



Traitement probabiliste des infections fongiques chez le non immunodéprimé

O. Leroy

Service de Réanimation et Maladies Infectieuses

CH Tourcoing 59200

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...

- **Traitement prophylactique** : traitement antifongique appliqué à un patient présentant des facteurs de risque de développement d'une mycose invasive dans le but de prévenir la survenue d'une infection.
- **Traitement probabiliste** : traitement antifongique appliqué à un patient donné qui est suspect de présenter cliniquement une mycose invasive alors qu'il n'existe aucune confirmation microbiologique, histologique ou sérologique
- **Traitement documenté** : traitement antifongique appliqué à un patient présentant une mycose invasive prouvée ou probable sur des arguments cliniques, radiologiques, histologiques et/ou microbiologiques.

Limitations du sujet

- **Infections à *Candida* spp.**
 - **Sujets non immunodéprimés de réanimation = exclusion des aspergilloses invasives**

Problèmes posés par les candidoses invasives en réanimation

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

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David Andes,⁴ Daniel K. Benjamin, Jr.,⁵ Thierry F. Calandra,¹¹ John E. Edwards, Jr.,⁶ Scott G. Filler,⁶ John F. Fisher,⁷ Bart-Jan Kullberg,¹² Luis Ostrosky-Zeichner,⁸ Annette C. Reboli,⁹ John H. Rex,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁰ and Jack D. Sobel³

Problèmes posés par les candidoses invasives en réanimation

- Les *Candida* spp. sont une cause croissante d'infection en réanimation
- L'identification des sujets à risque est primordiale
- L'initiation précoce du traitement est un élément majeur du pronostic

Problèmes posés par les candidoses invasives en réanimation

- **Les *Candida* spp. sont une cause croissante d'infection en réanimation**
- **L'identification des sujets à risque est primordiale**
- **L'initiation précoce du traitement est un élément majeur du pronostic**

Place des *Candida* spp en réanimation

Nosocomial Bloodstream Infections in US Hospitals: Analysis of 24,179 Cases from a Prospective Nationwide Surveillance Study

Hilmar Wisplinghoff,^{1,2} Tammy Bischoff,¹ Sandra M. Tallent,¹ Harald Seifert,² Richard P. Wenzel,¹ and Michael B. Edmond¹

¹Department of Internal Medicine, Medical College of Virginia Campus, Virginia Commonwealth University, Richmond, Virginia; and ²Institute for Medical Microbiology, Immunology and Hygiene, University of Cologne, Germany

Place des *Candida* spp en réanimation

| Pathogen | BSIs per 10,000 admissions | Percentage of BSIs (rank) | | |
|---|----------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|
| | | Total (n = 20,978) | ICU (n = 10,515) | Non-ICU ward (n = 10,442) |
| CoNS | 15.8 | 31.3 (1) | 35.9 (1) ^a | 26.6 (1) |
| <i>Staphylococcus aureus</i> ^b | 10.3 | 20.2 (2) | 16.8 (2) ^a | 23.7 (2) |
| <i>Enterococcus</i> species ^c | 4.8 | 9.4 (3) | 9.8 (4) | 9.0 (3) |
| <i>Candida</i> species ^c | 4.6 | 9.0 (4) | 10.1 (3) | 7.9 (4) |
| <i>E scherichia coli</i> | 2.8 | 5.6 (5) | 3.7 (8) ^a | 7.6 (5) |
| <i>Klebsiella</i> species | 2.4 | 4.8 (6) | 4.0 (7) ^a | 5.5 (6) |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 2.1 | 4.3 (7) | 4.7 (5) | 3.8 (7) |
| <i>Enterobacter</i> species | 1.9 | 3.9 (8) | 4.7 (6) ^a | 3.1 (8) |
| <i>Serratia</i> species ^b | 0.9 | 1.7 (9) | 2.1 (9) ^a | 1.3 (10) |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | 0.6 | 1.3 (10) | 1.6 (10) ^a | 0.9 (11) |

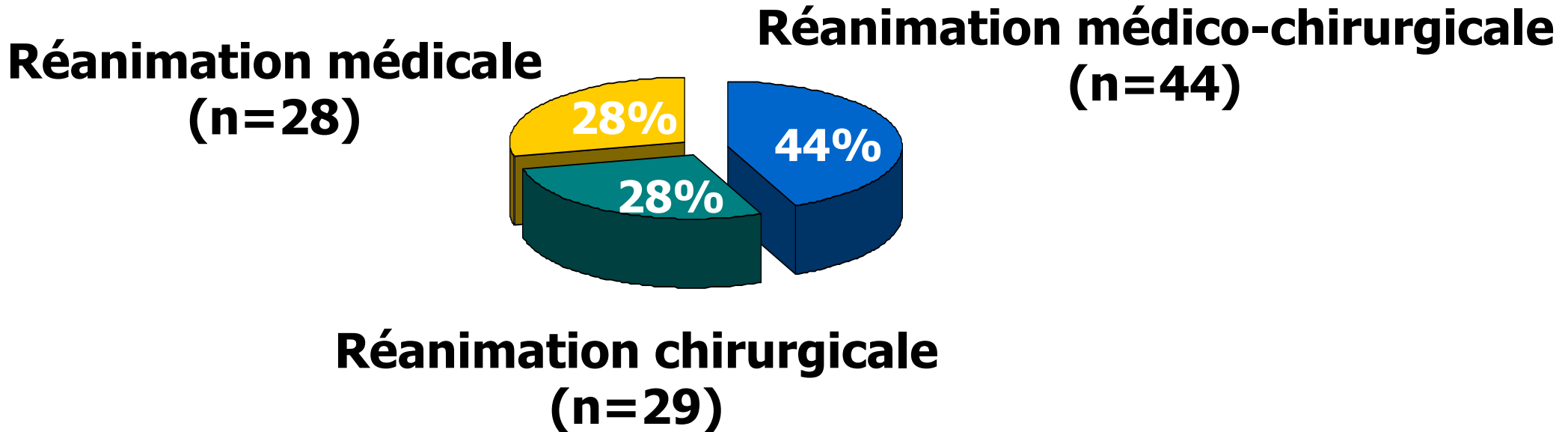
Place des *Candida* spp en réanimation

Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006)

Olivier Leroy, MD; Jean-Pierre Gangneux, MD, PhD; Philippe Montravers, MD, PhD; Jean-Paul Mira, MD, PhD; François Guoin, MD; Jean-Pierre Sollet, MD; Jean Carlet, MD; Jacques Reynes, MD, PhD; Michel Rosenheim, MD; Bernard Regnier, MD, PhD; Olivier Lortholary, MD, PhD; for the AmarCand Study Group

Place des *Candida* spp en réanimation

- Période de recrutement : Octobre 2005 à Mai 2006
- 101/180 des services de réanimation

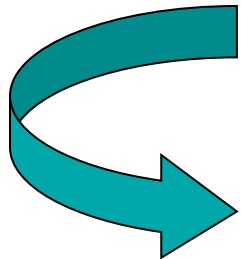


Place des *Candida* spp en réanimation

- 271 patients

- Localisation de l'infection

- Candidémie isolée : 40% (n=107)
- Candidose invasive avec candidémie : 28% (n=77)
- Candidose invasive sans candidémie documentée: 32% (n=87)
 - Prélèvement péritonéal n=70



2 candidémies / an / service ...

Problèmes posés par les candidoses invasives en réanimation

- Les *Candida* spp. sont une cause croissante d'infection en réanimation
- L'identification des sujets à risque est primordiale
- L'initiation précoce du traitement est un élément majeur du pronostic

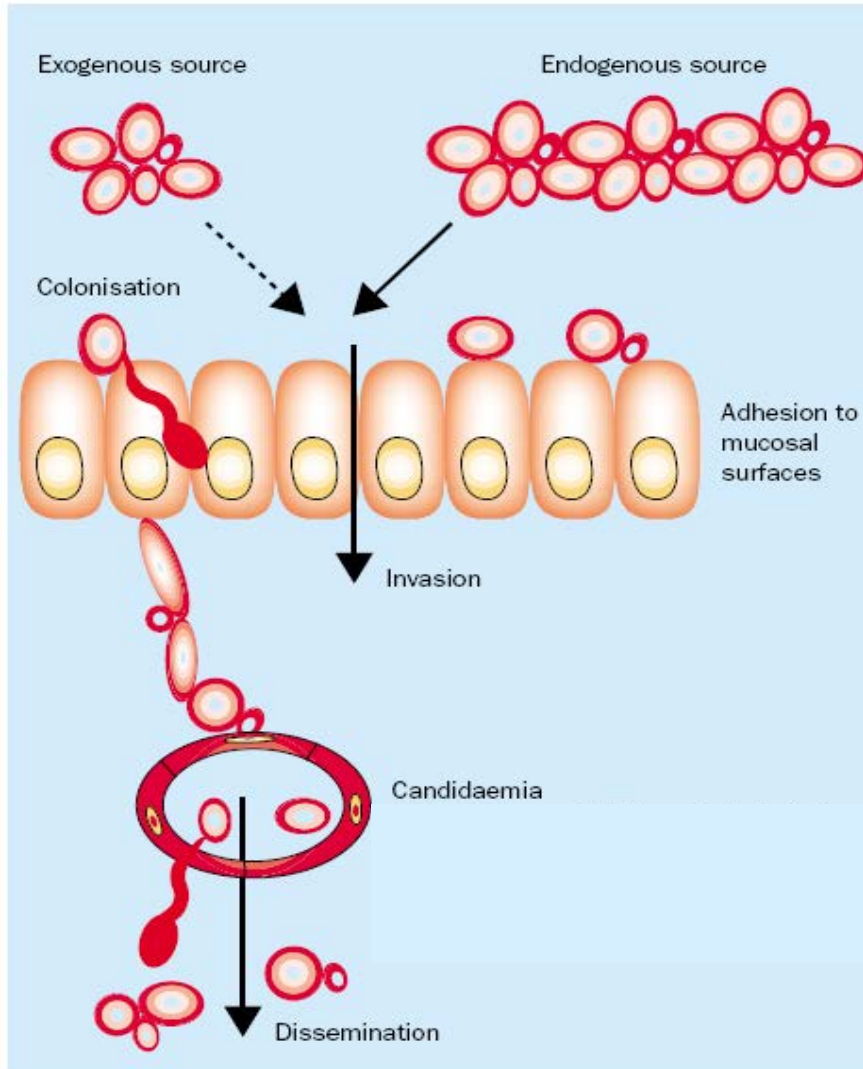
Identification des sujets à risque

- 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

Identification des sujets à risque

- **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**

Identification des sujets à risque



Physiopathologie

Incidence de la colonisation

Intensive Care Med (2005) 31:393–400
DOI 10.1007/s00134-005-2571-y

ORIGINAL

Pierre Emmanuel Charles
Frédéric Dalle
Hervé Aube
Jean Marc Doise
Jean Pierre Quenot
Ludwig Serge Aho
Pascal Chavanet
Bernard Blettery

***Candida* spp. colonization significance
in critically ill medical patients:
a prospective study**

Incidence de la colonisation

- **Sites étudiés**
 - **Nez, gorge, selles, urines, peau, AET**
 - **A l'entrée et toutes les semaines**
- **Culture + = \geq 10 cfu/ml**
- **IC = culture + /nb de sites cultivés**

Incidence de la colonisation

| | ICU admission | ICU discharge or death |
|--|---------------|------------------------|
| CI value | 0.26±0.26 | 0.35±0.33* |
| Patients without colonization ($0.2 \geq CI$) | 32 (34.8%) | 33 (35.9%) |
| Patients with mild colonization ($0.5 > CI > 0.2$) | 39 (42.4%) | 22 (23.9%) |
| Patients with heavy colonization ($CI \geq 0.5$) | 21 (22.8%) | 37 (40.2%)* |

* $p < 0.05$

Identification des sujets à risque

Hiérarchisation des facteurs de risque

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2007) 26:271–276

DOI 10.1007/s10096-007-0270-z

CONCISE ARTICLE

Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting

L. Ostrosky-Zeichner • C. Sable • J. Sobel •
B. D. Alexander • G. Donowitz • V. Kan •
C. A. Kauffman • D. Kett • R. A. Larsen • V. Morrison •
M. Nucci • P. G. Pappas • M. E. Bradley • S. Major •
L. Zimmer • D. Wallace • W. E. Dismukes • J. H. Rex

Identification des sujets à risque

- **Antibiothérapie ou KT VC**
- **ET au moins 2 des facteurs suivants**
 - **Nutrition parentérale totale**
 - **Dialyse**
 - **Chirurgie majeure**
 - **Pancréatite**
 - **Corticothérapie**
 - **Immunosuppresseurs**

Identification des sujets à risque

- **9,9% de ces patients développent une candidémie**
 - 34% de l'ensemble
- **Risque relatif = 4,36**
- **Sensibilité = 0,34**
- **Spécificité = 0,90**
- **VPP = 0,01**
- **VPN = 0,97**

Identification des sujets à risque

Hiérarchisation des facteurs de risque

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

Table 4. Calculation of the Candida score: Variables selected in the logistic regression model

| Variable | Coefficient (β) | Standard Error | Wald χ^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.

Candida score

- **Validation**

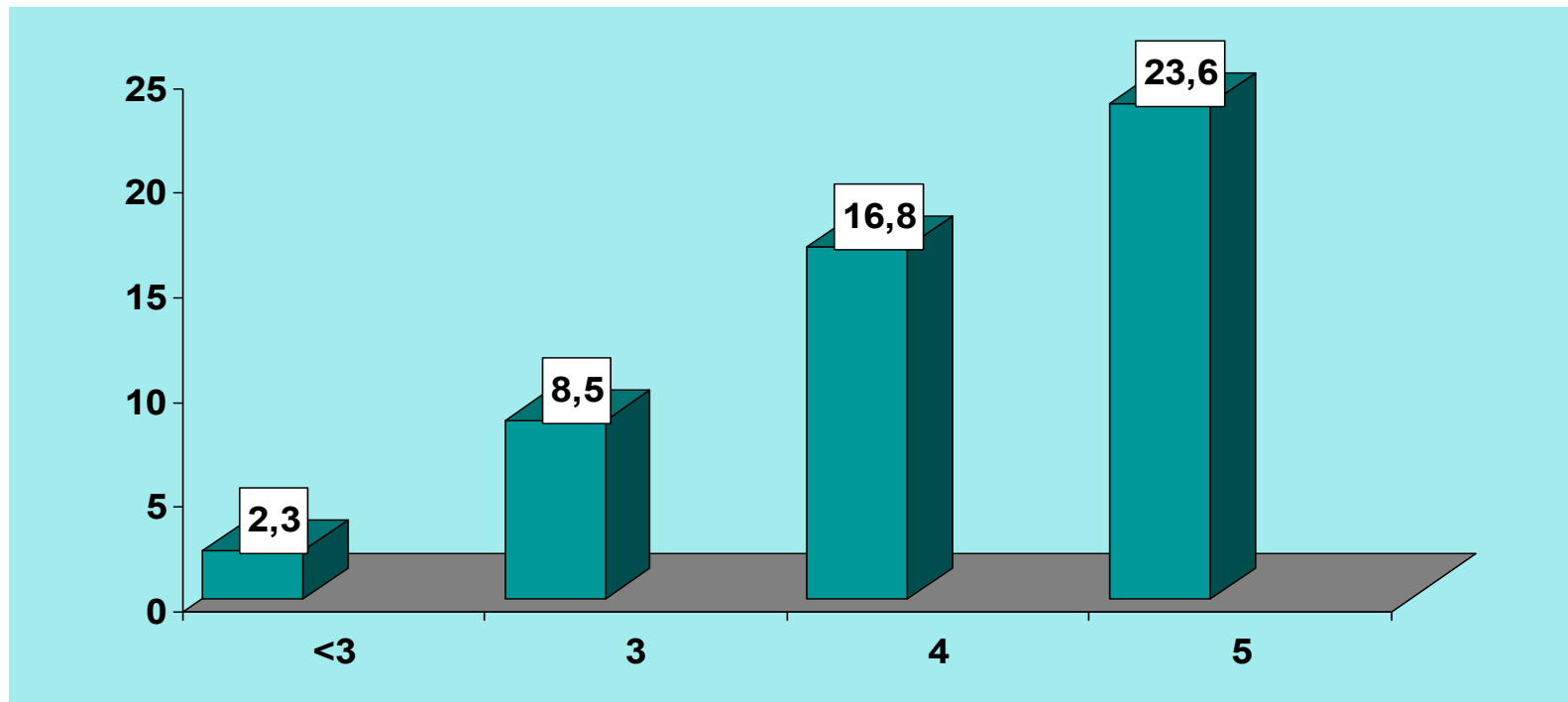
- **Cohorte prospective**
- **36 ICU – 3 pays**

- **1107 patients non neutropéniques**

- **215 non infectés, non colonisés**
- **834 colonisés**
- **58 avec candidose invasive**

Candida score

- Incidence des candidoses invasives selon le Candida score



Problèmes posés par les candidoses invasives en réanimation

- Les *Candida* spp. sont une cause croissante d'infection en réanimation
- L'identification des sujets à risque est primordiale
- L'initiation précoce du traitement est un élément majeur du pronostic

Mortalité des candidoses invasives

- Elevée: environ 60%
- Amarcand: 46%

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

- Dépendante de la rapidité d'instauration du traitement

d'initiation du traitement antifongique

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Sept. 2005, p. 3640–3645
0066-4804/05/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.49.9.3640–3645.2005
Copyright © 2005, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 49, No. 9

Delaying the Empiric Treatment of *Candida* Bloodstream Infection until Positive Blood Culture Results Are Obtained: a Potential Risk Factor for Hospital Mortality

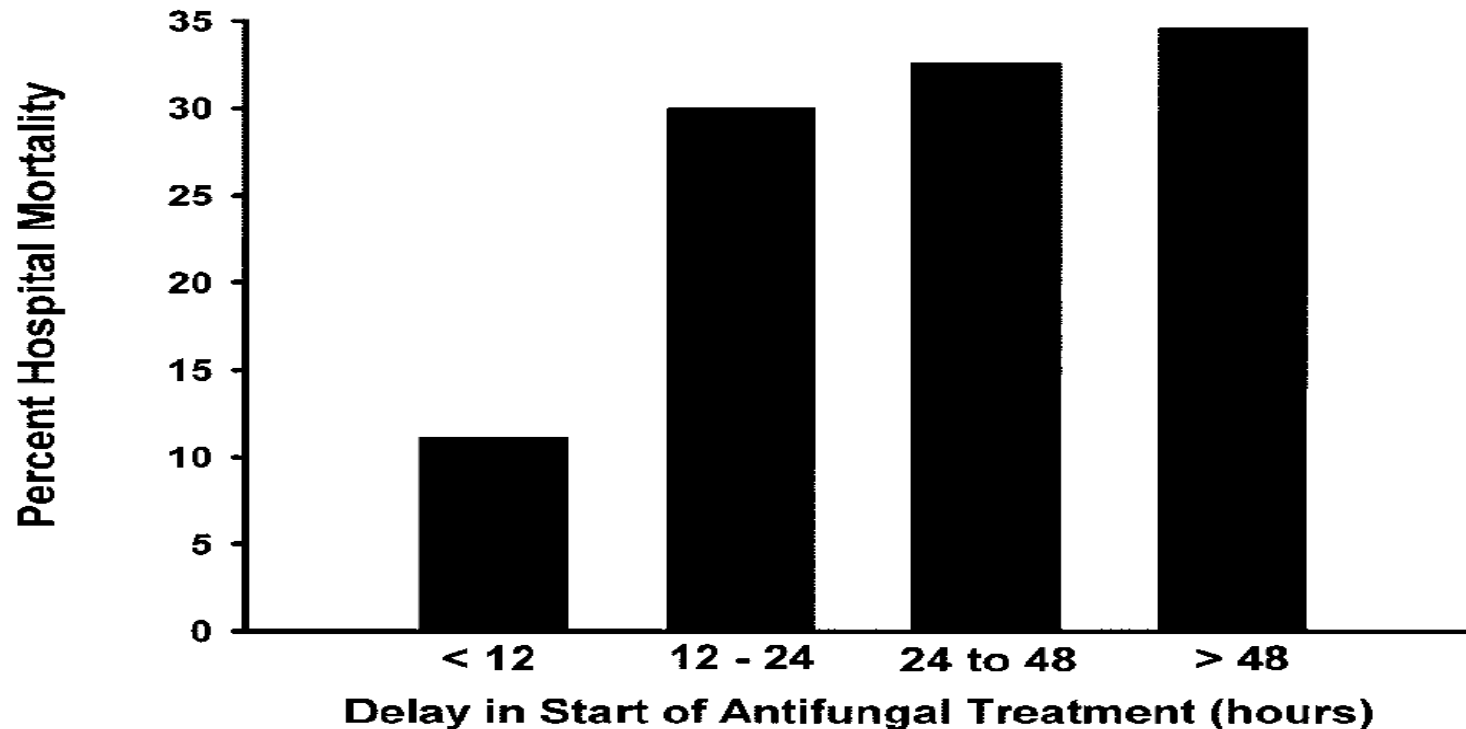
Matthew Morrell,¹ Victoria J. Fraser,² and Marin H. Kollef^{1*}

Pulmonary and Critical Care Division¹ and Division of Infectious Diseases,² Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri 63110

Patients. A total of 157 consecutive patients with *Candida* bloodstream infections were evaluated.

Impact of delay in initiation of antifungal treatment

31.8% patients died during hospitalization.



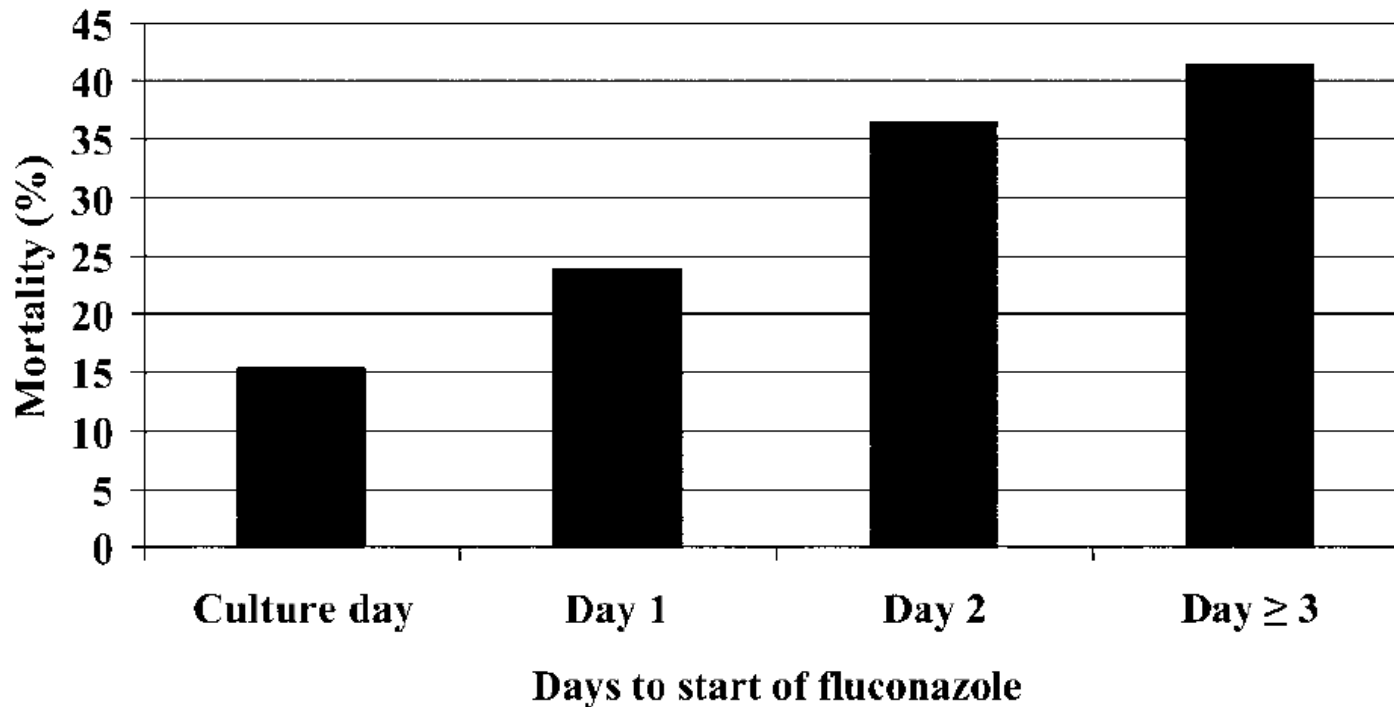
d'initiation du traitement antifongique

Time to Initiation of Fluconazole Therapy Impacts Mortality in Patients with Candidemia: A Multi-Institutional Study

Kevin W. Garey,¹ Milind Rege,¹ Manjunath P. Pai,² Dana E. Mingo,³ Katie J. Suda,⁴ Robin S. Turpin,⁵
and David T. Bearden⁶

Impact of delay of initiation of antifungal treatment

230 patients with *Candida* BSIs



Problèmes posés par les candidoses invasives en réanimation

- Signes et symptômes sont non spécifiques
- Techniques d'imagerie et microbiologiques manquent de sensibilité et de spécificité.
 - Dosage des mannanes et anti mannanes ?
 - **Dosage du β -D-glucan +**
 - PCR ?

Problèmes posés par les candidoses invasives en réanimation

REVIEW ARTICLE

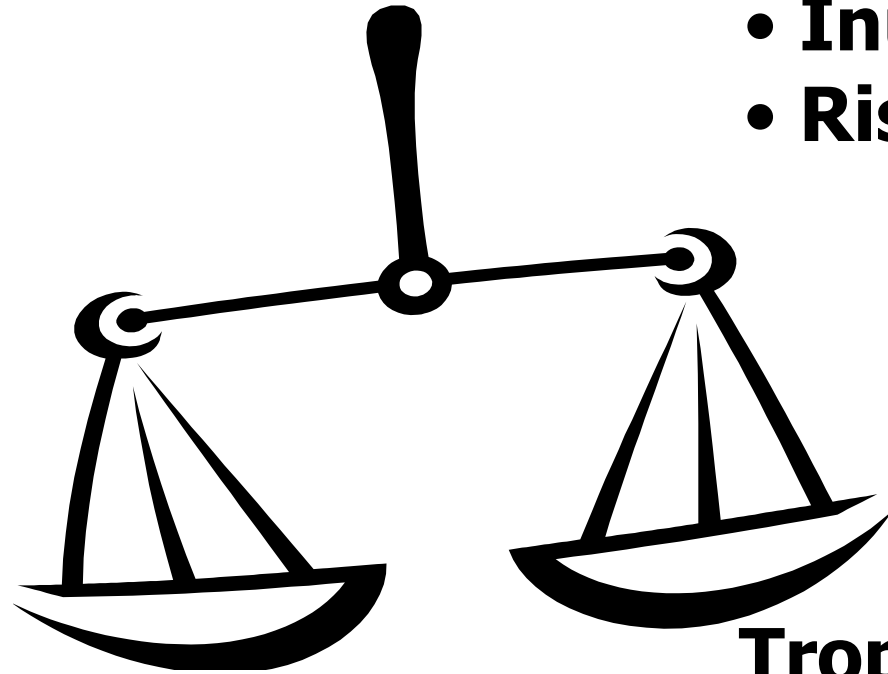
β -D-Glucan Assay for the Diagnosis of Invasive Fungal Infections: A Meta-analysis

Drosos E. Karageorgopoulos,^{1,2} Evidiki K. Vouloumanou,¹ Fotinie Ntziora,^{1,2} Argyris Michalopoulos,^{1,3} Petros I. Rafailidis,^{1,4} and Matthew E. Falagas^{1,4,5}

Problèmes posés par les candidoses invasives en réanimation

- **Sensibilité 77% - Spécificité 85%**
- **Réserves:**
 - Quand demander le dosage et à quelle fréquence ?
 - Critères de positivité ?
 - **Faux positifs possibles en présence des éléments suivants**
 - Hémodialyse avec des membranes contenant de la cellulose
 - Administration de dérivés sanguins (immunoglobulines ou albumine)
 - Usage d'antibiotiques comme amoxicilline-clavulanate ou pipéracilline-tazobactam
 - Présence d'infections bactériennes sérieuses
 - Utilisation de matériel chirurgical contenant du glucan
 - Mucite sévère

Au total

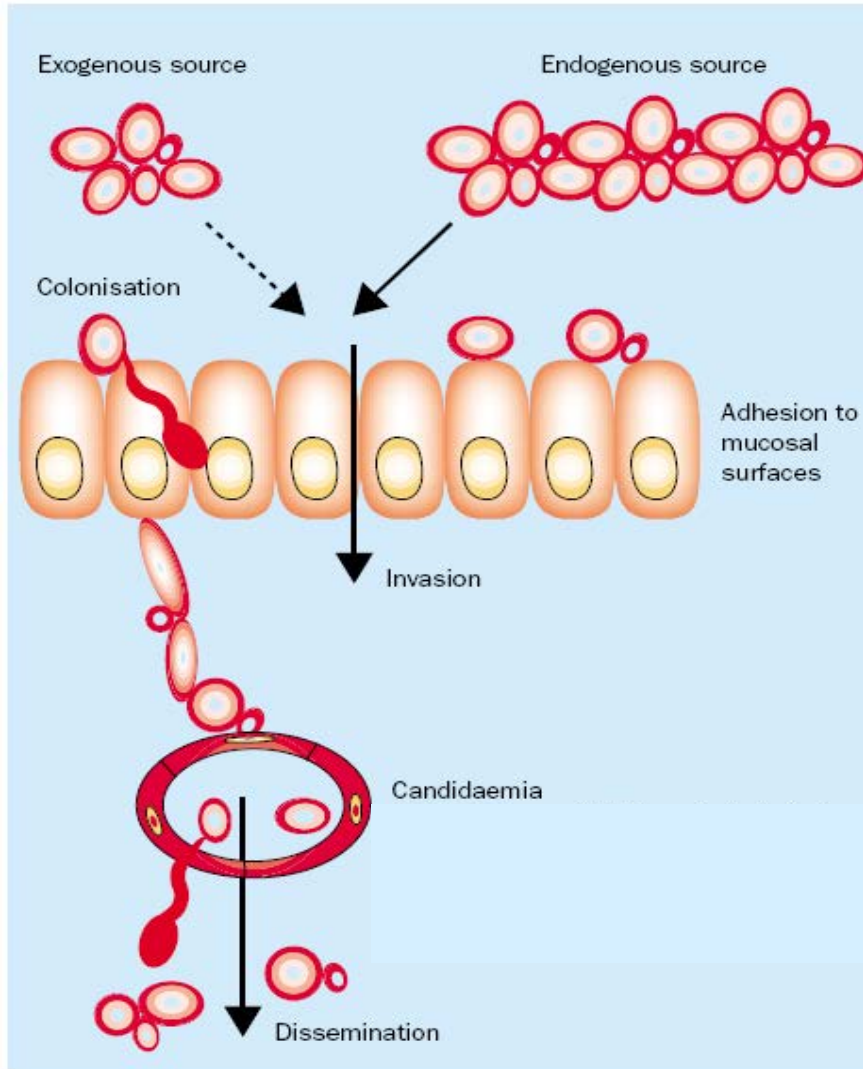


Trop Tard
• **Surmortalité**

Trop Tôt
• **Inutile ?**
• **Risque écologique ?**

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

Alors, que faire ?



← **Prophylactique ou préventif**

← **Pré-emptif**

← **Probabiliste ou empirique**

← **Curatif**

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 cfu pour prélèvements oropharyngés et rectaux
 - $> 10^5$ cfu/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 ^d | 10 (2.2) | 0 | <.001 |

Traitement probabiliste

- Selon l'appréciation des cliniciens: art médical ?!?
- Selon un algorithme ?
- Selon un score ?

Traitement probabiliste selon un algorithme

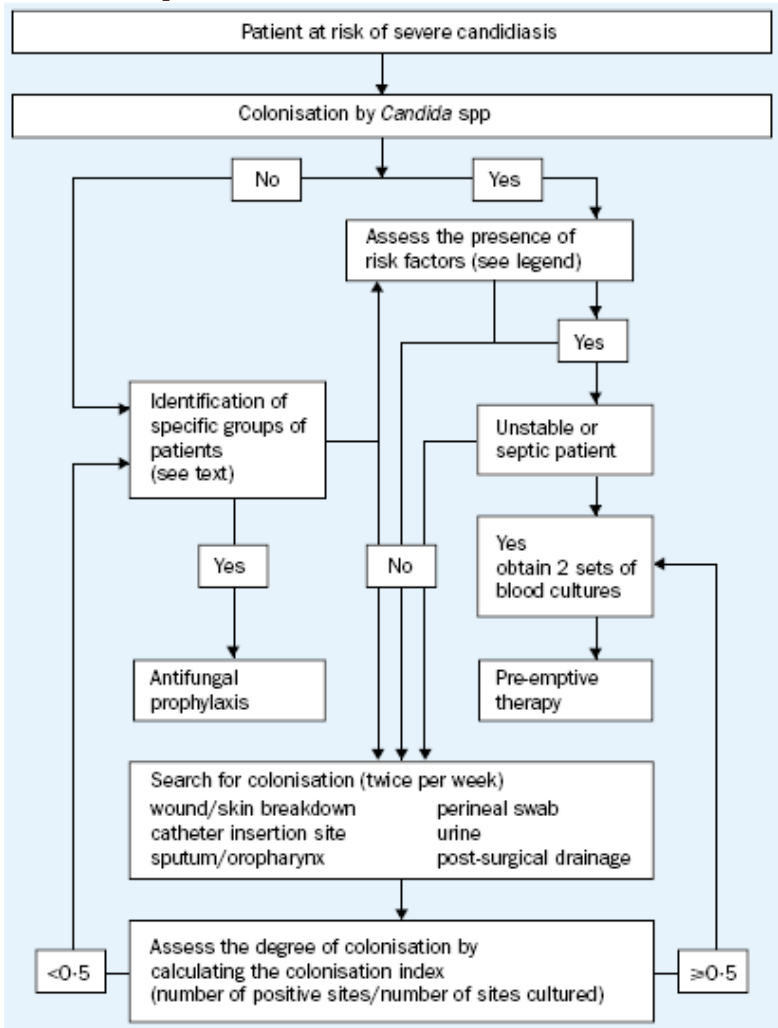


Figure 4. Risk factors significantly associated with the development of candidaemia include: candida colonisation, exposure to antibiotics, intravascular access, bladder catheter, neutropenia, diarrhoea, parenteral nutrition, antacids, surgery, steroids, chemotherapy, renal failure, mechanical ventilation,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

Patient at risk of severe candidiasis

Colonisation by *Candida* spp

Yes

Assess the presence of risk factors

Yes

Unstable or septic patient

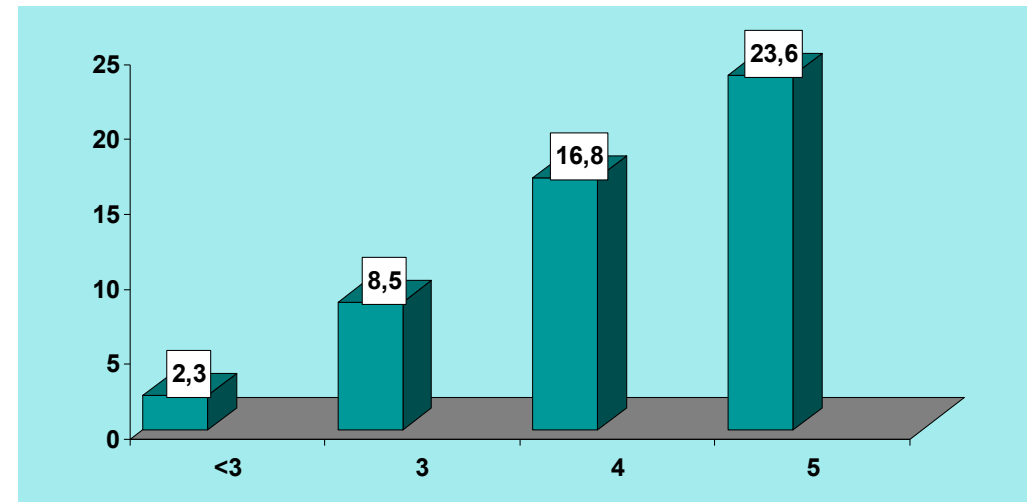
Yes
obtain 2 sets of blood cultures

Traitement probabiliste

Traitement probabiliste selon un score

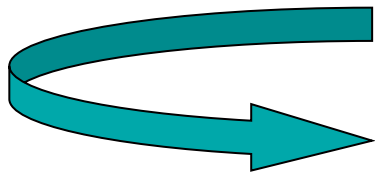
- 'Candida' score
 - 4 paramètres:
 - Sepsis sévère = 2 points
 - Chirurgie, alimentation parentérale totale, colonisation multifocale à *Candida* spp = 1 point chacun

Incidence des candidoses invasives selon le Candida score



Traitement probabiliste selon un score

- Chez un patient en sepsis, la présence d'un ou plusieurs des 3 critères suivants:
 - Chirurgie
 - Alimentation parentérale totale
 - Colonisation multifocale à *Candida* spp



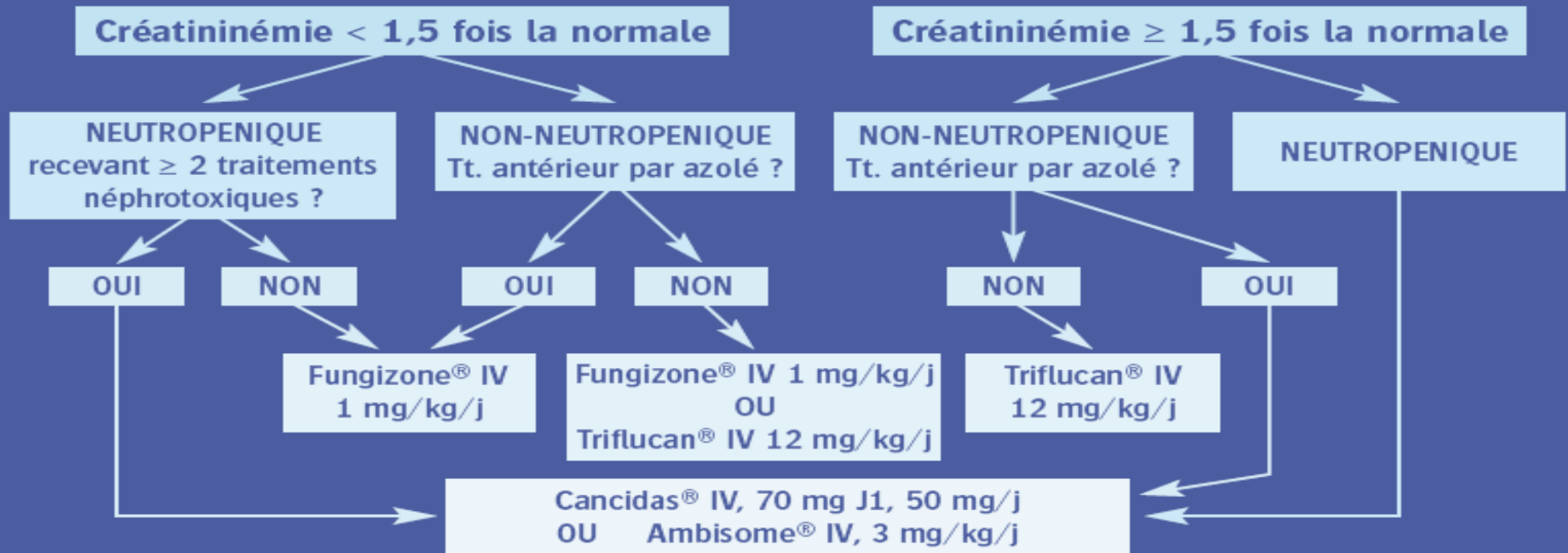
pourrait conduire à instaurer un traitement probabiliste

[Quel traitement probabiliste ?]

Prise en charge des candidoses invasives de l'adulte: Consensus 2004

1.1.1 - Après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce (A1)

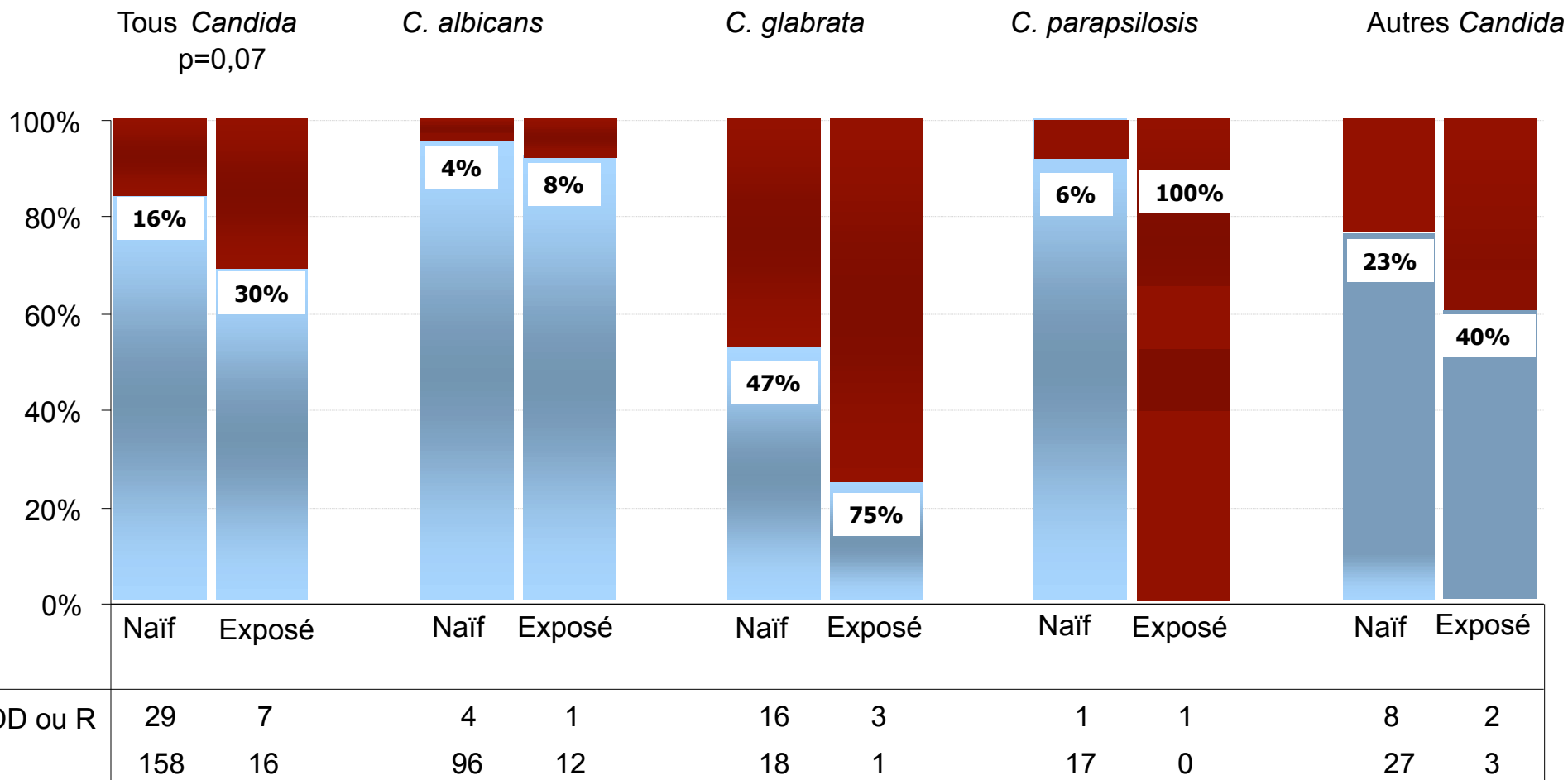
L'augmentation de l'incidence des *Candida* sp. de sensibilité diminuée ou résistants aux azolés, une neutropénie, une insuffisance rénale et les médicaments co-prescrits (néphrotoxicité, interactions) interviennent dans les choix.



Cependant ...

- Données Amarcand

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



Leroy *et al. Critical Care* 2010, **14**:R98
<http://ccforum.com/content/14/3/R98>



RESEARCH

Open Access

Comparison of *albicans* vs. non-*albicans* candidemia in French intensive care units

Olivier Leroy*¹, Jean-Paul Mira^{2,3}, Philippe Montravers^{4,5}, Jean-Pierre Gangneux^{6,7}, Olivier Lortholary^{8,9,10} for the AmarCand Study Group

Table 2: Main features of patients' care at the onset of candidemia

| | Total N = 136 | Candidemia due to <i>C. albicans</i> N = 78 | Candidemia due to non-<i>albicans</i> <i>Candida</i> species N = 58 | P value |
|---|--------------------------|--|--|----------------|
| Recent surgery (<3 months) | 75 (55.1) | 43 (55.1) | 32 (55.2) | 0.99 |
| Intra-abdominal | 56 (41.2) | 32 (41.0) | 24 (41.6) | 0.95 |
| Vascular | 9 (6.6) | 6 (7.7) | 3 (5.2) | 0.54 |
| Time from surgery to candidemia (days) | 23.6 ± 20.7 | 22.6 ± 19.3 | 25.0 ± 22.7 | 0.62 |
| Invasive mechanical ventilation | 106 (77.9) | 62 (79.5) | 44 (75.9) | 0.61 |
| CVC | 122 (89.8) | 68 (87.2) | 54 (93.2) | 0.26 |
| Time from CVC placement to candidemia (days) | 15.2 ± 16.9 | 13.1 ± 14.9 | 17.8 ± 18.9 | 0.13 |
| UC | 122 (89.8) | 68 (87.2) | 54 (63.2) | 0.26 |
| Time from UC placement to candidemia (days) | 16.4 ± 17.0 | 14.7 ± 16.7 | 18.6 ± 17.4 | 0.22 |
| Prior antibiotherapy | 84 (61.8) | 48 (61.5) | 36 (62.1) | 0.95 |
| Duration of antibiotherapy before candidemia (days) | 18.2 ± 13.5 | 17.8 ± 14.4 | 18.7 ± 12.4 | 0.77 |
| Previous exposure to azole agents | 23 (16.9) | 11 (14.1) | 12 (20.7) | 0.31 |
| Vasoactive drug use | 31 (22.8) | 20 (25.6) | 11 (19.0) | 0.36 |

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

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David Andes,⁴ Daniel K. Benjamin, Jr.,⁵ Thierry F. Calandra,¹¹ John E. Edwards, Jr.,⁶ Scott G. Filler,⁶ John F. Fisher,⁷ Bart-Jan Kullberg,¹² Luis Ostrosky-Zeichner,⁸ Annette C. Reboli,⁹ John H. Rex,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁰ and Jack D. Sobel³

IDSA Guidelines 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),**

IDSA Guidelines 2009

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

IDSA Guidelines 2009

- **En cas de candidémie à *Candida glabrata*, une échinocandine est recommandée B3,**
 - Si le choix initial était un triazolé et que l'état du patient est satisfaisant, on peut ne pas modifier le traitement
- **En cas de candidémie à *C. parapsilosis*, le fluconazole est recommandé B3,**
 - Si le choix initial était une échinocandine et que l'état du patient est satisfaisant, on peut ne pas modifier le traitement

IDSA Guidelines 2009

- **Dans les pays ou établissements où les échinocandines ne sont pas disponibles, le traitement initial peut être l'amphotéricine B chez les patients en état grave**
- **Le voriconazole n'est pas recommandé comme traitement initial,**
 - **Il peut être utilisé par voie orale après changement de traitement en cas de candidémie à *C. krusei***

Conclusions

- **Beaucoup de nouveautés...**
- **Mais beaucoup d'incertitudes**
 - **Indications empiriques du traitement anti-candidosique en réanimation demeurent floues**
 - **Efficacité comparée des différents antifongiques mal connue**