

Thèse de l'Université de Grenoble (ED216) soutenue le 15/10/2015 par:

SEBASTIEN BAILLY

Titre : Utilisation des antifongiques chez le patient non neutropénique en réanimation

Directeur de Thèse : Professeur Jean François TIMSIT

Sébastien Bailly a reçu le prix Albert Sezary de l'académie nationale de Médecine.

Résumé

Les levures du genre *Candida* figurent parmi les pathogènes majeurs isolés chez les patients en soins intensifs et sont responsables d'infections systémiques : les candidoses invasives. Le retard et le manque de fiabilité du diagnostic sont susceptibles d'aggraver l'état du patient et d'augmenter le risque de décès à court terme. Pour respecter les objectifs de traitement, les experts recommandent de traiter le plus précocement possible les patients à haut risque de candidose invasive. Cette attitude permet de proposer un traitement précoce aux malades atteints, mais peut entraîner un traitement inutile et coûteux et favoriser l'émergence de souches de moindre sensibilité aux antifongiques utilisés.

Ce travail applique des méthodes statistiques modernes à des données observationnelles longitudinales. Il étudie l'impact des traitements antifongiques systémiques sur la répartition des quatre principales espèces de *Candida* dans les différents prélèvements de patients en réanimation médicale, sur leur sensibilité à ces antifongiques, sur le diagnostic des candidémies ainsi que sur le pronostic des patients. Les analyses de séries de données temporelles à l'aide de modèles ARIMA (moyenne mobile autorégressive intégrée) ont confirmé l'impact négatif de l'utilisation des antifongiques sur la sensibilité des principales espèces de *Candida* ainsi que la modification de leur répartition sur une période de dix ans. L'utilisation de modèles hiérarchiques sur données répétées a montré que le traitement influence négativement la détection des levures et augmente le délai de positivité des hémocultures dans le diagnostic des candidémies. Enfin, l'utilisation des méthodes d'inférence causale a montré qu'un traitement antifongique préventif n'a pas d'impact sur le pronostic des patients non neutropéniques, non

transplantés et qu'il est possible de commencer une désescalade précoce du traitement antifongique entre le premier et le cinquième jour après son initiation sans aggraver le pronostic.

Mots clés : traitement antifongique systémique ; unités de soins intensifs ; candidoses invasives ; inférence causale ; données observationnelles longitudinales ; modèles structurels marginaux.

Abstract

Candida species are among the main pathogens isolated from patients in intensive care units (ICUs) and are responsible for a serious systemic infection: invasive candidiasis. A late and unreliable diagnosis of invasive candidiasis aggravates the patient's status and increases the risk of short-term death. The current guidelines recommend an early treatment of patients with high risks of invasive candidiasis, even in absence of documented fungal infection. However, increased antifungal drug consumption is correlated with increased costs and the emergence of drug resistance whereas there is yet no consensus about the benefits of the probabilistic antifungal treatment.

The present work used modern statistical methods on longitudinal observational data. It investigated the impact of systemic antifungal treatment (SAT) on the distribution of the four *Candida* species most frequently isolated from ICU patients', their susceptibilities to SATs, the diagnosis of candidemia, and the prognosis of ICU patients. The use of autoregressive integrated moving average (ARIMA) models for time series confirmed the negative impact of SAT use on the susceptibilities of the four *Candida* species and on their relative distribution over a ten-year period. Hierarchical models for repeated measures showed that SAT has a negative impact on the diagnosis of candidemia: it decreases the rate of positive blood cultures and increases the time to positivity of these cultures. Finally, the use of causal inference models showed that early SAT has no impact on non-neutropenic, non-transplanted patient prognosis and that SAT de-escalation within 5 days after its initiation in critically ill patients is safe and does not influence the prognosis.

Keywords: systemic antifungal treatment, intensive care units, invasive candidiasis, causal inference, observational longitudinal data analysis, structural marginal models.