

# Cas cliniques infections fongiques invasives chez l'enfant

---

DES Maladies infectieuses et tropicales  
Pr Julie Toubiana

# IFI en pédiatrie

- **Globalement mêmes stratégies éti/diag/thérap mais...**
- **PK des antifongiques différente:**
  - Volume de distribution plus élevé
  - Clairance variable avec l'âge
  - Absorption différente
- **Population à risque différente:**
  - Granulomatose septique chronique et autres déficits immunitaires congénitaux
  - **Nouveau-nés prématurés**
- **Peu d'études disponibles sur les populations pédiatriques**
  - Exposition sub-optimale
  - Risque de toxicité

# Bahia, 1 mois - sepsis

- **ATCD**

- Grossesse suivie à Douala, Cameroun
- Prééclampsie sévère et RCIU harmonieux à 31SA+6
- Sérologies maternelles : rub+, toxo-, Syphilis -, VIH-, Hépatite b –
- Accouchement par césarienne en urgence : PN 1030g (5<sup>e</sup> P)
- Apgar 8/10/10

- **ATCD familiaux**

- RAS
- Parents vivant au Cameroun

# Histoire de la maladie

- **En néonatalogie:**

- Nutrition parentérale sur KTC et entérale
- J7: sepsis non documenté:
  - ATB probabiliste par C3G + Amoxicilline + Gentamicine
- J15: à l'arrêt des antibiotiques: fièvre 38,6° C
  - ATB probabiliste par vancomycine + méropénème
- J22: persistance de la fièvre et apparition d'oedèmes MI

**Hémoculture positive à H24 ...**

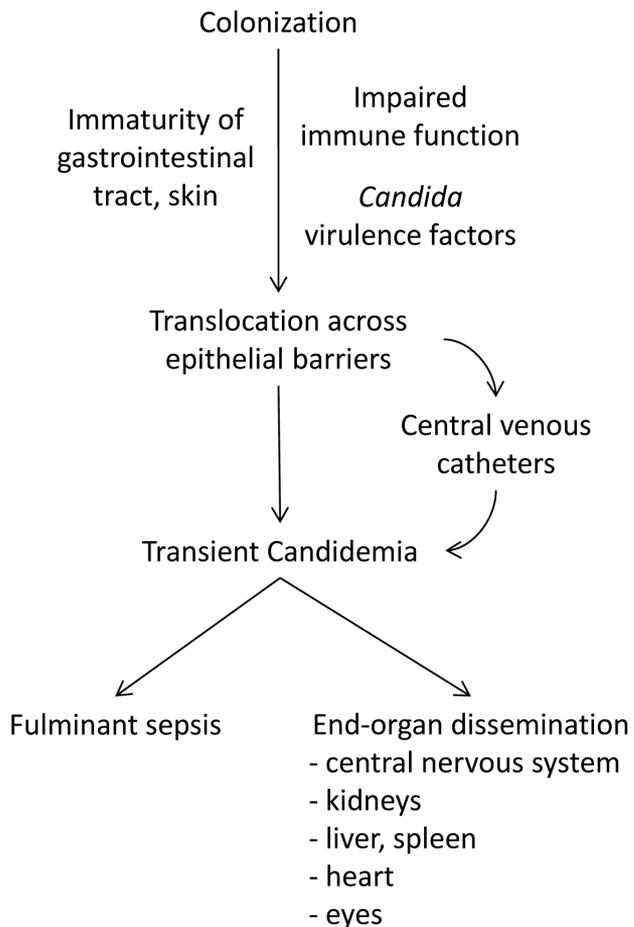
# Hémoculture positive à *Candida albicans* récupérée à J23

## • Facteurs de risque lié au NNé

- Prématurité+ (<28 SA)
- RCIU+++
  - Prévalence 4 à 15% des poids de naissance <1000g
- Chirurgie abdominale
- Entérocolite ulcéronécrosante
- Neutropénie

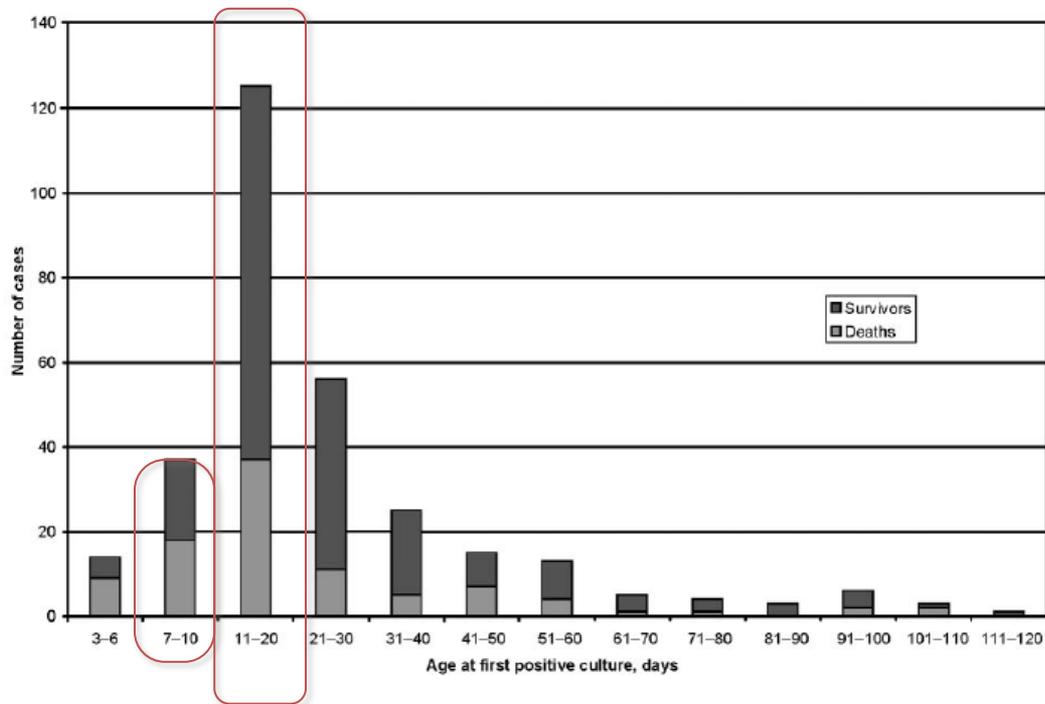
## • Facteurs de risque lié à la prise en charge

- Utilisation d'une antibiothérapie large spectre (dans les 7 jours précédant OR 1,88)
- Cathéter central, ventilation invasive (prothèses)
- Nutrition parentérale
- Anti-acides
- Intubation
- Dialyse
- Neutropénie / immunosuppresseurs



## Neonatal Candidiasis Among Extremely Low Birth Weight Infants: Risk Factors, Mortality Rates, and Neurodevelopmental Outcomes at 18 to 22 Months

Daniel K. Benjamin, Jr, MD, MPH, PhD<sup>a</sup>, Barbara J. Stoll, MD<sup>b</sup>, Avory A. Fanaroff, MB, BCh<sup>c</sup>, Scott A. McDonald, MS<sup>d</sup>, William Oh, MD<sup>e</sup>, Rosemary D. Higgins, MD<sup>f</sup>, Shahnaz Duara, MD<sup>g</sup>, Kenneth Poole, PhD<sup>d</sup>, Abbot Luptook, MD<sup>a</sup>, Ronald Goldberg, MD<sup>a</sup>, on behalf of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network



**TABLE 2 Risk Factors Present at DOL 3 for ELBW Infants and Subsequent Development of Candidiasis**

Variable	No.	No. With <i>Candida</i>	Proportion With <i>Candida</i> , %	OR	95% CI	P
Birth weight						
400–750 g	2037	233	11.4	3.22	2.47–4.19	<.0001
751–1000 g	2529	86	3.4	Reference		
Gender						
Male	2186	166	7.6	1.28	1.01–1.62	.0443
Female	2380	153	6.4	Reference		
Enteral feeding by DOL 3						
Yes	1464	50	3.4	0.57	0.42–0.79	.0006
No	3102	269	8.7	Reference		
Antibiotics by DOL 3						
Cephalosporins	691	106	15.3	1.77	1.31–2.38	.0002
Other antibiotics	3765	212	5.6	Reference		
None	110	1	0.9	0.27	0.04–2.00	.2014

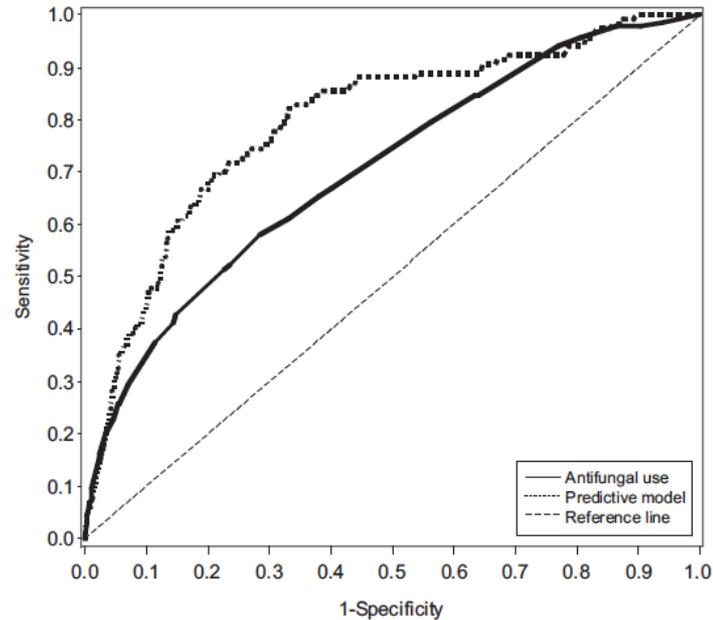
Data were adjusted for center.

# Y a t'il des marqueurs de candidose invasive néonatale?

- Signes cliniques peu sensibles, peu spécifiques
  - Score de prédiction clinique?

**TABLE 4** Predictive Model of Invasive Candidiasis

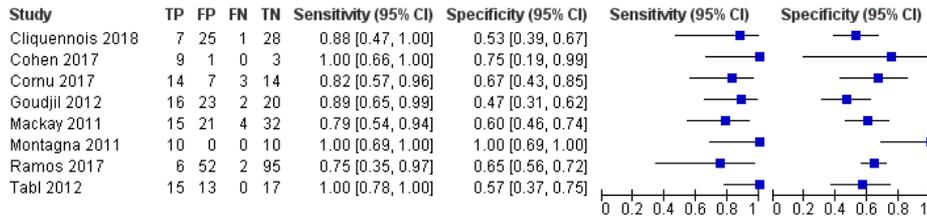
Effect	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	<i>P</i>
<i>Candida</i> -like dermatitis	3.22 (1.68–6.20)	.0005
Central catheter	1.85 (1.08–3.16)	.0242
Vaginal vs cesarean delivery	1.84 (1.25–2.70)	.0021
Enteral feeding	1.52 (1.01–2.28)	.0429
Lower gestational age, wk	1.29 (1.12–1.49)	.0005
Lowest glucose level (50 mg/dL) <sup>a</sup>	1.22 (0.99–1.49)	.0603
Lower platelet count (50 000) <sup>b</sup>	1.17 (1.06–1.28)	.0012
Antibiotic days	1.13 (1.05–1.22)	.0013



# Y a t'il des marqueurs de candidose invasive néonatale?

- Thrombocytopénie ? Pas spécifique
- Hyperleucocytose? 40% des cas avec NFS normale
- **Beta-D-Glucanes?**

Revue Systématique et méta-analyse (*Ouziel, CMI 2020*)



- **A un seuil de 80 pg/ml, Se : 89% (95% CI: 80% - 94%) ; Sp 60% (53% - 66%)**
- **Cas prouvés Se: 99% (93% - 100%)**
- *C. parapsilosis* : peu détecté par BDG
- **Nécessité de réaliser une étude prospective multicentrique**

# Candida spp en néonatalogie

**TABLE 1** Distribution of Candidiasis (N = 320)

Organism	No.	Deaths	Death Rate, %
Candidemia	307	97/307	31.6
<i>Candida albicans</i>	147	63/147	42.9
<i>Candida parapsilosis</i>	127	25/127	19.7
<i>Candida tropicalis</i>	3	0/3	0.0
Other	25	8/25	32.0
<i>C albicans</i> and <i>C parapsilosis</i>	5	1/5	20.0
<i>Candida meningitis</i>	27	8/27	29.6
<i>C albicans</i>	20	7/20	35.0
<i>C parapsilosis</i>	5	1/5	20.0
<i>C albicans</i> and <i>C parapsilosis</i>	2	0/2	0.0

The categories are not exclusive; neonates could have both candidemia and *Candida meningitis*. Deaths shown are deaths before discharge/transfer.

## Quels examens complémentaires réaliser devant une candidémie néonatale

- **Faire un bilan d'extension +++**

- Chez le nouveau né, mortalité moindre que chez l'adulte (10-15% vs 15-25%)
- **MAIS: risque plus élevé de dissémination**

- **Faire au moins:**

- Echographie cardiaque
- Echo doppler des vaisseaux du cou / fémoro-iliaques
- Echographie transfontanellaire voire scanner cérébral
- PL
- Fond d'oeil

**Neonatal Candidemia and End-Organ Damage: A Critical Appraisal of the Literature Using Meta-analytic Techniques**  
 Daniel K. Benjamin, Jr, Charles Poole, William J. Steinbach, Judith L. Rowen and Thomas J. Walsh  
*Pediatrics* 2003;112:634

TABLE 2. Lowest, Median, Highest, and Interquartile Range Reported Prevalence for End-Organ Damage After Neonatal Candidemia From 21 Studies

End-Organ	Lowest	25%	Median	75%	Highest
Attributed deaths	0%	12%	25%	33%	57%
Endophthalmitis	0%	0%	3%	17%	57%
Meningitis	0%	3%	15%	23%	67%
Brain abscess or ventriculitis	0%	3%	4%	21%	50%
Endocarditis	0%	0%	5%	13%	15%
Positive urine culture	0%	40%	61%	76%	83%
Renal ultrasound	0%	0%	5%	14%	33%
Liver/spleen ultrasound	0%	-	-	-	3%

# Prise en charge

- **RETRAIT DU KTC+++**

- Fluconazole? Echinocandine?

De principe toujours traiter comme **infection disséminée** une candidémie chez le nouveau né  
**Tenir compte d'une potentielle infection du SNC**

- **Fluconazole**

- Avantages: PK connu, safe, bonne diffusion
- Inconvénients: spectre étroit, fongistatique
- 12mg/kg/j , **dose de charge 25mg/kg/j**

- **Echinocandines**

- Avantages: fongicide, connaissance PK-PD (pour micafongine)
- Inconvénient: diffusion cérébrale? rénale? Souvent I/ R dans cas de *C. parapsilosis*
- Micafongine 4-**10**mg/kg/j

- **Amphotéricine B liposomale ou D-AmphoB**

- Avantages: diffusion moyenne dans le SNC, fongicide, large spectre
- Faible diffusion rénale de L-Ampho B
- Inconvénients: surveillance tubulopathie
- L-AmphoB 3-7mg/kg/j -- D-AmphoB 1mg/kg/j

# Suite de l'histoire

- Mise en place du fluconazole à J23
  - Lasilix pour les oedèmes
  - **Transfert à Paris maternité niveau 3 à J26**
  
  - PL négative, écho cardiaque : **pas de végétation**
  - ETF et IRM cérébrale : **pas d'abcès visible**
  - Echographie abdo: **pas d'atteinte hépatosplénique**
  - **Hémoculture positive à *Candida albicans* + à J26 et J28 de vie**
  
  - AUGMENTATION du volume articulaire genou gauche et coude droit
    - Echo: épanchement articulaire
- **Arthrite septique multifocale**

# Suite de l'histoire

- Réalisation du fond d'œil
  - Image floconneuse intra-vitréen œil droit, reliant la rétine  
→ Endophtalmie à *Candida albicans*
- Prise en charge
  - Ponction lavage articulaire : *Candida* spp.
  - Immobilisation
  - **AmphoB liposomale + 5FC**, puis relai triflucan pendant au moins 6 mois
  - **Traitement local intravitréen:**
    - Injection amphoB
    - Vitrectomie postérieure (risque décollement rétine++)
- Bilan immunitaire: normal

# Recos traitement

<i>Candida</i> osteoarticular infection			
Osteomyelitis	Fluconazole 400 mg (6 mg/kg) daily for 6–12 months or LFAmB 3–5 mg/kg daily for several weeks, then fluconazole for 6–12 months (B-III)	An echinocandin <sup>a</sup> or AmB-d 0.5–1 mg/kg daily for several weeks then fluconazole for 6–12 months (B-III)	Duration of therapy usually is prolonged (6–12 months). Surgical debridement is frequently necessary.
Septic arthritis	Fluconazole 400 mg (6 mg/kg) daily for at least 6 weeks or LFAmB 3–5 mg/kg daily for several weeks, then fluconazole to completion (B-III)	An echinocandin <sup>a</sup> or AmB-d 0.5–1 mg/kg daily for several weeks then fluconazole to completion (B-III)	Duration of therapy usually is for at least 6 weeks, but few data are available. Surgical debridement is recommended for all cases. For infected prosthetic joints, removal is recommended for most cases.
CNS candidiasis	LFAmB 3–5 mg/kg with or without 5-FC 25 mg/kg qid for several weeks, followed by fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily (B-III)	Fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily for patients unable to tolerate LFAmB	Treat until all signs and symptoms, CSF abnormalities, and radiologic abnormalities have resolved. Removal of intraventricular devices is recommended.
<i>Candida</i> endophthalmitis			
	AmB-d 0.7–1 mg/kg with 5-FC 25 mg/kg qid (A-III); or fluconazole 6–12 mg/kg daily (B-III); surgical intervention for patients with severe endophthalmitis or vitritis (B-III)	LFAmB 3–5 mg/kg daily; voriconazole 6 mg/kg q12h for 2 doses, then 3–4 mg/kg q12h; or an echinocandin <sup>a</sup> (B-III)	Alternative therapy is recommended for patients intolerant of or experiencing failure of AmB and 5-FC therapy. Duration of therapy is at least 4–6 weeks as determined by repeated examinations to verify resolution. Diagnostic vitreal aspiration should be done if etiology unknown.

Localisation et/ou terrain	Ligne de trait	Molécules	Posologie quotidienne	Référence et Grade dans la reco
<b>Candidose invasive suspectée</b>	1ere	Micafungine	4-10mg/kg/24h si flore locale avec prévalence faible parapsilosis	BII
	Alternative	Fluconazole	25 mg/kg dose de charge, puis 12 mg/kg/j si pas d'exposition antérieure aux azolés <b>Max 10 jours si non confirmé mais cas probable sans localisation Iliaire</b>	BII /BIII
<b>Candidémie confirmée*</b>	Si suspicion atteinte neuro:	Micafungine	4-10mg/kg/24h si flore locale prévalence faible parapsilosis <b>14 jours après dernière HC positive (si candidémie isolée)</b>	BII
		d-AmB Ou L-AmB**	1mg/kg/24h 3-7mg/kg/24h	BII BII
<b>Candidémie : Désescalade si</b> - Stabilité clinique - Souche S - Négativon Hc		Fluconazole	25 mg/kg dose de charge, puis 12 mg/kg/j <b>14 jours après dernière HC positive (si candidémie isolée)</b>	BII RedBook 2015

\*Mesures associées: 1.Faire systématiquement un bilan d'extension (FO, PL, imagerie cerebrale, ECBU ± écho abdominale (BIII)), 2. Retirer le KTC et tout matériel étranger, 3. Doppler des axes vasculaires + ETT si hémocultures persistantes; \*\* Si pas d'atteinte rénale

Localisation et/ou terrain	Ligne de trait	Molécules	Posologie quotidienne	Référence et Grade
<b>Arthrite à Candida*</b>	1ere	Fluconazole (si S)	25 mg/kg dose de charge, puis 12 mg/kg/j	BIII
	Alternative	L-AmB** Ou d-AmB	3-5 mg/kg/j 1mg/kg/j pendant 1-2 semaines puis relai par fluconazole si S <b>Ttt 6 semaines</b>	BIII
<b>Ostéomyélite à Candida*</b>	1ere	Fluconazole	25 mg/kg dose de charge, puis 12 mg/kg/j	BII (adultes)
	Alternative	L-AmB** Ou d-AmB	3-5 mg/kg/j 1mg/kg/j pendant 1- 2 semaines puis relai fluconazole. <b>Ttt 6 mois</b>	BII (adultes)
<b>SNC</b>		L-AmB ** ou d-amB	3-5 mg/kg/j 1mg/kg/j	BII BII
		Si Absès /réponse : +Flucytosine***	25 mg/kg/6h per os***	RedBook 2015
	<b>Désescalade à J10-J14</b> - Stabilité clinique - Souche S - prélèvements nég	Fluconazole	25 mg/kg dose de charge, puis 12 mg/kg/j <b>pdt 3-6 semaines (jusqu'à disparation lésions radio spécifique actives)</b>	BII RedBook 2015

\*Prise en charge chirurgicale à discuter avec les chirurgiens; \*\* si pas d'atteinte rénale; \*\*\* Si souche S et monitoring du dosage sérique

Localisation et/ou terrain	Ligne de trait	Molécules	Posologie quotidienne	Référence et Grade dans la reco
<b>Endophtalmie**</b>	1ere	d-AmB	1mg/kg/24h	AIII ((IDSA adulte)
	Alternative	+ Flucytosine*	<del>20</del> 25 mg/kg/6h	
		L-AmB	3-5mg/kg/24h	BIII
		Ou Fluconazole	25 mg/kg dose de charge, puis 12 mg/kg/j	BIII
		ou Micafungine	10mg/kg/24h	
			<b>Ttt 6 semaines</b>	
<b>Infection urinaire Confirmée***</b>	1ere	Fluconazole	25 mg/kg dose de charge, puis 12 mg/kg/j	All
	Alternative	d-AmB	1mg/kg/24h	BIII RedBook 2015
			<b>2 semaines</b>	

\*si souche S, et monitoring du dosage sérique systématique

\*\* Discuter avec OPH d'une prise en charge chirurgicale (BIII) + injection vitrénne de d-AmB (BIII)

\*\*\* échographie rénale et vésicale systématique

**TABLE 4 Risk Factors for Antifungal Therapy Failure (N = 241)**

Variable <sup>a</sup>	No.	Failure Rate, %	OR	95% CI	P
Birth weight					
400–750 g	170	31.18	2.78	1.17–6.59	.02
751–1000 g	71	14.08	Reference		
Parenteral alimentation					
1–21 d	34	82.35	Reference		
≥22 d	207	16.91	0.08	0.03–0.23	<.001
Age at first enteral feeding					
Did not receive enteral feeding	19	89.47	6.74	1.16–39.14	.03
1–21 d	194	22.68	Reference		
≥22 d	28	7.14	0.33	0.07–1.48	.15

Failure was defined as death within 14 days after initiation of antifungal therapy or positive cultures for *Candida* for ≥14 days after initiation of antifungal therapy.

<sup>a</sup> Variables entered into the model that were removed during backward selection ( $P < .05$ ) included mechanical ventilation, race, center (quartiles based on rates of *Candida* infections), central venous line, PDA, gestational age, gender, *Candida* species, H<sub>2</sub> receptor blockers, IVH, and days with peripherally inserted central catheter.

# Conclusion

- Prématurité et petit poids de naissance : risque candidose systémique importante
  - Y penser si facteur de risque supplémentaire, si fièvre persistante
  - Préférer au début du traitement un antifongique fongicide sur *Candida* spp.
  - Place de la prophylaxie?

**TABLE I. Prevention of invasive candidiasis in neonates**

Recommendation and grading	Comments	References
Oral nystatin, 1 mL 100 000 IU Q8 h (B-II)	Reduction in fungal infection, but no change in mortality, potential gut damage & NEC	[18–20]
Miconazole oral gel 15 mg Q8 h (D-II) Lactoferrin 100 mg/day alone or in combination with <i>Lactobacillus</i> 10 <sup>6</sup> colony-forming units per day from the third day of life until either the end of the sixth week of life or until discharge from the NICU (B-II)	Concerns regarding generation of triazole resistance Reduction in fungal infection by <i>Lactobacillus</i> and lactoferrin	[21] [22–24]
Fluconazole 3 or 6 mg/kg 2 times per week iv or orally in ALL neonates <1000 g in NICUs with high frequency of IC (A-I)	Reduction in <i>Candida</i> colonization, fungal infection, but no change in overall mortality. Concerns for neurodevelopmental toxicity, emergence of resistant species	[19,25–37,39]
Fluconazole 3 or 6 mg/kg 2 times per week iv or orally in NICUs with a lower incidence of IC (i.e. <2%) for neonates: (a) with birth weight <1000 g, (b) who have risk factors (i.e. central venous catheters, third-generation cephalosporins and carbapenems) for the development of IC (B-II)	Decision for prophylaxis is on an individual basis	References as immediately above

**Association de facteurs de risque,  
NICUs avec incidence élevée**

# IFI en pédiatrie – Take home message

- Adapter les posologies en fonction de l'âge
- Monitorer les concentrations d'antifongique
- Candidémie: retrait du cathéter, bilan d'extension chez le NN
- Recherche et traitement facteurs de risque, recherche d'un DI
  - moins souvent acquis
  - plus souvent déficit immunitaire héréditaire
- Attention aux nouveaux immunosuppresseurs et risque d'IFI
- Etude et recommandations pédiatriques spécifiques nécessaires