude une CI car sa sensibilité est faible au cours des candidémies dues à des espèces de *Candida non albicans*.

## **C – Détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn dans le sérum**

**En routine, utilise-t-on de façon isolée le test de détection de l'Ag Mn ou de l'Ac anti-Mn ? Utilise-t-on plutôt la détection combinée ? Quelles en sont les indications (suivi des patients à risque, dépistage, diagnostic) ? Quelle est la population cible ?**

**C1**

*Réponse argumentée :*

Les données les plus pertinentes concernent la combinaison Ag + Ac dans le cadre du diagnostic précoce d'une candidose systémique dans les populations les plus à risque: immunodéprimés, réanimation/soins intensifs, chirurgie digestive...

**Les tests de détection de l'Ag Mn et / ou de l'Ac anti-Mn sont-ils effectués en amont des hémocultures ?**

**C2**

*Réponse argumentée :*

Oui, quelques études ont montré la précocité de ces tests *versus* les hémocultures.

**Quelles sont les techniques considérées par votre organisme comme validées en France pour la détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn ? Combien de mesures consécutives sont nécessaires pour établir la positivité du test ? Est-il nécessaire de réaliser un examen de confirmation avec une autre technique en cas de résultat positif ?**

**C3**

*Réponse argumentée :*

Techniques commercialisées : ELISA Ag Mn et ELISA Ac anti-Mn. Le résultat est considéré comme positif dès le premier test, mais le suivi itératif est un marqueur de l'évolution clinique. Un dépistage sérologique par test ELISA doit : soit se poursuivre par une technique de confirmation de précipitation des anticorps (IEP, co-ES, IE) ; soit inciter à documenter l'infection par la réalisation d'hémocultures/ou autres prélèvements répétés afin d'identifier l'espèce et son profil de sensibilité *in vitro*.

**C4**

**Dans une population à risque de CI, comment interprète-on un test de détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn positif ? Justifie-t-il la réalisation d'autres examens ?**

**Peut-il motiver l'initiation d'un traitement préemptif ou empirique ? En complément des scores de colonisation, par exemple ?***Réponse argumentée :*

Comme indiqué ci-dessus, un dépistage sérologique positif par test ELISA doit soit se poursuivre par une technique de confirmation de précipitation des anticorps (IEP, co-ES, IE), soit inciter à trouver la souche par des hémocultures ou autres prélèvements répétés afin d'identifier l'espèce et son profil de sensibilité *in vitro*.

Si seul l'ELISA Ag Mn + Ac anti-Mn est positif, un traitement empirique peut être proposé uniquement chez les patients à haut risque, selon l'AMM des médicaments (traitement empirique des neutropénies fébriles et traitement présomptif en réanimation). Si la confirmation est positive, un traitement curatif sera alors initié. Rappelons que la mortalité d'une candidose invasive est estimée entre 30 et 50 %.

**Dans une population à risque de CI, comment interpréter un résultat négatif du test de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn ? Permet-il d'exclure avec certitude le diagnostic de CI en pratique ?****C5***Réponse argumentée :*

Non, la sensibilité n'est pas de 100 %, comme pour tous les autres examens biologiques (par exemple, hémocultures avec une sensibilité à 50 %), cliniques ou d'imagerie. C'est pourquoi les concepts de traitement empirique en hématologie et probabiliste en réanimation ont été définis.

**Quelles sont les situations où le suivi cinétique de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn est pertinent ? Si oui, quelle est la fréquence des prélèvements lors du suivi ? Pendant quelle durée ?****C6***Réponse argumentée :*

Lorsque la candidose invasive a été objectivée par une hémoculture, le suivi sérologique n'est pas utile et doit se concentrer sur la répétition des hémocultures. Lorsqu'il s'agit d'une candidose invasive objectivée sur un prélèvement profond invasif difficile à répéter (car nécessite une biopsie d'organe), d'une candidose hémato-splénique, d'une ostéomyélite etc... le suivi itératif de la sérologie est la seule modalité possible pour se donner les moyens d'arrêter le traitement très coûteux. Il n'y a pas de données formelles sur la fréquence (tous les deux mois en fonction de l'évolution ?). La durée dépend de l'évolution de la maladie, en pratique poursuivre jusqu'à guérison. Encore une fois, l'objectif est d'arrêter dès que possible le traitement onéreux (entre 400 et 600 euros par jour).

À noter que dans le suivi itératif, s'agissant d'une technique ELISA dont l'objectif est de comparer les taux dans une situation de fluctuation non négligeables, il faut une reprise systématique de l'antérieur à chaque reprise.

**Peut-on identifier les espèces en utilisant les tests de détection Ag Mn et/ou Ac anti-Mn ? Est-il pertinent de rechercher deux espèces de *Candida* (dont *C. albicans*) ?****C7***Réponse argumentée :*

Non car il y a quelques réactions croisées entre certaines espèces, or l'identification doit être extrêmement précise pour ensuite adapter le traitement antifongique. En revanche, disposer de tests sérologiques qui couvrent le plus de *Candida* possible est pertinent car actuellement, *C. albicans* représente à peine 50 % des isolats impliqués dans les candidoses invasives.

Nous répétons ici que des méthodes plus anciennes de sérologie telles qu'IEP et co-ES

sont justement basées sur des mélanges d'anticorps et doivent pouvoir être améliorées encore.

**Comment votre organisme peut-il expliquer les prises de position différentes entre les recommandations de l'ESCMID de 2012 qui préconisent l'utilisation de la détection combinée Mn/anti-Mn dans le diagnostic des candidémies ou de la candidose hépato-splénique, et celles de l'IDSA de 2016 et de la BSSM de 2015 qui ne recommandent par leur utilisation ?**

*Réponse argumentée :*

**C8**

Les recommandations de l'ESCMID sont généralement faites après analyse fine de la littérature par des experts objectifs. Pour les sérologies mannanes, elles ont le mérite de distinguer les différents tableaux de candidémie, CI et candidose hépato-splénique. En revanche, il est étonnant de voir les recos de l'IDSA alors qu'ils exposent les performances du test sans remettre en cause la méthodologie des études. Enfin, les recos BSSM sont étonnantes, en particulier la phrase « Il ne permet pas de distinguer les différentes espèces de *Candida* » qui est strictement inadaptée car ce n'est pas l'objectif du test.

Au total, si les recos peuvent à juste titre moduler l'intérêt de la sérologie comme outil de substitution aux hémocultures, il est vraiment important qu'elles soulignent l'intérêt de la sérologie dans les candidoses profondes et hépato-spléniques car très souvent les hémocultures restent constamment négatives.

**Peut-on associer la détection du mannane/anti-mannane avec le BG pour le diagnostic de candidose invasive ? Comment peut-on interpréter les résultats ?**

*Réponse argumentée :*

**C9**

Comme discuté dans le C8, lorsque les hémocultures sont positives, alors le diagnostic est fait. L'intérêt des tests sérologiques est de pouvoir apporter un diagnostic indirect en cas d'hémocultures négatives ce qui est le cas dans les CHS, ostéomyélites et autres candidoses profondes. La détection de BG sensible peut alors gagner en spécificité en y associant la sérologie mannane.

Dans l'exemple d'un patient qui présente un tableau clinique + scanner évocateurs de CHS (mais aussi de nombreux autres diagnostics différentiels), l'association d'un BG positif + Mn positif permet de poser avec quasi-certitude le diagnostic de CHS et d'entamer un traitement curatif.

## **D – Questions portant sur l'argumentaire de la HAS**

**Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?**

*Réponse :*

**D1**

Les deux plus grandes séries françaises de candidoses systémiques qui décrivent l'épidémiologie dans plus de 100 établissements :

- Leroy O., Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). Crit Care Med. 2009 May;37(5):1612-8. doi: 10.1097/CCM.0b013e31819efac0. PubMed PMID: 19325476.

- Leroy O, Systemic antifungal therapy for proven or suspected invasive candidiasis: the AmarCAND 2 study. *Ann Intensive Care*. 2016 Dec;6(1):2. doi: 10.1186/s13613-015-0103-7. Epub 2016 Jan 8. PubMed PMID: 26743881; PubMed Central PMCID: PMC4705061.

De plus, des études récentes françaises sur l'évaluation du test BG dans certaines populations à risque, devraient être associées à l'argumentaire :

- Detection of (1,3)- $\beta$ -d-glucan for the diagnosis of invasive fungal infection in liver transplant recipients. Levesque E. Et coll. *Int J Mol Sci*. 2017 Apr 19;18(4). Pii: E862. Doi: 10.3390/ijms18040862.

- Evaluation of the (1,3)- $\beta$ -D-glucan assay for the diagnosis of neonatal invasive yeast infections. Cornu M et coll. *Med Mycol*. 2017 Mar 24. doi: 10.1093/mmy/myx021. [Epub ahead of print].

- Prospective Evaluation of Serum  $\beta$ -Glucan Testing in Patients With Probable or Proven Fungal Diseases.

Angebault C et coll. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Jun 16;3(3):ofw128. doi: 10.1093/ofid/ofw128. eCollection 2016 Sep.

**Avez-vous des observations sur la version intermédiaire (contexte et analyse de la littérature) de l'argumentaire de la HAS fourni avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?**

*Veillez préciser le cas échéant les éléments à clarifier.*

**D2**

*Réponse :*

Analyse bien faite et riche.

Bien veiller à garder à l'esprit que :

- la sérologie n'est pas un outil d'identification de micro-organisme ;
- les BG et Mn ne sont pas les seuls constituants de la paroi fongique, et que la sérologie peut avoir d'autres cibles, par exemple le GACTA (cf. plus haut).

**Souhaitez-vous émettre des commentaires complémentaires sur les examens de biologie médicale relatifs aux candidoses invasives ?**

*Réponse :*

À propos de la détection d'anticorps : d'autres techniques restent utilisables en dehors de l'ELISA, et le mannane est actuellement une cible intéressante, mais la détection d'autres anticorps peut se révéler intéressante.

À propos des hémocultures :

**D3**

- Répéter les prélèvements et veiller à remplir les flacons au maximum possible pour augmenter la sensibilité. Il faut attendre 14 jours après un flacon négatif pour stopper le traitement d'une candidose invasive.
- le délai de positivité varie en fonction de l'espèce de *Candida* et du système et type de flacon (aérobie, anaérobie, spécifique mycose) utilisé. Exemple de *Candida glabrata* : 24 h de pousse en flacon spécifique fongique, 4-5 jours en flacon aérobie classique.

Le coût des antifongiques est très élevé et la pertinence des tests diagnostiques est certes de permettre de poser un diagnostic mais aussi de l'éliminer ou d'assurer le statut de guérison pour arrêter le traitement. Chaque test de biologie coûte beaucoup moins qu'un jour de traitement, or le traitement peut se prolonger plusieurs dizaines de jours !!

## Réponse du Conseil national professionnel d'hématologie

### A – Questions générales : Stratégie diagnostique des candidoses invasives

**A1** La définition du terme « candidose invasive » ou « candidose systémique » n'est pas toujours précise et homogène dans les documents analysés ; il peut désigner une candidémie isolée ou une candidose disséminée aux organes profonds associée ou non à une candidémie. Que désigne, selon votre organisme professionnel, le terme « candidose invasive » ?

Les candidoses sont recherchées en hématologie dans le contexte d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Bien que tous ces patients bénéficient d'une prophylaxie ciblée, des hémocultures régulières recherchent une candidose systémique et l'examen clinique quotidien recherche les stigmates d'infection locale.

**A2** Dans quelles situations un praticien est-il amené à rechercher une candidose invasive ?  
- En situation de diagnostic (avec signes cliniques), quelles sont les situations où on suspecte une candidose invasive ?  
- En situation de dépistage, quelles sont les populations concernées ?

Comme mentionné ci-dessus, les patients concernés reçoivent une prophylaxie associée à une surveillance étroite.

**A3** Quelles sont les examens à réaliser lorsque l'on suspecte une candidose invasive ? Sont-ils identiques ou différents selon les situations décrites précédemment ? Incluent-ils la recherche de marqueurs sériques (Ag Mn, Ac anti-Mn, BG) ?

En hématologie, hémocultures et recherche de BG, voire biopsie guidée, si signes cliniques ou d'imagerie évocateurs.

**A4** La stratégie diagnostique et les tests utilisés sont-ils différents en cas de suspicion de candidose invasive chez un enfant ?

Ceci relève des infectiologues.

**A5** La stratégie diagnostique est-elle la même avec ou sans traitement antifongique ?

Ceci relève des infectiologues.

**A6** La recherche des marqueurs sériques a-t-elle un intérêt dans d'autres prélèvements que le sérum ?

Ceci relève des infectiologues.

**A7** Existe-t-il d'autres marqueurs sériques que le BG ou l'Ag Mn/Ac anti-Mn pour diagnostiquer une candidose invasive ? Sont-ils validés ? Sont-ils utilisés en France ?

Ceci relève des infectiologues.

**A8** | Les taux des marqueurs sériques différent-ils selon la forme clinique de CI (candidémie isolée, forme profonde sans candidémie ou associée à une candidémie) ?

Ceci relève des infectiologues.

**A9** | La recherche des marqueurs sériques a-t-elle un intérêt dans le cadre du diagnostic des candidoses superficielles ?

Ceci relève des infectiologues.

**A10** | Le dosage des marqueurs sériques permet-il de distinguer une colonisation et une infection ?

Ceci relève des infectiologues.

## **B – Détection du BG sérique**

**B1** | Le test de détection du BG sérique est-il utilisé en routine pour le dépistage, le diagnostic ou le suivi des patients à risque de CI ? Si oui, quelle est la population cible ?

Oui, chez les receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

**B2** | Le test de détection du BG sérique est-il effectué en amont des hémocultures ?

Non.

**B3** | Quelle(s) est/sont la/les techniques validée(s) actuellement pour cette recherche ? Combien de mesures consécutives sont nécessaires pour établir la positivité du test ? Doit-on réaliser un examen de confirmation avec une autre technique et dans quel délai ?

Ceci relève des infectiologues.

**B4** | Dans une population à risque de CI, comment interprète-on un test de détection du BG sérique positif ? Justifie-t-il la réalisation d'autres examens ? Peut-il motiver l'initiation d'un traitement préemptif ou empirique ? En complément des scores de colonisation par exemple ?

Ceci relève des infectiologues.

**B5** | Le dosage du BG sérique peut-il être utilisé dans la stratégie de surveillance de l'évolution de la maladie ou de l'efficacité d'un traitement antifongique ? Si oui, à quelle fréquence les prélèvements doivent-ils être effectués et pour quelle durée ?

Ceci relève des infectiologues.

**B6** Dans une population à risque de CI, comment interpréter un résultat négatif ? Permet-il d'exclure avec certitude le diagnostic de CI en pratique ?

Ceci relève des infectiologues.

## **C – Détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn dans le sérum**

**C1** En routine, utilise-t-on de façon isolée le test de détection de l'Ag Mn ou de l'Ac anti-Mn ? Utilise-t-on plutôt la détection combinée ? Quelles en sont les indications (suivi des patients à risque, dépistage, diagnostic) ? Quelle est la population cible ?

Ceci relève des infectiologues.

**C2** Les tests de détection de l'Ag Mn et / ou de l'Ac anti-Mn sont-ils effectués en amont des hémocultures ?

Ceci relève des infectiologues.

**C3** Quelles sont les techniques considérées par votre organisme comme validées en France pour la détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn ? Combien de mesures consécutives sont nécessaires pour établir la positivité du test ? Est-il nécessaire de réaliser un examen de confirmation avec une autre technique en cas de résultat positif ?

Ceci relève des infectiologues et du dialogue entre eux et les hématologistes greffeurs.

**C4** Dans une population à risque de CI, comment interprète-on un test de détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn positif ? Justifie-t-il la réalisation d'autres examens ? Peut-il motiver l'initiation d'un traitement préemptif ou empirique ? En complément des scores de colonisation, par exemple ?

Ceci relève des infectiologues.

**C5** Dans une population à risque de CI, comment interpréter un résultat négatif du test de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn ? Permet-il d'exclure avec certitude le diagnostic de CI en pratique ?

Ceci relève des infectiologues.

**C6** Quelles sont les situations où le suivi cinétique de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn est pertinent ? Si oui, quelle est la fréquence des prélèvements lors du suivi ? Pendant quelle durée ?

Ceci relève des infectiologues.

**C7** Peut-on identifier les espèces en utilisant les tests de détection Ag Mn et/ou Ac anti-Mn ? Est-il pertinent de rechercher deux espèces de *Candida* (dont *C. albicans*) ?

Ceci relève des infectiologues.

**C8**

**Comment votre organisme peut-il expliquer les prises de position différentes entre les recommandations de l'ESCMID de 2012 qui préconisent l'utilisation de la détection combinée Mn/anti-Mn dans le diagnostic des candidémies ou de la candidose hépato-splénique, et celles de l'IDSA de 2016 et de la BSSM de 2015 qui ne recommandent par leur utilisation ?**

Ceci relève des infectiologues.

**C9**

**Peut-on associer la détection du mannane/anti-mannane avec le BG pour le diagnostic de candidose invasive ? Comment peut-on interpréter les résultats ?**

Ceci relève des infectiologues.

## **D – Questions portant sur l'argumentaire de la HAS**

**D1**

**Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?**

Non.

**D2**

**Avez-vous des observations sur la version intermédiaire (contexte et analyse de la littérature) de l'argumentaire de la HAS fourni avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?**

*Veillez préciser le cas échéant les éléments à clarifier.*

Quelques fautes de frappe bénignes.

**D3**

**Souhaitez-vous émettre des commentaires complémentaires sur les examens de biologie médicale relatifs aux candidoses invasives ?**

Non.

## Réponse du Conseil national professionnel de médecine intensive - réanimation

**A – Questions générales : Stratégie diagnostique des candidoses invasives**

**La définition du terme « candidose invasive » ou « candidose systémique » n'est pas toujours précise et homogène dans les documents analysés ; il peut désigner une candidémie isolée ou une candidose disséminée aux organes profonds associée ou non à une candidémie. Que désigne, selon votre organisme professionnel, le terme « candidose invasive » ?**

**A1**

*Réponse argumentée :*

Candidose invasive est dans la littérature soit une candidose invasive probable, soit une candidose invasive prouvée... Pour notre spécialité le synonyme est candidose invasive prouvée (ref. Tissot AJRCCM 2014). Celle-ci comprend des formes avec ou sans septicémie à *Candida* dont le cadre nosologique et le pronostic sont très différents.

**Dans quelles situations un praticien est-il amené à rechercher une candidose invasive ?**

- En situation de diagnostic (avec signes cliniques), quelles sont les situations où on suspecte une candidose invasive ?
- En situation de dépistage, quelles sont les populations concernées ?

**A2**

*Réponse argumentée :*

Tout sepsis sans cause évidente chez un patient à risque car multicolonisé par *Candida*, exposé à une antibiothérapie large spectre, dans un contexte post-opératoire digestif et/ou présentant une « dysfonction digestive » telle qu'en cas de nutrition parentérale exclusive ou de pancréatite aiguë (score de LeonCCM2009 mais aussi d'Ostrosky-Zeichner, Timsit, JAMA 2016).

**Quels sont les examens à réaliser lorsque l'on suspecte une candidose invasive ? Sont-ils identiques ou différents selon les situations décrites précédemment ? Incluent-ils la recherche de marqueurs sériques (Ag Mn, Ac anti-Mn, BG) ?**

**A3**

*Réponse argumentée :*

Cartographie fongique, hémocultures sur milieu *Mycosis*, volume suffisant car manque de sensibilité (proche de 50 %) ; les hémocultures sont encore moins sensibles en cas d'infection invasive intra-abdominale (Clancy, Clin infect dis 2013) ; les biomarqueurs cités sont utiles pour éliminer le diagnostic ( $\beta$ -D-Glucan), si négatifs à deux reprises en particulier ; les données manquent pour le Mn et les anti-Mn si bien que l'on ne peut les utiliser actuellement. Pas de PCR au point pour l'instant.

**La stratégie diagnostique et les tests utilisés sont-ils différents en cas de suspicion de candidose invasive chez un enfant ?**

**A4**

*Réponse argumentée :*

Non compétent.

**La stratégie diagnostique est-elle la même avec ou sans traitement antifongique ?**

*Réponse argumentée :*

**A5**

Hémocultures encore moins sensibles si traitement en cours (Hémocultures plutôt avec des résines absorbant les antibiotiques si administration préalable d'antifongiques (Bailly S et al EJCMID 2015) ; en revanche, pas d'influence évidente des antifongiques sur le  $\beta$ -D-glucan qui a peut être encore plus d'intérêt dans cette situation particulière du patient déjà traité sans hémoculture préalable. Néanmoins, les hémocultures doivent être réalisées de principe car plusieurs jours sont nécessaires à les négativer chez les patients candidémiques d'après les résultats des essais cliniques (Pappas Clin Infect Dis 2007).

**La recherche des marqueurs sériques a-t-elle un intérêt dans d'autres prélèvements que le sérum ?**

**A6**

*Réponse argumentée :*

Aucune donnée actuelle sur le sujet.

**Existe-t-il d'autres marqueurs sériques que le BG ou l'Ag Mn/Ac anti-Mn pour diagnostiquer une candidose invasive ? Sont-ils validés ? Sont-ils utilisés en France ?**

**A7**

*Réponse argumentée*

PCR : données favorables chez les patients non candidémiques (Cuenza–Estrella 2015) ; pourrait permettre la détection des patients présentant une candidose intra abdominale non diagnostiquée par les hémocultures (Clancy, Clin Infect Dis 2013). Autres papiers négatifs.

CATGA : peut être intéressant en combinaison avec le BDG ? (Leon C CC 2016).

**Les taux des marqueurs sériques différent-ils selon la forme clinique de CI (candidémie isolée, forme profonde sans candidémie ou associée à une candidémie) ?**

**A8**

*Réponse argumentée :*

BG probablement intéressant et validé chez les patients de chirurgie abdominale avec un lâchage d'anastomose ou une pancréatite aiguë. Dans les autres circonstances la validation est insuffisante. (Tissot AJRCCM 2014, Timsit Jama 2016 etc...) PEC OK.

**La recherche des marqueurs sériques a-t-elle un intérêt dans le cadre du diagnostic des candidoses superficielles ?**

**A9**

*Réponse argumentée :*

Non.

**Le dosage des marqueurs sériques permet-il de distinguer une colonisation et une infection ?**

**A10**

*Réponse argumentée :*

Non, les taux observés ne diffèrent pas significativement en cas de colonisation multifocale par rapport à des patients présentant une infection prouvée (Martin Mazuelos Intensive Care Med 2015).

**B – Détection du BG sérique**

**Le test de détection du BG sérique est-il utilisé en routine pour le dépistage, le diagnostic ou le suivi des patients à risque de CI ? Si oui, quelle est la population cible ?**

**B1**

*Réponse argumentée :*

Oui, chez les patients d'hémo avec neutropénie prolongée ou patients en défaillance multiviscérale, sepsis et colonisation fongique multisite. Pas de validation en dehors de ce contexte, bien que des données suggèrent un intérêt pour le diagnostic précoce chez les patients de chirurgie abdominale compliquée ou ayant une pancréatite aiguë sévère (Tissot AJRCCM 2014).

**Le test de détection du BG sérique est-il effectué en amont des hémocultures ?**

**B2**

*Réponse argumentée :*

Cela n'est pas recommandé.

**Quelle(s) est/sont la/les technique(s) validée(s) actuellement pour cette recherche ? Combien de mesures consécutives sont nécessaires pour établir la positivité du test ? Doit-on réaliser un examen de confirmation avec une autre technique et dans quel délai ?**

**B3**

*Réponse argumentée :*

Ce qui est très probable c'est qu'il faille se baser sur deux résultats pour conclure ; le seuil à utiliser est très variable selon les types de patients d'après les données publiées. Le seuil fabricant (80 ng/mL) est peut-être trop bas pour apporter une spécificité acceptable chez les patients de réanimation (Martin-Mazuelos Intensive Care Med 2015), il est néanmoins performant dans certaines études (Tissot AJRCCM 2014).

**Dans une population à risque de CI, comment interprète-on un test de détection du BG sérique positif ? Justifie-t-il la réalisation d'autres examens ? Peut-il motiver l'initiation d'un traitement préemptif ou empirique ? En complément des scores de colonisation par exemple ?**

**B4**

*Réponse argumentée :*

Les hémocultures doivent être réalisées en complément, voire un prélèvement intra abdominal si le contexte s'y prête. L'interprétation ne peut être faite qu'en fonction du contexte, en complément de l'analyse des facteurs de risque (score de Leon notamment, mesure de la colonisation), et la valeur observée ne peut influencer la décision thérapeutique que dans le sens de l'arrêt d'un antifongique ou son non démarrage si le taux est inférieur au seuil du fabricant, la VPP étant trop faible. VPP meilleure sur des valeurs > 500 pg/ml.

**Le dosage du BG sérique peut-il être utilisé dans la stratégie de surveillance de l'évolution de la maladie ou de l'efficacité d'un traitement antifongique ? Si oui, à quelle fréquence les prélèvements doivent-ils être effectués et pour quelle durée ?**

**B5**

*Réponse argumentée :*

Peu d'intérêt du suivi du BDG pour la mesure de l'efficacité d'un traitement car cinétique très lente. Faux négatifs possibles (Leon C, Crit Care 2016).

- B6** | Dans une population à risque de CI, comment interpréter un résultat négatif ? Permet-il d'exclure avec certitude le diagnostic de CI en pratique ?
- Réponse argumentée :*  
Cf. plus haut.

## **C – Détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn dans le sérum**

- C1** | En routine, utilise-t-on de façon isolée le test de détection de l'Ag Mn ou de l'Ac anti-Mn ? Utilise-t-on plutôt la détection combinée ? Quelles en sont les indications (sui-  
vi des patients à risque, dépistage, diagnostic) ? Quelle est la population cible ?
- Réponse argumentée :*  
Non... diagnostic tardif peu utilisé en réa. S'il est utilisé, ce test doit combiner l'Ag et l'Ac. L'intérêt serait surtout d'ajouter de la spécificité car en termes de sensibilité les performances sont inférieures à celles du BDG (Poissy, Crit Care 2014).

- C2** | Les tests de détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn sont-ils effectués en amont des hémocultures ?
- Réponse argumentée :*  
Non.

- C3** | Quelles sont les techniques considérées par votre organisme comme validées en France pour la détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn ? Combien de mesures consécutives sont nécessaires pour établir la positivité du test ? Est-il nécessaire de réaliser un examen de confirmation avec une autre technique en cas de résultat positif ?
- Réponse argumentée :*  
Platelia ? Une seule étude chez des patients de réanimation (Poissy, Crit Care 2014).

- C4** | Dans une population à risque de CI, comment interprète-on un test de détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn positif ? Justifie-t-il la réalisation d'autres examens ? Peut-il motiver l'initiation d'un traitement préemptif ou empirique ? En complément des scores de colonisation, par exemple ?
- Réponse argumentée :*  
Une seule étude, donc difficile de tirer des conclusions (cf. *supra*).

- C5** | Dans une population à risque de CI, comment interpréter un résultat négatif du test de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn ? Permet-il d'exclure avec certitude le diagnostic de CI en pratique ?
- Réponse argumentée :*  
*Idem*, même si cette étude a montré une bonne VPN.

**C6**

**Quelles sont les situations où le suivi cinétique de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn est pertinent ? Si oui, quelle est la fréquence des prélèvements lors du suivi ? Pendant quelle durée ?**

*Réponse argumentée :*

Potentiellement intéressant mais les données en réanimation ne sont pas encourageantes.

**C7**

**Peut-on identifier les espèces en utilisant les tests de détection Ag Mn et/ou Ac anti-Mn ? Est-il pertinent de rechercher deux espèces de *Candida* (dont *C. albicans*) ?**

*Réponse argumentée :*

Non.

**C8**

**Comment votre organisme peut-il expliquer les prises de position différentes entre les recommandations de l'ESCMID de 2012 qui préconisent l'utilisation de la détection combinée Mn/anti-Mn dans le diagnostic des candidémies ou de la candidose hépato-splénique, et celles de l'IDSA de 2016 et de la BSSM de 2015 qui ne recommandent par leur utilisation ?**

*Réponse argumentée :*

Données peu solides. Le groupe d'expert a certainement influencé les réponses devant un niveau de preuve bas. OK avec JFT ; recommandations surprenantes de l'ESCMID.

**C9**

**Peut-on associer la détection du mannane/anti-mannane avec le BG pour le diagnostic de candidose invasive ? Comment peut-on interpréter les résultats ?**

*Réponse argumentée :*

Non utilisé en réanimation car trop peu de données (cf. *supra*).

## **D – Questions portant sur l'argumentaire de la HAS**

**D1**

**Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?**

*Réponse :*

Pour la réanimation :

- Tissot AJRCCM 2014 ;
- Leon C Crit Care 2016
- Timsit jf jama 2016
- Bassetti M. Intensive Care Med. 2017 Mar 2. doi: 10.1007/s00134-017-4731-2. [Epub ahead of print].

**D2**

**Avez-vous des observations sur la version intermédiaire (contexte et analyse de la littérature) de l'argumentaire de la HAS fourni avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?**

*Veillez préciser le cas échéant les éléments à clarifier.*

*Réponse :*

-

**D3**

**Souhaitez-vous émettre des commentaires complémentaires sur les examens de biologie médicale relatifs aux candidoses invasives ?**

*Réponse :*

Avenir probable de la PCR lorsque le test sera standardisé.

## Réponse de la Société francophone de transplantation

### A. Questions générales : stratégie diagnostique des candidoses invasives

#### A1. Définitions

Réponse argumentée :

Les candidoses invasives (CI) regroupent, selon les définitions, les candidémies et les candidoses des organes profonds associées ou non à une candidémie (5).

#### A2. Dans quelles situations recherche t-on une CI ?

Réponse argumentée :

a) En situation de diagnostic, la CI doit être recherchée chez les patients avec facteurs de risque majeurs tels que l'immunodépression (neutropénie, allogreffes de cellules souches hématopoïétiques, transplantation d'organes solides, cancers, ...), sur des terrains débilisés (âges extrêmes, après traitement chirurgical en particulier abdominal, brûlés, ...) et en USI notamment avec des dispositifs invasifs. Les signes cliniques sont souvent frustrés, non spécifiques, variables, la fièvre inexplicée résistante aux antibiotiques et l'hyperleucocytose à PNN pouvant être absentes. Parfois, il existe des signes cliniques spécifiques comme la présence de maculopapules/nodules dans des localisations cutanées ou une chorioretinite avec nodules cotonneux dans l'endophtalmie.

b) En situation de dépistage, la CI doit être recherchée chez les mêmes patients présentant des facteurs de risque.

#### A3. Les examens à réaliser en cas de suspicion de CI ?

Réponse argumentée :

Que ce soit en situation de diagnostic ou de dépistage, les examens biologiques à réaliser sont la recherche directe de levures, notamment par hémocultures qui reste l'examen classiquement à réaliser. Cette hémoculture comprend un examen direct, une culture, une identification exacte de la levure et un antifongogramme. À côté de l'hémoculture, d'autres prélèvements au niveau des organes profonds dans des sites normalement stériles peuvent être réalisés (échantillons de tissus ou de liquides organiques).

Dans les CI, les recommandations internationales (30, 31, 40, 41, 42, 43) ne préconisent pas la détection d'Ag Mn et/ou d'Ac anti Mn, quelle que soit la population. La détection de  $\beta$ (1,3)D-glucane (BG) aurait un potentiel intéressant dans la population générale et en hématologie dans le diagnostic de CI dans le but d'exclure cette infection.

#### **A4. Diagnostic de CI en pédiatrie**

##### Réponse argumentée :

La détection de l'AgMn et/ou Ac antiMn n'est pas validée en pédiatrie (34, 35) en raison d'un manque de données probantes, quelle que soit la pathologie sous-jacente. Pour l'utilisation du BG dans le diagnostic de CI en pédiatrie, il n'existe actuellement pas de conclusion par manque de données probantes.

#### **A5. Stratégie diagnostique avec ou sans traitement antifongique**

##### Réponse argumentée :

Que ce soit sous traitement prophylactique ou curatif, la stratégie diagnostique de CI reste une approche globale clinique, biologique et radiologique comme sans traitement.

#### **A6. Intérêt des marqueurs sériques dans d'autres prélèvements que le sérum ?**

##### Réponse argumentée :

Les recommandations internationales retiennent la détection des biomarqueurs sériques dans le sérum (exceptionnellement dans le plasma) (20, 30, 31, 36, 38, 40). Quelle que soit la population étudiée, il n'existe aucune donnée concernant la détection de ces marqueurs dans d'autres prélèvements (LBA, LCR).

#### **A7. Autres marqueurs sériques pour le diagnostic de CI ?**

##### Réponse argumentée :

Certains biomarqueurs, tels que le test CAGTA (*Candida albicans* germ tube antibody) (Vircell, Grenade, Espagne) a été évalué dans la littérature par des équipes espagnoles (Martínez-Jiménez *et al.*, 2015; León *et al.*, 2016). Un nouveau biomarqueur, le dihexasaccharide (DS), molécule panfongique circulant pendant l'infection a été récemment publié par une équipe Lilloise et est en cours d'évaluation. Ces tests ne sont pas validés actuellement en France pour la routine.

#### **A8. Taux des marqueurs sériques selon la forme clinique de CI**

##### Réponse argumentée :

Il n'existe pas actuellement d'études bien menées dans la littérature permettant de différencier les formes cliniques de CI selon le taux des marqueurs sériques (AgMn/ Ac antiMn et BG).

#### **A9. Marqueurs sériques et candidoses superficielles**

##### Réponse argumentée :

Il n'y a pas d'intérêt, à travers les données de la littérature, à confirmer le diagnostic des candidoses superficielles (candidoses oropharyngées et oesophagiennes).

#### **A10. Dosage des marqueurs biologiques pour distinguer une colonisation et une infection.**

##### Réponse argumentée :

Il n'existe pas, selon les données actuelles de la littérature, d'études bien menées permettant de distinguer colonisation et infection par le dosage des marqueurs sériques.

## **B. Détection du BG sérique**

### **B1. BG utilisé en routine pour dépistage, diagnostic ou suivi des patients à risque.**

Réponse argumentée :

Ce test a été principalement étudié dans le diagnostic. Il semble que la performance diagnostique soit meilleure dans la population d'hématologie mais les études sont hétérogènes et d'autres études doivent être menées afin de conclure à ses performances. Il semble raisonnable de le proposer dans les services d'USI et d'onco-hématologie. Par ailleurs, le dépistage des patients à risque de CI pourrait permettre de sélectionner les patients pouvant bénéficier d'un traitement empirique ou présomptif.

**B2. BG en amont des hémocultures ?**

Réponse argumentée :

La détection du BG sera toujours effectuée en complément des prélèvements pour le diagnostic mycologique direct et sera interprétée en fonction des autres données cliniques et biologiques.

**B3. Techniques de BG, nombre de mesures et confirmation ?**

Réponse argumentée :

En France, la technique validée et commercialisée (Fungitell®) est un dosage colorimétrique basée sur une réaction enzymatique.

Deux tests consécutifs pourraient être recommandés pour augmenter sa spécificité (46, 48). L'intervalle de temps entre les 2 dosages consécutifs n'est pas mentionné dans la littérature mais il semble raisonnable de proposer un contrôle par la même technique sur un autre sérum dans les 72h.

**B4. Interprétation d'un BG positif**

Réponse argumentée :

Dans la population d'onco-hématologie notamment, la détection de BG aurait une bonne performance diagnostique (41,42) et permettrait, en complément d'autres éléments cliniques, biologiques et radiologiques, l'initiation rapide d'un traitement antifongique (31, 40). Ce test pourrait être intéressant dans la précocité du diagnostic (Poissy 2014 et Tissot 2013).

**B5. Stratégie de surveillance pour le dosage du BG ?**

Réponse argumentée :

Deux méta-analyses (44, 46) proposent un dépistage 1 à 2 fois/semaine pendant plusieurs semaines après le prélèvement initial (jusqu'à un an dans les greffes) pour le suivi d'une CI évolutive ou pour évaluer l'efficacité d'un traitement.

**B6. Interprétation d'un BG négatif**

Réponse argumentée :

En raison de sa bonne VPN, le BG pourrait éviter l'initiation d'un traitement antifongique (30, 40). Les niveaux de preuve étant faibles, il est conseillé de suivre la cinétique du dosage et de surveiller l'évolution clinique et biologique du patient.

**C. Détection de l'Ag Mn et/ou Ac anti Mn**

**C1. Ag Mn et/ou Ac anti Mn utilisé en routine pour dépistage, diagnostic ou suivi des patients à risque.**

Réponse argumentée :

En routine, la détection combinée d'Ag Mn et d'Ac anti Mn présenterait de meilleures performances diagnostiques (Se et Sp) que la détection de l'Ag Mn ou de l'Ac anti Mn seuls. Il est à

noter que les études analysant ces tests sont très hétérogènes en termes de population, d'études et de validation avec des niveaux de preuve modérés.

Les indications de ce test combiné serait la candidose hépatosplénique (30, 38) pour anticiper le diagnostic (40).

Ce test combiné peut aussi être utilisé dans la stratégie diagnostique de la CI pour établir l'absence de maladie (VPN élevée) en USI et en onco-hématologie de façon à réduire l'utilisation inappropriée d'agents antifongiques (couteux et induisant des résistances) dans l'approche prophylactique et empirique en complément, toujours, des autres outils diagnostiques.

## **C2. Ag Mn et/ou Ac anti Mn en amont des hémocultures ?**

### Réponse argumentée :

La détection de l'Ag Mn et/ou Ac anti Mn sera toujours effectuée en complément des prélèvements pour le diagnostic mycologique direct et sera interprétés en fonction des autres données cliniques et biologiques.

## **C3. Techniques d'Ag Mn et/ou Ac anti Mn, nombre de mesures et confirmation ?**

### Réponse argumentée :

La technique majoritairement utilisée en France est la technique utilisée internationalement (30, 31, 38, 40-42). Il s'agit d'une technique EIA de type ELISA. Il n'est pas nécessaire de réaliser une technique de confirmation différente en cas de résultat positif. La cinétique de cet examen semble par contre indispensable au suivi du patient et un résultat positif doit être suivi sur un autre sérum.

## **C4. Interprétation d'Ag Mn et/ou Ac anti Mn positif**

### Réponse argumentée :

Pour certains auteurs, la disparition des Ag suivie de l'apparition des Ac serait évocatrice d'une CI (Sendid B et al. 1999). Ce qui impliquerait le suivi cinétique de ces tests chez un patient à risque de CI. Ce suivi doit être fait en parallèle des prélèvements répétés à visée mycologique chez les patients à risque. C'est l'association des résultats des différents biomarqueurs, des examens à visée mycologique, et de l'ensemble des données du patient qui motivera l'initiation d'un traitement préemptif ou empirique.

## **C5. Interprétation d'Ag Mn et/ou Ac anti Mn négatif**

### Réponse argumentée :

En raison de sa bonne VPN, le test combiné pourrait éviter l'initiation d'un traitement antifongique. Les niveaux de preuve étant faibles, il est conseillé de suivre la cinétique du dosage et de surveiller l'évolution clinique et biologique du patient. Ce test ne permet pas d'exclure avec certitude le diagnostic de CI.

## **C6. Situations du suivi cinétique Ag Mn et/ou Ac anti Mn ? Fréquence ? durée ?**

### Réponse argumentée :

Le suivi cinétique pourrait être pertinent dans les candidémies et les candidoses hépatospléniques (28). Les recommandations sont peu précises quant aux modalités de suivi dans le temps de ces marqueurs, probablement 1 à 2 fois/semaine chez les patients à risque.

## **C7. Identification des espèces par les tests Ag Mn et/ou Ac anti Mn**

### Réponse argumentée :

Les espèces ne sont pas identifiées par les tests de détection Ag Mn et/ou Ac anti Mn. Il n'est pas pertinent de rechercher les espèces de *Candida* par ces tests.

### **C8. Différentes prises de position des recommandations internationales concernant ce test**

#### Réponse argumentée :

Les niveaux de preuve de l'utilisation combinée Mn/antiMn sont modérés, voire faibles et n'ont pas été améliorés entre 2012 et 2016 dans le diagnostic des CI ce qui peut expliquer ces différences prises de position. Déjà pour les recommandations de 2012 (28), les données n'étaient pas toujours probantes et comportaient peu de patients, d'horizons très différents (néonatalogie/ USI/onco-hématologie) avec des biais mal évalués et des conflits d'intérêt potentiels.

### **C9. Association de la détection Ag Mn et/ou Ac anti Mn avec le BG pour le diagnostic de CI**

#### Réponse argumentée :

Les Ag Mn et/ou Ac anti Mn pourraient aider au diagnostic d'exclusion d'une CI en complément de résultats négatifs du BG.

## **D. Questions portant sur l'argumentaire de la HAS**

### **D1. Publications non prises en compte**

#### Réponse argumentée :

Sur les BG, peu de publications internationales en pédiatrie et sur la transplantation d'organes solides.

### **D2. Observations sur la version intermédiaire**

#### Réponse argumentée :

Très joli travail de synthèse. La notion des scores faisant intervenir la colonisation aurait pu être plus développée. Ici, n'est détaillé que le score de Pittet. Beaucoup de publications dans des revues générales en français au détriment peut-être de publications internationales, notamment sur le BG.

### **D3. Commentaires complémentaires**

#### Réponse argumentée :

Pas de commentaires complémentaires.

## Réponse du Centre National de Référence Mycoses Invasives et Antifongiques

**A – Questions générales : Stratégie diagnostique des candidoses invasives**

**La définition du terme « candidose invasive » ou « candidose systémique » n'est pas toujours précise et homogène dans les documents analysés ; il peut désigner une candidémie isolée ou une candidose disséminée aux organes profonds associée ou non à une candidémie. Que désigne, selon votre organisme professionnel, le terme « candidose invasive » ?**

**A1**

*Réponse argumentée :*

Le qualificatif « invasive » signifie que la levure a traversé une barrière naturelle (peau, muqueuse) et est présente à un endroit où elle n'est pas naturellement présente. Le qualificatif « disséminé » ou « systémique » signifie que plusieurs organes non contigus sont atteints, ce qui est généralement extrapolé d'une hémoculture positive, même si la dissémination n'est pas immédiatement identifiable (c'est le rationnel de traiter toute candidémie pour éviter des localisations, notamment ostéo-articulaires, à distance de l'épisode septémique). En pratique, la grande majorité des CI est représentée par des candidémies.

**Dans quelles situations un praticien est-il amené à rechercher une candidose invasive ?**

- En situation de diagnostic (avec signes cliniques), quelles sont les situations où on suspecte une candidose invasive ?
- En situation de dépistage, quelles sont les populations concernées ?

**A2**

*Réponse argumentée :*

Comme abondamment décrit dans la littérature, il n'existe pas de signes cliniques spécifiques aux infections fongiques. La situation se résume le plus souvent à une fièvre résistante aux antibiotiques au bout de 48-72 h selon les auteurs, ou à l'investigation d'une neutropénie fébrile.

Les infections fongiques invasives sont rarement communautaires et sont massivement liées aux soins. Le tableau 3 du document joint (Tableau 3. Principaux facteurs de risque des candidoses invasives) fournit les principales populations à risque. On peut insister en termes de fréquence sur la chirurgie, et plus particulièrement la chirurgie digestive, la présence de matériel étranger (cathéter veineux en particulier), et le séjour prolongé (>7 jours) en réanimation associé à la prise d'antibiotiques (cf. article Lortholary et al. Crit. Care Med. 2014).

**Quelles sont les examens à réaliser lorsque l'on suspecte une candidose invasive ? Sont-ils identiques ou différents selon les situations décrites précédemment ? Incluent-ils la recherche de marqueurs sériques (Ag Mn, Ac anti-Mn, BG) ?**

**A3**

*Réponse argumentée :*

En situation de diagnostic, les examens à réaliser sont ceux demandés pour toute suspicion d'infection, à savoir hémoculture sur flacon standard (la suspicion d'infection fongique justifie que le laboratoire conserve les hémocultures plus longtemps) et autres prélèvements pour isoler les agents infectieux suivant la clinique (biopsie si réalisable) et pour identifier une éventuelle porte d'entrée (insertion cathéter, urines, selles). L'addition systématique de flacons dit spécifiques pour les champignons est discutée et dépend des

expertises locales. A noter que les flacons actuels permettent la croissance des espèces habituellement rencontrées. Quand les recherches microbiologiques sont positives, les recherches de glucane et Mn/anti-Mn sont de peu d'intérêt.

En situation de dépistage, les examens demandés sont le prélèvement de sites périphériques (peau, selles, urines) pour culture et dénombrement éventuel des microorganismes. Le rationnel pour la détection d'antigènes et d'anticorps se situe clairement dans cette indication pour anticiper la survenue d'une infection invasive avérée. Sur le plan médico-économique, la recherche de biomarqueurs circulants est souvent argumentée sur la possibilité de diminuer les recherches microbiologiques, laissant supposer que ces deux recherches (screening antigénique et cultures de sites anatomiques) sont redondantes alors que seule la culture peut renseigner sur l'espèce en cause.

#### **La stratégie diagnostique et les tests utilisés sont-ils différents en cas de suspicion de candidose invasive chez un enfant ?**

*Réponse argumentée :*

**A4**

La spécificité pédiatrique concerne essentiellement la néonatalogie et en particulier les très faibles poids de naissance (VLBW). Une étude récente (Candineo) espagnole conclut « serum BD-glucan could be used as complementary diagnostic techniques to detect IC in VLBW neonates », ce qui implique que les recherches microbiologiques sont indispensables (Ramos et al, JCM 2017 ahead of print doi :10.1128/JCM.00496-17). En effet, le BD-glucane était dans cette étude corrélé à une colonisation par Candida. Le BD-glucane était positif seul dans 33,5 % des épisodes culture-négatifs. A noter le faible nombre d'épisodes (9 IC sur 150 épisodes). Pour les enfants plus âgés, en cancérologie et après allogreffe de moelle, une récente méta-analyse conclut à une faible performance du glucane dans les deux situations et recommande des études associant plusieurs biomarqueurs (galactomannane et PCR), sachant que la question n'est pas ici restreinte aux infections candidosiques, mais à l'ensemble de infections fongiques (Lerhnbacher et al, Clin Infect Dis (2016) 63 (10) : 1340-1348. DOI : <https://doi.org/10.1093/cid/ciw592>).

#### **La stratégie diagnostique est-elle la même avec ou sans traitement antifongique ?**

*Réponse argumentée :*

**A5**

Non, si traitement antifongique signifie prophylaxie. La prophylaxie en diminuant le nombre d'épisodes impacte directement et fortement sur la performance des tests réalisés en screening en diminuant la fréquence de l'infection recherchée.

Si l'infection fongique survient sous antifongique (breakthrough infection), la stratégie diagnostique est inchangée, mais on s'attend à un rendement moindre des tests et les espèces attendues sont différentes et potentiellement de moindre sensibilité aux antifongiques prescrits (Blanchard et al, [Antimicrob Agents Chemother.](#) 2011 Nov;55(11):5358-61. doi: 10.1128/AAC.00690-11; Bretagne et al [J Antimicrob Chemother.](#) 2017 Jun 1;72(6):1784-1793. doi: 10.1093/jac/dkx045).

#### **La recherche des marqueurs sériques a-t-elle un intérêt dans d'autres prélèvements que le sérum ?**

*Réponse argumentée :*

**A6**

Le sérum et le plasma sont en général équivalents pour la détection d'antigène et d'anticorps.

Pour les autres liquides biologiques, les fabricants ne valident pas les recherches en raison du faible nombre d'examen réalisé dans des conditions optimales d'analyse. Cette recherche (LCR, liquide pleural, liquide synovial ...) ne devrait pas se concevoir sans recherche concomitante dans le sérum pour permettre une analyse en parallèle, car les

antigènes sont excessivement solubles et une positivité dans un liquide donné peut n'être que la conséquence de la positivité dans le sérum sans indication pour une atteinte spécifique. Ces recherches d'antigènes dans des liquides divers ont tendance à être supplantées par les analyses moléculaires plus sensibles, potentiellement plus spécifiques, et surtout avec la possibilité d'identifier le germe en cause.

La recherche dans le liquide de LBA du glucane et du Mn/antiMN n'est pas recommandée pour les CI.

**Existe-t-il d'autres marqueurs sériques que le BG ou l'Ag Mn/Ac anti-Mn pour diagnostiquer une candidose invasive ? Sont-ils validés ? Sont-ils utilisés en France ?**

**A7** *Réponse argumentée :*

Actuellement, seuls ces deux tests (mais avec plusieurs fournisseurs potentiels pour le glucane) sont disponibles sous forme de tests commerciaux. De nombreux tests ont été historiquement proposés, mais ne sont plus utilisés.

**Les taux des marqueurs sériques différent-ils selon la forme clinique de CI (candidémie isolée, forme profonde sans candidémie ou associée à une candidémie) ?**

**A8** *Réponse argumentée :*

Pour les deux tests commerciaux actuels les fabricants fournissent des seuils de positivité, mais le taux au-delà du seuil n'est pas utilisé pour l'analyse des cas de CI. À noter que le glucane ne présente pas d'intérêt pour le suivi (Angebaut et al Open Forum Infectious Diseases DOI: 10.1093/ofid/ofw128).

**La recherche des marqueurs sériques a-t-elle un intérêt dans le cadre du diagnostic des candidoses superficielles ?**

**A9** *Réponse argumentée :*

Aucun.

**Le dosage des marqueurs sériques permet-il de distinguer une colonisation et une infection ?**

**A10** *Réponse argumentée :*

Il n'est pas possible de répondre à cette question en l'absence d'étude étudiant le glucane sérique en cas de colonisation simple, et sachant que le glucane est accepté comme critère diagnostique de CI (De Pauw Clin Infect Dis. 2008 Jun 15;46(12):1813-21. doi: 10.1086/588660), mais pas de la colonisation.

## **B – Détection du BG sérique**

**Le test de détection du BG sérique est-il utilisé en routine pour le dépistage, le diagnostic ou le suivi des patients à risque de CI ? Si oui, quelle est la population cible ?**

**B1** *Réponse argumentée :*

Confer réponse A2 et tableau 3 du document préparatoire.

En pratique, le glucane est utilisé non pour les CI spécifiquement, mais pour les infections

fongiques en général. En raison de sa non-spécificité, le test du glucane a la possibilité de détecter en particulier les aspergilloses invasives et les pneumocystoses. Dans une population à haut risque (patients d'hématologie en réanimation), les performances du test sont faibles pour détecter des infections fongiques et seule la valeur prédictive négative semble intéressante (cf. Azoulay et al 2016, Apr 19;7(16):21484-95. doi: 10.18632/oncotarget.7471.)

### **Le test de détection du BG sérique est-il effectué en amont des hémocultures ?**

*Réponse argumentée :*

**B2**

Le rationnel voudrait que la détection de biomarqueurs sériques intervienne en amont de l'isolement des *Candida* dans les hémocultures, en pratique cela n'est pas systématique et difficilement réalisable en raison de la rareté de la candidémie, y compris chez les patients à risque.

Dans la méta-analyse de Lamoth et al. (*Clinical Infectious Diseases* 2012;54(5):633–43 DOI: 10.1093/cid/cir897), la meilleure stratégie pour la détection du glucane (screening pendant la période à risque *versus* prescription sur suspicion clinique), la fréquence des prélèvements (un ou deux par semaine), le délai pour confirmer une première positivité, et le timing des hémocultures n'ont pas pu être déterminés en raison de l'extrême hétérogénéité des études.

### **Quelle(s) est/sont la/les techniques validée(s) actuellement pour cette recherche ? Combien de mesures consécutives sont nécessaires pour établir la positivité du test ? Doit-on réaliser un examen de confirmation avec une autre technique et dans quel délai ?**

*Réponse argumentée :*

**B3**

Les kits commerciaux semblent équivalents (voir Lamoth et al., *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(5):633–43 DOI: 10.1093/cid/cir897), mais un seul (Fungitell) est commercialisé en France. Pour Lamoth et al., deux résultats positifs auraient une meilleure performance qu'un test isolé. Pour la fréquence des tests et le délai entre deux tests, voir réponse B2.

Il n'y a pas lieu de demander un autre test avec la même finalité car si positif, le glucane ne donne pas le germe et le traitement n'est alors que probabiliste. Les investigations doivent être complétées par des recherches mycologiques permettant d'identifier le champignon.

Quand le glucane est recherché avec le Mn/anti-Mn, ils sont en général redondants (Ramos et al, JCM 2017 doi :10.1128/JCM.00496-17). Pour d'autres, les performances d'un test isolé ou en combinaison seraient différentes en fonction de la durée de la neutropénie, ainsi que des antécédents de neutropénie (Lunel et al doi:10.1016/j.diagmicrobio.2009.04.012), ce qui est difficile à anticiper au moment où la question diagnostique se pose.

### **Dans une population à risque de CI, comment interprète-on un test de détection du BG sérique positif ? Justifie-t-il la réalisation d'autres examens ? Peut-il motiver l'initiation d'un traitement préemptif ou empirique ? En complément des scores de colonisation par exemple ?**

**B4**

*Réponse argumentée :*

Voir réponse B1. Le glucane n'est pas spécifique et ne renseigne pas sur le germe qui ne peut être précisé que par d'autres investigations. Si ces investigations ne sont pas réalisables ou ne sont pas faites, le choix de la molécule s'effectuera sur une base probabiliste en fonction de l'analyse du dossier médical.

**Le dosage du BG sérique peut-il être utilisé dans la stratégie de surveillance de l'évolution de la maladie ou de l'efficacité d'un traitement antifongique ? Si oui, à quelle fréquence les prélèvements doivent-ils être effectués et pour quelle durée ?**

*Réponse argumentée :*

**B5**

Voir réponse B2 (la meilleure stratégie pour la détection de glucane (screening pendant la période à risque *versus* prescription sur suspicion clinique), la fréquence des prélèvements (un ou deux par semaine), le délai pour confirmer une première positivité, et le timing des hémocultures n'ont pas pu être déterminés en raison de l'extrême hétérogénéité des études).

Pour le suivi thérapeutique, il y a un consensus pour dire que le glucane ne peut être utilisé (Angebaut et al Open Forum Infectious Diseases DOI: 10.1093/ofid/ofw128).

**Dans une population à risque de CI, comment interpréter un résultat négatif ? Permet-il d'exclure avec certitude le diagnostic de CI en pratique ?**

*Réponse argumentée :*

**B6**

La valeur prédictive négative est souvent mise en avant pour justifier la demande de ce test (Azoulay et al, Oncotarget 2016). Cependant, en pratique et selon les conclusions de Lamoth et al. (*Clinical Infectious Diseases* 2012;54(5):633–43 DOI: 10.1093/cid/cir897), la négativité des antigènes, du moins du glucane, ne peut être interprétée qu'avec l'analyse complète du dossier médical (*sic* : « Despite the high negative predictive value, due to low sensitivity, a negative BG antigenemia assay should be interpreted with caution and only in combination with clinical, radiological, and microbiological findings »).

## **C – Détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn dans le sérum**

**En routine, utilise-t-on de façon isolée le test de détection de l'Ag Mn ou de l'Ac anti-Mn ? Utilise-t-on plutôt la détection combinée ? Quelles en sont les indications (suivi des patients à risque, dépistage, diagnostic) ? Quelle est la population cible ?**

**C1**

*Réponse argumentée :*

L'utilisation combinée des tests est clairement recommandée (Marchetti et al, BMT, 2012, doi:10.1038/bmt.2011.178; Mikulska et al Crit Care 2010 doi:10.1186/cc9365).

**Les tests de détection de l'Ag Mn et / ou de l'Ac anti-Mn sont-ils effectués en amont des hémocultures ?**

*Réponse argumentée :*

**C2**

Comme pour le glucane, le rationnel de ces recherches est d'anticiper l'hémoculture. Dans la méta-analyse de Mikulska et al, un des deux tests (Mn ou Ac anti-Mn) était positif dans 73 % des 45 patients avec candidémie (moyenne 6 jours avant pour le Mn et 7 jours avant pour l'anti-Mn).

Cela n'est alors possible que dans une stratégie de screening de patients à risque qui dépend de la prévalence de ce qui est recherché (ici l'hémoculture positive à *Candida*), sachant que le test ne donne pas satisfaction pour deux germes majeurs *Candida krusei* et *Candida parapsilosis*, qui représentent respectivement, d'après les données du CNRMA, 2,8 % and 11,4 % de toutes les espèces de levures responsables de fongémies en région parisienne (Observatoire des Levures, rapport d'activité 2016 du CNRMA).

**Quelles sont les techniques considérées par votre organisme comme validées en France pour la détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn ? Combien de mesures consécutives sont nécessaires pour établir la positivité du test ? Est-il nécessaire de réaliser un examen de confirmation avec une autre technique en cas de résultat positif ?**

**C3** Réponse argumentée :

Comme pour le glucane, il n'y a pas d'études qui permettent de déterminer la meilleure stratégie, le moment du test par rapport à la suspicion (screening pendant la période à risque *versus* prescription sur suspicion clinique), la fréquence des prélèvements (un ou deux par semaine), le délai pour confirmer une première positivité, et le timing des hémocultures.

**Dans une population à risque de CI, comment interprète-on un test de détection de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn positif ? Justifie-t-il la réalisation d'autres examens ? Peut-il motiver l'initiation d'un traitement préemptif ou empirique ? En complément des scores de colonisation, par exemple ?**

**C4** Réponse argumentée :

Un résultat Mn et/ou Ac anti-Mn positif est interprété comme suspicion de CI à une des trois levures incluses dans le spectre du test.

Comme pour le glucane, la positivité justifie des recherches complémentaires, car le choix des molécules thérapeutiques entre les trois espèces de *Candida* est différent (*C. albicans* *versus* *C. glabrata* en particulier). Si une colonisation à un germe précis est déjà connue, ce renseignement peut guider le choix de l'antifongique, mais l'intérêt du test Mn/anti-MN est alors réduit car son objectif pour ses promoteurs est de remplacer ou du moins limiter les recherches microbiologiques coûteuses.

**Dans une population à risque de CI, comment interpréter un résultat négatif du test de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn ? Permet-il d'exclure avec certitude le diagnostic de CI en pratique ?**

**C5** Réponse argumentée :

Un résultat négatif ne peut éliminer une CI en raison de la faible sensibilité du test, même si ses défenseurs insistent sur sa valeur prédictive négative. Par ailleurs, cette valeur prédictive négative ne peut être interprétée qu'en connaissance de la fréquence des CI dans la population testée, ce qui est rarement précisé.

**Quelles sont les situations où le suivi cinétique de l'Ag Mn et/ou de l'Ac anti-Mn est pertinent ? Si oui, quelle est la fréquence des prélèvements lors du suivi ? Pendant quelle durée ?**

**C6** Réponse argumentée :

Pour les utilisateurs du test, la survenue d'une candidémie s'accompagne d'un switch entre antigènes et anticorps, les premiers disparaissant au moment de la positivité de l'hémoculture et les seconds apparaissant après. Ceci présente un intérêt théorique mais de conséquences cliniques réduites.

Il n'y a pas d'étude proposant un rythme argumenté de prélèvements avant la CI ou en suivi post CI.

**Peut-on identifier les espèces en utilisant les tests de détection Ag Mn et/ou Ac anti-Mn ? Est-il pertinent de rechercher deux espèces de *Candida* (dont *C. albicans*) ?***Réponse argumentée :***C7**

En screening, il n'est pas cohérent de se limiter à deux-trois espèces, même si ce sont les plus fréquentes. Pour les candidémies, l'identification de l'espèce est un élément majeur de considération pour le choix de l'antifongique. Il faut en plus comprendre que ces espèces diffèrent selon la population à risque et l'environnement dans lequel est le patient (soins intensifs, pression antifongique) (cf. Bretagne et al. J. Antimicrob Chemother. 2017 doi:10.1093/jac/dkx045 ; Lortholary et al. Intensive Care Unit 2017- DOI 10.1007/s00134-017-4743-y), ce qui justifie encore plus de se donner le moyen d'identifier l'espèce en cause.

**Comment votre organisme peut-il expliquer les prises de position différentes entre les recommandations de l'ESCMID de 2012 qui préconisent l'utilisation de la détection combinée Mn/anti-Mn dans le diagnostic des candidémies ou de la candidose hépato-splénique, et celles de l'IDSA de 2016 et de la BSSM de 2015 qui ne recommandent par leur utilisation ?***Réponse argumentée :***C8**

Les recommandations de l'ESCMID reprennent aussi celles de l'ECIL (combined Mn/A-Mn testing is useful for supporting the diagnosis of candidemia, CII), ce qui n'est pas une recommandation très forte. La plupart des études incluses dans la méta-analyse (Mikulska et al.) sont européennes et en particulier issues du centre qui a mis au point le test. L'absence de considération par les experts américains vient probablement de l'absence d'études dans leur pays.

Pour la candidose hépato-splénique, la recommandation (ECIL : combined Mn/A-Mn testing is useful for diagnosing hepatosplenic candidiasis, BIII) doit se comprendre en l'absence d'autres éléments diagnostiques pour cette pathologie. Même quand les biopsies hépatiques sont réalisées, il est exceptionnel de visualiser les *Candida* et les cultures sont massivement négatives. Tout test qui conforte le diagnostic est alors interprété dans un sens positif.

**Peut-on associer la détection du mannane/anti-mannane avec le BG pour le diagnostic de candidose invasive ? Comment peut-on interpréter les résultats ?***Réponse argumentée :***C9**

Le glucane est un test générique et, si positif en screening, il devrait inclure les Mn/anti-Mn positifs. Si la recherche de Mn/anti-Mn est alors demandée devant un glucane positif, le test ne renseignerait que trois espèces de *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata* et *C. tropicalis*).

A l'inverse, un screening avec du Mn/anti-Mn pourrait justifier une recherche de glucane en cas de négativité pour combler les trous diagnostiques du Mn/anti-Mn.

Toutes ces hypothèses semblent assez spéculatives et ne remplaceront de toute façon pas les recherches microbiologiques. En conclusion, l'association des deux tests ne semble pas justifiée, à l'exception peut-être de la candidose hépatosplénique.

**D – Questions portant sur l'argumentaire de la HAS**

**Auriez-vous connaissance de publications pertinentes non prises en compte ?**

**D1** Réponse :

Voir citations dans les réponses ci-dessus.

**Avez-vous des observations sur la version intermédiaire (contexte et analyse de la littérature) de l'argumentaire de la HAS fourni avec ce questionnaire (lisibilité, omissions, erreur ou approximation, points à ajouter, autre...) ?**

*Veillez préciser le cas échéant les éléments à clarifier.*

Réponse :

**D2**

Pour les candidémies, le Mn/anti-Mn est commercialisé depuis de nombreuses années, sans que son usage ne se soit généralisé. Si son apport a été souligné dans plusieurs publications (sachant que les expériences négatives ne sont pas publiées), il ne semble donc pas que ce test présente des avantages majeurs sur les autres investigations et intervienne de façon majeure dans la prise en charge des patients.

Pour le glucane, son emploi en France est plus récent et de nombreuses études l'incorporent dans une stratégie diagnostique. Il ne semble pas que ce test change radicalement la prise en charge des patients suspects d'infections à *Candida*. Son statut actuel de RIHN devrait permettre de répondre à la question de son apport dans le diagnostic des IC.

**Souhaitez-vous émettre des commentaires complémentaires sur les examens de biologie médicale relatifs aux candidoses invasives ?**

Réponse :

**D3**

Des études utilisant le test Septifast de Roche dans les neutropénies fébriles et les patients de réanimation n'ont pas montré d'apport majeur des PCR *Candida* (Pautas et al J Antimicrob Chemother 2013; 68: 943–946 doi:10.1093/jac/dks462 ; Cambau et al *Intensive Care Med* DOI 10.1007/s00134-017-4766-4). Ceci s'explique facilement par la relative rareté des infections à *Candida* comparées aux infections bactériennes, et donc la difficulté de démontrer l'intérêt de tels tests sur le tout-venant. Par contre, de nombreux tests de biologie moléculaire proposent des identifications rapides des germes présents dans une hémoculture positive, ce qui devrait amener une adaptation rapide (idéalement < 2 h) du traitement. Cependant, ces tests d'identification n'interviennent qu'une fois que l'hémoculture est positive, ce qui peut être tardif pour certaines espèces (cf. Fig. 3 dans Lortholary et al. *Intensive Care Med* 2017; Paugam et al. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2017; 80:119-121), retardant d'autant une prise en charge ciblée sur la levure responsable.

La recherche de *Candida* dans les biopsies quand les cultures sont négatives représente un autre champ d'investigation.

## Références

- Institut de veille sanitaire, Bitar D, Lortholary O, Dromer F, Coignard B, Che D. Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances. Bull Epidemiol Hebdo 2013;(12-13):109-14.
- Collège des universitaires de maladies infectieuses et tropicales, Rapp C, Pulcini C, Tattevin P. E. Pilly. Maladies infectieuses et tropicales. 25e ed. Paris: Alinéa Plus; 2016.
- Gari-Toussaint M. Levures, blastospores et pseudomycélium [En ligne]: Collégiale des enseignants et praticiens hospitaliers de Parasitologie et Mycologie médicale (ANOFEL). <http://www.eanofel.fr> [consulté le 18-06-2017].
- Poissy J, Parmentier-Decrucq E, Sendid B, Mathieu D, Poulain D. Nouveaux marqueurs pour le diagnostic de la maladie fongique invasive. Réanimation 2014;23(3):298-308.
- European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group, Asciglu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. Clin Infect Dis 2002;34(1):7-14.
- European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group, de Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008;46(12):1813-21.
- Leon C, Ostrosky-Zeichner L, Schuster M. What's new in the clinical and diagnostic management of invasive candidiasis in critically ill patients. Intensive Care Med 2014;40(6):808-19.
- Eggimann P, Pittet D. Candidémie et candidose généralisée. Encycl Méd Chir Anesthésie Réanimation 2010;36-983-D-10.
- Petri MG, König J, Moecke HP, Gramm HJ, Barkow H, Kujath P, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients: a prospective multicenter study in 435 non-neutropenic patients. Intensive Care Med 1997;23(3):317-25.
- Leon C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Almirante B, Nolla-Salas J, Alvarez-Lerma F, et al. A bedside scoring system ("Candida score") for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with Candida colonization. Crit Care Med 2006;34(3):730-7.
- Eggimann P, Francioli P, Bille J, Schneider R, Wu MM, Chapuis G, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. Crit Care Med 1999;27(6):1066-72.
- Garbino J, Lew DP, Romand JA, Hugonnet S, Auckenthaler R, Pittet D. Prevention of severe *Candida* infections in nonneutropenic, high-risk, critically ill patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients treated by selective digestive decontamination. Intensive Care Med 2002;28(12):1708-17.
- Pelz RK, Hendrix CW, Swoboda SM, Diener-West M, Merz WG, Hammond J, et al. Double-blind placebo-controlled trial of fluconazole to prevent candidal infections in critically ill surgical patients. Ann Surg 2001;233(4):542-8.
- Pianetti C. Place du sérodiagnostic dans les infections fongiques invasives à *Candida*. Enquête sur la prescription des sérologies *Candida* au CHU de Nancy et comparaison de deux kits commerciaux ELISA pour la détection des antigènes mannanes et anticorps anti-mannanes. Nancy: Faculté de pharmacie; 2015.  
[http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA\\_T\\_2015\\_PIANETTI\\_CYNTHIA.pdf](http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2015_PIANETTI_CYNTHIA.pdf)
- Pihet M, Marrot A. Diagnostic biologique des candidoses. Rev Fr Lab 2013;(450):47-61.
- Mimoz O. Colonisation et infection par les levures en milieu chirurgical [communication]. Dans: Association Mises au point en anesthésie-réanimation, ed. Congrès MAPAR 2000. Infectiologie. Le Kremlin Bicêtre: MAPAR; 2000. p. 633-7.  
<http://www.mapar.org/article/pdf/229/Colonisation%20et%20infection%20par%20les%20levures%20en%20milieu%20chirurgical.pdf>
- Société française de microbiologie, Société française de mycologie médicale, Société française de parasitologie. Rémic 5.2. Référentiel en microbiologie médicale. Paris: SFM; 2015.
- Réseau d'alerte d'investigation et de surveillance des infections nosocomiales, Centres de coordination de la lutte contre les infections nosocomiales, Institut de veille sanitaire. Enquête nationale de prévalence des infections nosocomiales et des traitements anti-infectieux en établissements de santé, France, mai-juin 2012. Résultats. Saint-Maurice: InVS; 2013.  
[http://opac.invs.sante.fr/doc\\_num.php?explnum\\_id=8953](http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=8953)
- Institut de veille sanitaire, Renaudat C, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Fontanet A, Bretagne S, et al. Candidémies en Île-de-France : données de l'Observatoire des levures (2002-2010). Bull Epidemiol Hebdo 2013;(12-13).

20. Persat F, Ranque S. Intérêts et limites du sérodiagnostic fongique. *Lettre Infectiologue* 2009;24(1):8-18.
21. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, *et al.* ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):19-37.
22. Haute Autorité de Santé. VFEND 200 mg, poudre pour solution pour perfusion. B/1 ampoule (CIP : 34009 359 294 6 4). Avis de la Commission de la transparence du 8 juin 2016. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14963\\_VFEND\\_PIC\\_REEV\\_Avis2\\_CT14963.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14963_VFEND_PIC_REEV_Avis2_CT14963.pdf)
23. Haute Autorité de Santé. NOXAFIL 300 mg, solution à diluer pour perfusion. Boîte de 1 flacon de 300 mg soit 16,7 mL (CIP : 34009 550 009 6 9). Avis de la Commission de la transparence du 11 mai 2016. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15054\\_NOXAFIL\\_PIC\\_INS\\_Avis2\\_CT15054.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15054_NOXAFIL_PIC_INS_Avis2_CT15054.pdf)
24. Haute Autorité de Santé. SPORANOX 100 mg, gélule. B/30 gélules (CIP : 334 628 8). SPORANOX 10 mg/ml, solution buvable. B/1 flacon en verre de 150 ml (CIP : 345 020 6). Avis de la Commission de la transparence du 11 avril 2012. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/sporanox\\_11042012\\_avis\\_ct\\_12068.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/sporanox_11042012_avis_ct_12068.pdf)
25. Haute Autorité de Santé. CANCIDAS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Flacon de 10 ml, B/1 (CIP : 564 338-1). CANCIDAS 50 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Flacon de 10 ml avec système de transfert, B/1 (CIP : 564 339-8). CANCIDAS 70 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. Flacon de 10 ml, B/1 (CIP : 564 340-6). Avis de la Commission de la transparence du 23 septembre 2009. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2009.  
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/cancidas - ct-6891.pdf>
26. Haute Autorité de Santé. MYCAMINE 50 mg, poudre pour solution pour perfusion. Boîte de 1 flacon (CIP : 386 627-2). MYCAMINE 100 mg, poudre pour solution pour perfusion. Boîte de 1 flacon (CIP : 386 628-9). Avis de la Commission de la transparence du 12 novembre 2008. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.  
<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-11/mycamine - ct-5880.pdf>
27. Haute Autorité de Santé. ECALTA 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion. B/1 flacon en verre de 30 ml (CIP : 34009 395 983 2 1). Avis de la Commission de la transparence du 30 novembre 2016. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.  
[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14766\\_ECALTA\\_PIC\\_EI\\_Avis2\\_CT14766.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14766_ECALTA_PIC_EI_Avis2_CT14766.pdf)
28. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, *et al.* ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by *Candida* spp. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):38-52.
29. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, *et al.* ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):53-67.
30. Infectious Diseases Society of America, Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, *et al.* Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1-50.
31. Poissy J, Sendid B, Damiens S, Ichi Ishibashi K, François N, Kautz M, *et al.* Presence of *Candida* cell wall derived polysaccharides in the sera of intensive care unit patients: relation with candidaemia and *Candida* colonisation. *Crit Care* 2014;18(3):R135.
32. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, *et al.* ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):9-18.
33. Poulain D. Physiopathologie et diagnostic des candidoses systémiques. *Lettre Infectiologue* 2000;15(5):182-90.
34. Perfect JR. Fungal diagnosis: how do we do it and can we do better? *Curr Med Res Opin* 2013;29(Suppl 4):3-11.
35. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia, European Group for Blood Marrow Transplantation, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, International Immunocompromised Host Society, European Leukaemia Net, Groll AH, *et al.* Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014;15(8):e327-40.
36. Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Rockville: NIH; 2013.  
[https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf)

37. Scudeller L, Viscoli C, Menichetti F, del Bono V, Cristini F, Tascini C, *et al.* An Italian consensus for invasive candidiasis management (ITALIC). *Infection* 2014;42(2):263-79.
38. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Lortholary O, Petrikos G, Akova M, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, *et al.* ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 7):68-77.
39. German Speaking Mycological Society, Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy, Ruhnke M, Rickerts V, Cornely OA, Buchheidt D, *et al.* Diagnosis and therapy of *Candida* infections: joint recommendations of the German Speaking Mycological Society and the Paul-Ehrlich-Society for Chemotherapy. *Mycoses* 2011;54(4):279-310.
40. Association of Medical Microbiology and Infectious Disease, Bow EJ, Evans G, Fuller J, Laverdiere M, Rotstein C, *et al.* Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2010;21(4):e122-50.
41. British Society for Medical Mycology, Schelenz S, Barnes RA, Barton RC, Cleverley JR, Lucas SB, *et al.* British Society for Medical Mycology best practice recommendations for the diagnosis of serious fungal diseases. *The Lancet Infectious Diseases* 2015;15(4):461-74.
42. Third European Conference on Infections in Leukemia, Marchetti O, Lamoth F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, *et al.* ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(6):846-54.
43. German Society for Haematology and Oncology, Ruhnke M, Böhme A, Buchheidt D, Cornely O, Donhuijsen K, *et al.* Diagnosis of invasive fungal infections in hematology and oncology: guidelines from the Infectious Diseases Working Party in Haematology and Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (AGIHO). *Ann Oncol* 2012;23(4):823-33.
44. Colombo AL, Cortes JA, Zurita J, Guzman-Blanco M, Alvarado Matute T, de Queiroz Telles F, *et al.* Recommendations for the diagnosis of candidemia in Latin America. *Rev Iberoam Micol* 2013;30(3):150-7.
45. Hou TY, Wang SH, Liang SX, Jiang WX, Luo DD, Huang DH. The screening performance of serum 1,3-beta-D-glucan in patients with invasive fungal diseases: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2015;10(7):e0131602.
46. He S, Hang JP, Zhang L, Wang F, Zhang DC, Gong FH. A systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of serum 1,3-beta-D-glucan for invasive fungal infection: focus on cutoff levels. *J Microbiol Immunol Infect* 2015;48(4):351-61.
47. Third European Conference on Infections in Leukemia, Lamoth F, Cruciani M, Mengoli C, Castagnola E, Lortholary O, *et al.* Beta-Glucan antigenemia assay for the diagnosis of invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: a systematic review and meta-analysis of cohort studies from the Third European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-3). *Clin Infect Dis* 2012;54(5):633-43.
48. Onishi A, Sugiyama D, Kogata Y, Saegusa J, Sugimoto T, Kawano S, *et al.* Diagnostic accuracy of serum 1,3-β-D-glucan for pneumocystis jiroveci pneumonia, invasive candidiasis, and invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *J Clin Microbiol* 2012;50(1):7-15.
49. Lu Y, Chen YQ, Guo YL, Qin SM, Wu C, Wang K. Diagnosis of invasive fungal disease using serum (1-->3)-beta-D-glucan: a bivariate meta-analysis. *Intern Med* 2011;50(22):2783-91.
50. Third European Conference on Infections in Leukemia, Mikulska M, Calandra T, Sanguinetti M, Poulain D, Viscoli C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. *Crit Care* 2010;14(6):R222.
51. Association française des enseignants de parasitologie et mycologie. Candidoses. Paris: Université médicale virtuelle francophone; 2014. <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/cours.pdf>
52. Bretagne S. Antigènes fongiques en réanimation : tests disponibles et état des lieux. *Réanimation* 2007;16(3):232-9.
53. Anane S, Khalfallah F. Diagnostic biologique des candidoses systémiques : difficultés et perspectives. *Pathol Biol* 2007;55(5):262-72.
54. Chumpitazi BF, Lebeau B, Faure-Cognet O, Hamidfar-Roy R, Timsit JF, Pavese P, *et al.* Characteristic and clinical relevance of *Candida* mannan test in the diagnosis of probable invasive candidiasis. *Med Mycol* 2014;52(5):462-71.
55. Lehrnbecher T, Robinson PD, Fisher BT, Castagnola E, Groll AH, Steinbach WJ, *et al.* Galactomannan, beta-D-glucan, and polymerase chain reaction-based assays for the diagnosis of invasive fungal disease in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2016;63(10):1340-8.
56. Shi XY, Liu Y, Gu XM, Hao SY, Wang YH, Yan D, *et al.* Diagnostic value of (1 --> 3)-beta-D-glucan in bronchoalveolar lavage fluid for invasive fungal disease: a meta-analysis. *Respir Med* 2016;117:48-53.
57. Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. Beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;52(6):750-70.

## Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Évaluation d'une technologie de santé
Date de mise en ligne	Octobre 2017
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Objectif(s)	Évaluation des propositions de modification des libellés concernant le diagnostic biologique de candidose, en vue de révision des actes inscrits à la NABM
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2.5
Demandeur	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Frédéric NAHMIAS, chef de projet, SEAP (chef de service : Cédric CARBONNEIL, adjoint au chef de service : Denis Jean DAVID) Secrétariat : Louise TUIL, assistante, SEAP
Participants	Expertise externe à la HAS : Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques (CNRMA), Conseil national professionnel d'anesthésie-réanimation (CNPAR), Conseil national professionnel de biologie des agents infectieux-hygiène hospitalière (CNPBAIHH), Conseil national professionnel d'hématologie (CNPH), Conseil national professionnel Médecine Intensive Réanimation (CNP-MIR), Société francophone de transplantation (SFT). Cf. Chapitre 2.3
Recherche documentaire	De janvier 2006 à juillet 2017 (stratégie de recherche documentaire décrite en annexe 1) Réalisée par Virginie HENRY, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Frédéric NAHMIAS, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP
Validation	Collège de la HAS : octobre 2017
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>
Documents d'accompagnement	Feuille de route (février 2017), décision HAS (octobre 2017), avis HAS (octobre 2017) disponibles sur <a href="http://www.has-sante.fr">www.has-sante.fr</a>

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)