

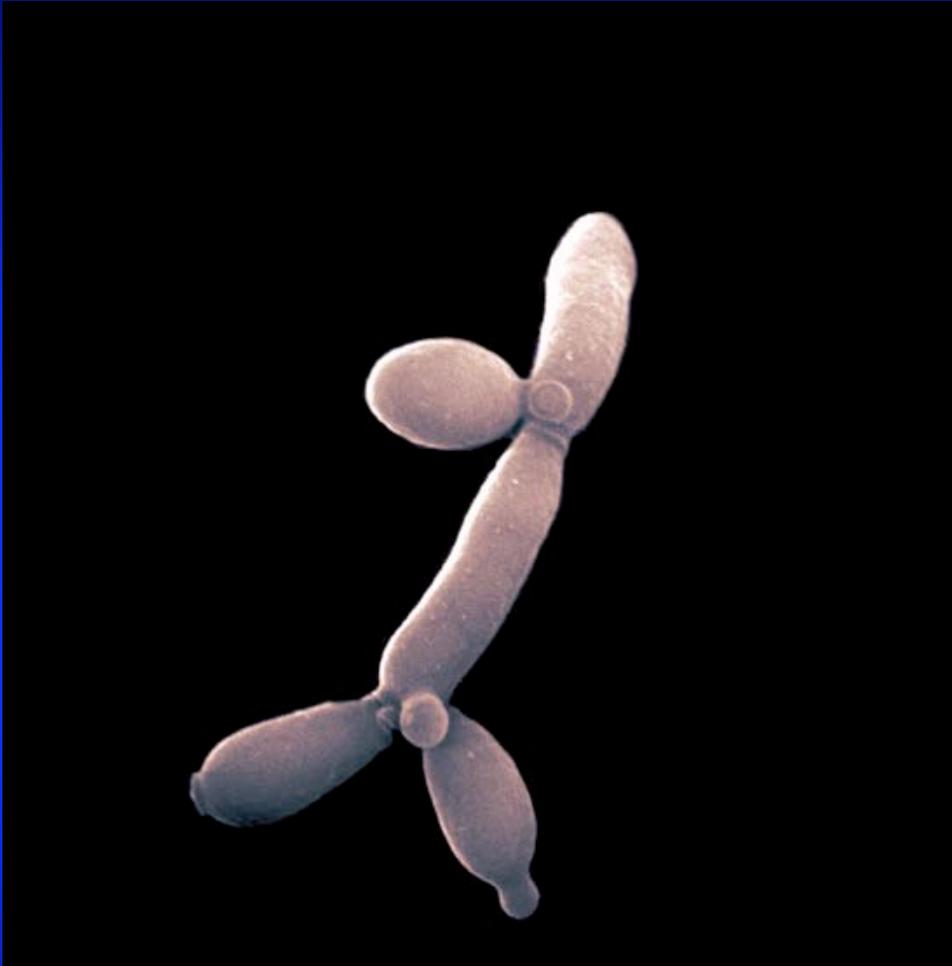
Candidoses en Réanimation

Philippe Montravers

Département d'Anesthésie Réanimation

CHU Bichat Claude Bernard

Paris



Forme filamenteuse
pseudomycélium

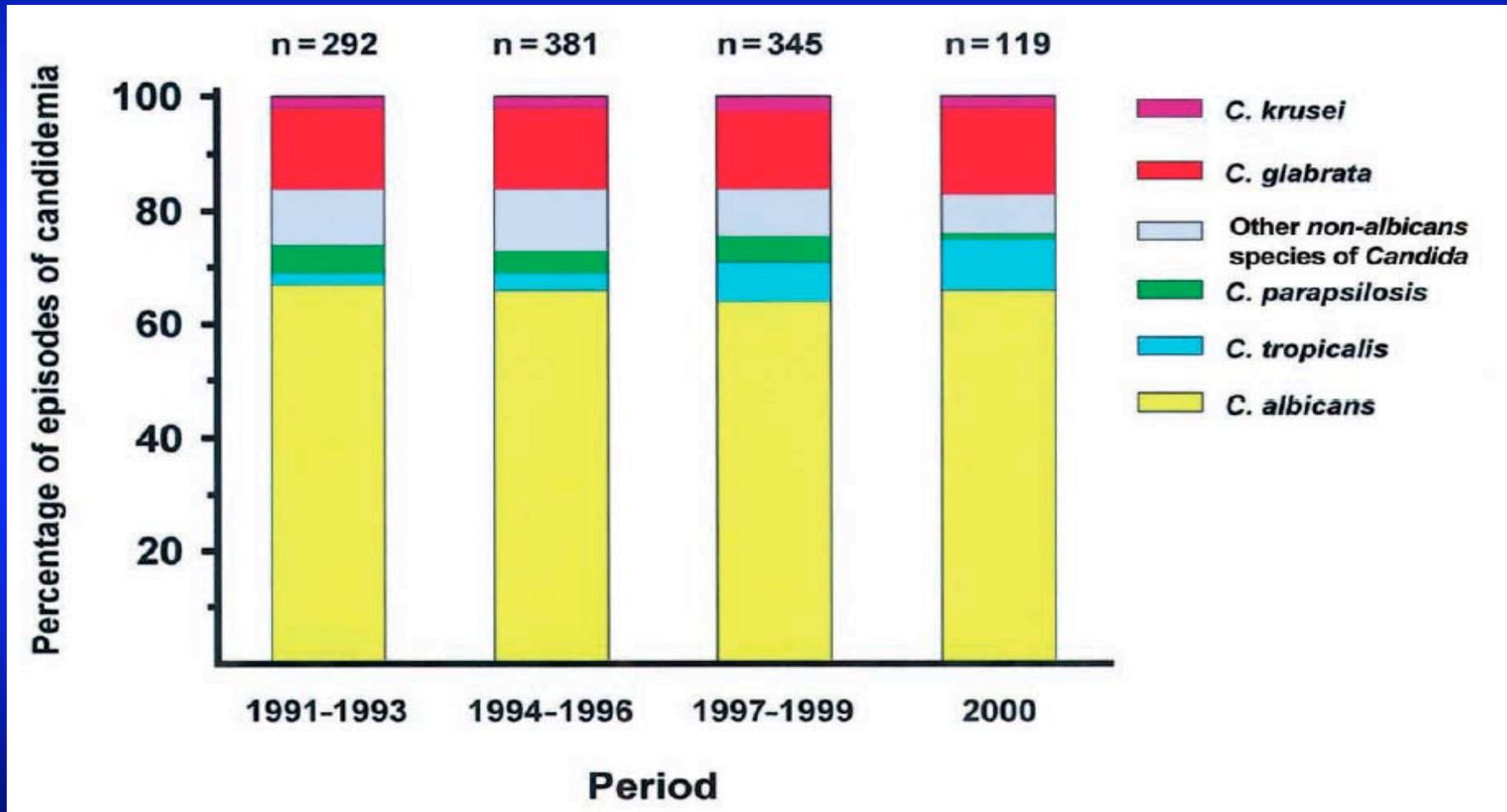


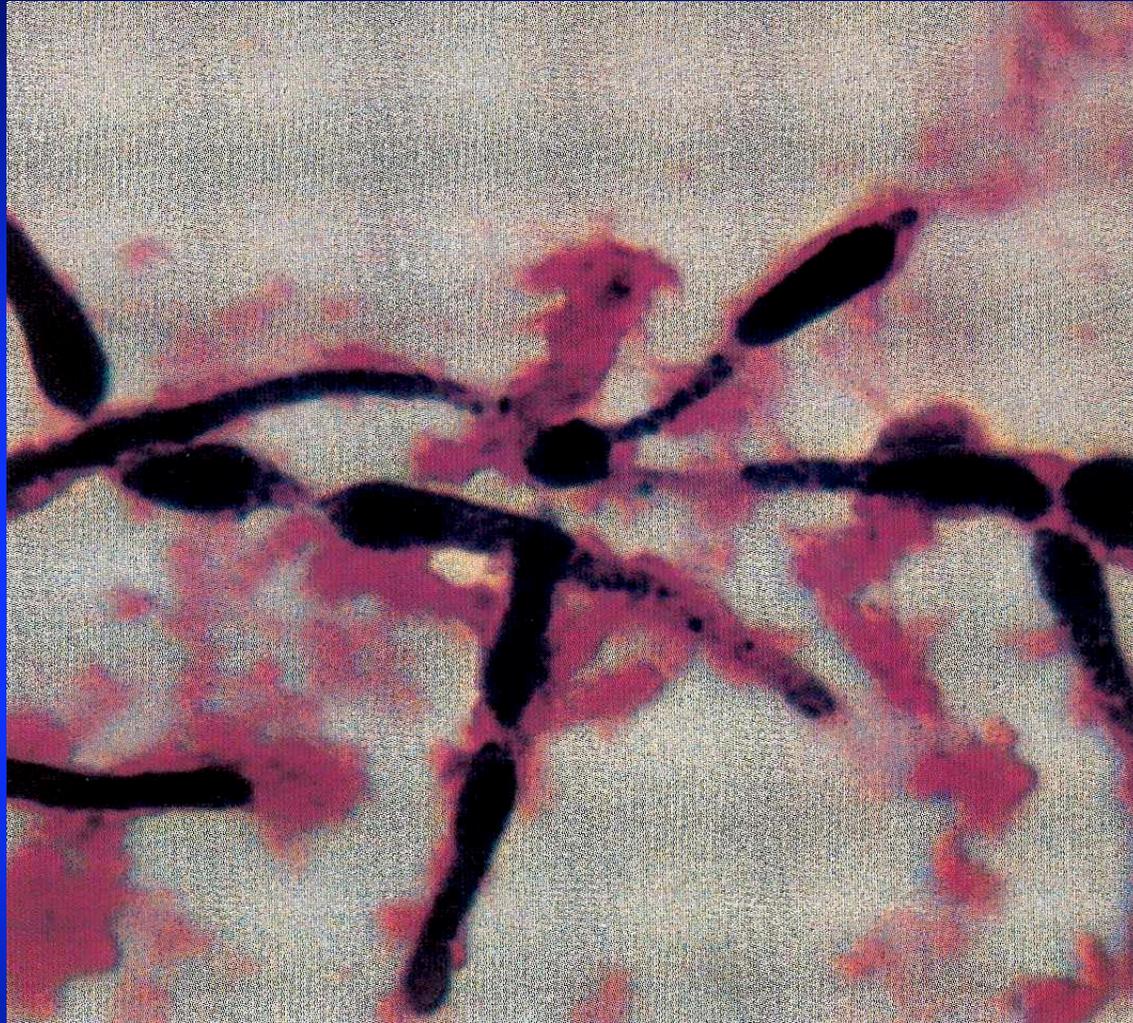
Forme levure
unicellulaire

Biotope des candida

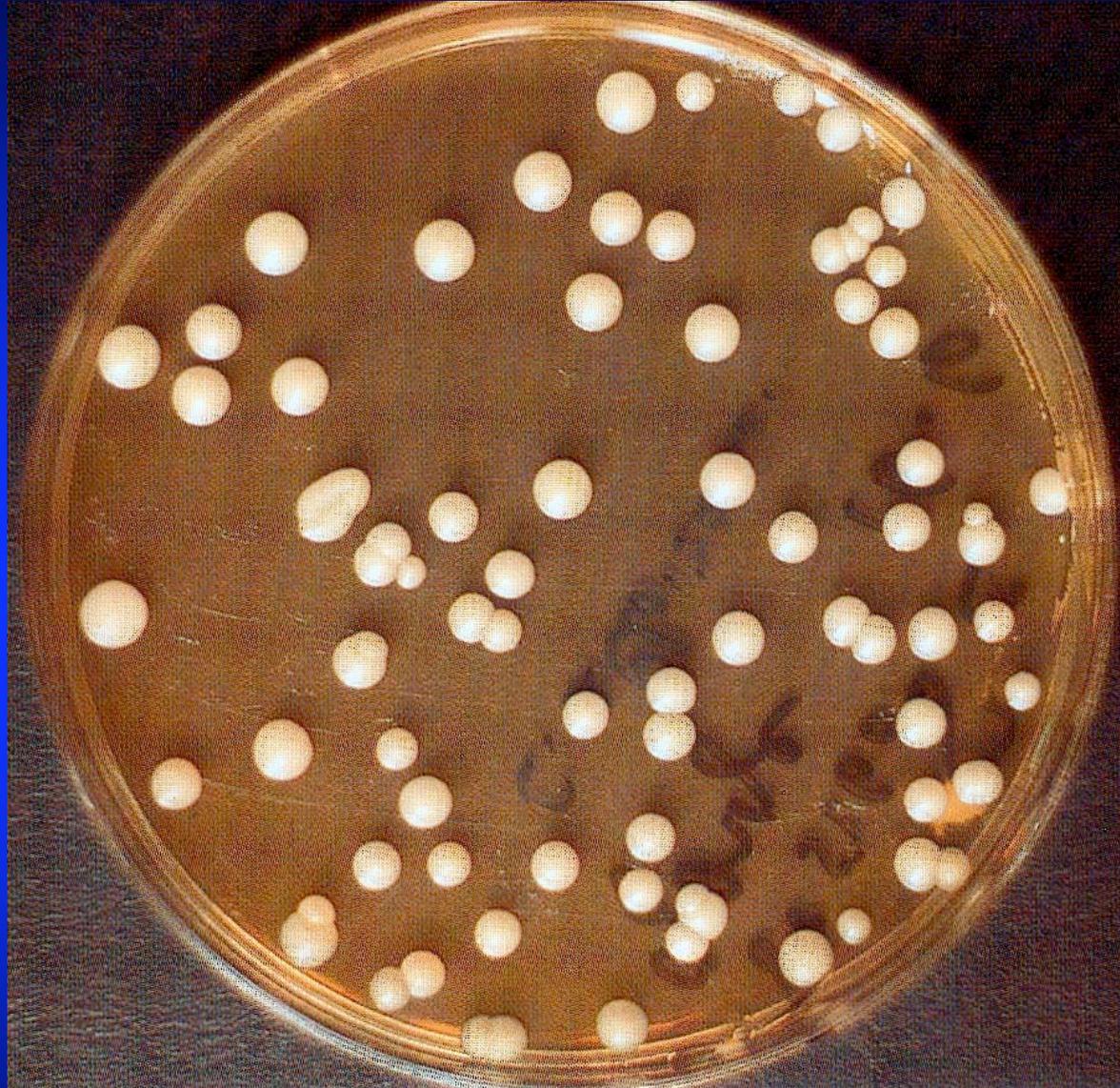
Type de candida	Tube digestif	Sphère génitale	Peau
<i>C. albicans</i>	++++	+++	Jamais
<i>C. glabrata</i>	++++	+++	
<i>C. parapsilosis</i>	+		+++
<i>C. guilliermondii</i>	+		+++
<i>C. tropicalis</i>	+		
<i>C. krusei</i>	+		
<i>C. kefyr</i>	+		

Evolution de la distribution des Candida



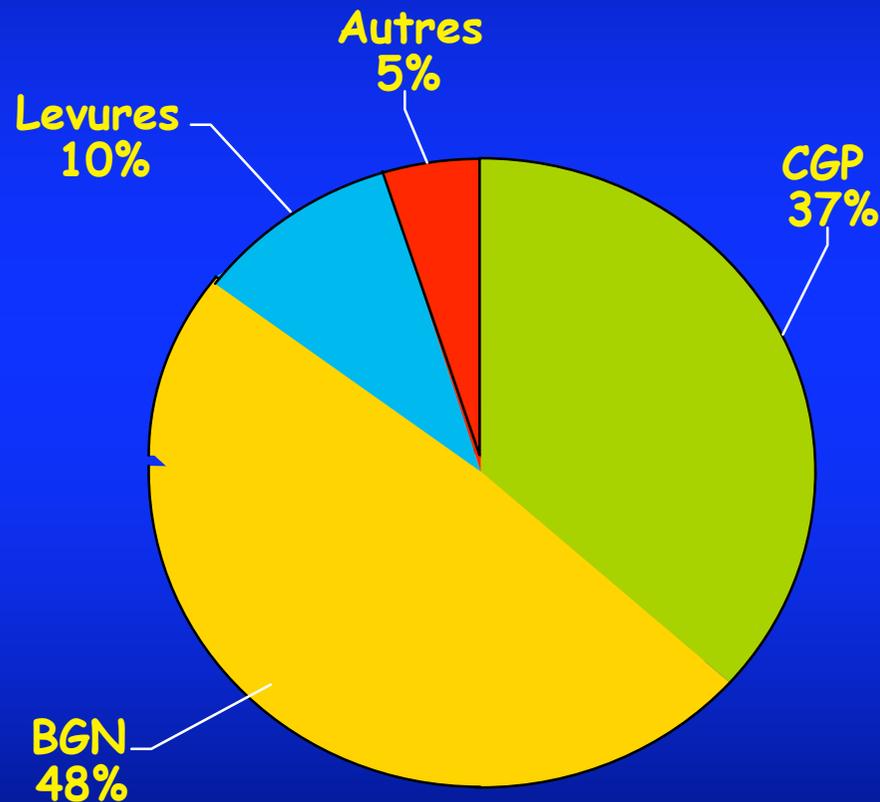


Examen direct

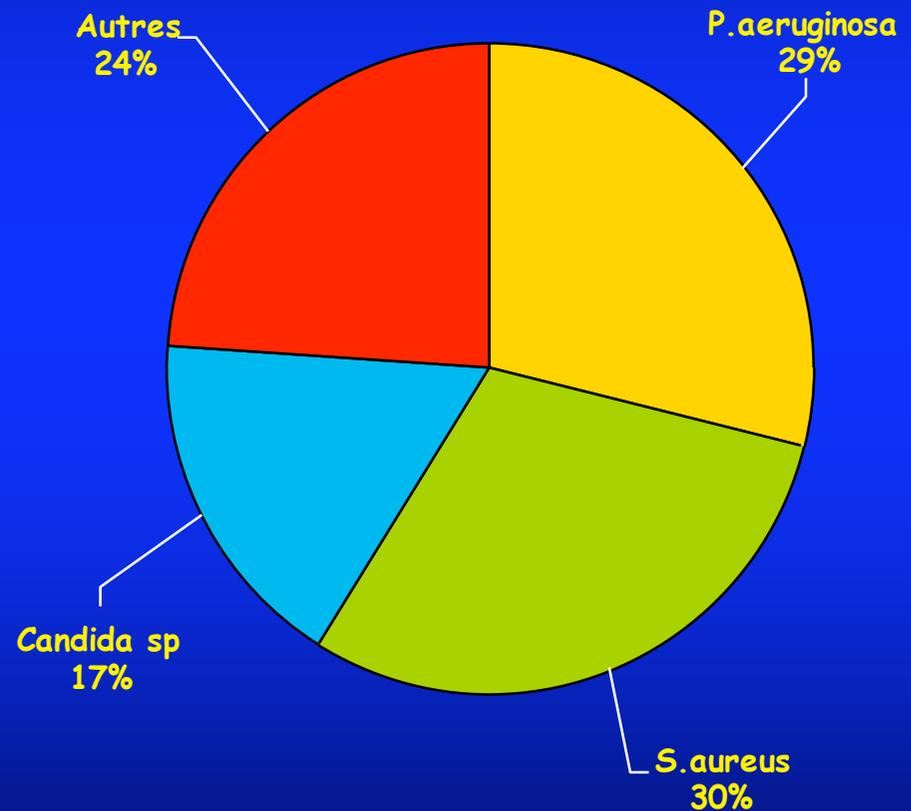


Culture sur Sabouraud

Levures et infections nosocomiales



(Alberti, Intensive Care Med 2002)



(Vincent, JAMA 1995)

Développement d'une infection à Candida

3 stades dans l'infection candidosique

Saprophytisme :

La levure est présente sur le site en faible quantité
en équilibre avec la flore normale

3 stades dans l'infection candidosique

Saprophytisme

Colonisation :

La levure se multiplie en quantité anormale

Les conditions locales permettent cette croissance

C'est le terrain qu'il faut traiter

Le candida peut être

Saprophyte

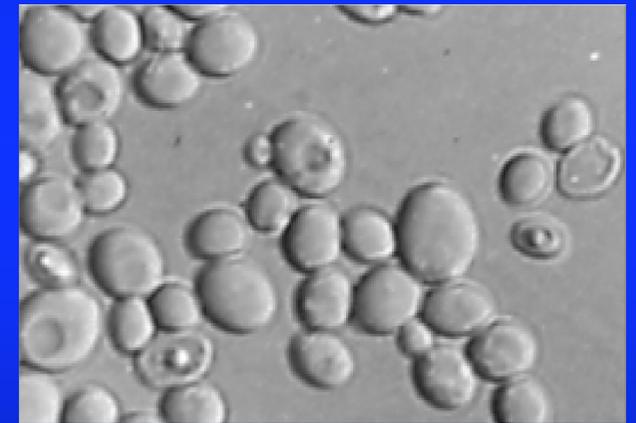
Examen direct : négatif ou rares levures
Culture : quelques colonies

Colonisateur

Examen direct : Nombreuses levures
Culture : Nombreuses colonies

Pathogène

Examen direct : Pseudomycélium
Culture: Nombreuses colonies



Infections à Candida en réanimation

Nombreux termes utilisés

Invasive, systémique, disséminée, profonde, viscérale...

Deux modes de dissémination : hématogène et local

C systémique ne différencie pas le type de dissémination

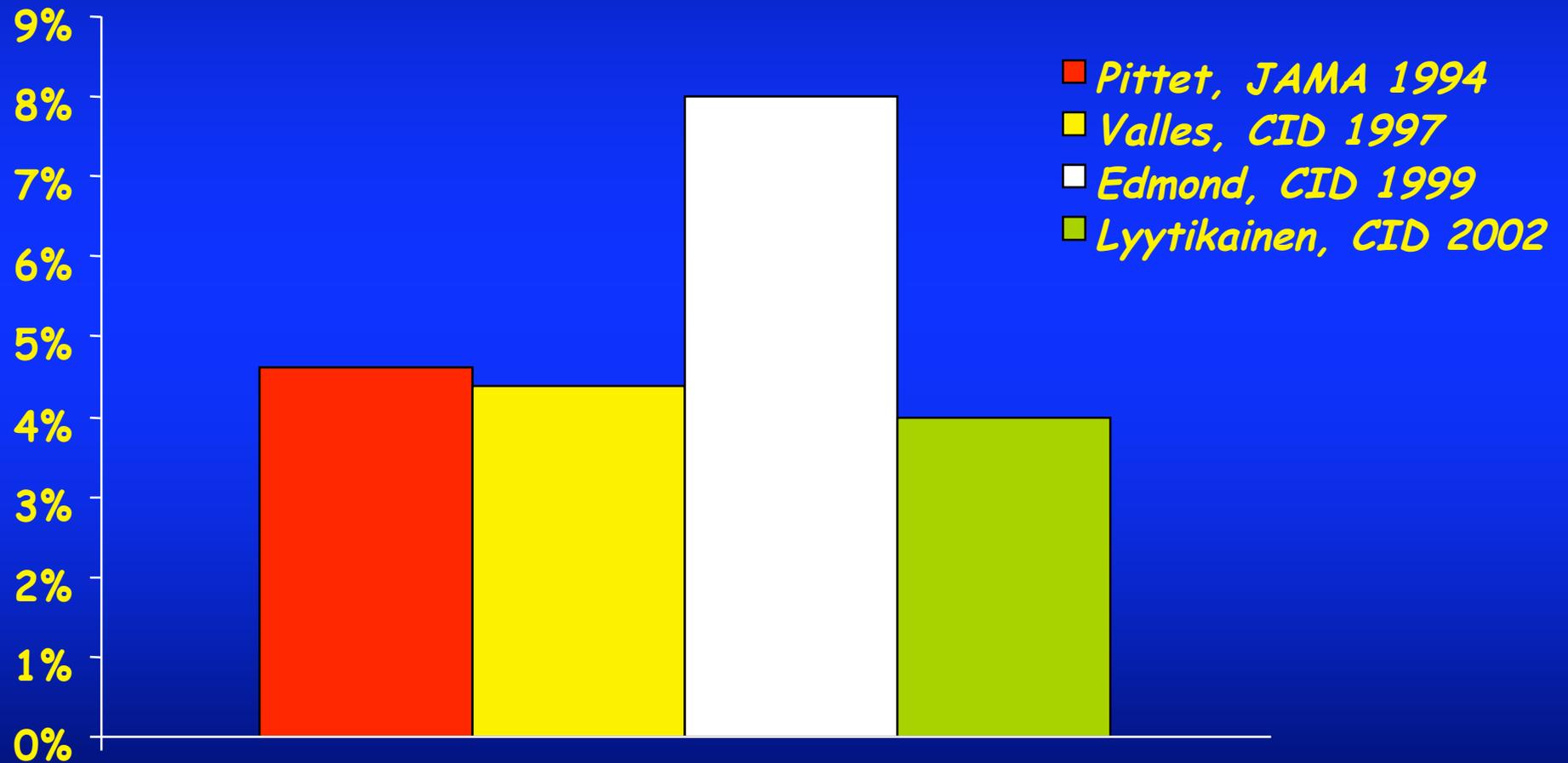
Infection hématogène

- Candidémie
- Infection sur cathéter
- Atteintes OPH
- Abscès multiples
- Phlébite suppurée
- Infection sur matériel
- Arthrite, ostéomyélite
- Endocardite, péricardite
- Méningite

Infection "non" hématogène

- Candidose oropharyngée
- oesophagite
- Candidose gastro-intestinale
- Pneumopathie
- Péritonite, abcès intra-abdominal
- Abscès de paroi
- Infections urinaires basse et haute

Incidence des candidémies



Epidemiologie des candidémies

	Tortorano (n=569) <i>J Hosp Infect</i> 2002	Trick (n=2759) <i>CID</i> 2002	Diekema (n=254) <i>J Clin Microbiol</i> 2002	Richet (n=377) <i>CMI</i> 2002	Pfaller (n=1134) <i>J Clin Microbiol</i> 2002	Marchetti (n=1137) <i>CID</i> 2004
<i>C.albicans</i>	58,50%	59%	58%	53%	55%	66%
<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%



Facteurs de risque de candidémie

- Très nombreux facteurs décrits:
 - Neutropénie
 - Cathéter vasculaire central (nutrition parentérale)
 - Colonisation préalable
 - Antibiothérapie antérieure
 - Chirurgie abdominale lourde
 - Insuffisance rénale
 - Corticothérapie ou anti-H₂
 - Gravité de la maladie
 - Durée de séjour en réanimation

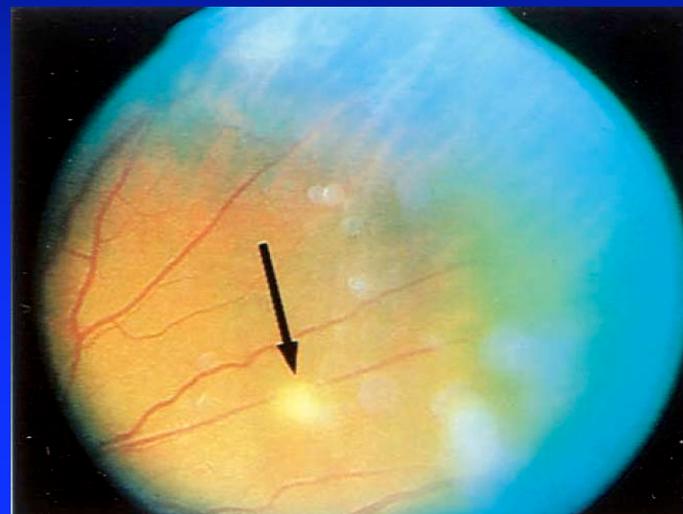
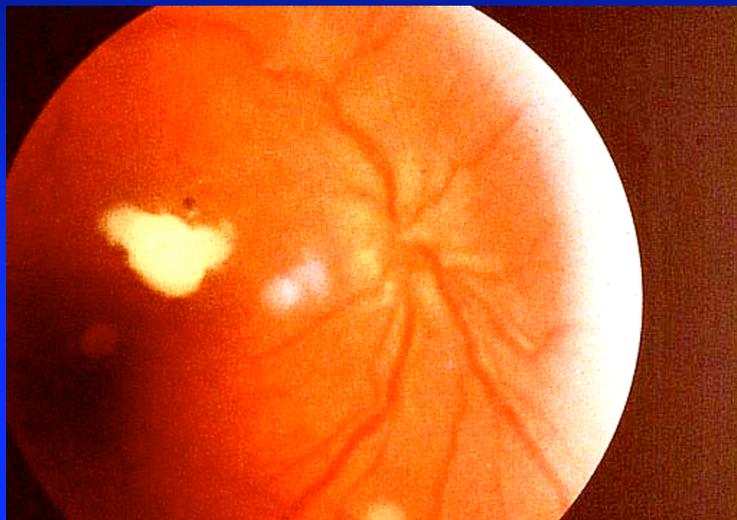
Signes cutanés



- Assez fréquents
- Peu spécifiques dans ce cadre

Signes oculaires

Localisation rétinienne



Endophtalmie (abcès du vitré)



Foyers métastatiques profonds

Foie

Rate

Rein

Cerveau...



Intérêt des examens biologiques ?

- Seul l'isolement de la levure en cause est importante (hémocultures++, prélèvement per-opératoires...)
- Les autres examens (Ag Candida, PCR Candida, Arabinitol,...) n'ont pas d'intérêt prouvé en dehors de protocoles de recherche (variabilité entre les études)
- La sérologie *Candida* doit être abandonnée car c'est la plus mauvaise méthode

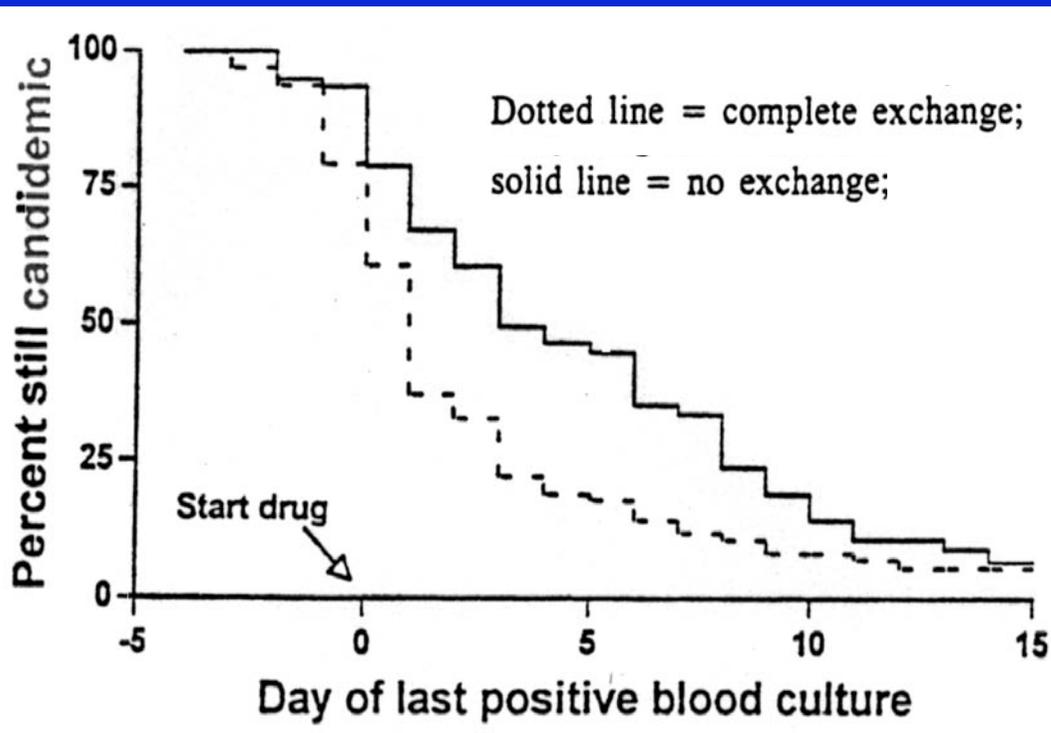
Ablation du KT et durée de candidémie

-Diminue la durée de candidémie

- Biais:

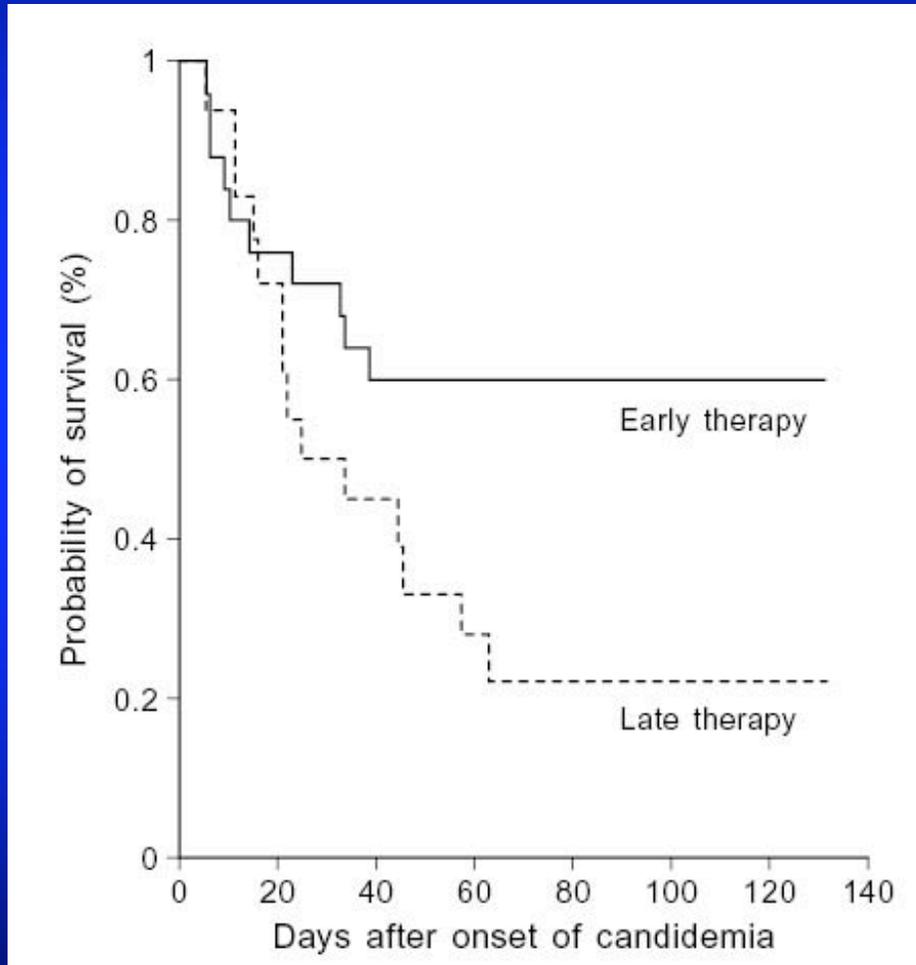
APACHE II 14.5 vs 16.9 p=0.03

Autre KT: 1.2 vs 1.8, p<0.001



Ablation du KT
préférable

Délai de traitement

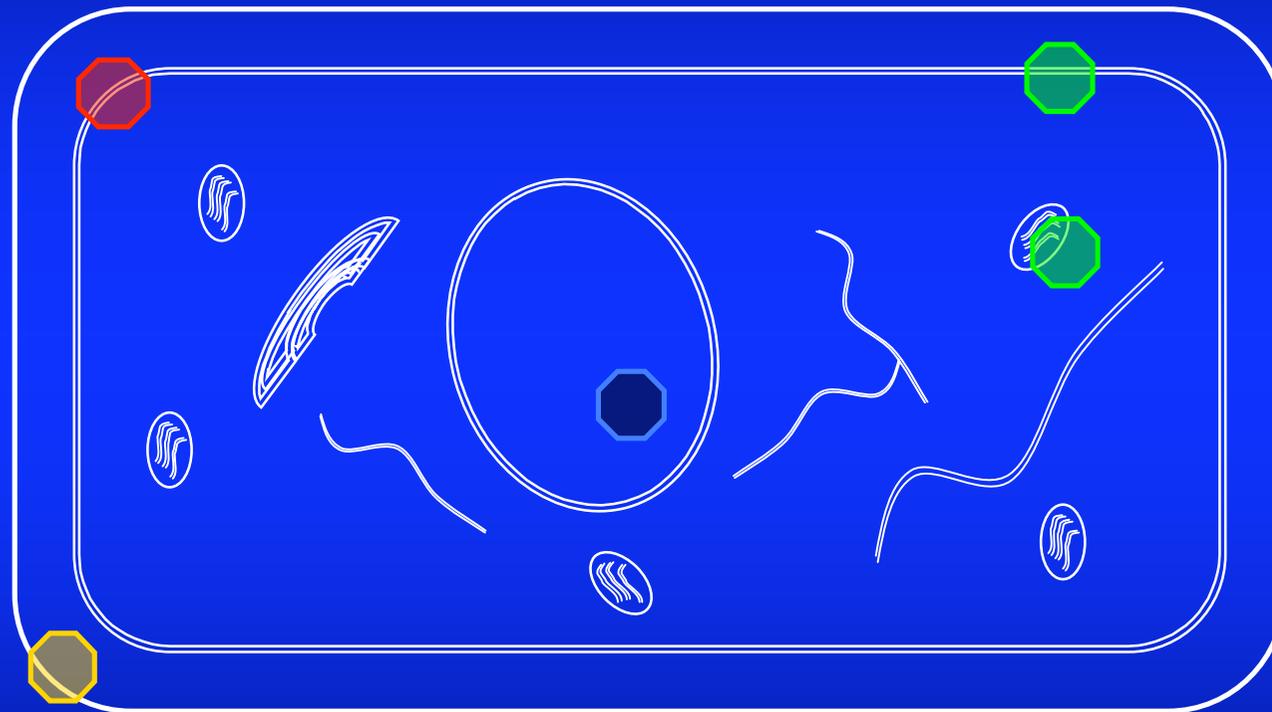


- 46 candidémies
- Traitement précoce (<48h) vs Tt tardif (>48h) après la 1^{ère} Hémoculture positive

Quel traitement ?

Polyènes :
Complexes avec
Ergostérol=paroi
membranaire

Azols :
Interruption
synthèse Stérols



Echinocandines :
Inhibition synthèse de
Glucane=capsule

Flucytosine :
Interruption synthèse
ADN et ARN

Amphotéricine B

- Voie intraveineuse seulement
- Grand volume de distribution
- Stockée par les organes → Relargage lent
- Très liée aux protéines
- Seulement 2-5% de la dose éliminée inchangée dans les urines
- Élimination biphasique
- Demi-vie de 15 jours

Ampho B

Modalités d'administration

- Glucosé à 5%
- Dose test de 1 mg
- Avec paracétamol, AINS ou HSHC (3 mg/kg)
- Pleine dose d'emblée (0,7 à 1 mg/kg)
- Administration sur une période de 1 à 4 heures
- Aggravation des signes d'intolérance par perfusion rapide ?

Amphotéricine B

- Nombreux effets secondaires:
 - Hypersensibilité, anaphylaxie (neutropénie++)
 - Fièvre, frissons, céphalées, nausées
 - Thrombophlébites
 - Anémies hémolytiques
 - TOXICITÉ RÉNALE
 - Cytolyse hépatique
 - Hypokaliémie, hypomagnésémie

Formulations d'Amphotéricine: Tolérance

Effets secondaires : AmBc > ABLC > LAmB

Néphrotoxicité : AmBc > ABLC > LAmB
(30-50%) (25%) (20%)

Coût : LAmB > ABLC > AmBc

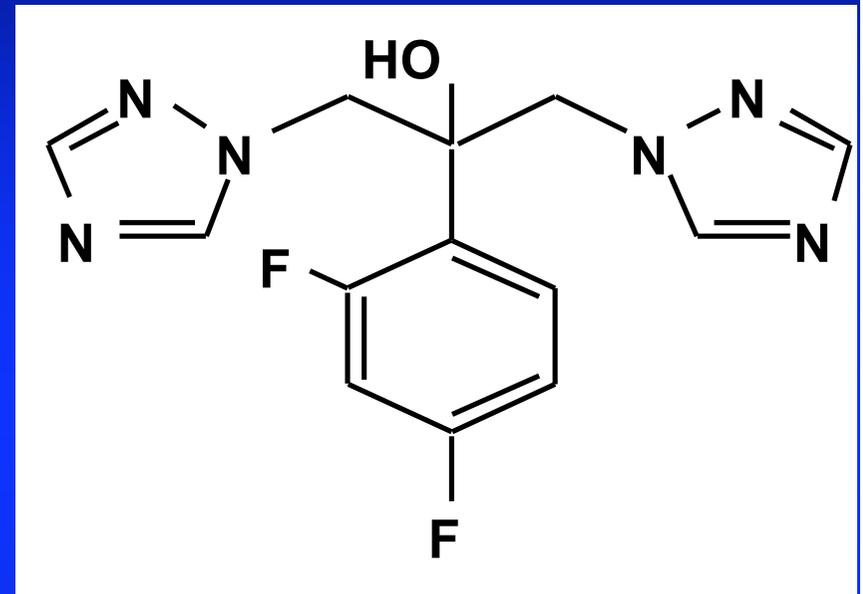
5-fluorocytosine Ancotil®

- Convertie en 5-fluorouracile (5-FU)
- Incorporé à l'ARN
- Nombreux effets secondaires:
 - Nausées, vomissements, colite
 - Myélotoxique
 - Thrombocytopénie
 - Alopécie
 - Insuffisance hépatocellulaire



Triazoles: fluconazole

- Disponible IV et per os
- Demi-vie 25 - 30 h
- Excrété sous forme inchangée
- Bonne pénétration LCR
- Effets secondaires
 - Céphalées
 - Nausées, vomissements
 - Rash cutané, alopecie
 - Rarement toxicité hépatique (le moins des azolés)



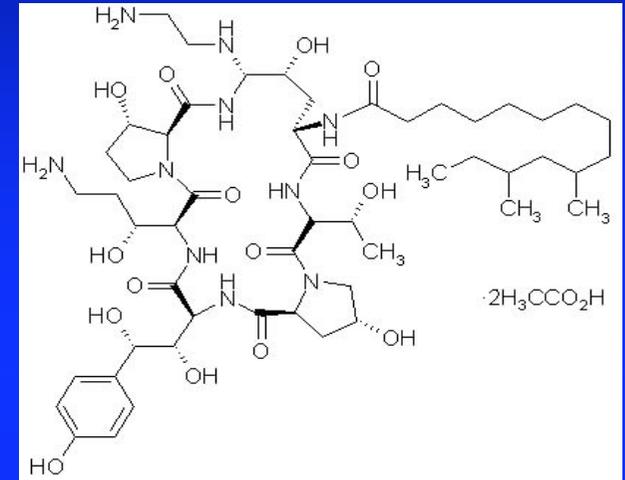
Triazolés: voriconazole

- Disponible IV et per os
- Grand volume distribution
- Demi-vie 6h (200mg)
- Lié protéines à 58%
- Concentration LCR \approx 50% plasma
- 5% excrété sous forme inchangée dans les urines
- Interactions médicamenteuses ++
- Effets secondaires:
 - photopsies, douleurs abdominales, rash cutané, céphalées, nausées, vomissements, diarrhée
 - Toxicité hépatique

- Utilisable par voie orale et parentérale
- Dose de charge (6 mg/kgX2) permet plateau en 24 H
- Métabolisme hépatique via CYP450 avec des métabolites inactifs
- Concentrations 4 fois plus élevées chez 20 % des asiatiques
 - Activité du CYP2C19 faible (inhabituel chez blancs et noirs)
- IV déconseillée quand clairance rénale <50 ml/min
 - Accumulation du solubilisant du voriconazole
- Insuffisance hépatique modérée, posologies réduites de moitié
- Effets secondaires
 - Photopsie rapportée chez 30 % des pts (transitoire)
 - Rash cutanés (parfois jusqu'à l'épidermolyse)
 - Troubles du transit, douleurs abdominales
 - Augmentation des transaminases et phosphatases alcalines
 - (parfois jusqu'à hépatite, liés aux concentrations sériques, résolutifs à l'arrêt)

Echinocandines: caspofungine

- IV seulement
- Volume de distribution $\approx 10l$
- Demi-vie 40-50h
- Fungicide
- Pas de modification de PK en cas d'insuffisance rénale ou hépatique
- Très lié protéines plasmatiques
- Pas d'interaction médicamenteuse
- Peu d'effets secondaires rapportés



- Utilisable par voie parentérale sans glucose
- Dose de charge (70 mg) permet conc efficace en 24 H
- Métabolisme hépatique lent hydrolyse et N acétylation
- Pas d'ajustement en cas d'insuffisance rénale
 - Dose normale chez le dialysé
- Insuffisance hépatique modérée, posologies réduites de moitié
- Pas d'interactions avec Cyt P450
 - = pas d'interactions médicamenteuses

•Fungizone®	1 mg/kg/j	5,3 €	
•Abelcet ®	5 mg/kg/j	502 €	
•Ambisome®	3 mg/kg/j	732 €	
•Triflucan®	800 mg/j	88 €	
	400 mg/j	44 €	12 € (per os)
•Sporanox®	400 mg/j	-	24 € (per os)
•Vfend®	6 mg/kg/X2j (J1)	642 €	
	4 mg/kg/X2j	321 €	86 € (per os)
•Caspofungin®	70 mg (J1)	619 €	
	50 mg	486 €	

Sensibilité des candidas

Sensibilité in vitro

<i>Candida</i> species	Fluconazole	Voriconazole ^d	Flucytosine	Amphotericin B	Candins ^a
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S (to I?)
<i>C. glabrata</i>	S-DD to R ^b	S to I ^d	S	S to I ^e	S
<i>C. krusei</i>	R	S to I ^d	I to R	S to I ^e	S
<i>C. lusitaniae</i>	S	S	S	S to R ^f	S

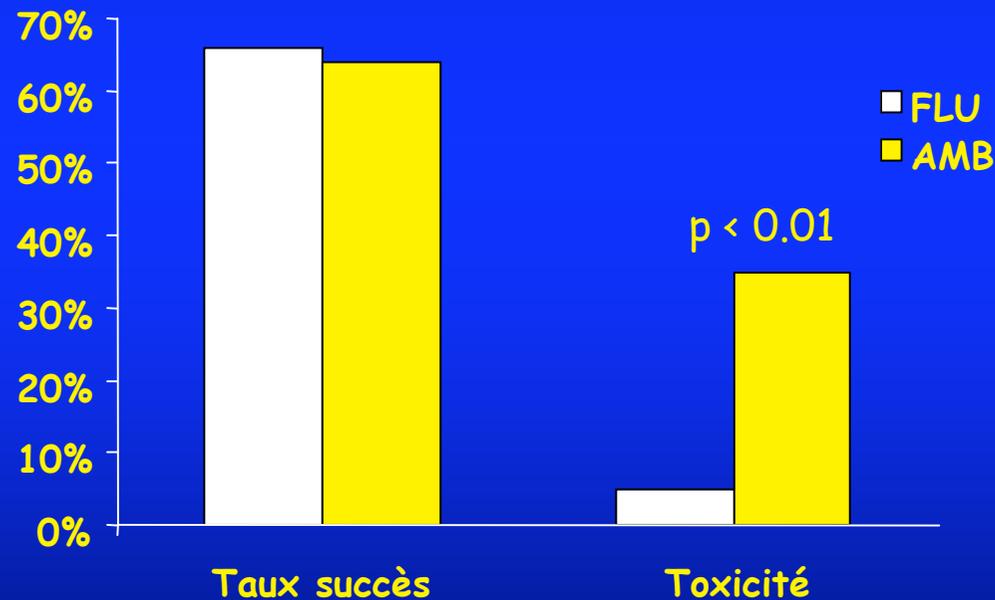
Taux de résistance

Species (<i>n</i>)	Frequency (%) of resistance to:			
	AMB	5FC	FLU	ITR
<i>C. albicans</i> (733)	0	3	5	8
<i>C. glabrata</i> (458)	0.8	0.2	8	51
<i>C. parapsilosis</i> (391)	2.5	2	2	4
<i>C. tropicalis</i> (307)	0.3	6	8	12
<i>C. krusei</i> (50)	2	12	34	20
<i>C. lusitaniae</i> (20)	0	0	0	0
<i>C. dubliniensis</i> (18)	0	0	0	0
Overall	0.8	3	6	18

^a Resistance is defined as the following MICs (in micrograms per milliliter): AMB, >1; 5FC, ≥32; FLU, ≥64; and ITR, ≥1. *n*, no. of isolates.

Fluconazole vs amphotéricine B

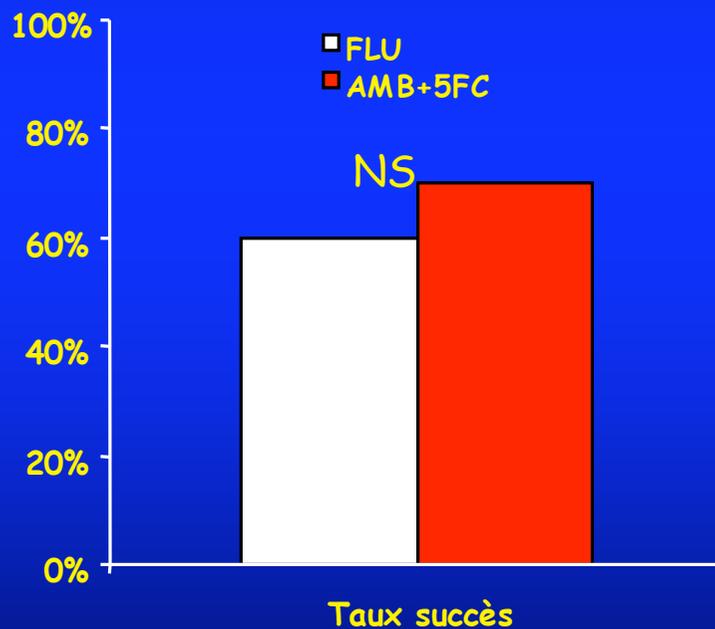
Etude multicentrique randomisée incluant 164 candidoses systémiques
(60 patients neutropéniques)



Anaissie, Clin Infect Dis 1996

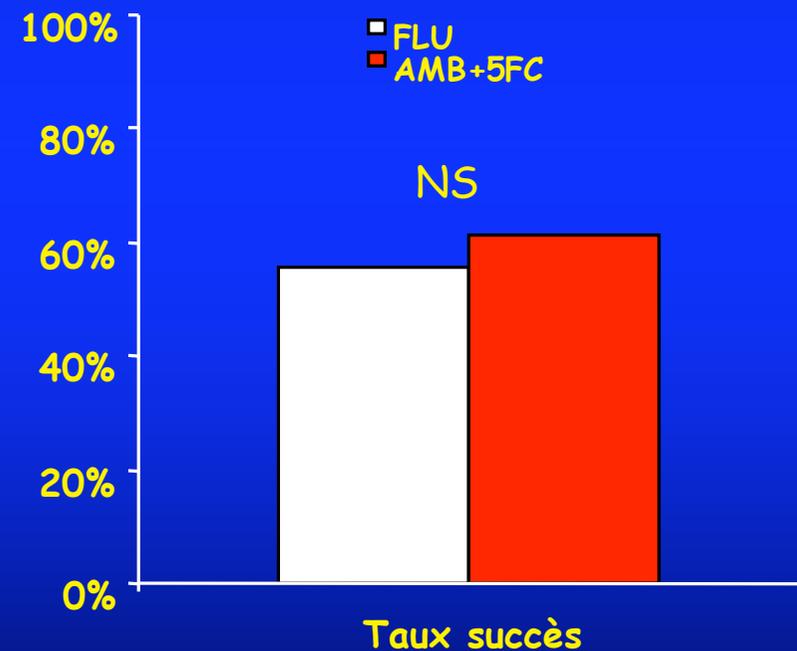
Fluconazole versus amphotéricine B et flucytosine

- Etude randomisée
- 40 patients



Kujath, Infection 1993

- Etude randomisée multicentrique
- 72 patients



Abele-Horn, Infection 1996

Fluconazole versus fluconazole plus amphotéricine B

- Etude multicentrique randomisée en aveugle
- 219 patients inclus
- Pas de neutropéniques

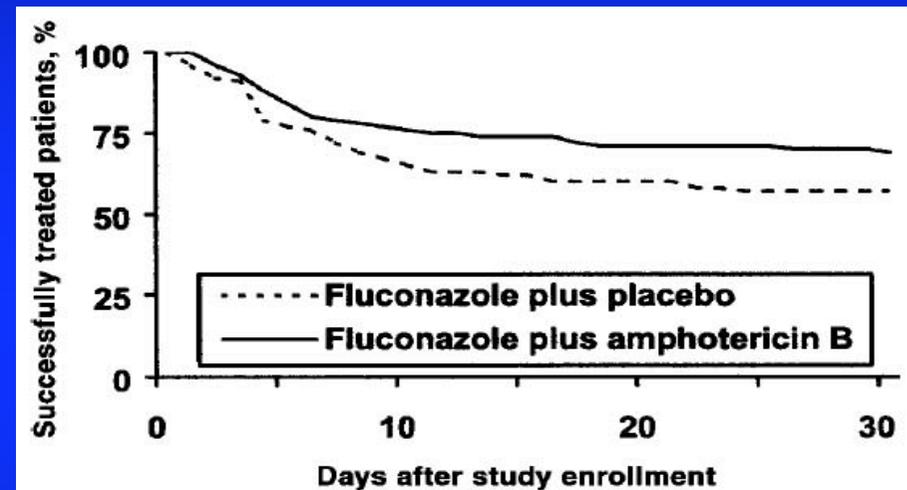
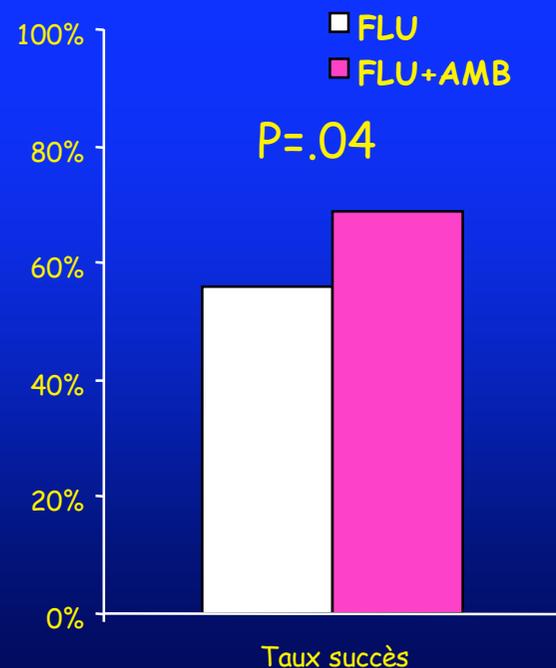
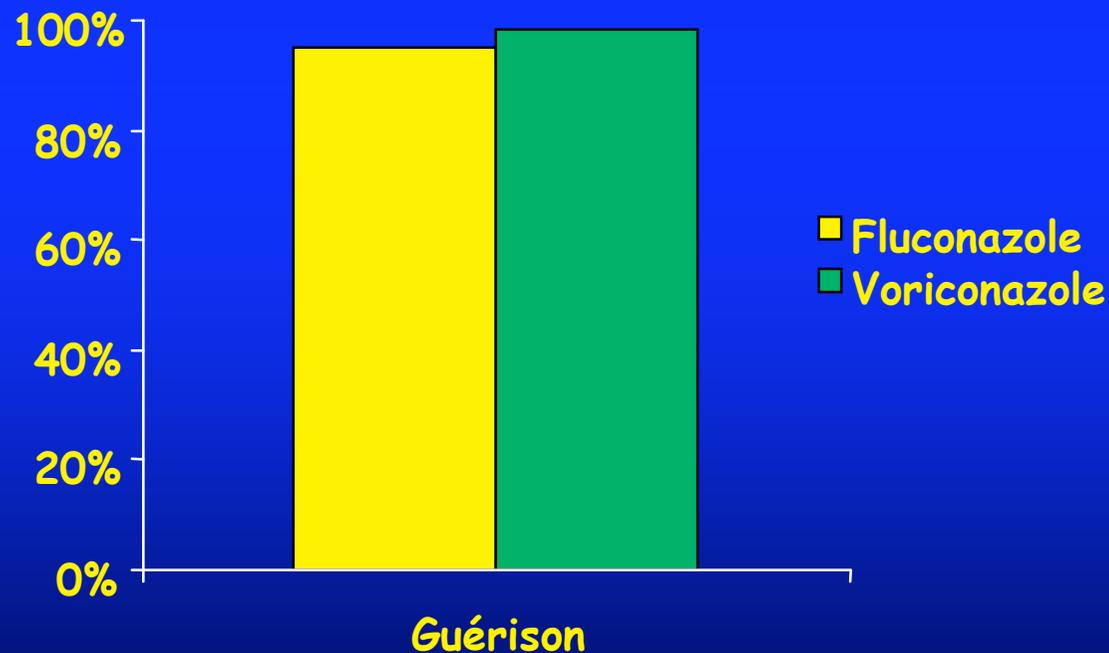


Figure 1. The proportion of subjects still successfully treated for the first 30 days of the study, by Kaplan-Meier analysis of time to failure. By the log-rank test, the 2 curves do not differ ($P = .08$). Success rates at 30 days were 57% for the fluconazole plus placebo group and 69% for the fluconazole plus amphotericin B group.

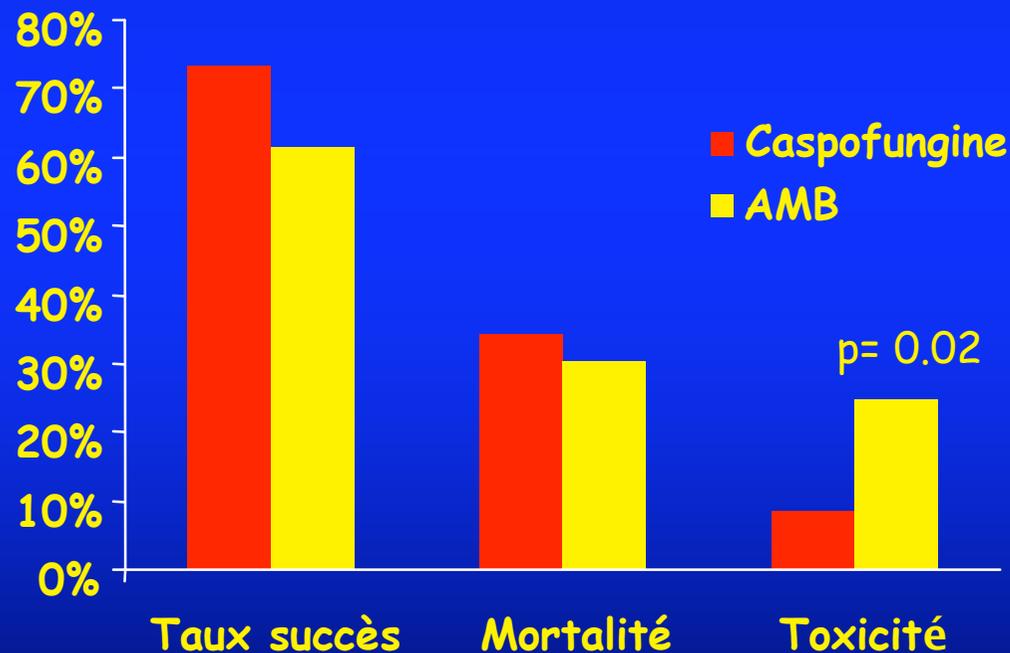
Voriconazole vs fluconazole

- Etude multicentrique randomisée en double aveugle incluant 394 patients immunodéprimés avec une candidose oesophagienne



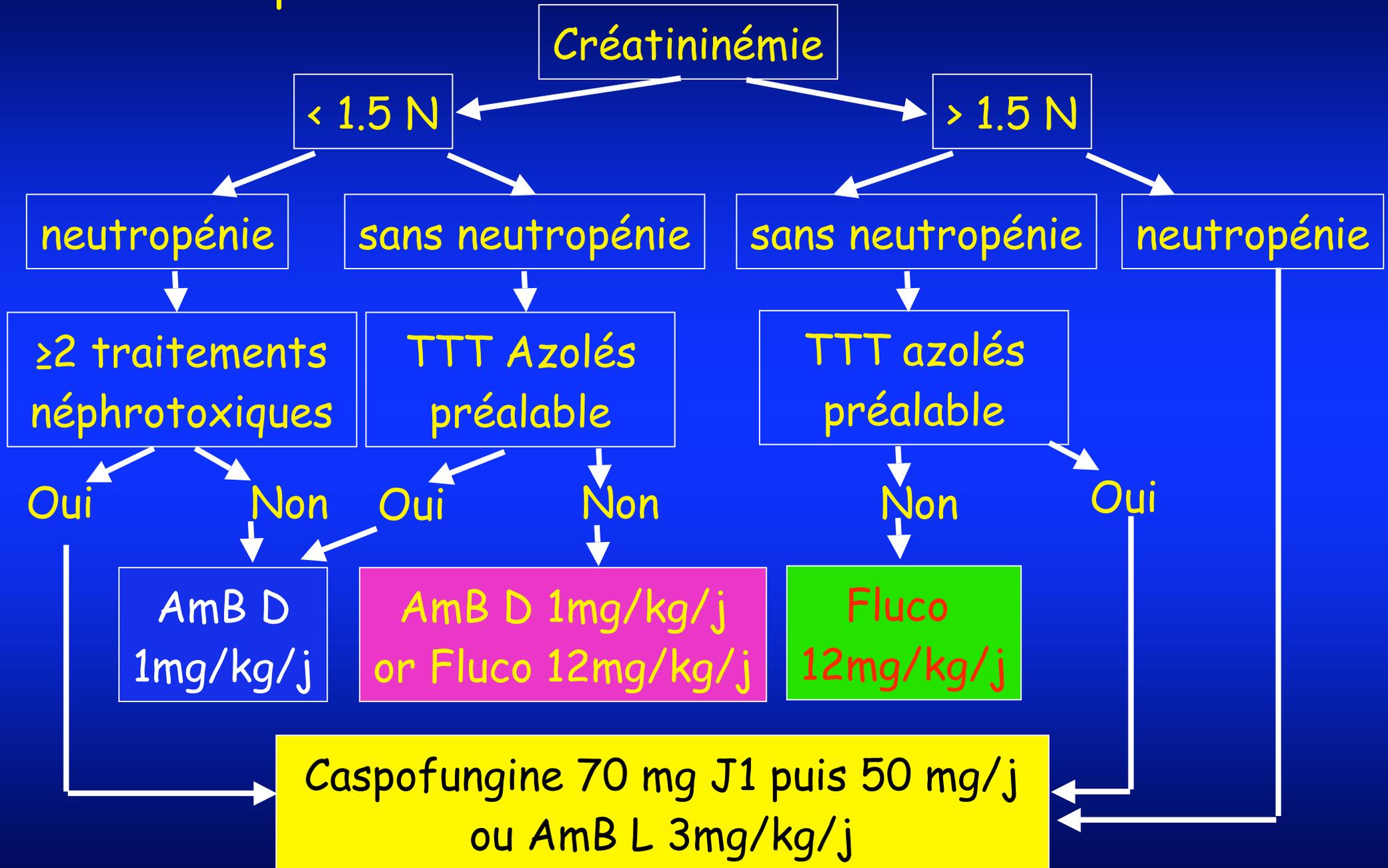
Caspofungine vs amphotéricine B

- Etude randomisée multicentrique en double aveugle
- 224 patients avec une candidose systémique (80% de candidémies)



Mora-Duarte, N Engl J Med 2002

Traitement probabiliste



Après identification de candida sp.

Candida fluco-S

Candida fluco-R ou SDD

Créatininémie < 1.5 N

Créatininémie > 1.5 N

Neutropénie
Ou non

Sans neutropénie

Neutropénie

Neutropénia
Ou non

≥ 2 TTT
néphrotoxiques

Non

Oui

Fluco
6mg/kg/j
puis
Relai oral

AmB D
1mg/kg/j

Caspo 70 mg J1 puis 50 mg/j
ou AmB L 3mg/kg/j
En cas de *C krusei*
Vorico 12mg/kg J1 puis 8mg/kg/J

Relai oral pour Vorico en cas d'infection contrôlée

Conclusion

- Infections graves et assez fréquentes en réanimation
- Pas de tests biologiques validés en dehors des hémocultures
- Nombreuses options thérapeutiques, mais le fluconazole reste le traitement de référence
- Pas de place pour le traitement empirique