

# Candidose invasive : quand y penser, quel traitement empirique ?

Séminaire DESMIR – Module infectieux – Infections  
communautaires

Lena GAJDOS

# Candidoses invasives



- Introduction
- Quand suspecter une candidose invasive
- Quand débiter un traitement empirique
- Quelques formes spécifiques

# Introduction



- Levure ubiquitaire, commensale
- **Colonisation** :
  - prélèvement positif sans signe d'infection (hors Hc)
  - 50-70% à  $\geq$  7j de réanimation
    - 5-30% de candidose invasive
- **Candidose** : infection à Candida
  - Superficielle : atteinte peau +/- muqueuses
  - Invasive
  - Disséminée :  $\geq$  2 sites non contigus

Espèce	TD	Sphère génitale	Peau
C albicans	++++	+++	
C glabrata	++++	+++	
C parasilosis	+		+++
C guillermondii	+		+++
C tropicalis	+		
C krusei	+		
C kefyr	+		

# Candidoses invasives



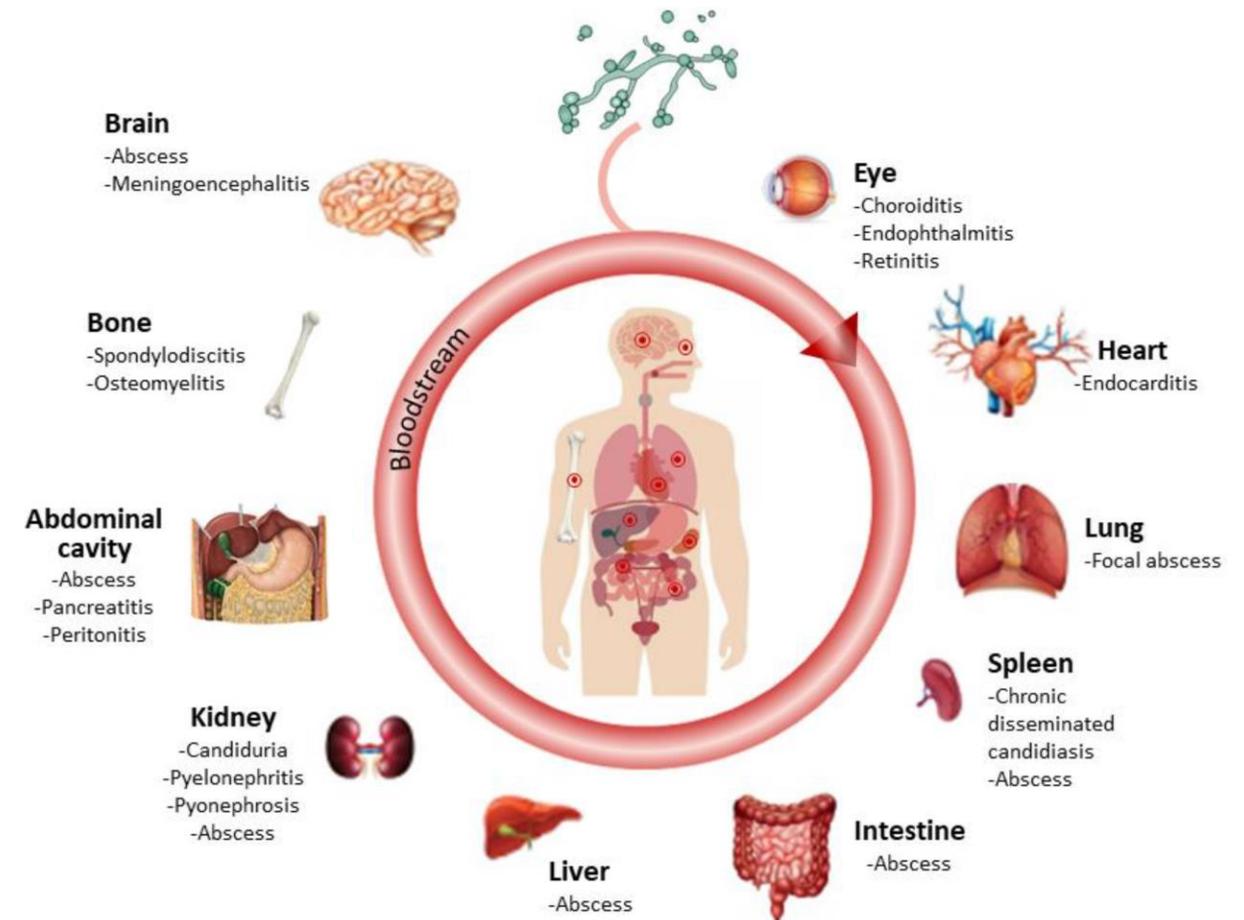
## • Epidémiologie :

- 5-10/1 000 admissions
- 17% des infections nosocomiales en réa
- Si septicémie : dans 5-10% id candida
- 4<sup>ème</sup> pathogène acquis en réanimation  
7-10<sup>ème</sup> dans pop générale

## • Mortalité élevée :

- 60% si tt par fluconazole
- 43% si tt par échinocandines
- Principal facteur pronostic :  
délai avant traitement

## Pathogenesis of invasive candidiasis



# Candidoses invasives



## Candidémie

Hc positive fongique  
n'est jamais une  
contamination

≠ extrémité KT  
positive sans Hc  
associée (colonisation  
cutanée + KT)

Mortalité 35-86%  
Mortalité attribuable  
5-49%

## Candidose intra abdominale

Abcès intra-abdominal,  
péritonite 2<sup>nd</sup>aire ou  
3<sup>naire</sup>

Anapath, examen  
direct, culture  
tissu/liq péritonéal

≠ culture liquide post  
drainage  
(colonisation)

## Candidose invasive tractus uro-génital

ECBU > 10<sup>5</sup> UFC  
+ leucocyturie  
+ symptômes  
+ haut risque de  
dissémination

(neutropénie,  
procédures uro  
invasives, TR,  
prématurité)

# De l'hospitalisation à la candidémie



100% hospitalisés

40 à 80% de colonisation

1 à 10 % candidose  
invasive

1% de candidémie

Quand suspecter une  
candidose invasive :  
comment y penser ?

# Y penser chez des patients à risque



## Facteurs de risque

### • Facteurs loco-régionaux :

- Chir abdominale avec fuite d'anastomose ou laparotomies répétées
- Pancréatite nécrotique aiguë compliquée
- Transplantation d'organes (intestin, pancréas, foie)

### • Facteurs liés au statut immunitaire :

- Hémopathies malignes
- Immunosuppression (corticothérapie, chimiothérapies)
- Neutropénie prolongée

### • Facteurs liés à la réanimation :

- Séjour en réanimation > 7j
- Atb large spectre
- KTC, NPE
- Hémodialyse

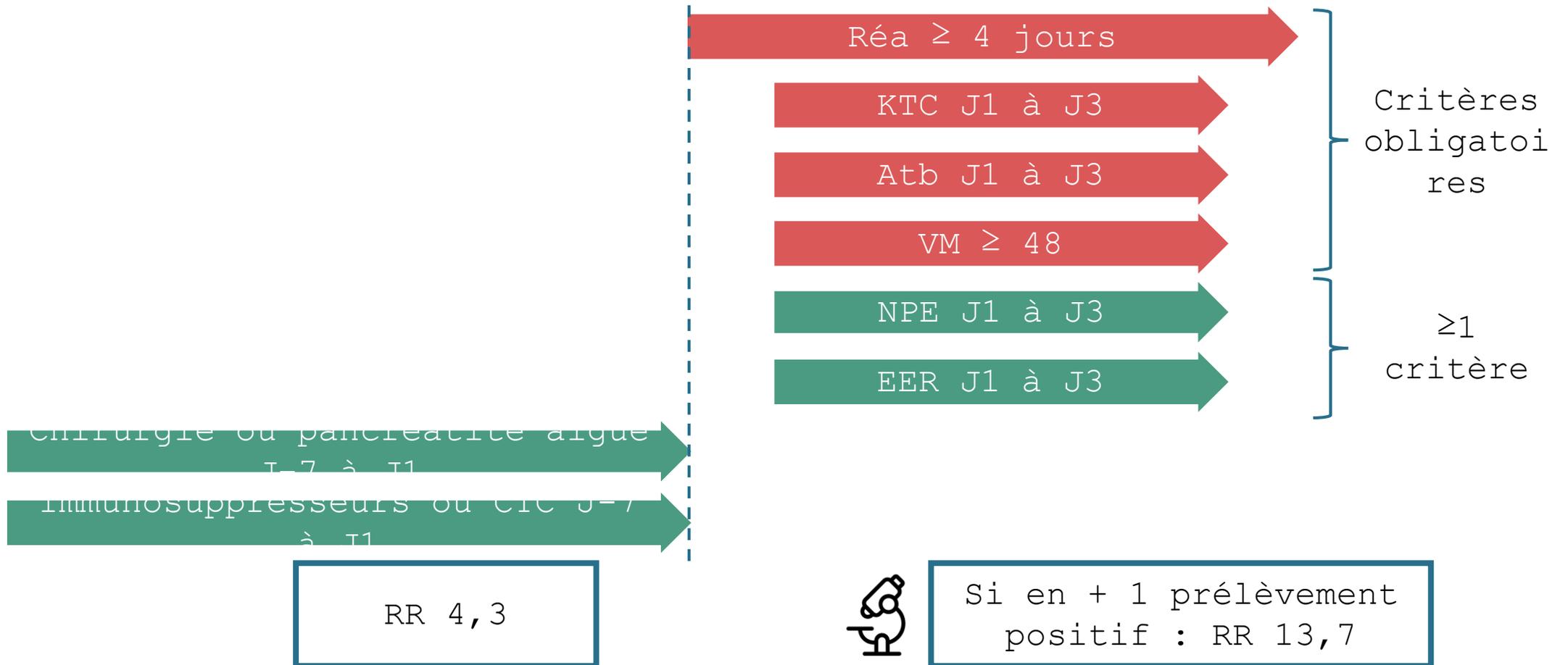
### • Autres :

- Brulures > 50% SC
- Colonisation de sites multiples
- Nouveaux nés prématurés petit poids à la naissance

# Voire à très haut risque



## Facteurs de très haut risque <sup>J1 réa</sup>



# Y penser chez des patients colonisés



## Candidose invasive

1,7% non colonisés

6,9% colonisation unifocale

91,4% colonisation multifocale

• Indice de colonisation :  $IC = \frac{\text{Nb sites colonisés}}{\text{Nb sites cultivés}} \geq 0,5$

• Indice de colonisation corrigé :

$$ICC = IC \times \frac{\text{Nb sites fortement colonisés} \geq 10^5 \text{ UFC/mL}}{\text{Nb sites positifs}} \geq 0,4$$

### Sites à prélever :

- Tube digestif
- Aspi trach ou ORL
- 1 site cutané
- Stomie (si présence)
- Cicatrice laparo (toute chir)

# Scores de prédiction



- Candida score, 4 items  $\geq 2,5$

Colonisation $\geq 2$ sites	1
Chir	1
NPE	1
Sepsis sévère	2

- Peritonitis score, 4 items,  $\geq 3$

Etat de choc	1
Perforation sus-mésocolique	1
Sexe féminin	1
Atb en cours $\geq 48$ h	1

**TABLE 3. ACCURACY OF 1,3- $\beta$ -D-GLUCAN, *Candida* SCORE, *Candida* COLONIZATION INDEX, AND CORRECTED *Candida* COLONIZATION INDEX FOR THE DIAGNOSIS OF INTRAABDOMINAL CANDIDIASIS (N = 29)**

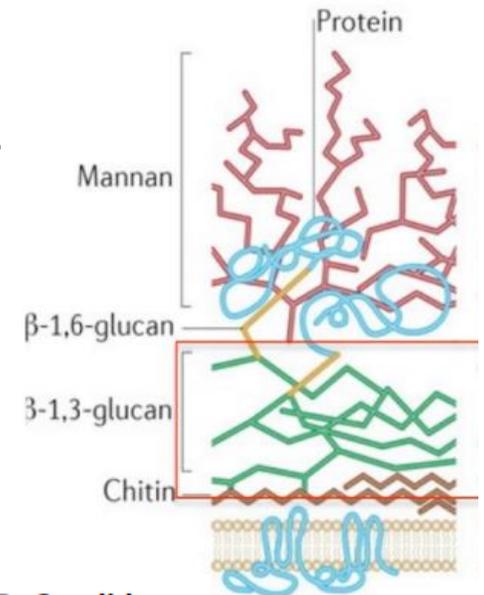
	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
<b>CS <math>\geq 3</math></b>				
At inclusion	0.86 (0.68–0.96)	0.50 (0.34–0.66)	0.54 (0.39–0.69)	0.84 (0.64–0.95)
At infection*	0.86 (0.68–0.96)	0.38 (0.23–0.54)	0.49 (0.35–0.63)	0.80 (0.56–0.94)
<b>CI <math>\geq 0.5</math></b>				
At inclusion	0.26 (0.10–0.48)	0.76 (0.61–0.87)	0.35 (0.14–0.62)	0.67 (0.53–0.80)
At infection*	0.88 (0.69–0.97)	0.34 (0.19–0.52)	0.49 (0.34–0.64)	0.80 (0.52–0.96)
<b>CCI <math>\geq 0.4</math></b>				
At inclusion	0.14 (0.03–0.36)	0.77 (0.61–0.88)	0.23 (0.05–0.54)	0.65 (0.50–0.77)
At infection*	0.50 (0.29–0.71)	0.43 (0.28–0.60)	0.35 (0.20–0.53)	0.59 (0.39–0.76)

# S'aider de la biologie



- **1,3- $\beta$ -D-glucan > 80pg/mL**

- Non spécifique de candida
- FP : cellulose (membranes de dialyse, compresses médicales (chir < 5j)), PDS (albumine), IgIV (sauf monoclonales), certaines nut entérales. Pas les antibiotiques.
- Bonne VPN (sauf crypto et mucorales)
- Faire 2 prélèvements à 48h
- Clairance lente (y compris si infection contrôlée)



**TABLE 3. ACCURACY OF 1,3- $\beta$ -D-GLUCAN, *Candida* SCORE, *Candida* COLONIZATION INDEX, AND CORRECTED *Candida* COLONIZATION INDEX FOR THE DIAGNOSIS OF INTRAABDOMINAL CANDIDIASIS (N = 29)**

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
BG $\geq$ 80 pg/ml 1 $\times$				
At inclusion	0.76 (0.56–0.90)	0.59 (0.43–0.74)	0.56 (0.40–0.72)	0.78 (0.60–0.90)
At infection*	0.83 (0.64–0.94)	0.40 (0.26–0.57)	0.49 (0.34–0.64)	0.77 (0.55–0.92)
BG $\geq$ 80 pg/ml 2 $\times$ <sup>†</sup>				
At inclusion	0.66 (0.45–0.82)	0.83 (0.69–0.93)	0.73 (0.52–0.88)	0.78 (0.63–0.89)
At infection*	0.65 (0.46–0.82)	0.78 (0.63–0.90)	0.68 (0.48–0.84)	0.77 (0.61–0.88)

# S'aider de la biologie

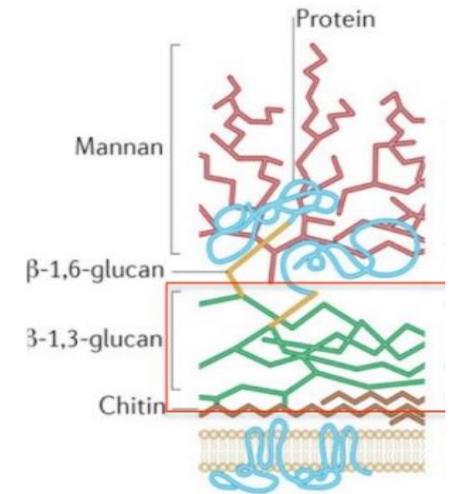


- **Ag mannan et ac anti-mannan**

- Ag rapidement éliminé
- Synthèse Ig retardée
- FP si colonisation
- Valeur seuil dépend des réactifs

- **Méthodes génomiques et moléculaires**

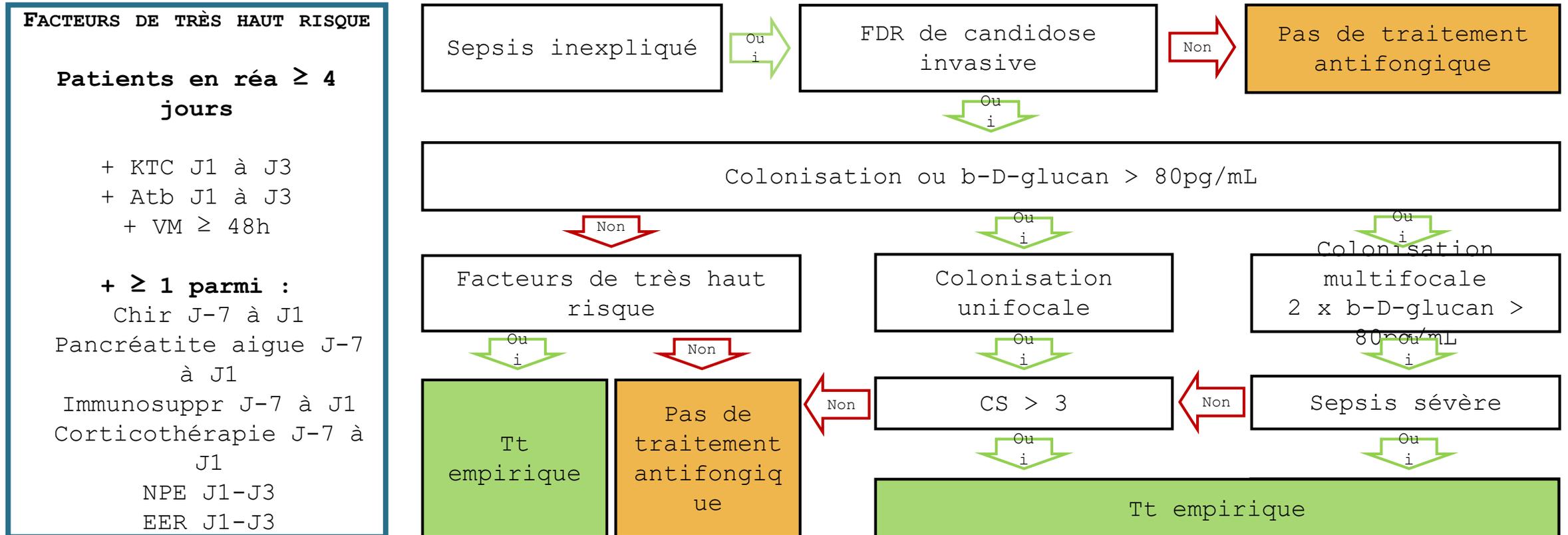
- Laborieux et couteux, ne remplace pas la culture
- FP si contamination environnementale



Film array, E plex	T2 candida panel
<ul style="list-style-type: none"><li>• Diagnostic après culture</li><li>• + rapide que spectro classique</li><li>• Peu d'études de validation, une méta analyse Se 95%, Sp 92%</li><li>• Cout des réactifs, disponibilité de la technique</li><li>• Ne remplace pas la culture : + sensible et permettant</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Par résonance magnétique détecte 5 espèces de Candida (C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, P. kudriavzevii et N. glabrata)</li><li>• Sur prélèvements de sang total en 3-5h</li><li>• Hétérogénéité des études, très sensible, excellente VPN.</li></ul>

Suspicion de candidose  
invasive : quel  
traitement empirique ?

# Stratégie thérapeutique



# En pratique



- ESICM/ESCMID 2019
- Si choc septique / défaillance multiviscérale + candidose invasive (recommandation faible, qualité faible)
  - Caspofungine 70 mg à J1 puis 50 mg/j
  - Micafungine 100 mg/j
  - Anidulafungine 200 mg à J1 puis 100 mg/j
- Si peu sévères (sans choc ni SDMVs) dans les zones de faible résistance aux azolés : fluconazole (recommandation forte, qualité faible)
  - Fluconazole 12mg/kg à J1 puis 6mg/kg

Attention si inducteurs enzymatiques !  
Garder caspo 70mg/j

# Antifongiques



Espèce	Ampho B	Fluconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole	Candines	Flucytosine*
C albicans	Fongicide	Fongistatique	Fongistatique	Fongistatique	Fongistatique	Fongicide	Fongistatique
C glabrata	Fongicide	Fongistatique	Fongistatique	Fongistatique	Fongistatique	Fongicide	Fongistatique
C parapsilosis	Fongicide	Fongistatique	Fongistatique	Fongistatique	Fongistatique	Fongicide	Fongistatique
C tropicalis	Fongicide	Fongistatique	Fongistatique	Fongistatique	Fongistatique	Fongicide	Fongistatique
C krusei	Fongicide		Fongicide	Fongicide	Fongicide	Fongicide	Fongistatique
C lusitaniae		Fongistatique	Fongistatique	Fongistatique	Fongistatique	Fongicide	Fongistatique
C auris						Fongicide	Fongistatique

en monothérapie car risque d'émergence de résistances

Anti biofilm : ampho B ou échinocandines

# Et ensuite



**Hc  
négatives**

Arrêt anti fongiques à J5

**Hc  
positives  
=  
candidémie**

- Changement des KT après 1<sup>ère</sup> dose d'échinocandine
- Surveillance quotidienne des Hc
- FO, ETT
- Antifongiques 14j après dernière Hc +
- Relais PO par fluconazole possible dès J5 si :
  - Amélioration clinique
  - Hc - depuis > 48h
  - Sensibilité sur l'antifongigramme

# Candidémie persistante



- Persistance des Hc positives à J5-J7 après le début du traitement
- De 1 à 8-15%
- Causes :
  - Sous-dosage antifongiques
    - Mauvaise posologie
    - Mauvaise absorption
    - Interaction médicamenteuse
  - Foyer difficile à éradiquer : endophtalmie, infection endovasculaire (endocardite, thrombophlébite septique), abcès profond et infection sur prothèse
    - faible concentration d'antifongique au site de l'infection
    - biofilm ou faible vascularisation
  - Résistance primaire ou secondaire aux antifongiques

# Atteintes spécifiques



- Endophtalmie
  - 1-5%
  - Traitement systémique par fluconazole
  - Association injection intra-vitréennes ampho B ou voriconazole
- Thrombophlébite septique
  - Rares mais mortalité 15%
  - 100% liées à KTC
  - Association fréquentes aux embols septiques (pulmonaire , OD)
  - Traitement médico-chir ou radio interventionnel
- Infection SNC
  - Brèche sinusienne, voie trans-orale
  - Empyème, abcès, infection matériel (DVE)
  - Ttt médico-chir :
    - Ampho B liposomale + 5-FC, relais possible fluco (tt long)
    - Reprise au bloc impérative

# Les points clés



- Y penser chez les bons malades
  - Hospi prolongée > 5-7j
  - Colonisés : cartographie fongique
  - Marqueurs fongiques
- Diagnostiquer tôt, traiter tôt
  - Diagnostic pas évident à faire
  - Ttt empirique : FdR très ht risque, scores de colonisation, candida score, b-D-glucane
- 1<sup>ère</sup> intention : échinocandines
- Relais : azolés si sensibilité prouvée
- Réévaluation des traitements instaurés

# Et si candida pan-drug-resistant



...

Starve The Yeast  
With Our

## CANDIDA DIET FOOD LIST



EAT MORE OF THESE...

### LOW SUGAR FRUITS

Avocado, Lemon, Cranberries,  
Raspberries, Strawberries,  
Watermelon



### NON-STARCHY VEGETABLES

Kale, Spinach, Cauliflower,  
Eggplant, Zucchini, Cucumber,  
Cabbage, Broccoli



### PROTEIN-RICH FOODS

**Lean meat** - pork, beef, lamb, veal  
**Poultry** - chicken, duck, turkey, geese  
**Seafood** - fatty fish, lean fish, shrimp, clams  
**Dairy** - butter, ghee, Greek yogurt, eggs



### WHOLE GRAINS

Brown rice, Whole wheat, Bulgur,  
Oatmeal, Whole grain cornmeal



### HEALTHY FATS

Olive oil, Coconut oil,  
Avocado oil, Fish oil



### PROBIOTICS

Women's Probiotics,  
Adult Probiotics



...AND AVOID THESE TO STARVE THE CANDIDA YEAST!

### SUGAR

Cane sugar, Maple syrup,  
Corn syrup, Molasses, Agave nectar, Honey, Maltose,  
Sucrose, Date sugar



### STARCHY FOOD

**Refined grains** - rice, oats, cornmeal, white flour  
**Starchy veggies** - cassava, potatoes, corn, sweet potatoes, lentils  
**Pasta** and instant noodles  
**Bread** and bread products



### YEAST

**Leavened baked goods** - biscuits, muffins, bread  
**Malt** - beer, whisky, Maltesers, Milo, Ovaltine  
**Fermented products** - alcoholic drinks, kombucha,  
soy sauce, miso



### MOLDS

**Nuts stored in humid silos** - peanuts, cashew, pistachio  
**Moldy cheese** - brie, blue cheese, camembert  
**Pickled, smoked, or dried meats**  
**Dried, bottled, and canned fruits and veggies**



INTELLIGENTLABS.ORG

Merci de votre  
attention

Des questions ?