

# **Candidoses invasives**

## **Prise en charge médicale**

**Infections Fongiques Sévères, Lyon, 16 juin 2009**

F Gourdon, Maladies Infectieuses, Clermont-Ferrand

# Définitions

- **Candidémie** : au moins 1 hémoculture positive
- **Candidose invasive\*** :
  - culture et/ou histologie positive
  - à partir d'un site stérile  
(urines, expectoration, LBA exclus)
- **Candidose disséminée\*** :
  - deux sites non contigus positifs
  - localisations cutanées diffuses

\* avec ou sans hémoculture positive

# Ecologie

- Microorganisme commensal facultatif des muqueuses et de la peau :
  - digestif et vaginal : *C albicans*, *C glabrata*
  - peau : *C parapsilosis*
- 2/3 des sujets sains sont porteurs de candida :
  - différentes espèces
  - différentes souches au sein d'une même espèce
  - processus dynamique
  - transmission interhumaine

Bougnoux et coll, JCM 2006 ; Xu et al, JCM 1999

# Origine de la souche infectante

- **Portes d'entrée**

- Tube digestif : colonisation intestinale, invasion, dissémination
- Peau : KT (biofilm, dissémination), Brûlure
- Site opératoire

- **Identité entre la souche colonisante et la souche infectante :**

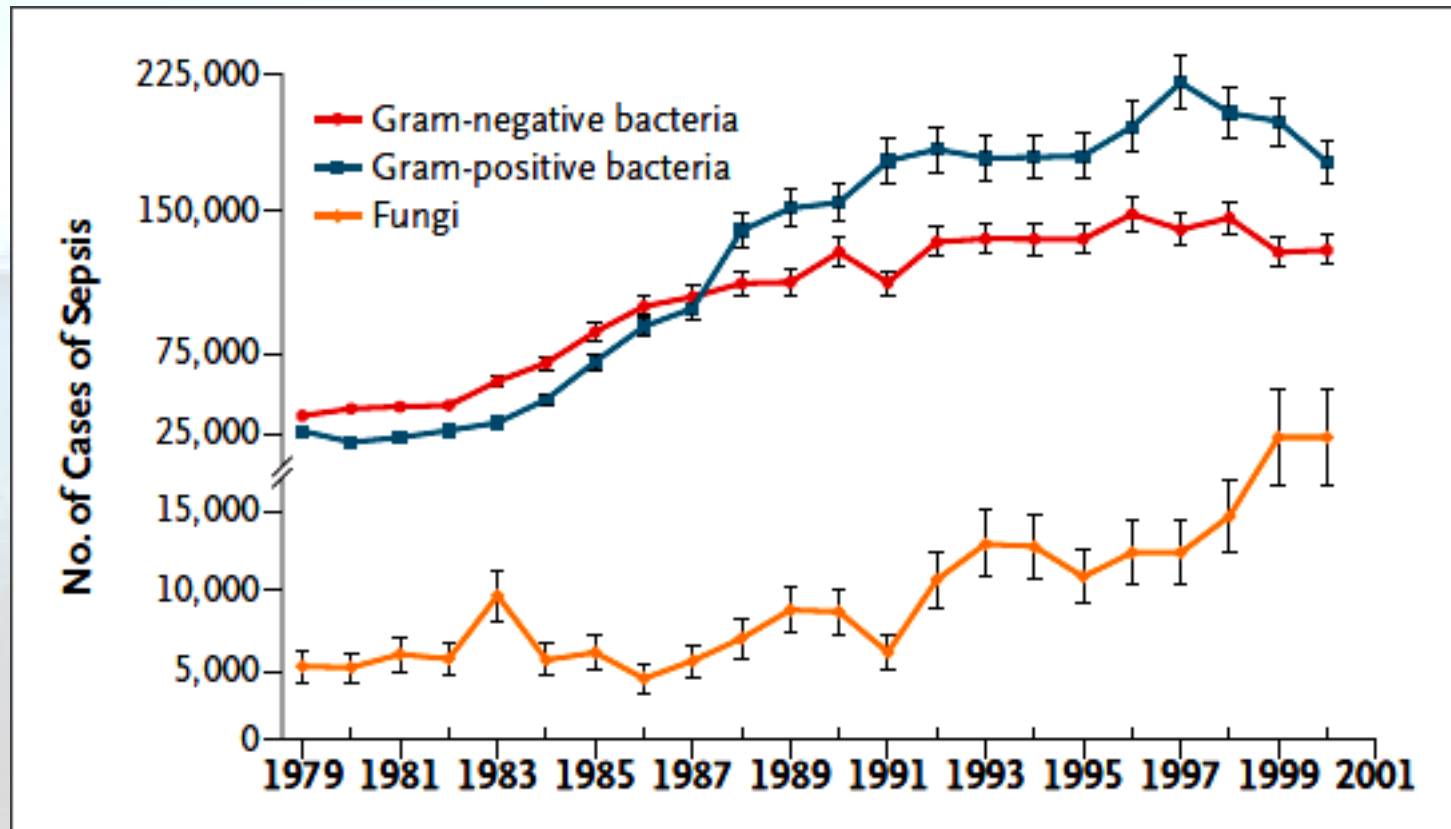
- 70 à 100% des candidémies
- Indépendamment de l'espèce

# Circonstances favorisantes

- **Facteurs physiopathologiques :**
  - Altération de la barrière cutanéomuqueuse
  - Déficit des neutrophiles et de l'immunité cellulaire
  - Perturbations métaboliques
  - Ages extrêmes
- **Facteurs thérapeutiques :**
  - Antibiotiques à large spectre
  - Chimiothérapies
  - Transplantations

# Quelle incidence?

## Nombre de sepsis par an en fonction du micro-organisme (USA)



D'après Martin G, NEJM 2003

# Quelle incidence ?

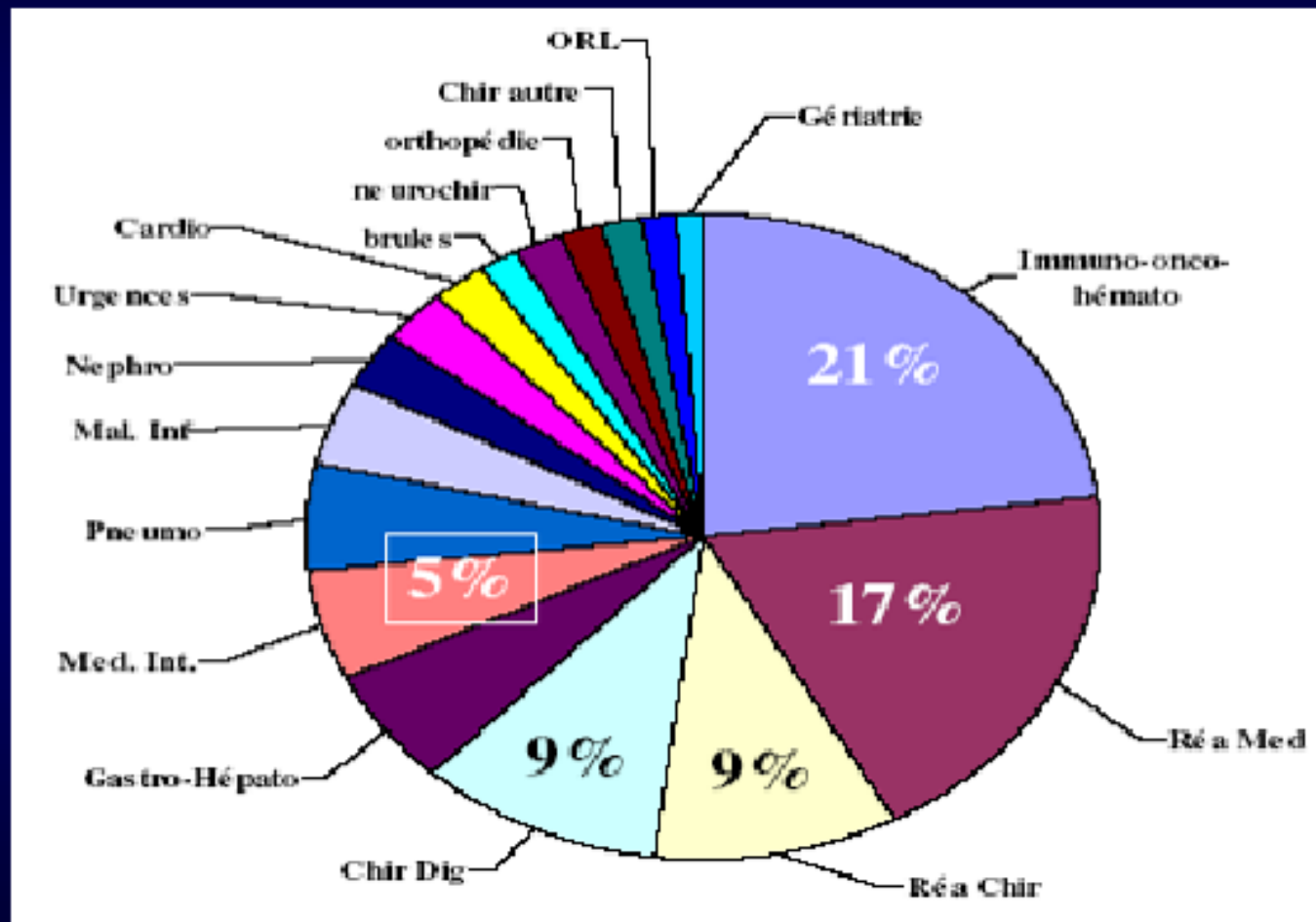
- 70 à 90 % des mycoses invasives
- 17% des infections nosocomiales en Réanimation en 1992 (EPIC study)
- Candidémies :
  - 10 à 20% des candidoses invasives
  - 4ème agent des septicémies nosocomiales aux Etats-Unis (9%) (Wisplinghoff, CID 2004 – 1995-2002)
  - 7ème agent des septicémies en Suisse (2,9%) (Marchetti, CID 2004 – 1991-2000)

# Populations à risque

- Nouveau-nés : 466 / 100 000 / an
- Cancéreux : 71 / 100 000 / an
- Diabétiques : 28 / 100 000 / an
  
- Luzzati et al, Clin Microbiol Infect 2005
  - Médecine : 0.15 / 10 000 jours-patient
  - Chirurgie : 0,69 / 10 000 jours-patient
  - Réanimation : 15,8 / 10 000 jours-patient



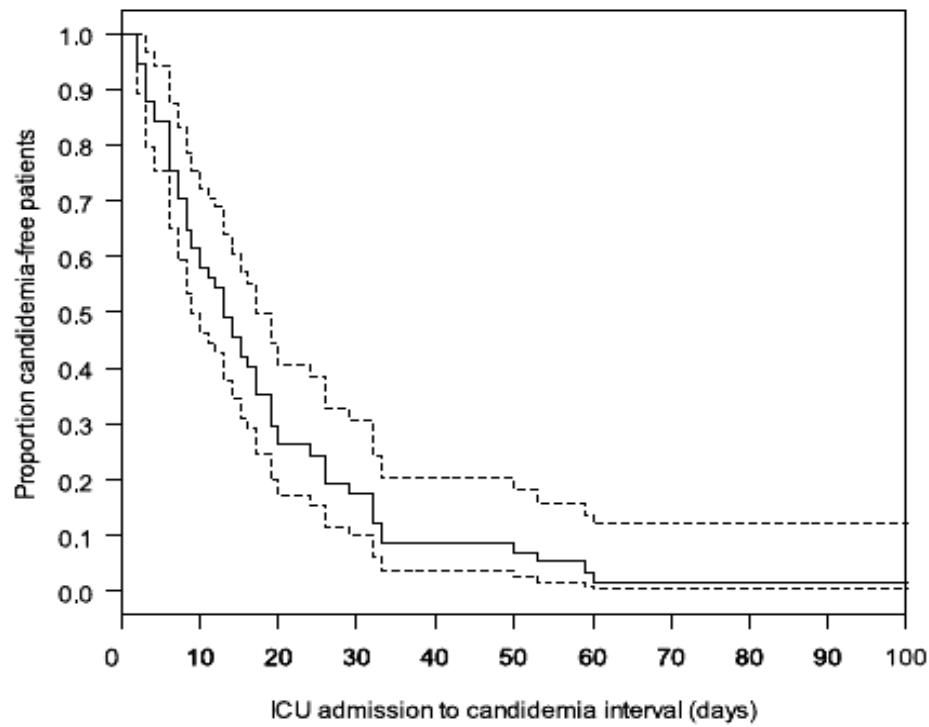
# Observatoire des levures: 1024 fongémies



O. Lotholary, F. Dromer, S. Bretagne 2005

# Risque d'infection fongique en fonction de la durée de Séjour

6,7 cas pour 1000 admissions après 19 jours



# Réanimations - Enquête AmarCand

O Leroy, CritCareMed 2009, AnFrAnRéa 2009

- 271 cas de candidoses invasives
  - 39,5% candidémies isolées
  - 28,4% candidoses invasives associées à une candidémie
  - 32,1% candidoses invasives sans candidémie
- Caractéristiques cliniques des patients
  - Immunodépression - 19,4%
  - Neutropénie - 7%
  - Chirurgie récente - 40,2%
  - Diabète de type 1 - 11,3%
  - Insuffisance rénale chronique – 16,7%

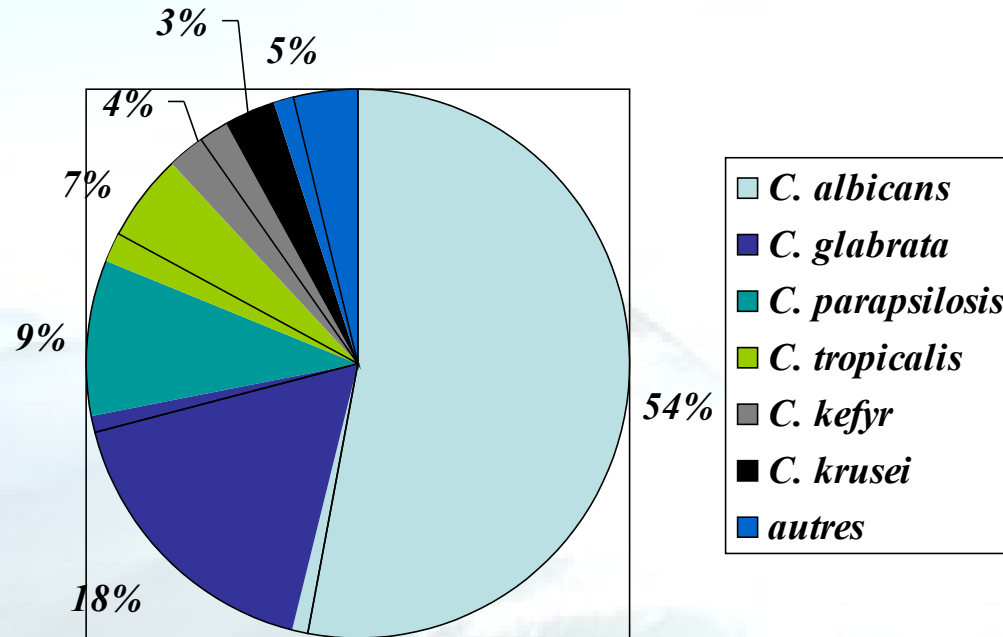
# Candidémies : répartition par espèces

- Cinq espèces majeures
  - *C. albicans, glabrata, parapsilosis, tropicalis,kruséi*
  - Variations géographiques

	Tortorano (n=569)	Trick (n=2759)	Diekema (n=254)	Richet (n=377)	Pfaller (n=1134)	Marchetti (n=1137)
	J Hosp Infect	CID	J Clin Microbiol	CMI	J Clin Microbiol	CID
	2002	2002	2002	2002	2002	2004
<b><i>C.albicans</i></b>	<b>58,50%</b>	<b>59%</b>	<b>58%</b>	<b>53%</b>	<b>55%</b>	<b>66%</b>
<i>C.glabrata</i>	12,80%	12%	20%	11%	15%	15%
<i>C.parapsilosis</i>	14,60%	11%	7%	16%	15%	1%
<i>C.tropicalis</i>	6,10%	10%	11%	9%	9%	9%
<i>C.krusei</i>	0,90%	1,20%	2%	4%	1%	2%
Miscellaneous	7,10%	7%	2%	6%	1%	7%

# Réanimations - Enquête AmarCand

O Leroy, CritCareMed 2009, AnFrAnRéa 2009



Résistance au fluconazole :17,1% (*C. albicans* 4%, *C. glabrata* 50%)

# Sensibilité des différentes espèces

Espèces	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Caspofungin	Flucytosine	Ampho B
<i>C albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C parapsilosis</i>	S	S	S	S (à I?)	S	S
<i>C glabrata</i>	S-DD à R	S-DD à R	S (à I?)	S	S	S à I
<i>C krusei</i>	R	S-DD à R	S (à I?)	S	I à R	S à I

# Candidémies : répartition par espèces

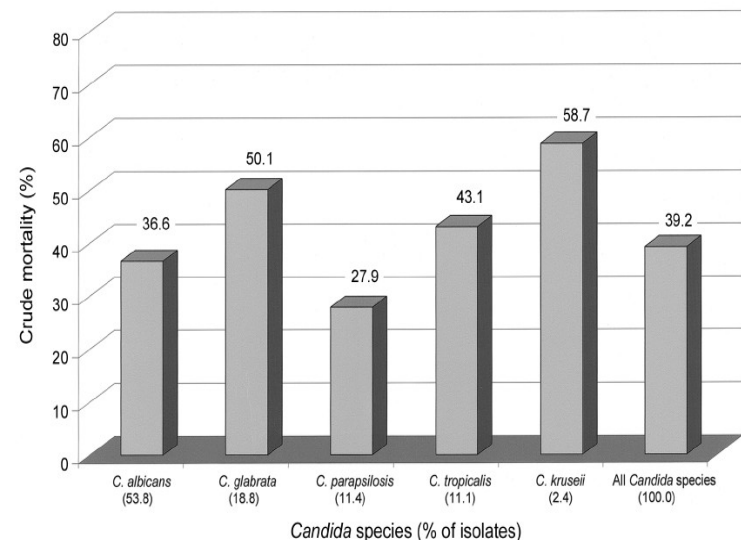
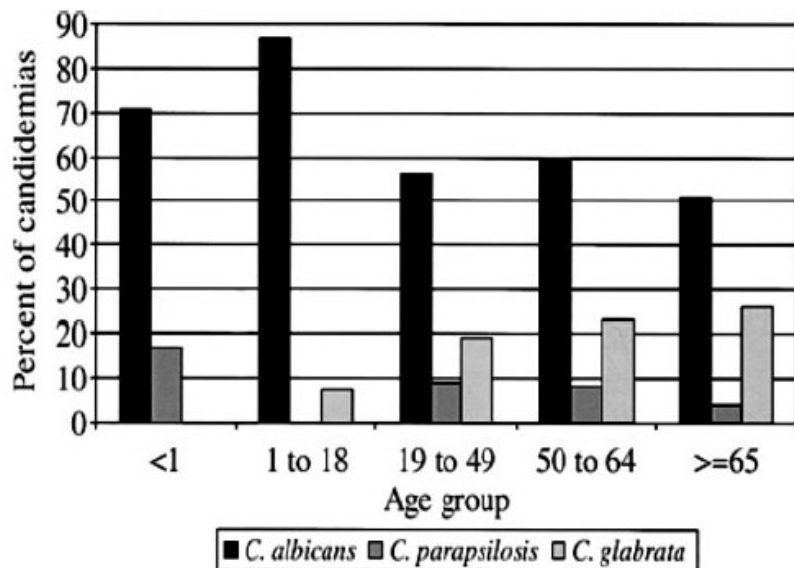
## Peut-on prédire une infection à *candida non albicans* ?

*C glabrata* : antibiothérapie préalable, sévérité de la pathologie sous-jacente

*C parapsilosis* : âge, transmission exogène

*C tropicalis* : mucite, neutropénie

*C krusei* : exposition au fluconazole, antibiothérapie préalable



# Pronostic réservé des candidémies

- **Mortalité globale : 30-60%**
- **Mortalité attribuable : 25-40%**

Wey et coll, 1989, Arch Intern Med

Richet et coll, 1991, Rev Infect Dis

Fraser et coll, 1992, CID

Pittet et coll, 1997, CID

Wenzel et coll, 1995, CID

Gudlaugsson et coll, 2003, CID

Hajjeh et coll, 2004, JCM



# Mortalité des candidoses invasives

AmarCand, O Leroy, CritCareMed 2009

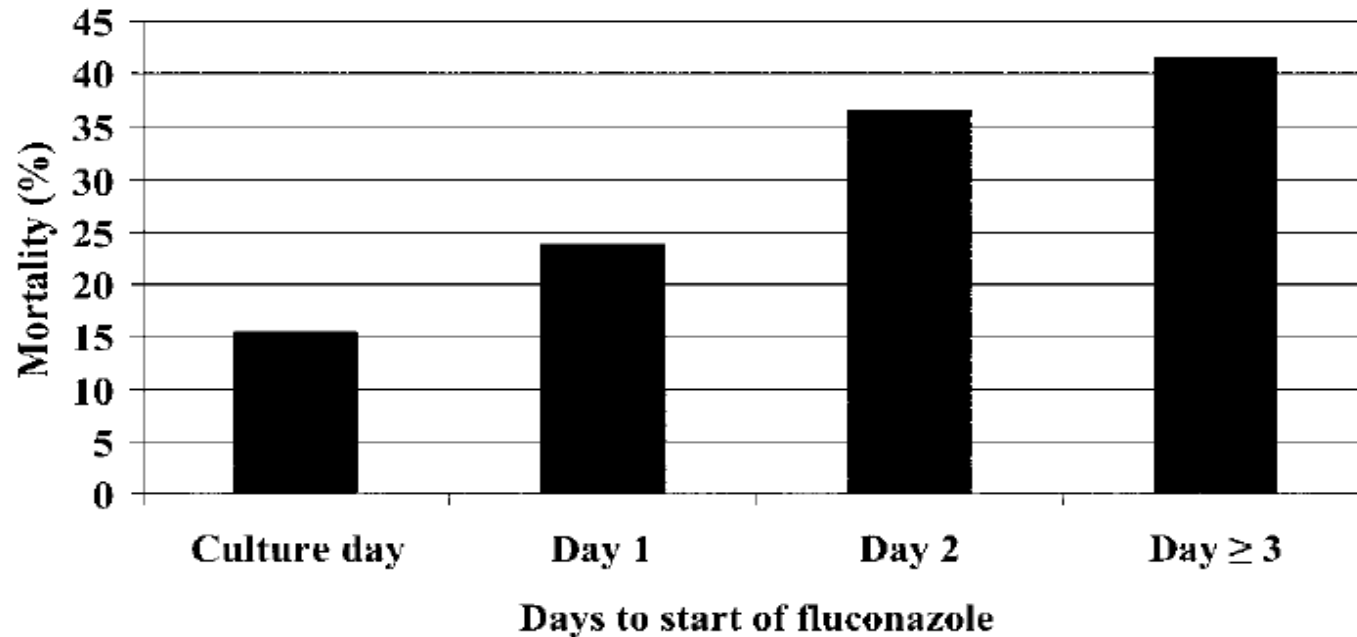
## Mortalité en réanimation : 48%

- Candidémie isolée: 51/107, 48%
- Candidose invasive avec candidémie: 37/77, 49%
- Candidose invasive sans candidémie : 35/87, 41%

	Analyse multivariée	
	OR (95% CI)	p-value
Diabète	4.5 (1.7-12.0)	0.002
Immunosuppression	2.6 (1.4-5.1)	0.005
Ventilation mécanique	2.5 (1.3-4.8)	0.005
Température >38.2°C	0.4 (0.2-0.8)	0.008

# Facteurs de risque de mortalité

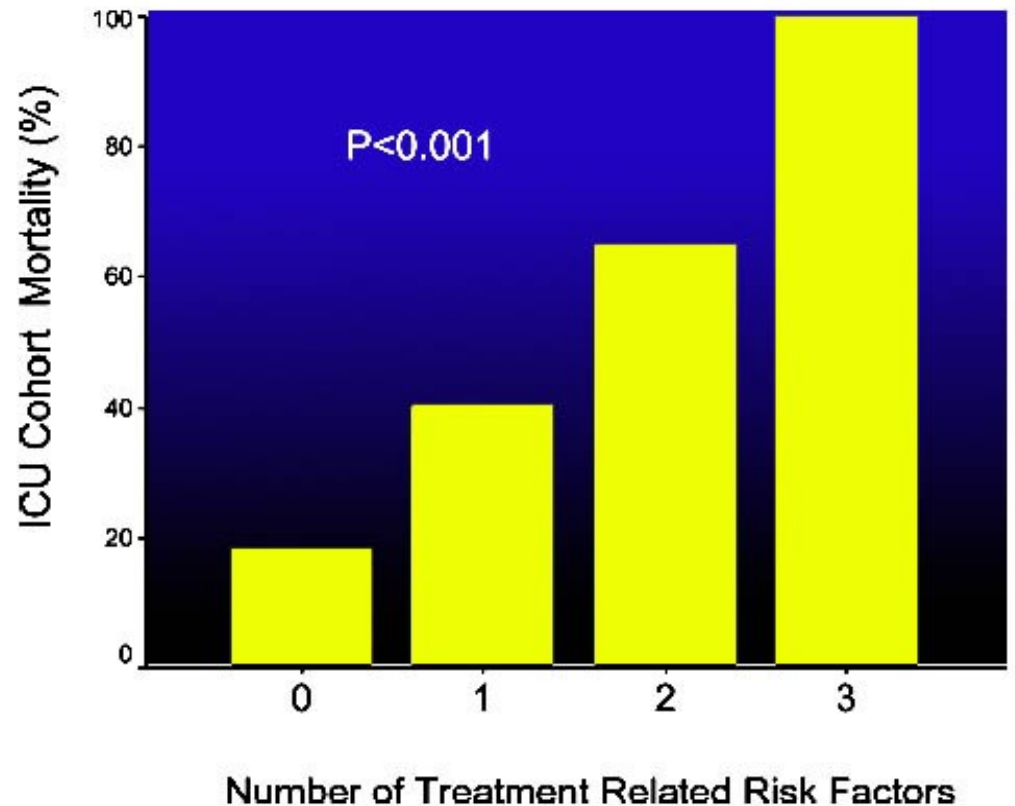
KW Garey, CID 2006



Variable	Adjusted OR (95% CI)	<i>P</i>
Time from culture date to start of fluconazole therapy, days	1.50 (1.09–2.09)	.0138
APACHE II score, 1-point increments	1.13 (1.08–1.18)	<.001

# Facteurs de risque de mortalité

- Facteurs de risque :
  1. KTC non changé
  2. Dosage fluco inadéquat
  3. Retard TTT > 48H



*Labelle AJ. Crit Care Med 2008; 36: 2967*

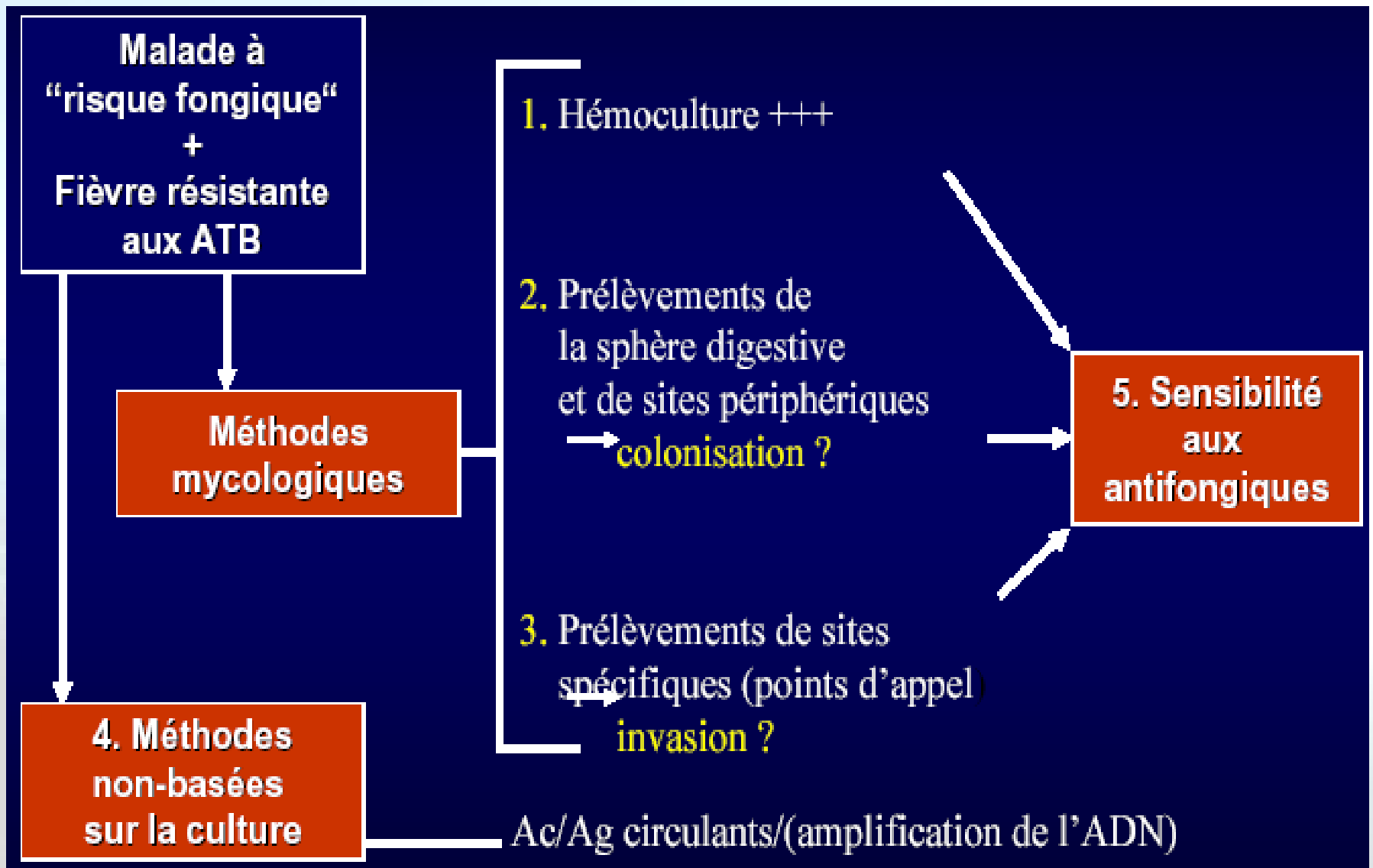
# Diagnostic clinique

- **Signes cliniques non spécifiques**
- Facteurs de risque de survenue de candidémies
  - Age
  - Neutropénie
  - Chimiothérapie anti-cancéreuse
  - Chirurgie récente
  - Colonisation à candida
  - Antibiothérapie à spectre large
  - Nutrition parentérale
  - Insuffisance rénale, Epuration extra-rénale
  - Scores de sévérité élevé
  - Durée de séjour en réanimation
  - Présence d'un cathéter veineux central
  - Ventilation Mécanique

# Diagnostic microbiologique

- Défaillances possibles de l'hémoculture
  - Importance du volume de prélèvement
- Faible efficacité des méthodes mycologiques pour différencier colonisation et infection
- Manque de spécificité ou de sensibilité des méthodes séro-immunologiques conventionnelles
- Développement encore insuffisant des tests : antigénémie, amplification de l'ADN

# Stratégie diagnostique



# Prise en charge thérapeutique

- Incidence significative
- Diagnostic clinique et microbiologique déficient
- Importance d'un traitement précoce efficace

**→ Prévention et Traitement prophylactique**

**→ Traitement pré-emptif ou empirique**

**→ Traitement curatif**

# Prévention et Traitement prophylactique

- **Prévention**

- Hygiène des mains
- Pose et surveillance des cathéters
- Utilisation raisonnée des antibiotiques

- **Prophylaxies**

- Onco-hématologie : allogreffe, aplasies thérapeutiques profondes
- Transplantation d'organe pour les patients à haut risque : foie, pancréas, grêle



# Prophylaxie en réanimation

MA Pfaller and DJ Diekema, Clin Microbiol Rev 2007

TABLE 24. Meta-analysis of antifungal prophylaxis in nonneutropenic critically ill and surgical patients: comparison of five recent systematic reviews

Authors (reference)	No. of studies included <sup>a</sup>	Total no. of patients	Patient type	Yr	Antifungal agent(s) <sup>b</sup> (no. of studies)	Effects of prophylaxis on <sup>c</sup> :		
						IFI	Mortality	Resistance
Playford et al. (233)	12	1,606	ICU, surgical	1987–2003	FLC (8), KTC (4)	Decreased by 50%*	Decreased by 25%*	No increase
Vardakas et al. (295)	7	941	SICU	1987–2003	FLC (5), KTC (1), ITC (1)	Decreased by 75%†	Decreased by 25%†	No increase
Cruciani et al. (45)	9	1,226	SICU	1987–2003	FLC (6), KTC (3)	Decreased by 80%†	Decreased by 79%†	NA
Ho et al. (103)	7	814	High-risk surgical	1999–2003	FLC	Decreased by 79%†	No decrease†	NA
Shorr et al. (270)	4	626	SICU	1999–2002	FLC	Decreased by 55%†	No decrease†	No increase

<sup>a</sup> Number of studies included in the meta-analysis.

<sup>b</sup> FLC, fluconazole; KTC, ketoconazole; ITC, itraconazole.

<sup>c</sup> IFI, invasive fungal infection; NA, not assessed; \*, refers to IFI due to any fungal pathogen; †, refers to IFI due to *Candida* only. Results for mortality are for mortality due to IFI; results for resistance refer to superinfection or colonization with fungi resistant to the agent used for prophylaxis.

- Indication probablement intéressante
- Population ciblée encore insuffisamment identifiée
- Impact écologique indéterminé

# Traitement pré-emptif ou empirique

## Preemptive therapy\*: SICU > 5d

	Retro cohort (n=455)	Prospective cohort (n=478)	p
Candidiasis	32 (7)	18 (3,8)	0,03
imported	22 (4,8)	18 (3,8)	0,42
<b>ICU-acquired</b>	<b>10 (2,2)</b>	<b>0</b>	<b>&lt; 0,001</b>

• In colonized patients: fluconazole: 800 mg D1 then 400 mg/j IV x 14 d in **20%** of the prospective cohort

# Traitement pré-emptif ou empirique

Léon C et col, Crit Care Med 2006 et 2009

## • Candida Score

- Nutrition parentérale totale : 1, Chirurgie : 1, Colonisation candidosique multifocale : 1, Sepsis sévère : 2
- Cut off = Candida score  $\geq 3$
- **VPN : 98%**

Table 4. Rates of invasive candidiasis according to the *Candida* score

Cutoff Value	Incidence Rate (%) (95% CI)	Relative Risk (95% CI)
<3	2.3 (1.1–3.5)	1
3	8.5 (4.2–12.7)	3.7 (1.8–7.7)
4	16.8 (9.7–23.9)	7.3 (3.7–14.5)
5	23.6 (12.4–34.9)	10.3 (5.0–21.0)

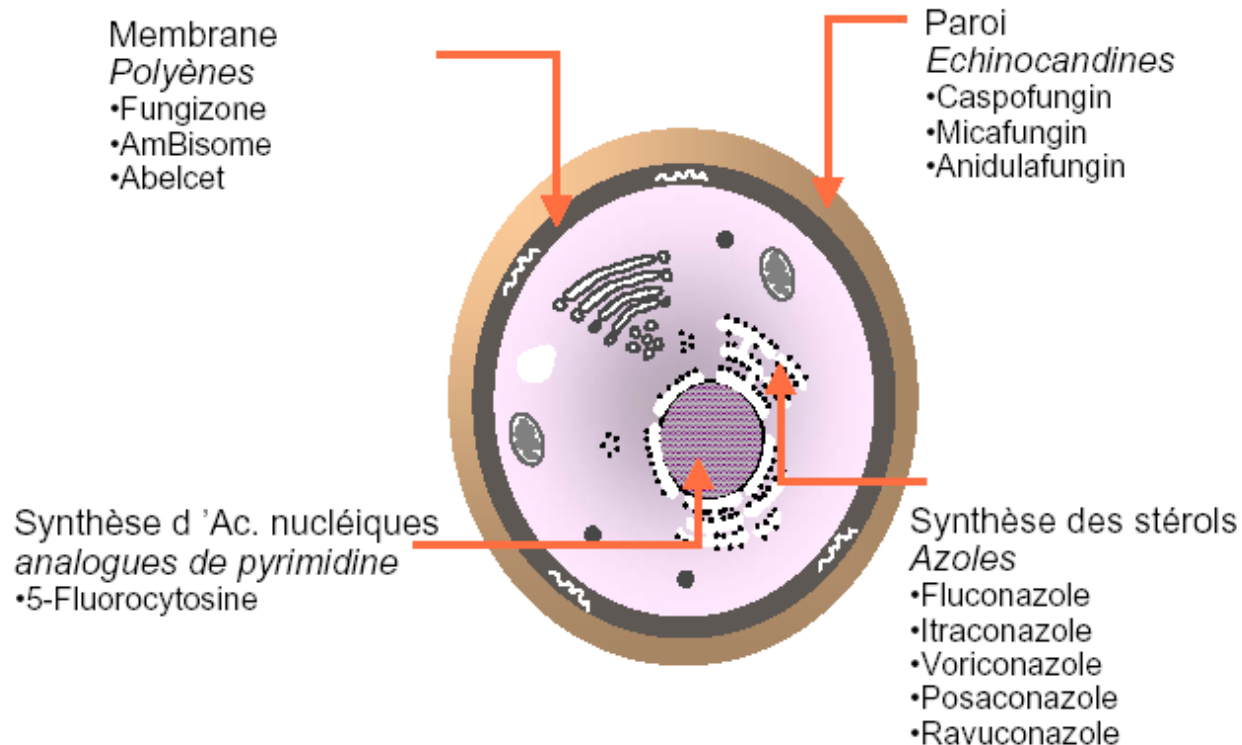
Table 5. *Candida* score vs. colonization index discriminatory power

	<i>Candida</i> Score $\geq 3$ (95% CI)	Colonization Index $\geq 0.5$ (95% CI)
Area under ROC curve	0.774 (0.715–0.832)	0.633 (0.557–0.709)
Sensitivity	77.6 (66.9–88.3)	72.4 (60.9–83.9)
Specificity	66.2 (63.0–69.4)	47.4 (44.0–50.8)
Predictive positive value	13.8 (10.0–17.5)	8.7 (6.2–11.3)
Predictive negative value	97.7 (96.4–98.9)	96.1 (94.2–98.0)
Relative risk for invasive candidiasis	5.98 (3.28–10.92)	2.24 (1.28–3.93)

# Traitement curatif

## Antifongiques : mode d'action

### Mode d'action des antifongiques : overview



# Traitement curatif

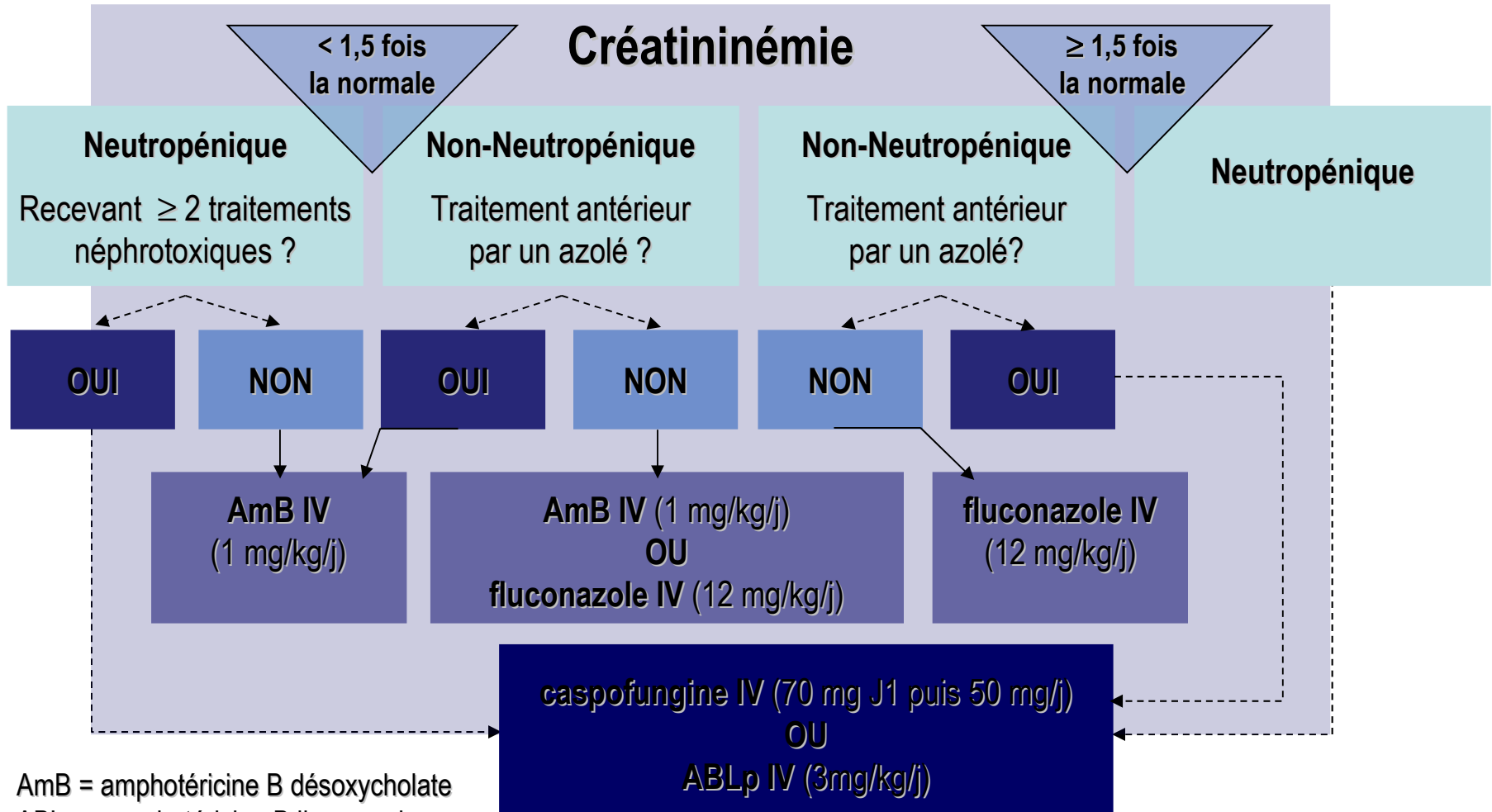
- Fluconazole non inférieur à AmB-D (et moins toxique)
- AmB-L non inférieures à AmB- D (et moins toxiques)
- Candines non inférieures à AmB-D et AmB- L (et moins toxiques)
- Candines non inférieures au fluconazole voire supérieures

# Quelle stratégie thérapeutique pour les candidoses systémiques ?

Q3

## 1<sup>ère</sup> Etape

APRES isolement d'une levure et AVANT identification de l'espèce de *Candida* sp.



# Réanimations - Enquête AmarCand

O Leroy, AnFrAnRéa 2009

- 186 des 271 patients inclus
  - Traitement conforme aux recommandations : 47%
  - Exposition préalable aux azolés
    - SDD ou R = 28,6% versus 17%
  - Traitement empirique recommandé par fluconazole
    - 26/74 (16,9%) : souche SDD ou R

# Recommandations IDSA (2009)

## 1. 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)

## 1. Une échinocandine est préférable (A3)

- pour les infections modérées à sévères
- chez les patients récemment exposés à un antifongique azolé

## 1. Remplacer l'échinocandine par le fluconazole si le patient est stable et infecté par une espèce sensible



# Référentiel national de bon usage des antifongiques hors GHS

- **L-Amphotéricine B**

- **AMM** : Infection invasive à *Candida* et insuffisance rénale

- **PTT** :

- Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients insuffisants rénaux, ayant un tableau septique préoccupant, sans documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida* sp. résistant au fluconazole et facteurs de risque de candidose invasive
    - Infection fongique invasive en cas d'insuffisance rénale ou d'association avec un traitement néphrotoxique chez le neutropénique ou l'allogreffé, lorsque les antifongiques azolés ne sont pas utilisables

# Référentiel national de bon usage des antifongiques hors GHS

- **Caspofungine**

- **AMM**

- Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes ou pédiatriques
- Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à *Candida* ou *Aspergillus*) chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles.

- **PTT**

- Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients ayant un tableau septique préoccupant, sans autre documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida* sp. résistant au fluconazole et facteurs de risque de candidose invasive
- Candidose oesophagienne en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à l'amphotéricine B et à un traitement azolé (kétonazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole)

# Référentiel national de bon usage des antifongiques hors GHS

- **Voriconazole IV**

- **AMM :**

- Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques.
    - Traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole.

- **PTT :**

- Candidose oesophagienne en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance au fluconazole

# Conclusions

- Population à risque en augmentation
- Difficultés diagnostiques :
  - Méthodes diagnostiques microbiologiques
- Traitements prophylactiques et préemptifs : définition des patients cibles
- Traitement curatif : place des nouvelles molécules vis-à-vis du fluconazole