



# Stratégies thérapeutiques des candidoses invasives en réanimation

**O. Leroy**

Service de Réanimation et Maladies  
Infectieuses

CH Tourcoing 59200

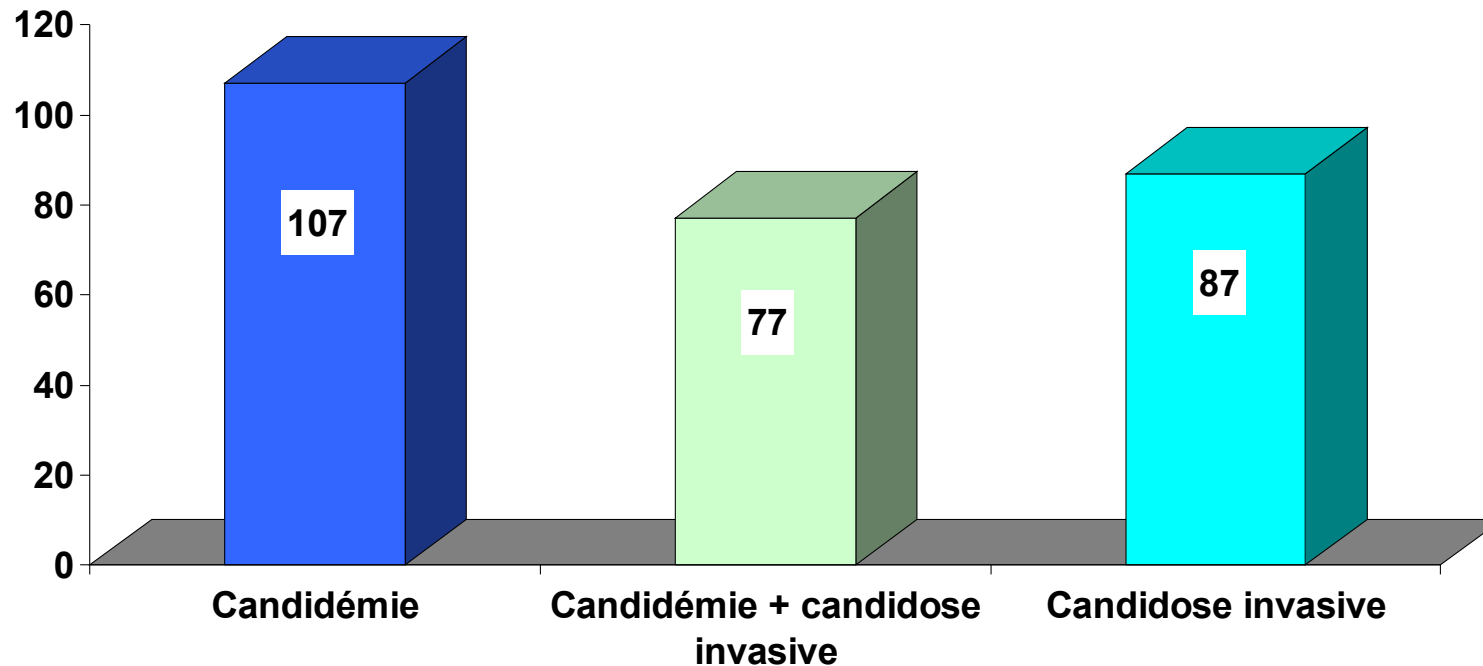
# [ Ce que l'on sait... ]

---

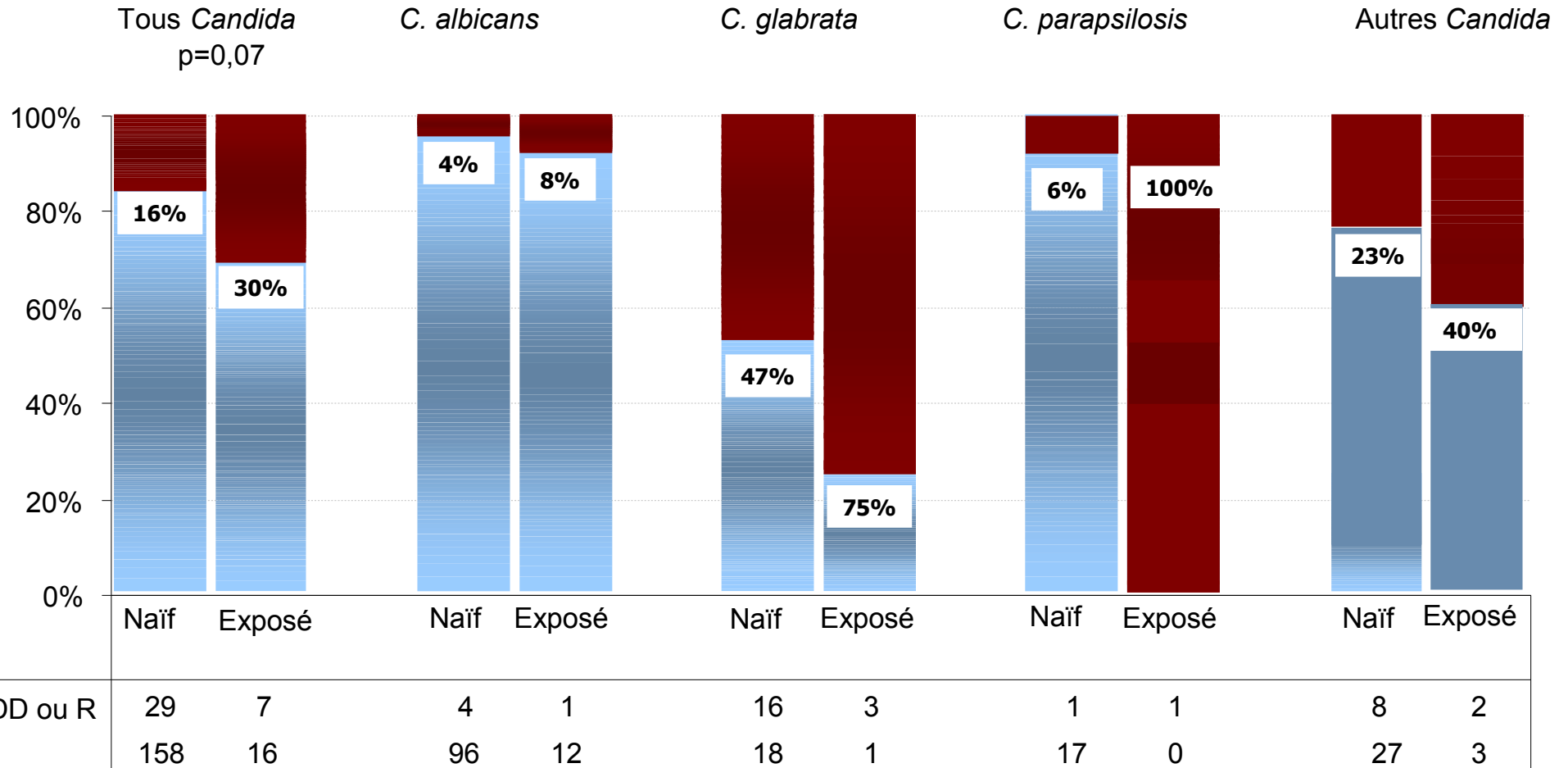
- **Epidémiologie**
- **Physiopathologie**
- **Facteurs de risque**
- **Pronostic**
- ...

# [Epidémiologie]

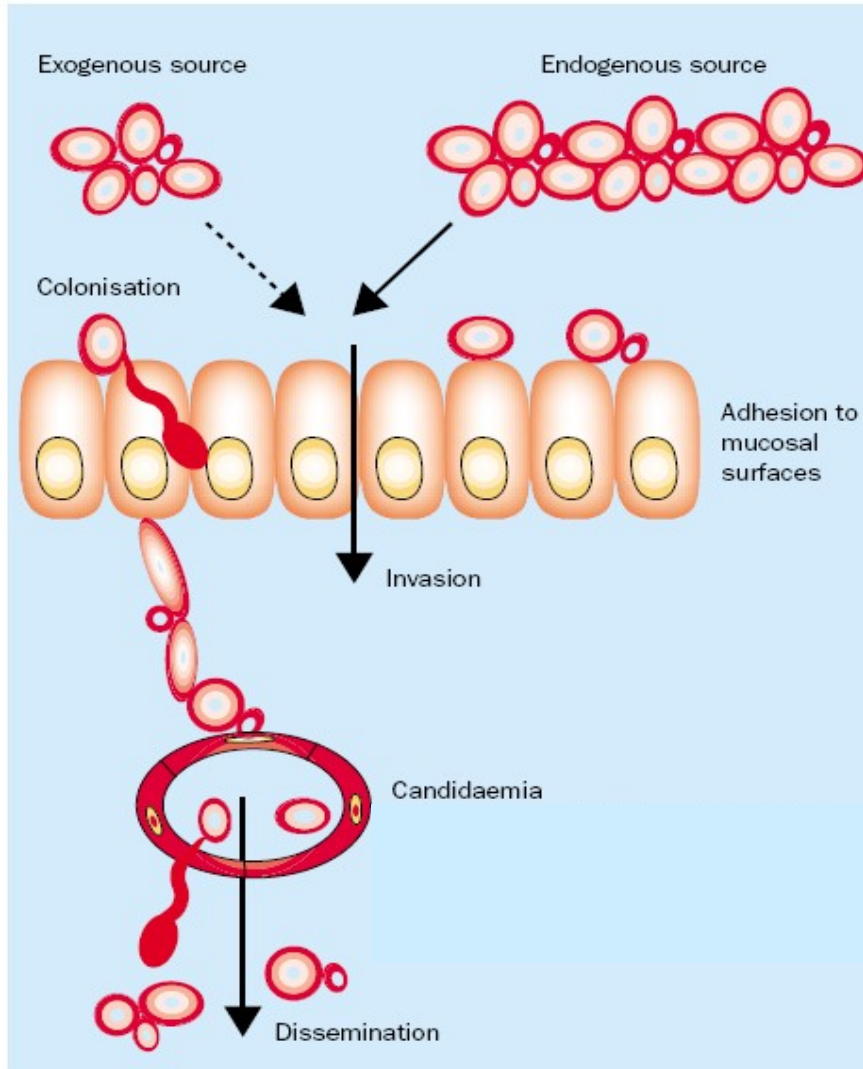
Répartition des infections dans l'enquête AmarCand: 271 patients



# Sensibilité *in vitro* au fluconazole selon l'exposition antérieure aux azolés



# [ Physiopathologie ]



Philippe Eggimann, Jorge Garbino, and Didier Pittet

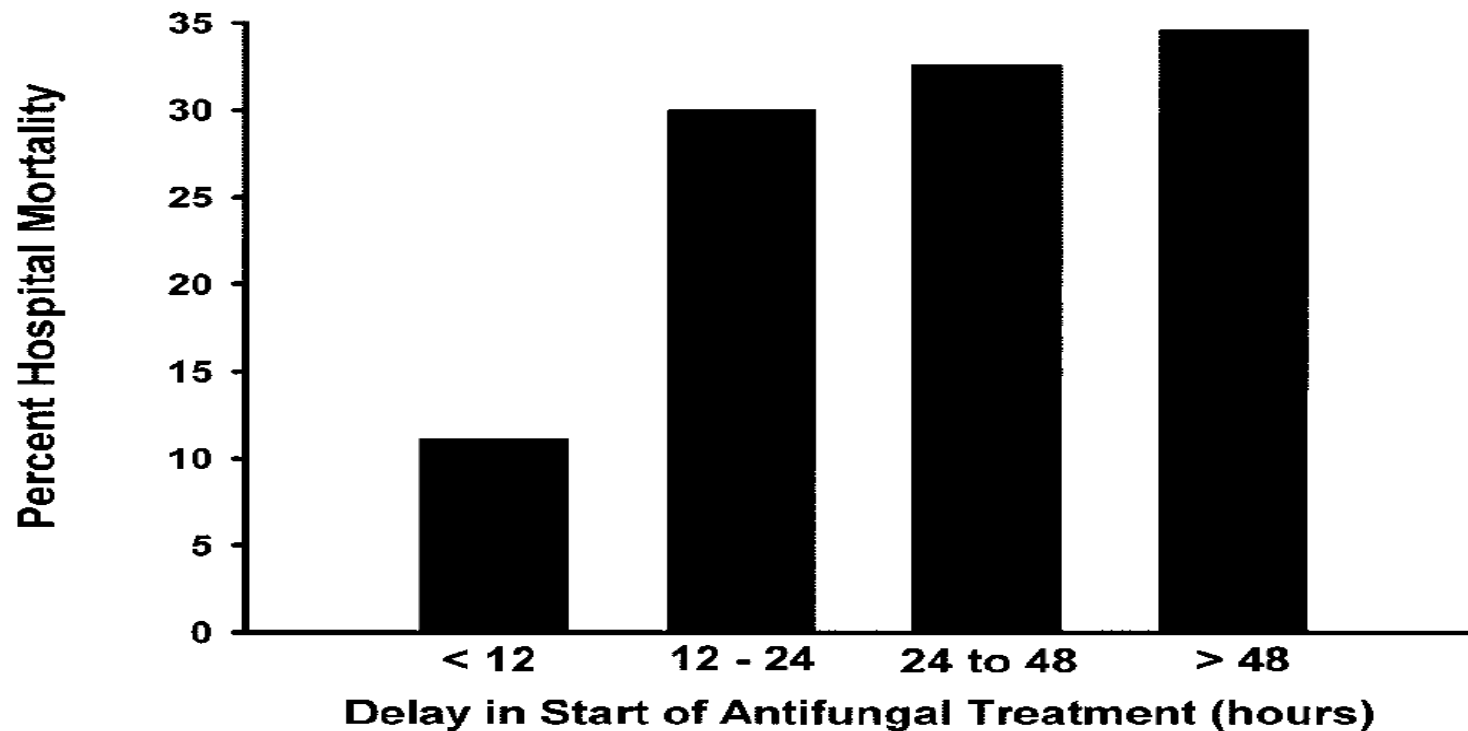
*Lancet Infect Dis* 2003; **3**: 685–702

# Facteurs de risque de survenue des candidoses invasives

- Colonisation à *Candida*
- Antibiothérapie à large spectre
- Présence d'un cathéter veineux central
- Nutrition parentérale
- Chirurgie récente
- Insuffisance rénale
- Epuration extra-rénale
- Neutropénie
- Chimiothérapie anticancéreuse
- Scores de sévérité élevés
- Ventilation mécanique
- Age
- Durée du séjour en réanimation

# Influence du délai d'initiation du traitement antifongique

157 patients avec HC+ à *Candida* spp. Mortalité = 31,8%



**[ Ce que l'on peut faire... ]**

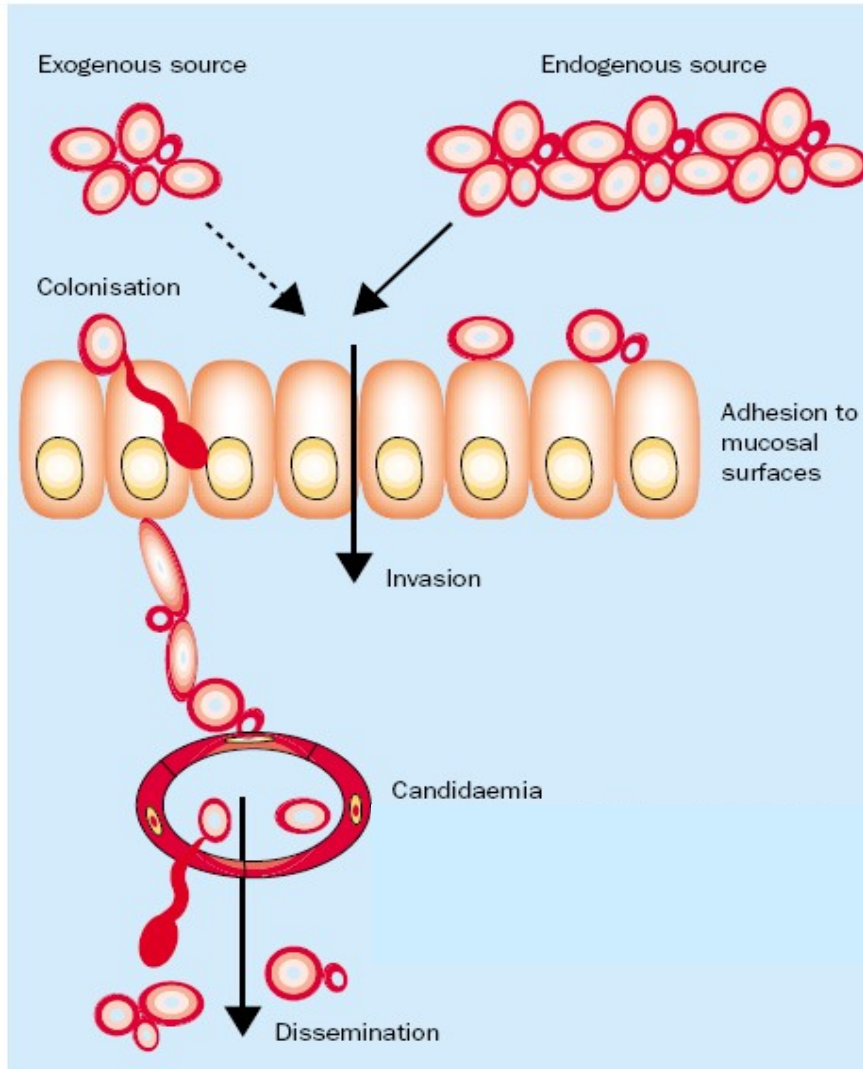
---



# [ Vocabulaire... ]

- **Traitement prophylactique** : traitement appliqué à une population de patients sans prise en compte des risque individuels dans le but de prévenir la survenue d'une mycose invasive.
- **Traitement pré-emptif** : traitement préventif appliqué à un patient donné qui présente des risques élevés de développer une mycose invasive.
- **Traitement empirique** : traitement appliqué à un patient suspect de présenter une mycose invasive, mais sans aucune confirmation microbiologique, histologique ou sérologique.
- **Traitement curatif** : traitement instauré chez un patient qui présente une mycose invasive prouvée.

# [ Vocabulaire... ]



← **Prophylactique ou préventif**

← **Pré-emptif**

← **Empirique**

← **Curatif**

# Traitement prophylactique

*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2006) **57**, 628–638  
doi:10.1093/jac/dki491  
Advance Access publication 3 February 2006

JAC

## Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

E. Geoffrey Playford<sup>1,2\*</sup>, Angela C. Webster<sup>3,4</sup>, Tania C. Sorrell<sup>2,5</sup> and Jonathan C. Craig<sup>3,4</sup>

Estimated risk	Examples	Incidence without fluconazole prophylaxis (IFIs/100 patients)	Incidence with fluconazole prophylaxis (IFIs/100 patients)
Low ( $\leq 1\%$ )	absence of risk factors <sup>b</sup>	1	0.47
Average (2%)	unselected ICU population <sup>b</sup>	2	0.94
High (11%)	one of diabetes, new onset haemodialysis, TPN prior to ICU entry or broad-spectrum antibiotics <sup>b</sup>	11	5.2

# Traitement prophylactique

Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

- For patients hospitalized in the ICU, fluconazole (400 mg [6 mg/kg] daily) is recommended for high-risk patients in adult units that have a high incidence of invasive candidiasis (B-I).

# [ Traitement pré-emptif ]

## Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients\*

Renaud Piarroux, MD, PhD; Frédéric Grenouillet, PharmD; Patrick Balvay, MD; Véronique Tran, MD; Gilles Blasco, MD; Laurence Millon, PharmD, PhD; Annie Boillot, MD, PHD

# Traitement pré-emptif

- Prélèvements fongiques systématiques
  - Entrée, puis toutes les semaines
  - Liquide gastrique, sécrétions trachéales, urines, oropharyngé et rectal
- Cultures quantitatives très positives
  - $> 100$  ufc pour prélèvements oropharyngés et rectaux
  - $> 10^5$  ufc/ml pour les 3 autres
- $ICC = \text{Nb. Prélèvements très +} / \text{Nb prélèvements}$
- Fluconazole à doses thérapeutiques dès que  $ICC \geq 0,4$

# Traitement pré-emptif

Without suspected candidiasis at admittance (n=428)

Colonization indexes determined (n=413)

CCI  $\geq 0.4$  (n=117)

Pre-emptive fluconazole therapy (n=96)

Amphotericin B local decontamination (n=7)

No antifungals: protocol violation (n=4)

Early death (n=10)

Characteristics of Patients	Retrospective Cohort n = 455	Prospective Cohort n = 478	<i>p</i>
Occurrence of proven candidiasis, n (%)	32 (7)	18 (3.8)	.03
Diagnosed at admittance (imported cases)	22 (4.8)	18 (3.8)	.42
SICU-acquired <sup>d</sup>	10 (2.2)	0	<.001

# Traitement empirique

Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

## Empirical Treatment for Suspected Invasive Candidiasis in Nonneutropenic Patients

- Empirical antifungal therapy should be considered for critically ill patients with risk factors for invasive candidiasis and no other known cause of fever, and it should be based on clinical assessment of risk factors, serologic markers for invasive candidiasis, and/or culture data from nonsterile sites (B-III).



# Traitement empirique

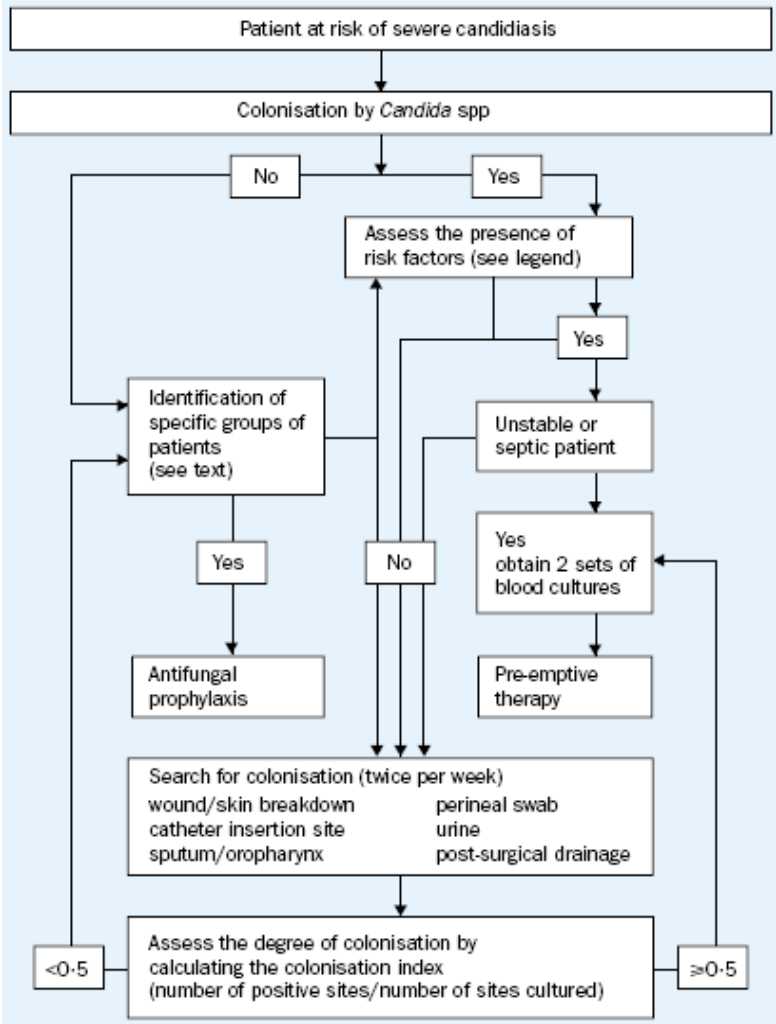


Figure 4. Risk factors significantly associated with the development of candidaemia include: candida colonisation, exposure to antibiotics, intravascular access, bladder catheter, neutropenia, diarrhoea, parenteral nutrition, antacids, surgery, steroids, chemotherapy, renal failure, mechanical ventilation, length of stay, severity of disease, and age.<sup>11</sup>

Patient at risk of severe candidiasis

Colonisation by *Candida* spp

Yes

Assess the presence of risk factors (see legend)

Yes

Unstable or septic patient

Yes  
obtain 2 sets of blood cultures

Traitement probabiliste

# [ Traitement empirique ]

A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization\*

Cristóbal León, MD; Sergio Ruiz-Santana, MD, PhD; Pedro Saavedra, PhD; Benito Almirante, MD, PhD; Juan Nolla-Salas, MD, PhD; Francisco Álvarez-Lerma, MD, PhD; José Garnacho-Montero, MD; María Ángeles León, MD, PhD; EPCAN Study Group

# [ 'Candida' score ]

- Etude multicentrique espagnole
  - 73 services de réanimation
  - 1699 patients étudiés
    - 719 patients ni infectés ni colonisés à *Candida* spp.
    - 883 patients colonisés à *Candida* spp.
    - 97 patients infectés à *Candida* spp.
- Détermination des facteurs de risque d'infection

# ['Candida' score]

Calculation of the Candida score: Variables selected in the logistic regression model

Variable	Coefficient ( $\beta$ )	Standard Error	Wald $\chi^2$	<i>p</i> Value
Multifocal <i>Candida</i> species colonization	1.112	.379	8.625	.003
Surgery on ICU admission	.997	.319	9.761	.002
Severe sepsis	2.038	.314	42.014	.000
Total parenteral nutrition	.908	.389	5.451	.020
Constant	-4.916	.485	102.732	.000

ICU, intensive care unit.

Candida score =  $.908 \times$  (total parenteral nutrition) +  $.997 \times$  (surgery) + 1.112 (multifocal *Candida* species colonization) + 2.038 (severe sepsis). Candida score (rounded) =  $1 \times$  (total parenteral nutrition) +  $1 \times$  (surgery) + 1 (multifocal *Candida* species colonization) +  $2 \times$  (severe sepsis). All variables coded as follows: absent, 0; present, 1.

Seuil le plus discriminant = 2,5

# [ 'Candida' score ]

Usefulness of the “*Candida* score” for discriminating between *Candida* colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: A prospective multicenter study

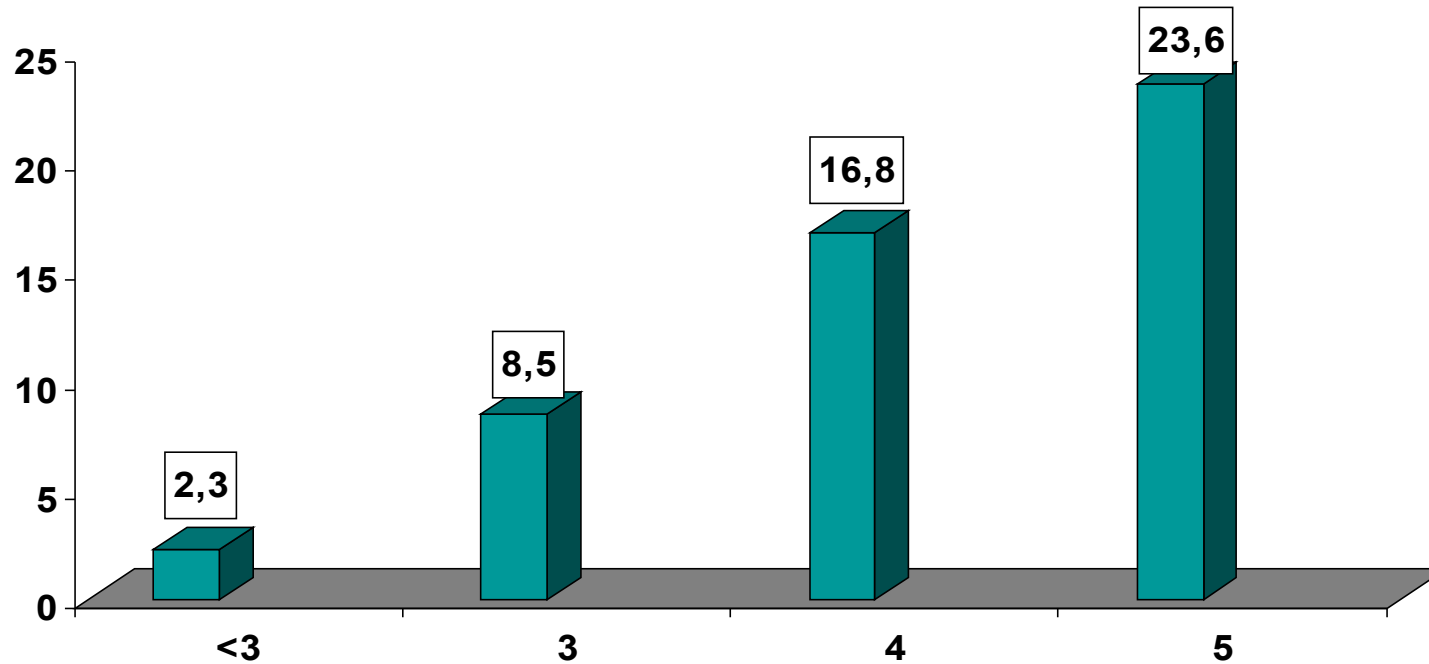
Cristóbal León, MD; Sergio Ruiz-Santana, MD, PhD; Pedro Saavedra, PhD; Beatriz Galván, MD; Armando Blanco, MD; Carmen Castro, MD; Carina Balasini, MD; Aránzazu Utande-Vázquez, MD; Francisco J. González de Molina, MD; Miguel A. Blasco-Navalproto, MD; Maria J. López, MD; Pierre Emmanuel Charles, MD, PhD; Estrella Martín, PhD; María Adela Hernández-Viera, MD; on behalf of the Cava Study Group

# [ 'Candida' score ]

- **Validation**
  - **Cohorte prospective**
  - **36 ICU – 3 pays**
- **1107 patients non neutropéniques**
  - **215 non infectés, non colonisés**
  - **834 colonisés**
  - **58 avec candidose invasive**

# ['Candida' score]

## Incidence des candidoses invasive selon le score





# **IDSA Guidelines for Invasive Candidiasis: 2009**

## **- Avant identification de l'espèce (A1) :**

- **soit fluconazole (800 mg à J1 puis 400 mg/j)**
- **soit une échinocandine :**
  - **caspofungine (70 mg à J1 puis 50 mg/j)**
  - **micafungine (100 mg/j)**
  - **anidulafungine (200 mg à J1 puis 100 mg/j),**

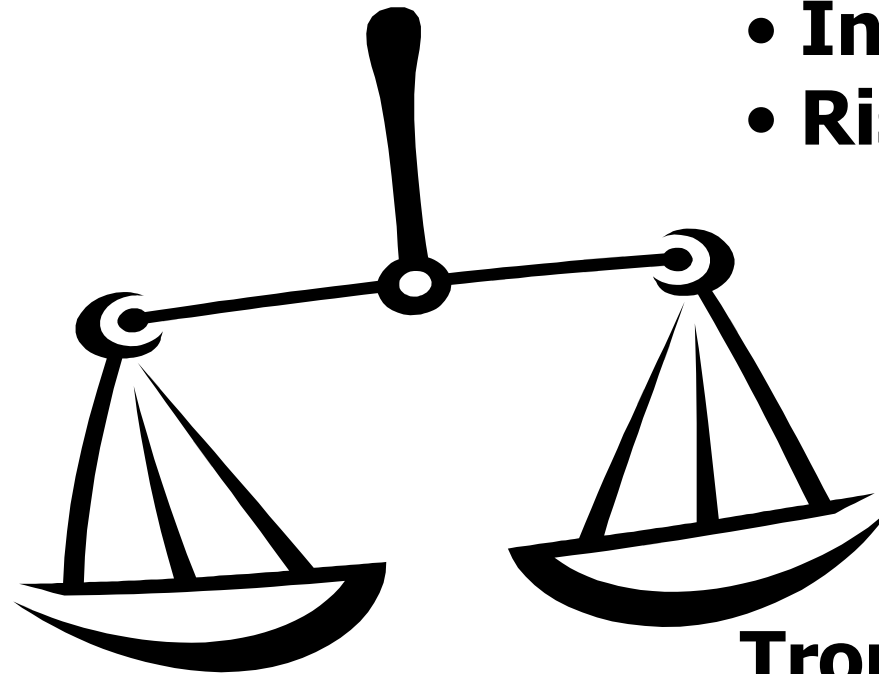
**Patient non neutropénique**

# **IDSA Guidelines for Invasive Candidiasis: 2009**

- **Une échinocandine est préférable (A3)**
  - **pour les infections modérées à sévères,**
  - **chez les patients récemment exposés à un antifongique azolé,**
  - **chez les patients à haut risque d'infection à *C. glabrata* ou *C. krusei***
- **Remplacer l'échinocandine par le fluconazole si le patient est stable et infecté par une espèce sensible**

**Patient non neutropénique**

# Au total



**Trop tard**  
• **Surmortalité**

**Trop tôt**  
• **Inutile ?**  
• **Risque écologique ?**

**Trop de patients**  
• **Coût**  
• **Risque écologique ?**

# [ Conclusion ]

## L' étude qui manque

