

Candidose invasive

Myriam CHIARUZZI

Workshop Monastir, octobre 2018

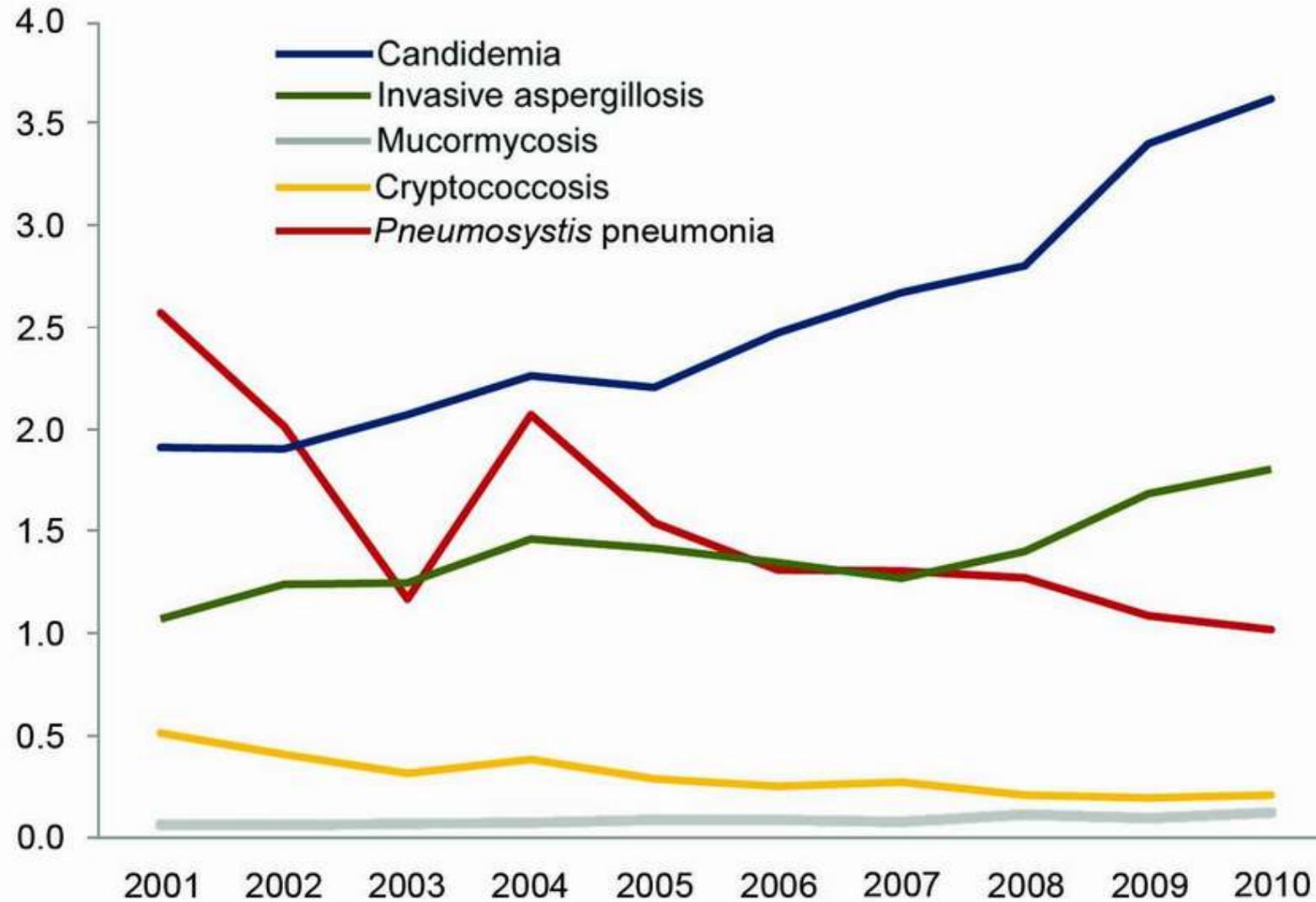


Epidémiologie
/ Enjeux

- **9,4% des infections nosocomiales en réanimation** Baldesi J Infect 2017
- **Incidence en augmentation** Bitar et al, Emerg Infec Dis, 2014
- **Mortalité élevée 40 à 75%** Puig-ascension M et al, Crit Care Med, 2014
- **Augmentation de la durée de ventilation mécanique**
Gudlaugsson O et al, CID 2003
- **Augmentation de la durée de séjour en réanimation**
Arendrup MC et al, J Clin Microbiol, 2011

A

Cases/100,000 population





Observation
clinique

- Mr X, 62 ans, est hospitalisé en réanimation chirurgicale depuis 7 jours dans les suites d'une duodéno-pancréatectomie céphalique.
- Il pèse 80 kg et la créatinine est à 100 $\mu\text{mol/L}$.
- Il est alimenté par voie parentérale sur une VVC

- **Faut il prescrire une prophylaxie antifongique ?**
 - **Oui**
 - **Non**

Qui traiter?
Identifier les
sujets à
risque

Colonisation à Candida

Antibiothérapie à large
spectre

Présence d'un cathéter
veineux central

Nutrition parentérale

Chirurgie récente

Epuration extra-rénale

Ventilation mécanique

Insuffisance rénale

Neutropénie

Chimiothérapie anti-
cancéreuse

Scores de sévérité élevés

Age

Durée du séjour en
réanimation

Traitement antifongique préventif chez les patients de réanimation immunocompétents

- Méta-analyse de 19 essais randomisés contrôlés en réanimation
 - AF vs placebo
- Critère de jugement principal
 - DC toutes causes et IFI à candida
- Résultats
 - DC: pas de différence (RR=0,88, IC95% : 0,74-1,04 ; p=0,14)
 - IFI: baisse significative (RR=0,49, IC95% : 0,35-0,68 ; p=0,0001)
- Concordant avec résultats antérieurs

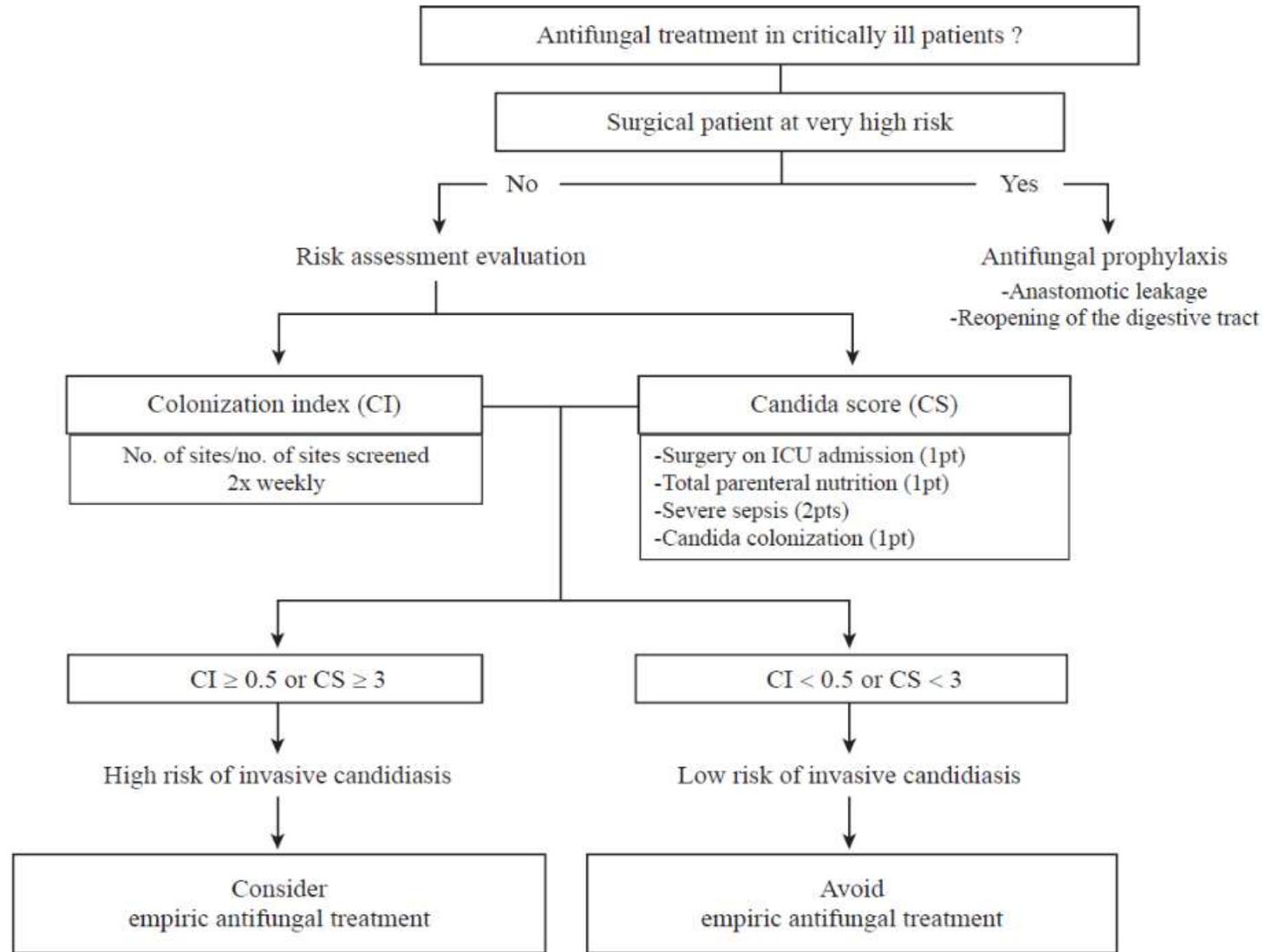


Figure 1. Risk assessment strategies for antifungal treatment.

Should Prophylaxis Be Used to Prevent Invasive Candidiasis in the Intensive Care Unit Setting?

34. Fluconazole, 800-mg (12 mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily, could be used in high-risk patients in adult ICUs with a high rate (>5%) of invasive candidiasis (**weak recommendation; moderate-quality evidence**).

35. An alternative is to give an echinocandin (**weak recommendation; low-quality evidence**).

36. Daily bathing of ICU patients with chlorhexidine, which has been shown to decrease the incidence of bloodstream infections including candidemia, could be considered (weak recommendation; moderate-quality evidence).

Europe 2012: si chirurgie abdominale avec des perforations gastro-intestinales répétées ou des fistules

Grade: BI



Observation
clinique

- Mr X, 62 ans, est hospitalisé en réanimation chirurgicale depuis 7 jours dans les suites d'une duodéno-pancréatectomie céphalique.
 - Il pèse 80 kg et la créatinine est à 85 μ mol/L.
 - Il est alimenté par voie parentérale sur une VVC
-
- **Faut il prescrire une prophylaxie antifongique ?**
 - A l'appréciation de l'équipe médicale
 - Pas de fort niveau de preuve à l'heure actuelle

Le patient développe un sepsis d'origine inconnue

- Fièvre à 39°
- Augmentation du SOFA de 3 points
- **Faut il prescrire un anti fongique en probabiliste ? Si oui, quel sera votre choix de molécule?**
 - **Oui**
 - **Non**

Scores « candida » proposés

▶ Dupont

- Sexe féminin
- Sus mésocolique
- Défaillance HD
- ATB > 2j avant péritonite

• Shorr

- Age > 65 a
- T° < 36.7°C
- Altération FS
- Cachexie
- Hospit dans les 30 j
- Associée aux soins
- VM

▶ Léon +++

Présence élément suivant	Points
Nutrition parentérale totale	1 point
Colonisation multiple à <i>Candida</i>	1 point
Sepsis sévère	2 points
Chirurgie admission	1 point

Score >2,5: Se 81%, Spe: 75%

• Ostrosky,

- > 3 j de réa
- Majeur (2):
- ATB + CVC + 2 de:
- VM > 48h
- NPT
- Dialyse
- Pancreatite
- Immuno-/CTCD

~ 15-20 % des patients seront traités (seulement 10-20% ont une vraie IFI)

~ 70-80 % des IFI sont détectées

Etude EMPIRICUS

Traitement empirique en réanimation

- Essai randomisé 260 patients / 19 réanimations Françaises
- Patients
 - Colonisés à Candida
 - VM \geq 5 j et \geq 1 dysfonction d'organe
 - 1 CVC ou KT artériel
 - TT récent par $>$ 4 jours ATB
 - Sepsis d'origine inconnue
- Randomisation pour
 - Micafungine 100mg/j – 14j vs placebo
- Critère de jugement principal
 - Survie sans IFI à J28

Pas d'intérêt d'un AF empirique chez des patients de réanimation non neutropéniques

Que disent les recommandations ?

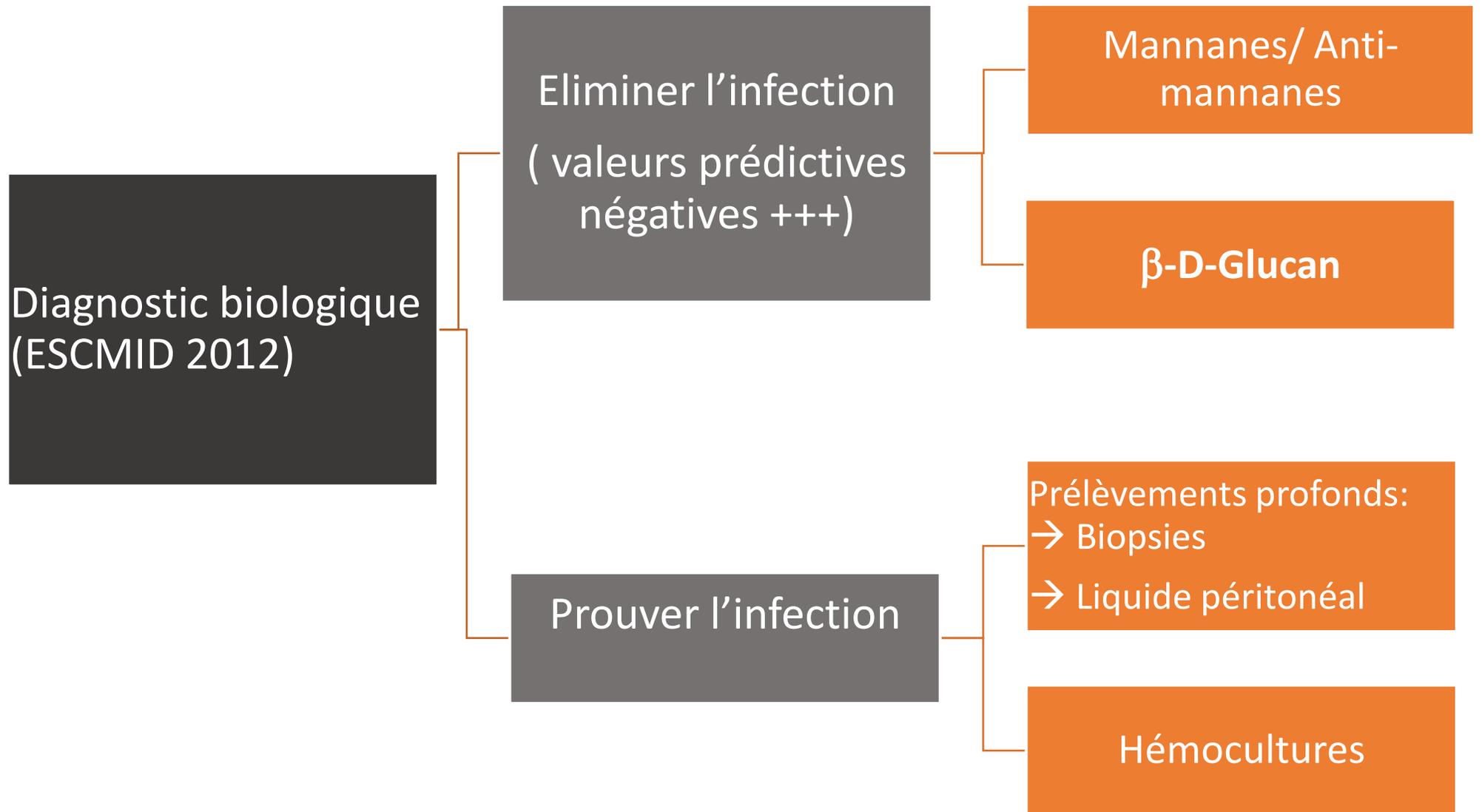
- Empirique = probabiliste
 - US 2016: patients critiques, avec FdR CI, sans autre cause de fièvre, selon évaluation des FdR, biomarqueurs et/ou colonisation,
 - Grade: strong recommendation; low/moderate-quality evidence
 - Europe 2012: pas de recommandation claire
 - Grade: CII à DII selon les déclencheurs (fièvre ou marqueur) et les molécules

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David R. Andes,³ Cornelius J. Clancy,⁴ Kieren A. Marr,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁵ Annette C. Reboli,⁷ Mindy G. Schuster,⁸ Jose A. Vazquez,⁹ Thomas J. Walsh,¹⁰ Theoklis E. Zaoutis,¹¹ and Jack D. Sobel¹²

28. Empiric antifungal therapy should be considered in critically ill patients with risk factors for invasive candidiasis and no other known cause of fever and should be based on clinical assessment of risk factors, surrogate markers for invasive candidiasis, and/or culture data from nonsterile sites (*strong recommendation; moderate-quality evidence*). Empiric antifungal therapy should be started as soon as possible in patients who have the above risk factors and who have clinical signs of septic shock (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

Examens biologiques?



Diagnostic difficile

Tests	Auteurs/année	Sensibilité	Spécificité
PCR	Avni T (JCM 2011) 54 études	95%	92%
β -D-Glucan	Karageorgopoulos DE (CID 2011) 11 études	75%	65% Faux + (Ig, EER, Albumine...)
Mananne/antimanne	Mikuska M (CC 2010) 14 études Peu d'études en réa	83%	86%
Septifast	Très peu de données		

MALDI-TOF: vrai progrès dans la prise en charge thérapeutique des candidémies
 Identification directe à partir du flacon d'hémoculture le jour même

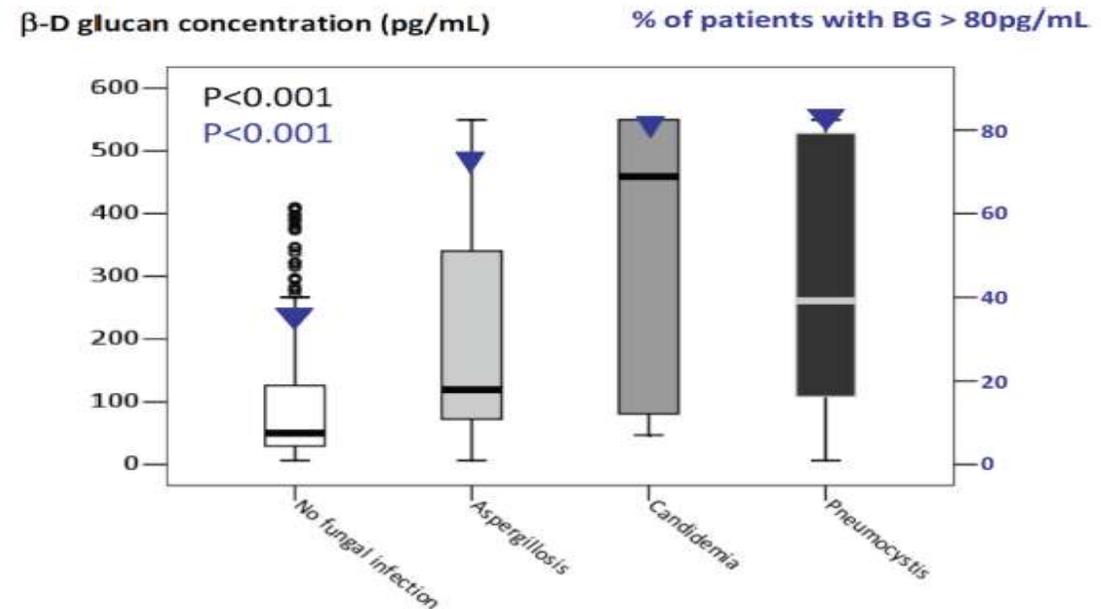
PCR syndromiques: septifast, filmarray, genmark etc

Détection de disaccharide sériques par spectrométrie de masse

β D-glucane et hémopathies en réanimation

- Etude prospective multicentrique sur 737 patients
- 1 dosage BDG à l'admission - seuil utilisé: 80 pg/ml
- IFI: 10,6%
 - Taux plus élevé en cas d'IFI:
 - 144 vs 50: $p < 0,0001$
 - Sens: 72% / Spe: 65%
 - VPP: 21% / VPN: 94%

Seul intérêt éventuel: valeur prédictive négative



48H après...

NATURE DE L'ECHANTILLON : Hémoculture périphérique X 2

Mode de recueil : Flacons aérobie-anaérobie

CULTURE : Positive

Délai de positivité flacon aérobie : 46,3 h

Date : 29/06/12

EXAMEN DIRECT :

Présence de levures
Résultat transmis. Service prévenu.

IDENTIFICATION :

EN COURS

Parmi ces options, la ou lesquelles choisiriez-vous?

Caspofungine 70 mg puis 50 mg/j

Voriconazole 6 mg/kg/j

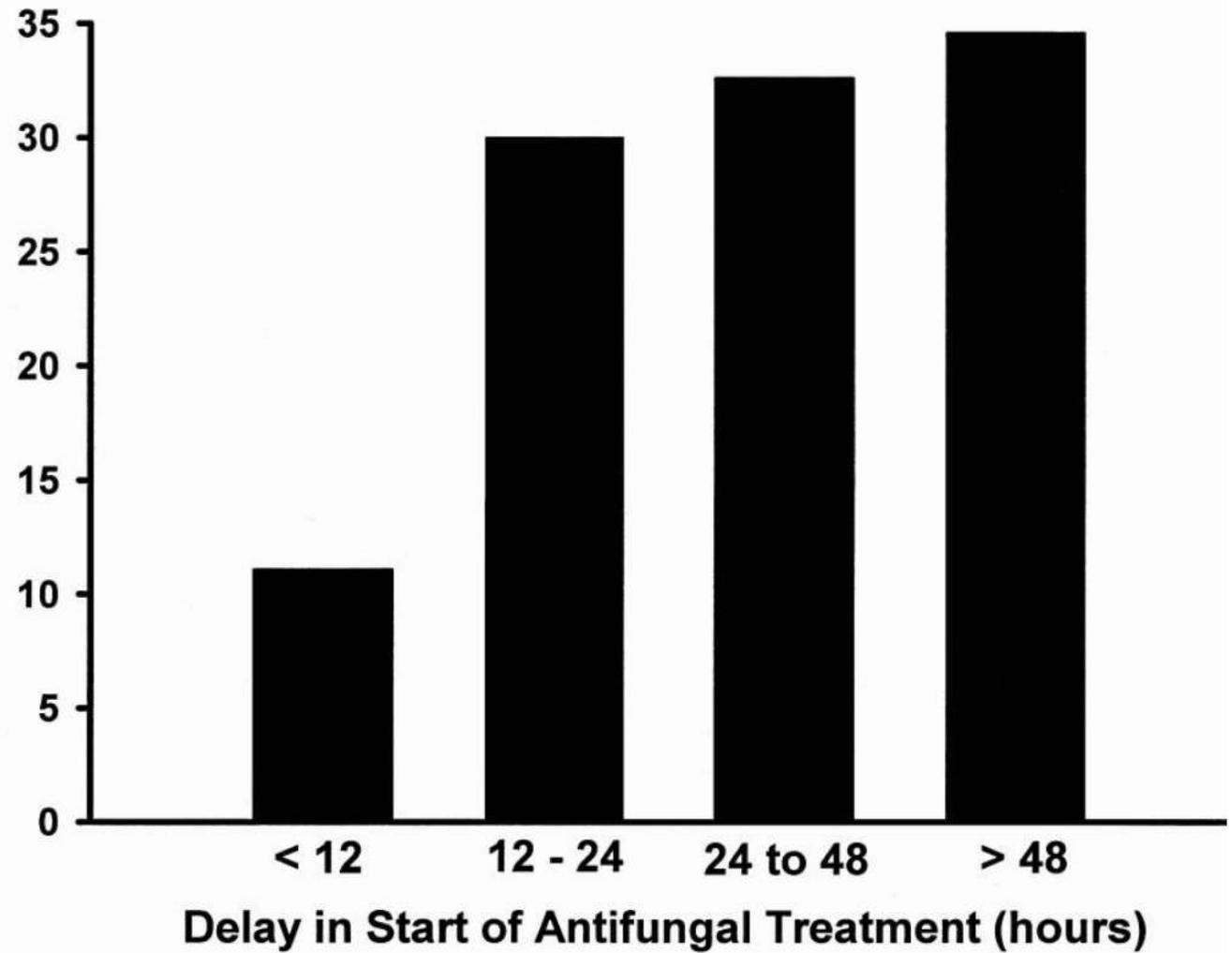
Fluconazole 800 mg/j

Amphotéricine B liposomale 3 mg/kg/j

Amphotéricine B Liposomale + 5FC 100 mg/kg/j

Pas de traitement avant l'identification de la levure

Traiter tôt!

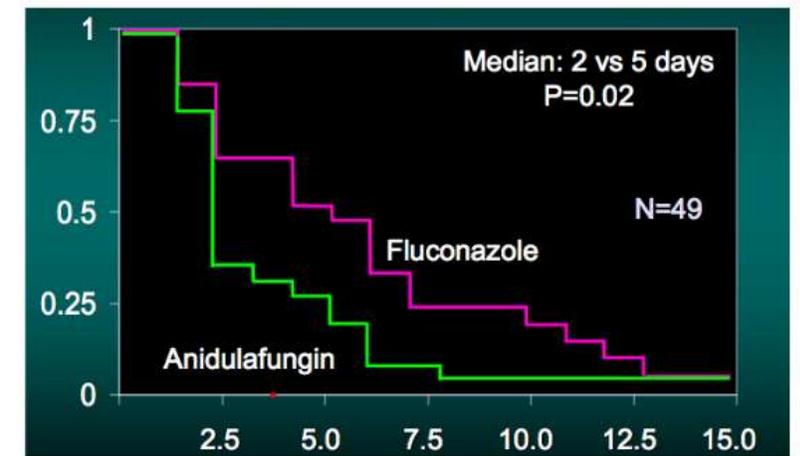


Morrell et al. Delaying the Empiric Treatment of Candida Bloodstream Infection until Positive Blood Culture Results Are Obtained: a Potential Risk Factor for Hospital Mortality. Antimicrob Agents Chemother. sept 2005

Les echinocandines en première position

- Un spectre large sur candida
- Peu de problème de résistance à ce jour
- Effet fongicide
- Activité sur le biofilm
- Peu d'effets secondaires
- Peu d'interactions médicamenteuses

Temps de négativation hémoculture (*C. albicans*)



Reboli AC et al. BMC Infect Dis 2011

IDSA 2016 /
ESCMID 2012

Localisation et/ou terrain	Ligne de traitement	Molécules	Posologie quotidienne
Candidémie : trait initial	1 ^{ere} intention	Échino	C : 70 puis 50 mg x 1* M : 100 mg x 1** A : 200 puis 100mg x 1
	Alternative	Fluco***	12 mg/kg puis 6 mg/kg x 1
Tester azolés de principe Tester echino si			
- trait anterieur par échino - <i>C glabrata</i> et <i>parapsilosis</i>			
L-AmB = alternative si			3 mg/kg
- Intolérance aux autres - Souche R aux autres			
Si ablationKT/PAC impossible		L-AmB ou échino	3 mg/kg Idem au dessus

* Une dose de charge de 140mg suivi d'une dose de 1 mg/kg/j peut être discutée chez les patients les plus graves

** La posologie de 150 mg/j peut être discutée chez les patients les plus graves

***, Si pas choc ni antécédents prise azolé

Parmi ces options, la ou lesquelles choisiriez-vous?

Caspofungine 70 mg puis 50 mg/j

Voriconazole 6 mg/kg/j

Fluconazole 800 mg/j

Amphotéricine B liposomale 3 mg/kg/j

Amphotéricine B Liposomale + 5FC 100 mg/kg/j

Pas de traitement avant l'identification de la levure

Résultats

NATURE DE L'ECHANTILLON : Hémoculture périphérique X 2

Mode de recueil : Flacons aérobie-anaérobie

CULTURE : Positive

Délai de positivité flacon aérobie : 49,8 h
Candida parapsilosis

Changeriez-vous votre thérapeutique?

ACTIVITE IN VITRO DE MOLECULES ANTIFONGIQUES SUR UNE SOUCHE DE LEVURE (CMI)
(Méthode du E-test, interprétation selon les valeurs seuil définies par
Pfaller et al. 2011)

SOUCHE DE : Candida parapsilosis

ISOLEE DE : Hémoculture périphérique

DATE DE L'ECHANTILLON : 27/06/12

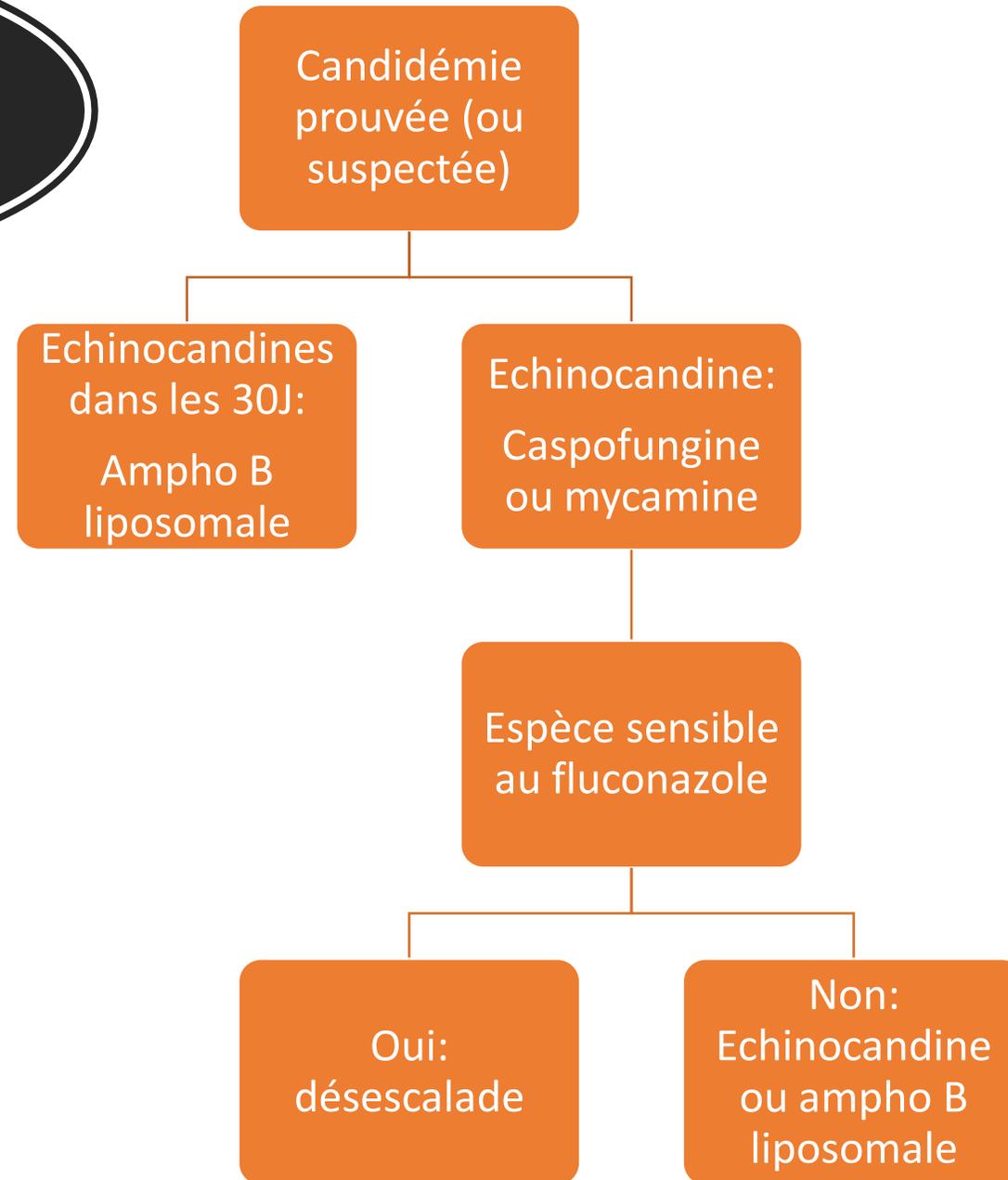
Amphotéricine B (CMI)	0,500	µg/ml
Flucytosine (CMI)	0,016	µg/ml
Itraconazole (CMI)	0,023	µg/ml
Fluconazole (CMI)	0,047	µg/ml
Voriconazole (CMI)	<0,002	µg/ml
Posaconazole (CMI)	0,016	µg/ml
Micafungine (CMI)	0,190	µg/ml
Caspofungine (CMI)	0,380	µg/ml

COMMENTAIRE .

Souche sensible in vitro à tous les
antifongiques testés.

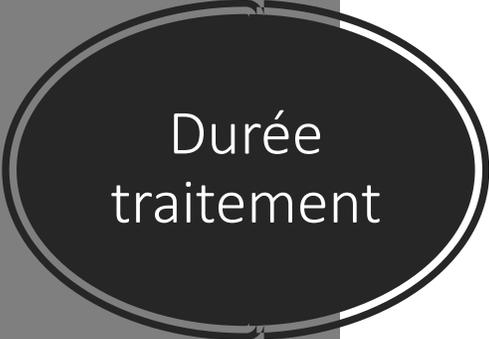
Le patient est toujours sous echinocandine, que faites-vous?

Synthèse
recommandations
IDSA, ECMID,



CAS 70 mg puis 50 mg/J
MICA 100 mg/J
LAmB 3-5 mg/kg/J
FCZ 400 mg/J
(6 mg/kg/J)

Durée du traitement?



Durée
traitement

- TT probabiliste:
 - TT max de 14j
 - Arrêt précoce à J4/J5 selon clinique/marqueurs
- Candidémie
 - Hémocultures jusqu'à négativation
 - TT 14 jours après la première hémoculture négative ET patient asymptomatique
 - Si pas de complication
 - Ablation des cathéters
- Formes plus atypiques : niveau de preuve plus faible
 - Hépto-splénique = TTT plusieurs mois (6%?)
 - Formes méningés, oculaires, cardiaque = TTT prolongé
 - associations : Ampho B + Flucytosine



Suite!

- A J5 du traitement antifongique adapté:
 - Fièvre persistante à 38°3
 - Hémodynamiquement stable
 - Hémocultures toujours positives à *C.parapsilosis*

Vous êtes face à une candidémie persistante

Quelle est votre attitude?

TEP/TDM

ETT +/- ETO

TDM TAP

Fond d'oeil

Echo-doppler veineux du cathéter

Changer d'antifongique car possible apparition de résistance sous traitement

Quelle est votre attitude?

TEP/TDM

ETT +/- ETO

TDM TAP

Fond d'oeil

Echo-doppler veineux du cathéter

Changer d'antifongique car possible apparition de résistance sous traitement

Découverte
EI valve
native

	Antifungal agents	Surgery
European guidelines on <i>Candida</i> infections, 2012	LAmB +/- 5FC Or Caspofungin 70 mg/d or 50 mg/d +/- 5FC Prolonged, fluconazole suppressive treatment (400–800 mg/d)	<u>Valve replacement recommended</u> • within a week if native valve • within days if prosthetic valve
US guidelines on <i>Candida</i> infections, 2016 Update	LAmB 3–5 mg/kg/d +/- 5FC 25 mg/kg X 4/d (doses max) Or <u>High-dose echinocandin</u> caspofungin 150 mg/d, micafungin 150 mg/d anidulafungin 200 mg/d Treatment for at least 6-8 weeks	<u>Valve replacement recommended</u> Treatment for at least 6 weeks after surgery and for a longer duration if perivalvular abscesses and other complications For patients who cannot undergo valve replacement, long- term suppression with Fluconazole , 400–800 mg/d For prosthetic valve endocarditis, « long life » suppressive therapy with Fluconazole, 400–800 mg/d to prevent recurrence (susceptible isolate)
	Pappas PG et al., CID 2016 Cornely, CMI 2012	



Epidémiologie
des EI
fongiques

- EI fongiques rares, 2 à 4 % des EI
 - dont 5 -6 % des EI sur valves prothétiques (< 1 an, dans 50% cas)
- Modification des FDR → Patients à risque d' IFI
- EI à Candida spp 50-80%
 - C.albicans 30-40%
 - Candida non albicans : C. parapsilosis (20 %), C. glabrata, C.tropicalis, C. krusei
- Majorité des EI à Candida spp associées aux soins:
complicité candidémie chez 18% des patients quand ETO
réalisée systématiquement



Take Home
Messages

- Candidémie: 10/1000 admissions
- C'est grave! Mortalité >30%
> 60% en cas de choc associé
- Infection documentée:
 - Enlever les cathéters
 - Contrôler la source
 - Traiter vite
 - Avec des échinocandines
- Désescalade au fluconazole si possible!
- Intérêt des Beta-D-glucane: VPN
- Penser aux complications!