



Facteurs prédictifs de guérison et de mortalité des candidoses hépatospléniques

11 juin 2009

10^{èmes} Journées Nationales d'Infectiologie

Nathalie De Castro

Elodie Mazoyer

AP-HP Hôpital Saint-Louis

Service de Maladies Infectieuses et Tropicales

Introduction

- Incidence réelle difficile à estimer
- Physiopathologie mal connue
- Diagnostic souvent « indirect »
 - Absence de documentation fongique en général
 - Examens invasifs peu rentables
- Manque d'études
 - Traitement de référence?
 - Durée?
 - Corticothérapie?
 - Critères de guérison?
 - Facteurs pronostiques?

Matériel et méthodes

- 2 centres hospitaliers



- Etude rétrospective
- 2000-2007
- Recensement des cas via les bases de données hospitalières:
 - PMSI: diagnostic de « Candidose »
 - Bases de données des laboratoires de mycologie, d'anatomo-pathologie, de la pharmacie
- Analyse statistique des facteurs pronostiques: analyse univariée dans un modèle de Cox

Définition des cas de CHS

- CHS prouvées:
 - Présence de *Candida* au sein du foie et/ou de la rate
- CHS probables:
 - Imagerie évocatrice
 - Hémoculture positive à *Candida*
 - Chez un patient présentant un FDR (neutropénie, traitement immunosuppresseur LT, déficit immunitaire héréditaire)
- CHS possibles:
 - Imagerie évocatrice
 - Chez un patient présentant un FDR

Définition

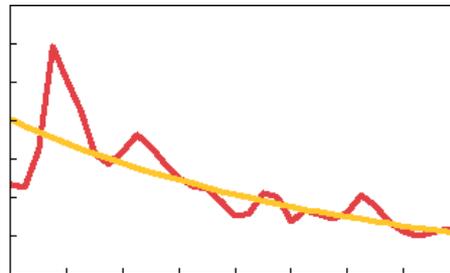
Réponse complète aux antifongiques

- Définition des critères de réponse complète



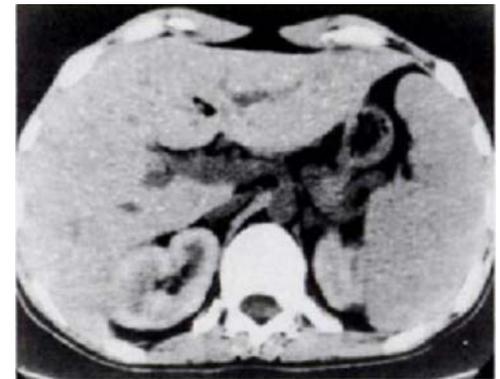
**Disparition
des symptômes**

+



**Disparition
de la cholestase**

+

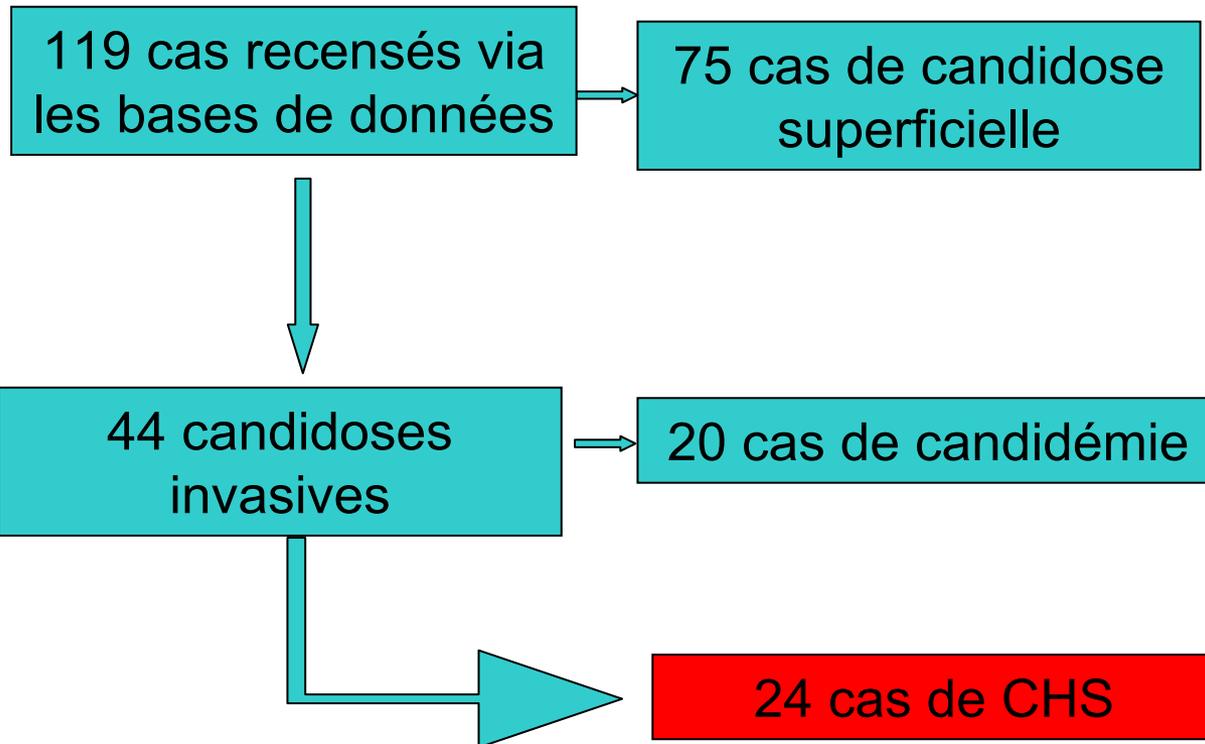


Guérison radiologique

- Décès avant 3 mois de traitement= échec

Segal, 2008

Résultats



Résultats

Caractéristiques des patients

- Age: 46 (2-76)/♂: 54%
- LAM ou LAL : 75% (allogreffe de moelle=0)
- Prophylaxie antifongique=0
- 2/3 colonisation digestive par *Candida* (*C. albicans* 64%)
- Neutropénie prolongée: médiane 25 jours (13-77) compliquée d'un épisode fébrile résistant aux antibiotiques
- Traitement antifongique empirique=22/24

Résultats

Clinique/biologie

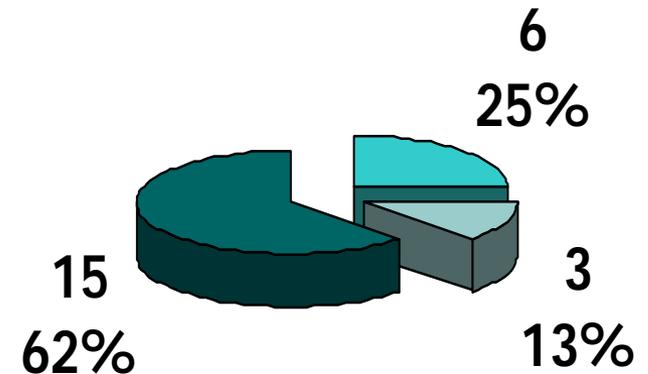
- Fièvre 23/24 (96%)
- Hépatomégalie 19/24(79%)
- Splénomégalie 13/24 (54%)
- Douleurs HCD 9/24 (37%)
- Nausées/vomissements 12/24 (50%)
- ECOG \geq 2 6/24 (26%)
- Douleurs HCG 2/24 (8%)
- Ictère 2/24 (8%)
- Asymptomatique 1/24 (4%)
- Cholestase (PAL>N) 21/24(87%)

Résultats

Critères diagnostiques

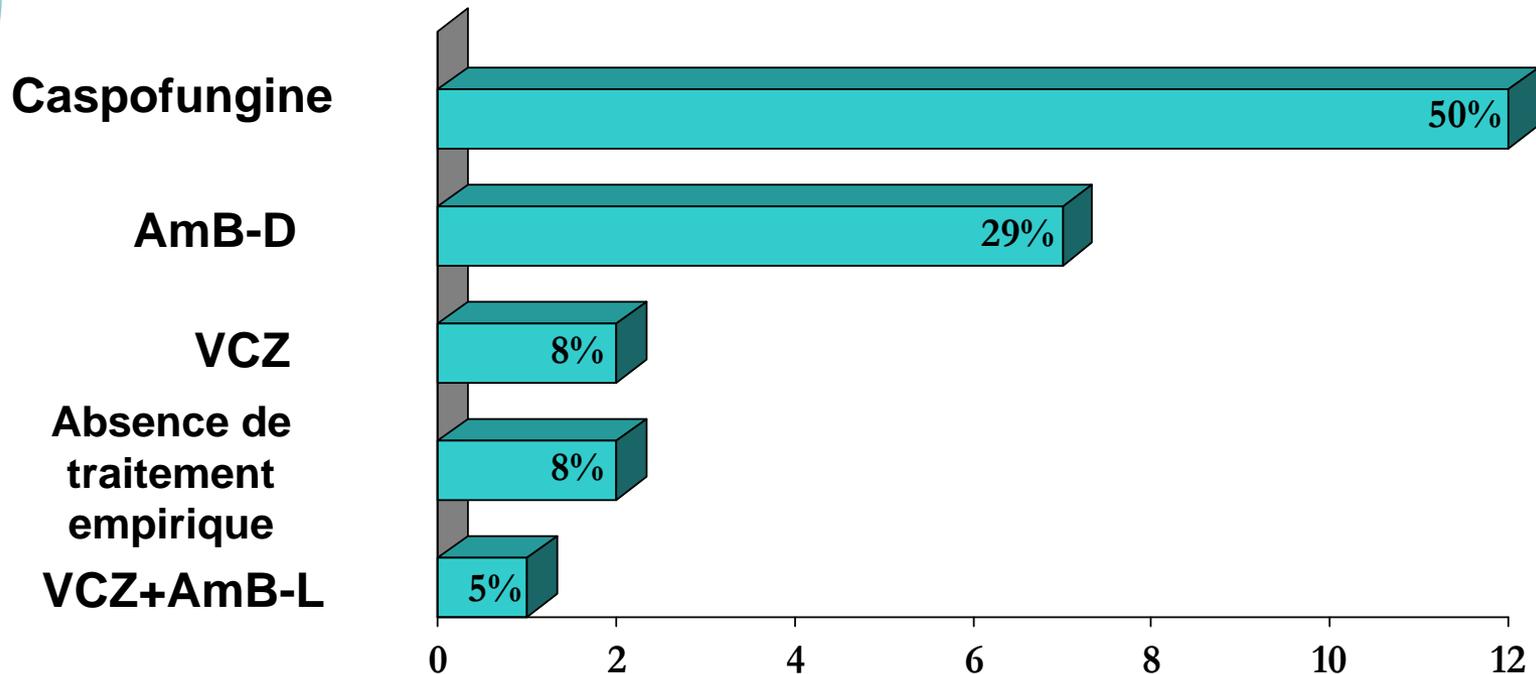
- Hémocultures positives pour *Candida*:
 - 3 sujets (13%)
 - Espèces: *C. tropicalis* (2/3), *C. Albicans* (1/3)
- Imagerie:
 - TDM 80%, échographie 40%
- Biopsie hépatique:
 - Pratiquée chez 54% des patients
 - Sensibilité ED 33%
 - Cultures des biopsies négatives

■ CHS prouvées ■ CHS probables
■ CHS possibles



Résultats

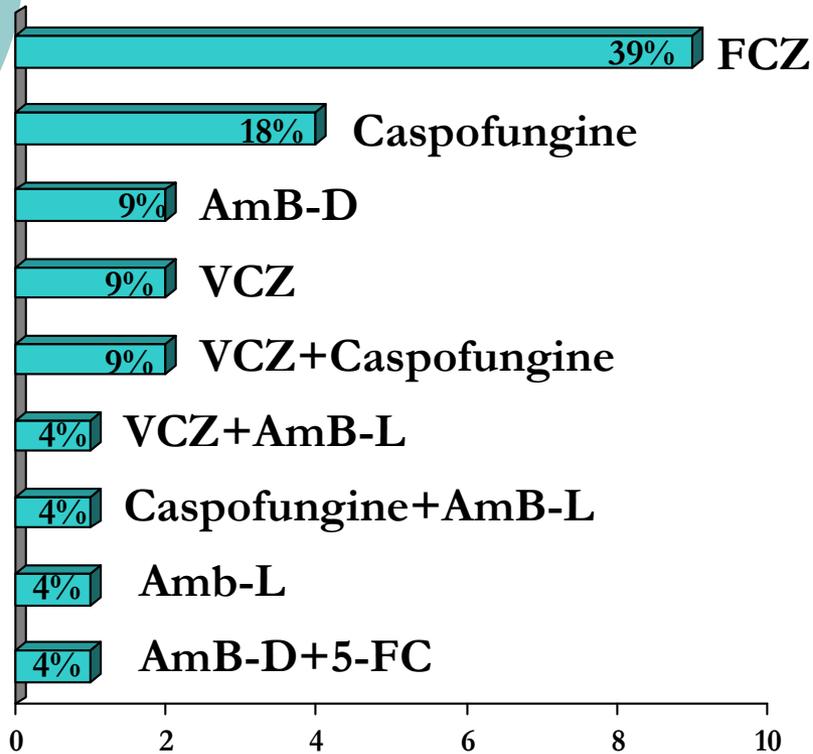
Traitement antifongique empirique (neutropénie fébrile)



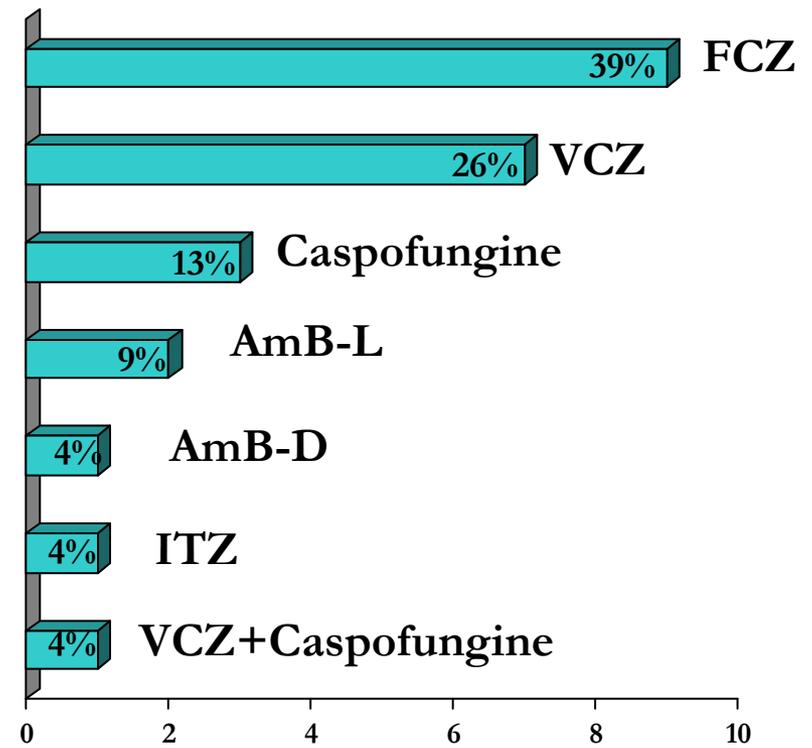
Résultats

Traitement curatif

Traitement d'attaque



Traitement d'entretien



Résultats

Traitement de la CHS

- Effets secondaires des antifongiques conduisant à l'arrêt du traitement

Effets secondaires des antifongiques ayant conduit a l'arrêt du traitement	n/nombre total de patients (%)
Amphotéricine B conventionnelle	6/10 (60%)
Amphotéricine B liposomale	4/9 (44%)
Fluconazole	1/16 (6%)
Voriconazole	1/14 (7%)

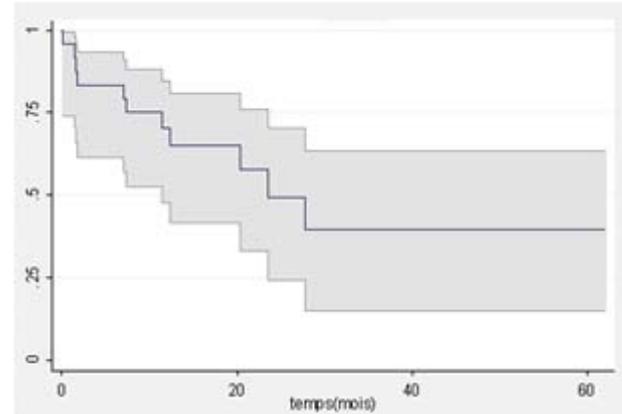
- Durée médiane du traitement: 7 mois (1,5-26)
- Changement d'antifongiques: 50% des sujets ont eu ≥ 3 lignes de traitement curatif
- Corticothérapie 60%
- Modification de la chimiothérapie 80%

Résultats

Evolution

- 79% de réponse (complète ou partielle)
- 5 échecs dont un échec prouvé par la persistance de *Candida* à l'ED de la PBH
- 7 patients allogreffés après le diagnostic de CHS :
 - Aucune rechute sous prophylaxie secondaire (suivi médian 7 mois)
 - 5/7 vivants

Probabilité de survie (%)



- 11/24 sujets décédés (suivi médian 1 an)
 - 5 en échec de traitement
 - 1 décès attribué à la CHS
 - Maladie hématologique non contrôlée chez tous les sujets décédés

Résultats

Facteurs pronostiques (univarié)

- Facteurs prédictifs de la guérison :
 - Neutropénie supérieure à 25 jours (RR=0.33 [0.11-0.98])
 - Taille des abcès hépatiques > 5 mm (RR=0.43 [0.23-0.81])

- Facteurs prédictifs de décès:
 - Index ECOG ≥ 2 (RR=6.97 [1.48-32.83])
 - Maladie hématologique en rechute ou réfractaire (RR=11.19 [2.75-45.49])
 - AmB-D en traitement empirique (RR=3.53 [1.07-11.61])

Discussion- Conclusion

- Présentation clinique, FDR, outils diagnostiques, proportion candidoses prouvées: pas de changement par rapport aux séries publiées
- Documentation mycologique rare mais colonisation fréquente
- Particularites des antifungiques utilisés
 - Empirique: caspofungine
 - Curatif: azolés/Corticoïdes
- Taux de réponse aux antifungiques/ mortalité globale similaire aux études plus anciennes

Discussion-Conclusion

- Facteurs prédictifs de guérison de la CHS: non étudiés dans la littérature
- Facteurs prédictifs de décès:
 - Pathologie hématologique non contrôlée: facteur prédictif de mortalité à 3 mois dans les CHS
Anttila , 1997
 - ECOG \geq 2; neutropénie prolongée: facteurs prédictif de mortalité dans les candidémies
Uzun, 2001
 - AmB-D en traitement empirique?
- Diminution incidence attendue car prophylaxie recommandée depuis 2007 pour patients en induction de LAM...ou émergence espèces résistantes?