

Candidoses invasives en réanimation: quand et comment traiter ?

M. Wolff

Hôpital Bichat-Claude Bernard

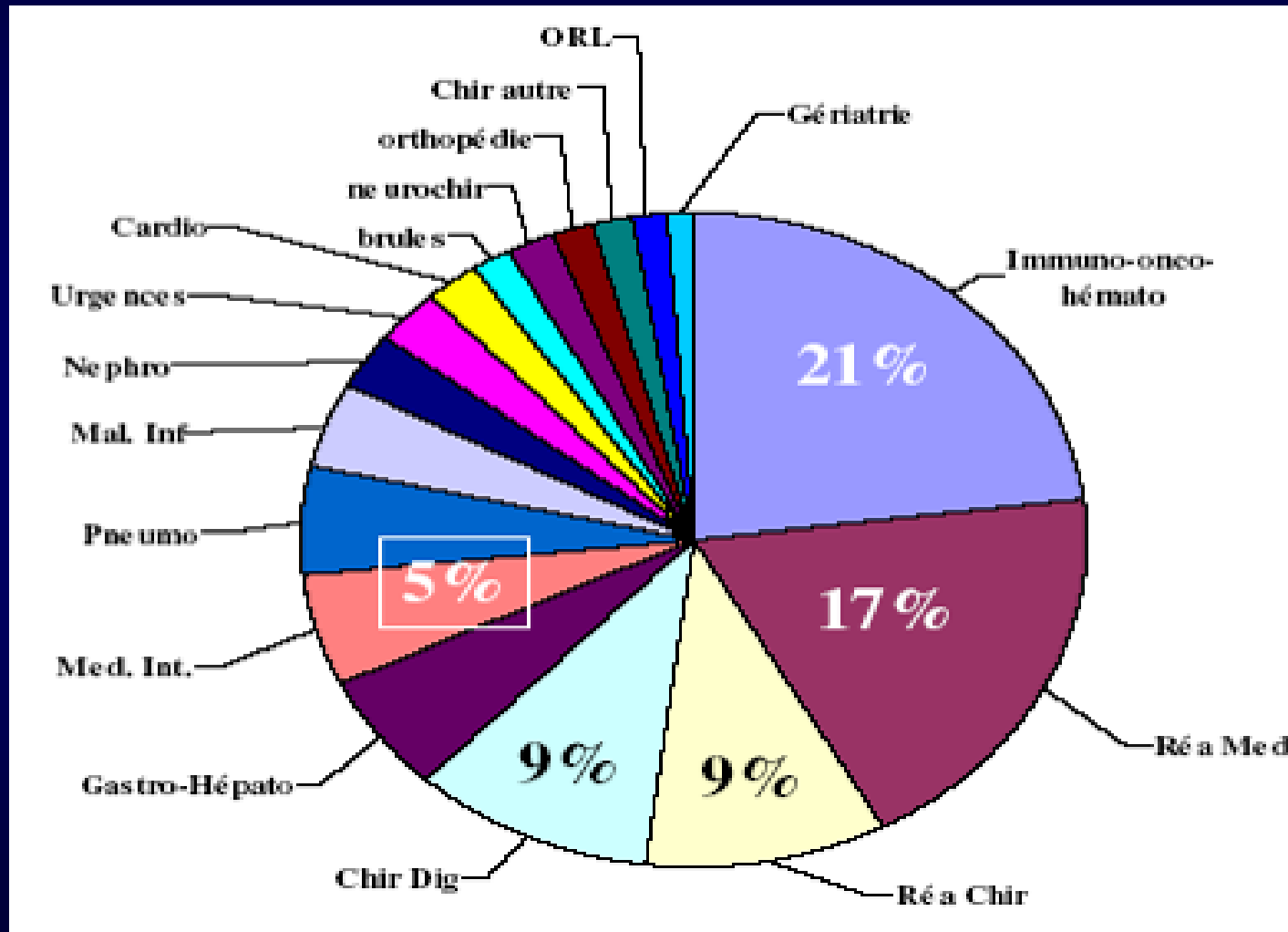
UFR Denis Diderot, Paris 7.



Mars 2009



Observatoire des levures: 1024 fongémies



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

Candidoses invasives

- ❑ Candidémie : > 1 hémoculture positive
- ❑ Présence de *Candida* dans un site stérile fermé (avec ou sans hémoculture positive)
 - Endocardites
 - Infection ostéo-articulaires
 - Infections (rares) du SNC
 - Candidoses hépato-spléniques
- ❑ Endophtalmie (généralement par voie hématogène)

Autres sites

- **Péritoine:** facteurs de risque spécifiques et critères de prise en compte pour le traitement
- **Cathéters** veineux centraux et dispositifs de longue durée
- **Poumon:** atteinte histologique rare (souvent par voie hématogène). En général = colonisation
- **Urines**
 - Colonisation sur sonde urinaire
 - Infection haute ascendante (diabète, calculs, obstruction)
 - Infection haute par voie hématogène

Candida as a risk factor for mortality in peritonitis*

Philippe Montravers, MD, PhD; Hervé Dupont, MD, PhD; Remy Gauzit, MD; Benoit Veber, MD; Christian Auboyer, MD; Patrick Blin, MD, MSc; Christophe Hennequin, MD, PhD; Claude Martin, MD

CCM 2006

and controls. A significant interaction was demonstrated between mortality rates and type of infection, leading to separate analysis of patients with community-acquired peritonitis and nosocomial peritonitis. The subgroup analysis demonstrated an increased mortality rate only in nosocomial peritonitis with fungal isolates (48% vs. 28% in controls, $p < .01$). Upper gastrointestinal tract site (odds ratio, 4.9; 95% confidence interval, 1.6–14.8) and isolation of *Candida* species (odds ratio, 3.0; 95% confidence interval, 1.3–6.7, $p < .001$) were found to be independent risk factors of mortality in nosocomial peritonitis patients.

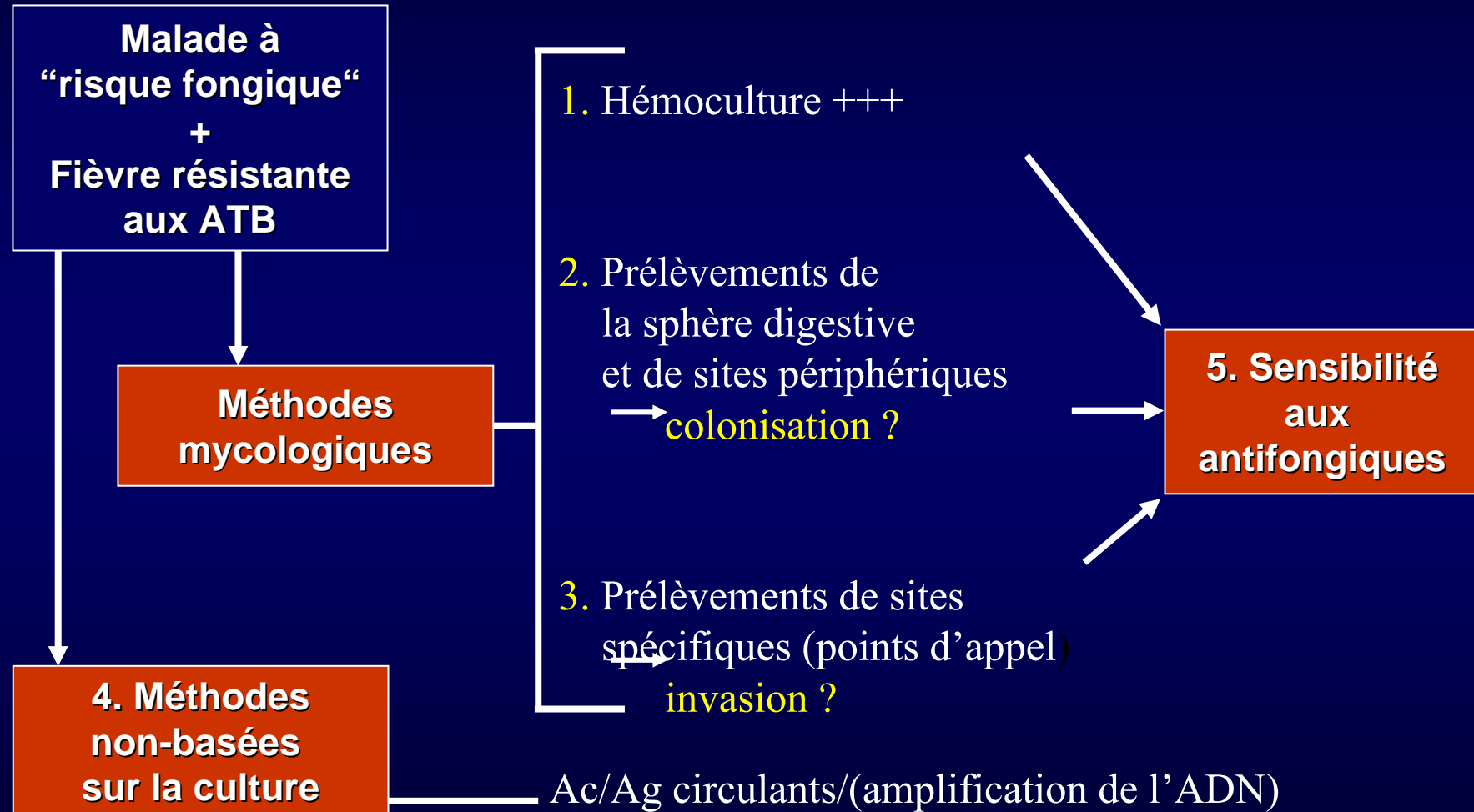
Candida in the peritoneum: Passenger or pathogen?*

J Rex

Diagnostic des candidoses invasives

- Difficulté majeure pour le clinicien
 - Défaillances possibles de l'hémoculture (pourcentage ?)
 - Faible efficacité des méthodes mycologiques pour différencier colonisation et infection
 - Manque de spécificité des méthodes séro-immunologiques conventionnelles
 - Développement encore insuffisant des tests : antigénémie, amplification de l'ADN

Stratégie générale de diagnostic



STRATEGIE DIAGNOSTIQUE

Certitude

- 1 hémoculture positive
- Chorioretinite
- Candida sur site stérile, tissu



Présomption

- Fièvre persistante
- Malgré antibiothérapie
- Facteurs de risque
 - Multicolonisation

???



MISE AU TRAITEMENT ANTIFONGIQUE

1. Quand traïter ?

2. Comment traïter ?

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

CID 2006

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

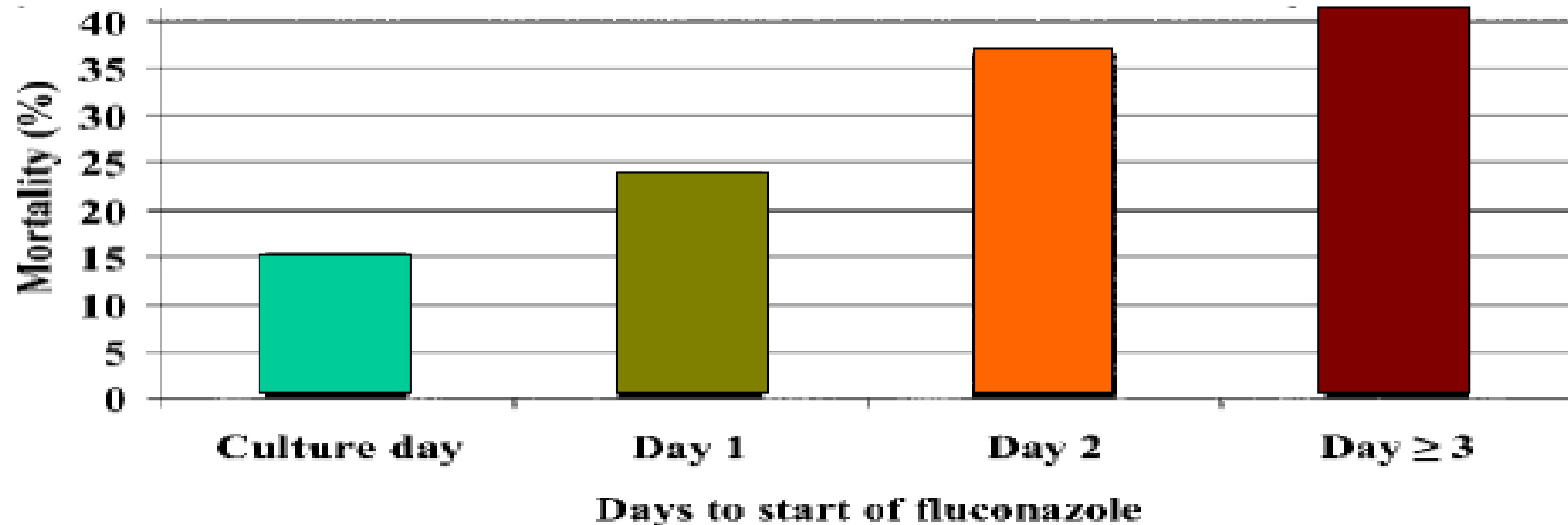
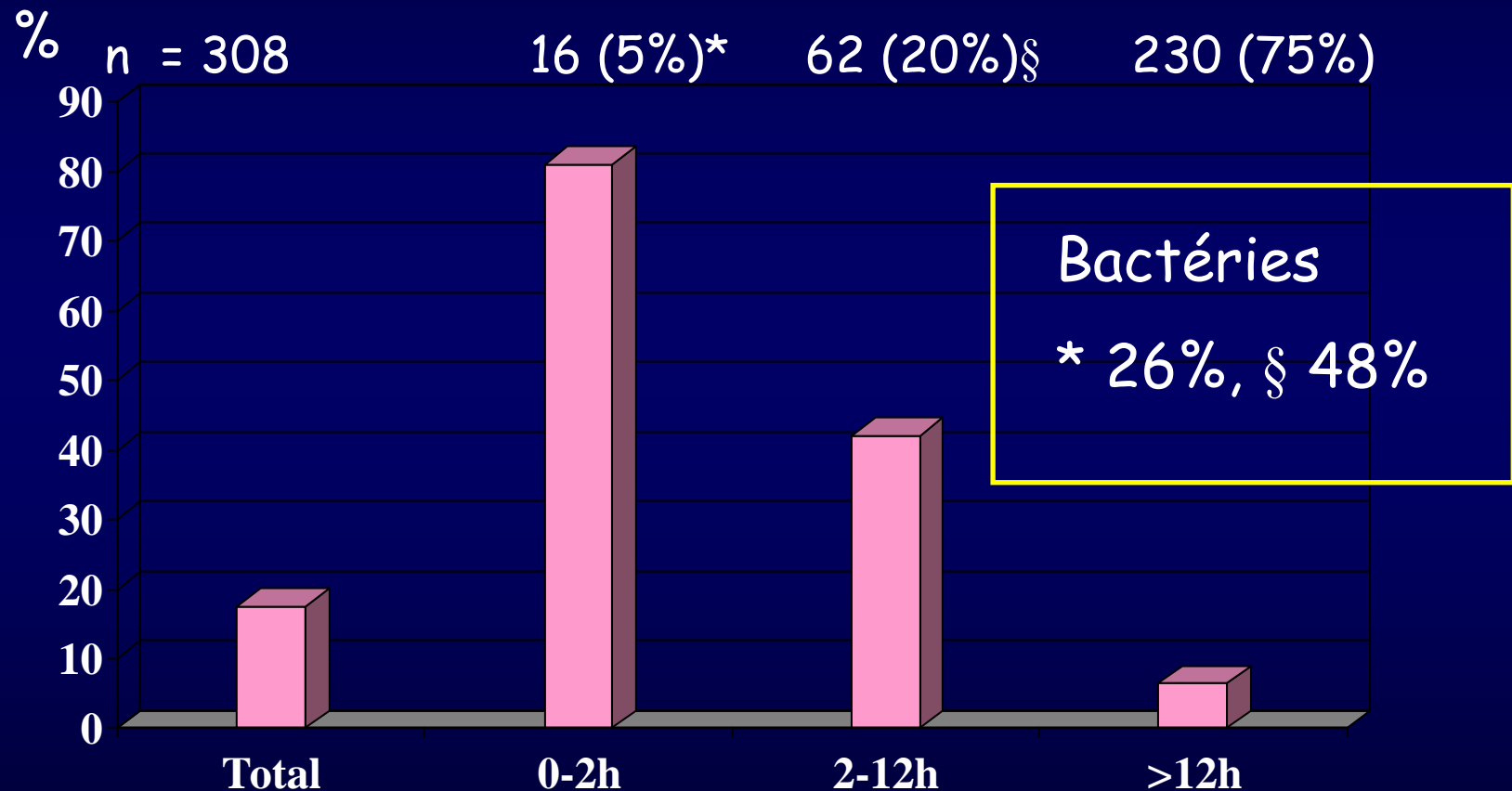


Table 3. Multivariate model of independent risk factors for hospital mortality.

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

Choc septique à Candida: délai début du traitement et survie

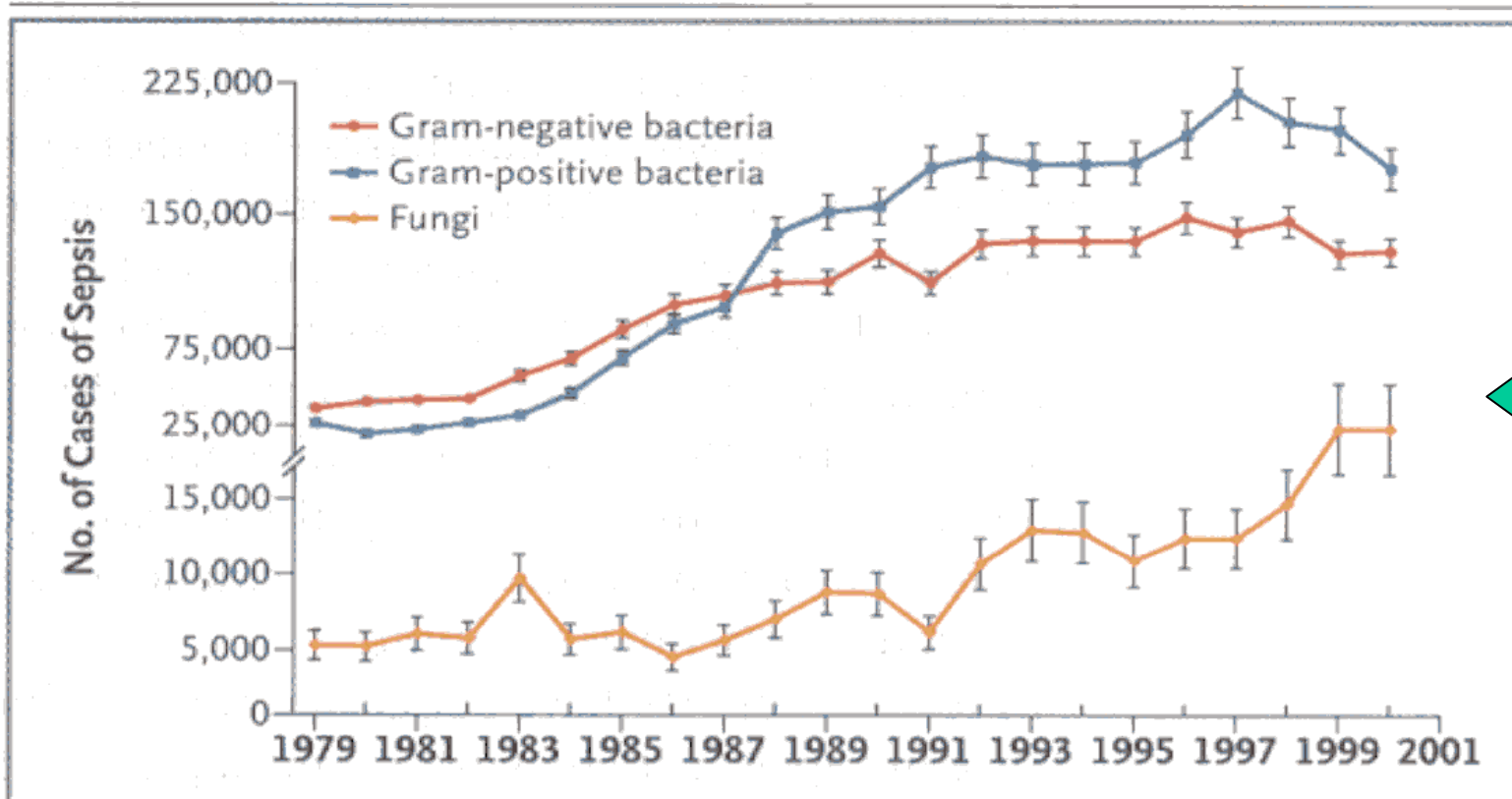


D'après Kumar A et al. ICAAC 2007, K-2174

Ce que tend à suggérer ces études



Traiter vite



Epidémiologie microbienne des états septiques aux Etats-Unis entre 1999 et 2001.

Candidémies en réanimation CCLIN Sud-Est

- 66 services de réanimation pendant 2 ans
 - 29 997 patients non neutropéniques, ≥ 48 h
 - 69 cas (incidence de 2,30/1 000 patients)
- Origine indéterminée dans 40 % des cas
- Colonisation préalable (mais pas de recherche systématique) dans 28 % des cas
- Mortalité : 52,2 % (= mortalité prédite par IGS II)

Donc la problématique

Traiter beaucoup de malades « pour rien »

Pour traiter un très petit nombre de malades avec candidose invasive qui est une infection très grave



- Augmentation des coûts
- Risque écologique

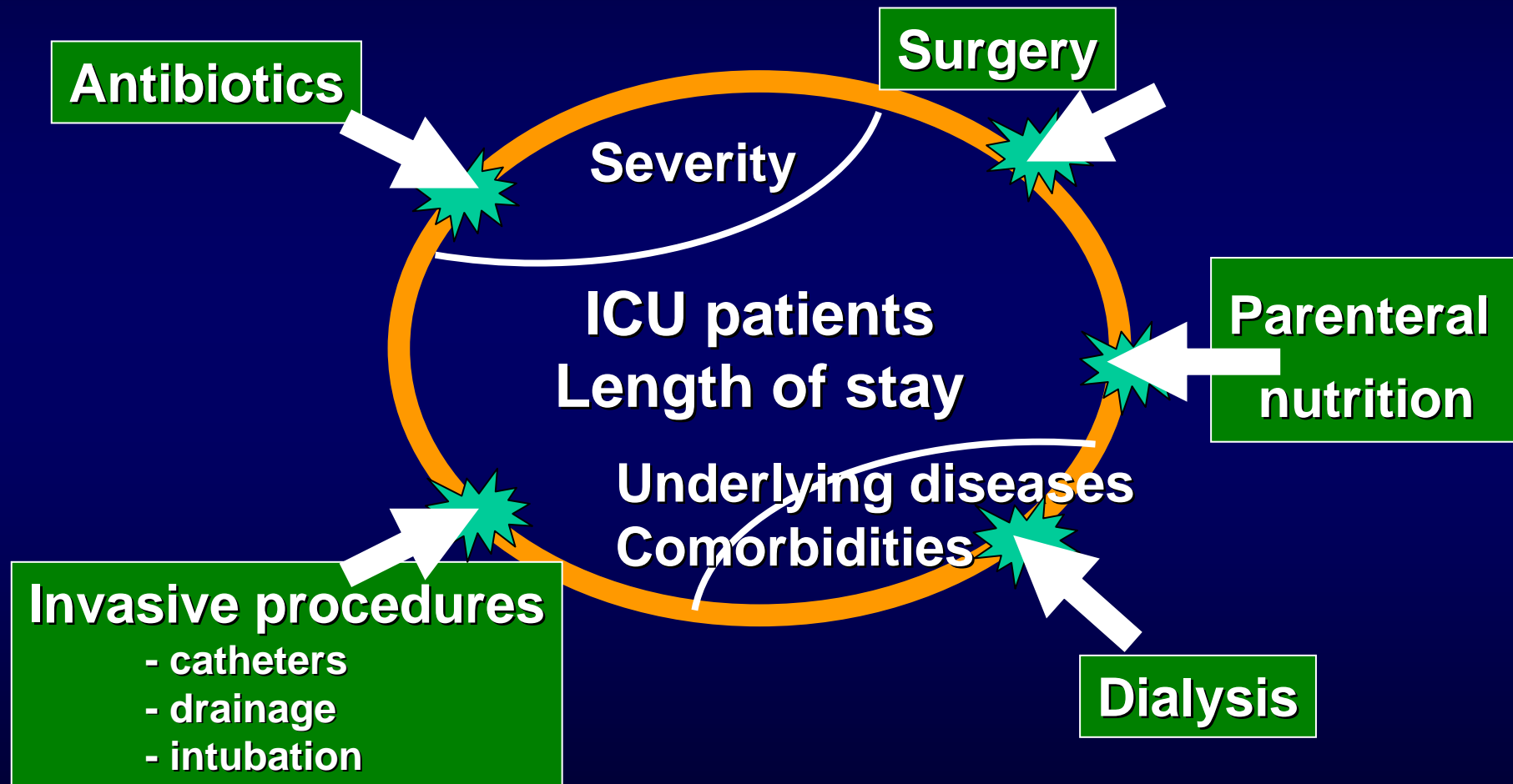
Surtout si poursuite du traitement car le malade « s'améliore »

Ce que tend à suggérer ces études



Traiter vite: OK mais qui ?

Critically ill patients are at risk for invasive candidiasis



Rex & Sobel Clin Infect Dis 2001; 32: 1191

Blumberg et al – Clin Infect Dis 2001; 33:177

Traitement précoce

- Prophylactique: avant toute infection
- Empirique: infection fongique suspectée
- Préemptif: infection fongique suspectée+ marqueurs
- D'une infection invasive déclarée (hémoculture +)

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2006) 57, 628–638

doi:10.1093/jac/dki491

Advance Access publication 3 February 2006

JAC

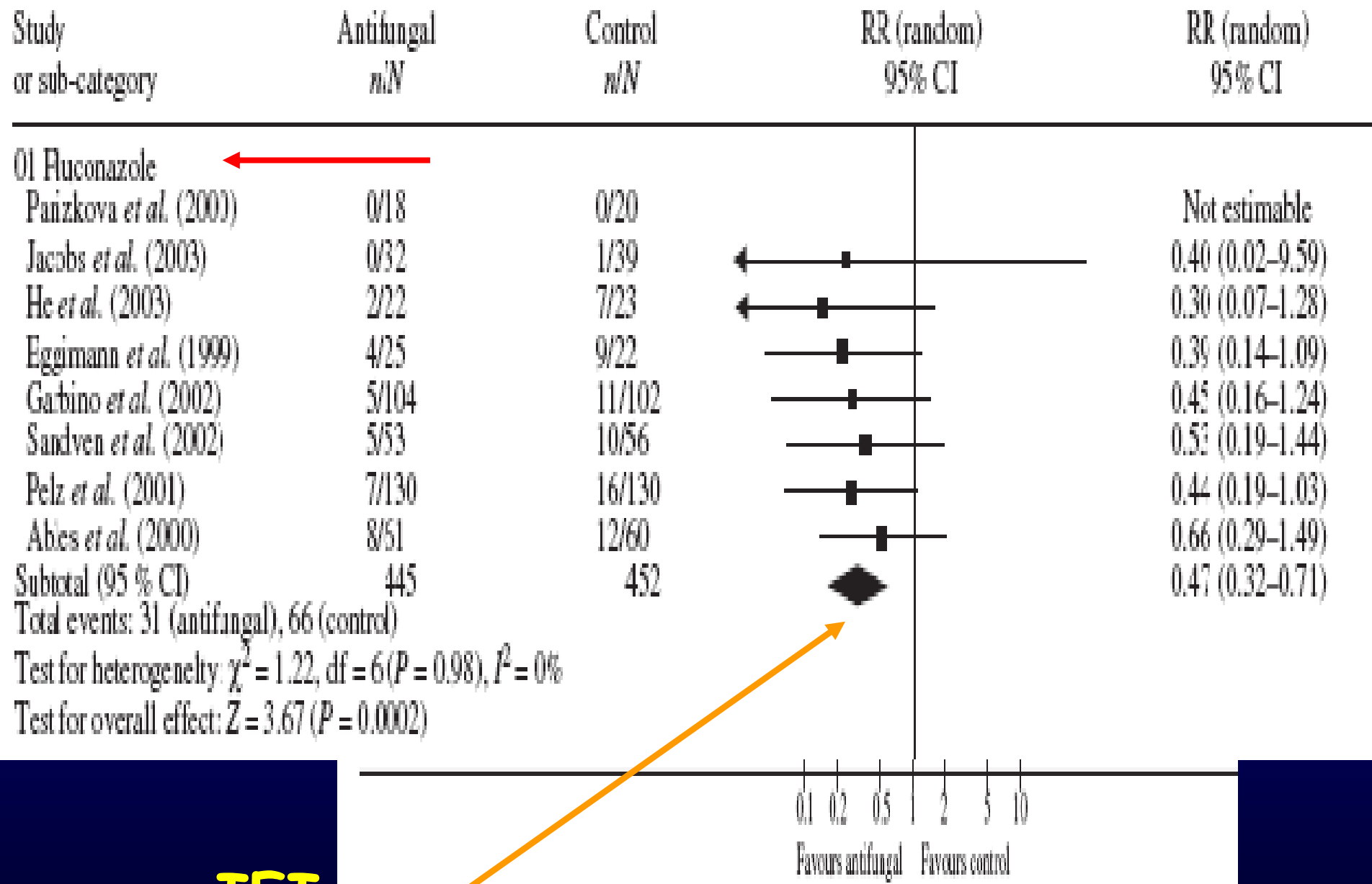
Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill and surgical patients: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

E. Geoffrey Playford^{1,2*}, Angela C. Webster^{3,4}, Tania C. Sorrell^{2,5} and Jonathan C. Craig^{3,4}

¹*Infection Management Services, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Queensland 4102, Australia;*

²*Department of Medicine, University of Sydney, Sydney, NSW 2006, Australia;* ³*School of Public Health, University of Sydney, Sydney, NSW 2006, Australia;* ⁴*Cochrane Renal Group, Centre for Kidney Research, Children's Hospital at Westmead, NSW 2145, Australia;* ⁵*Centre for Infectious Diseases and Microbiology, University of Sydney (Western Clinical School), Westmead, NSW 2145, Australia*

Received 8 November 2005; returned 1 December 2005; revised 12 December 2005; accepted 15 December 2005



IFI

Study or sub-category	Antifungal n/N	Control n/N	RR (random) 95% CI	RR (random) 95% CI
-----------------------	-------------------	----------------	-----------------------	-----------------------

01 Fluconazole ←

Parizkova <i>et al.</i> (2000)	4/18	0/20		9.95 (0.57-172.84)
Sandven <i>et al.</i> (2002)	4/53	8/56		0.53 (0.17-1.65)
Eggimann <i>et al.</i> (1999)	7/23	10/20		0.61 (0.29-1.30)
Jacobs <i>et al.</i> (2003)	7/32	21/39		0.41 (0.20-0.83)
Ables <i>et al.</i> (2000)	12/60	12/60		1.00 (0.49-2.05)
Pelz <i>et al.</i> (2001)	14/130	16/130		0.88 (0.45-1.72)
Garbino <i>et al.</i> (2002)	41/105	43/103		0.94 (0.67-1.30)
Subtotal (95% CI)	421	428		0.77 (0.56-1.07)

Total events: 89 (antifungal), 110 (control)

Test for heterogeneity: $\chi^2 = 8.73$, $df = 6$ ($P = 0.19$), $I^2 = 31.3\%$

Test for overall effect: $Z = 1.54$ ($P = 0.12$)

0.1 0.2 0.5 1 2 5 10

Favours antifungal Favours control

Mortalité

Traitement précoce

- Prophylactique: avant toute infection
- Empirique: infection fongique suspectée
- Préemptif: infection fongique suspectée+ marqueurs
- D'une infection invasive déclarée (hémoculture +)

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

- Empirical antifungal therapy should be considered for critically ill patients with risk factors for invasive candidiasis and no other known cause of fever, and it should be based on clinical assessment of risk factors, serologic markers for invasive candidiasis, and/or culture data from nonsterile sites (B-III).

Empirical Fluconazole versus Placebo for Intensive Care Unit Patients

A Randomized Trial

Mindy G. Schuster, MD; John E. Edwards Jr., MD; Jack D. Sobel, MD; Rabih O. Darouiche, MD; Adolf W. Karchmer, MD; Susan Hadley, MD; Gus Slotman, MD; Helene Panzer, PhD; Pinaki Biswas, PhD; and John H. Rex, MD

2008

Fluconazole: 800 mg vs placebo pendant 2 semaines si:

- > 18 ans
- Durée en réanimation > 96h
- Apache 2 > 16
- Température > 38°3 dans les 72 heures
- Antibiotiques à large spectre pendant au moins 4 js sur les 6 j précédents
- KT veineux central

*Table 1. Patient Characteristics at Baseline**

Characteristic	Fluconazole Recipients (<i>n</i> = 122)	Placebo Recipients (<i>n</i> = 127)
Mean age (SD), <i>y</i>	53 (19)	51 (19)
Women, <i>n</i> (%)	29 (24)	28 (22)
Median previous ICU stay (range), <i>d</i>	9.5 (4–171)	9 (4–57)
Median previous hospital stay (range), <i>d</i>	11 (5–173)	11 (4–58)
Median baseline APACHE II score (range)	22 (9–28)	20 (11–42)
Corticosteroids, <i>n</i> (%)	19 (16)	15 (12)
Total parenteral nutrition, <i>n</i> (%)	70 (57)	65 (51)
Renal insufficiency, <i>n</i> (%)†	70 (57)	65 (51)
Colonized with yeast in ≥ 1 site, <i>n</i> (%)	28 (23)	24 (19)
Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	23 (19)	26 (20)
Cancer, <i>n</i> (%)	12 (10)	8 (6)
Surgery within 7 d before study entry, <i>n</i> (%)	65 (53)	65 (51)

Résultats

	Fluco, n (%) n=122	Placebo, n (%) n=127	RR IC95%	p
Succès	44 (36)	48 (38)	0,95 (0,69-1,32)	0,78
Echec	78 (64)	79 (62)		

*Table 4. Reasons for Failure at the End of the Primary Observation Period**

Outcome	Fluconazole Recipients (<i>n</i> = 122), <i>n</i> (%)	Placebo Recipients (<i>n</i> = 127), <i>n</i> (%)
Total failures	67 (55)	73 (57)
No resolution of fever	62 (51)	68 (54)
Documented invasive fungal infection	6 (5) [†]	11 (9) [‡]
Need for alternative antifungal agent	12 (10)	20 (16)

Traitement précoce

- Prophylactique: avant toute infection
- Empirique: infection fongique suspectée
- Préemptif: infection fongique suspectée+ marqueurs
- D'une infection invasive déclarée (hémoculture +)

Implications du traitement précoce ?

Marqueurs : PCR, β -D glucan, mananes, anti-mananes = futur ?????

Le présent: la multicolonisation, préalable fréquent à l'infection

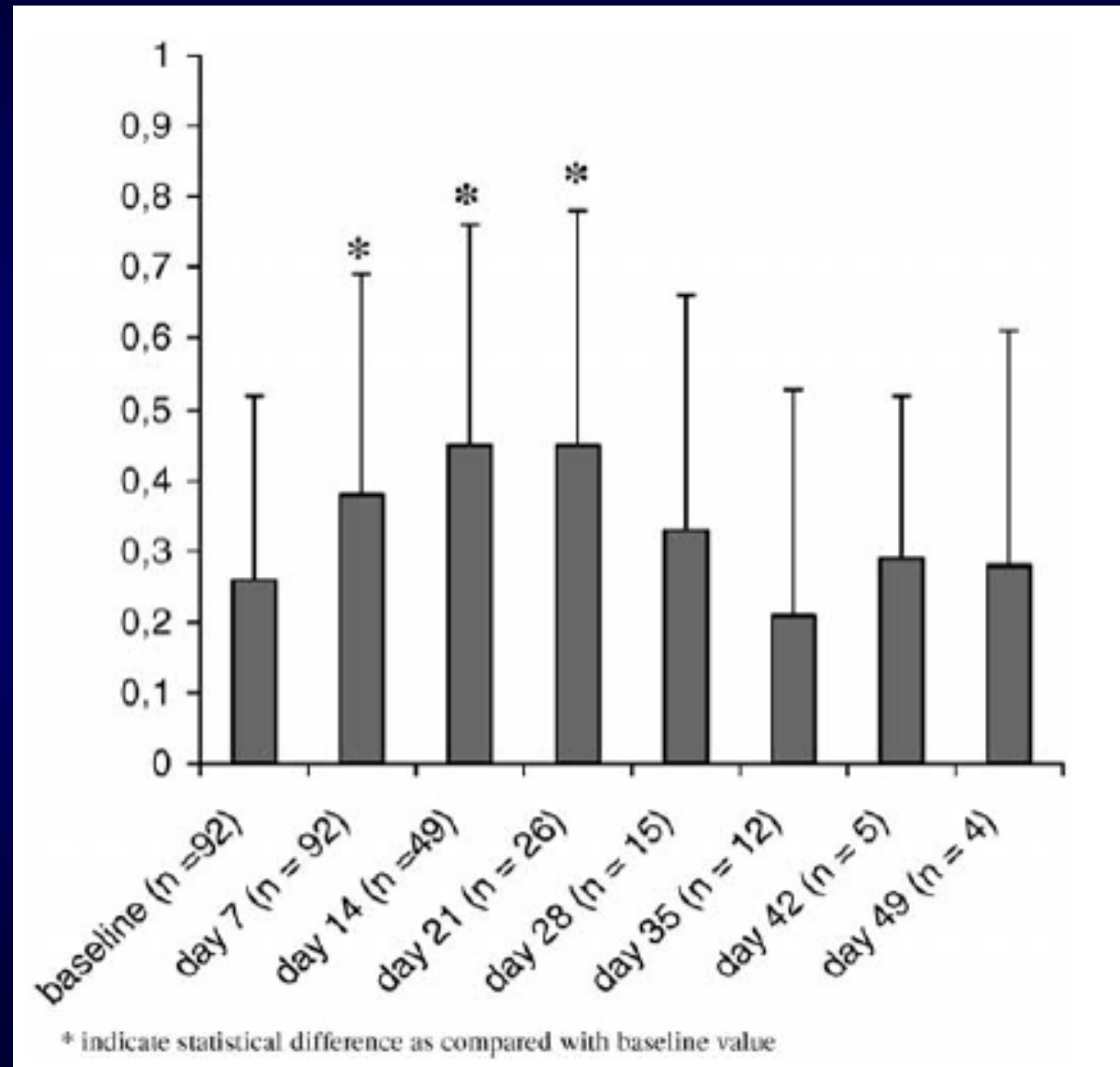
Preemptive therapy*: SICU > 5d

	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
ICU-acquired	10 (2,2)	0	< 0,001

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

IC en réanimation médicale

IC \geq 0,5 = 39%



Charles PE et al. ICM 2005; 31: 393

A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization*
Crit Care Med 2006;34: 730

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

Variable	AOR	95%CI	Coefficient
▪ Surgery	2.71	1.45-5.06	0.997
▪ Multifocal			
Candida colonization	3.04	1.45-6.39	1.112
▪ Severe sepsis	7,68	4.14-14.22	2.038
▪ TPN	2.48	1.16-5.31	0.908

« Candida score » > 2.5: Sensitivity: 81%, specificity: 74% for proven *Candida* infection.

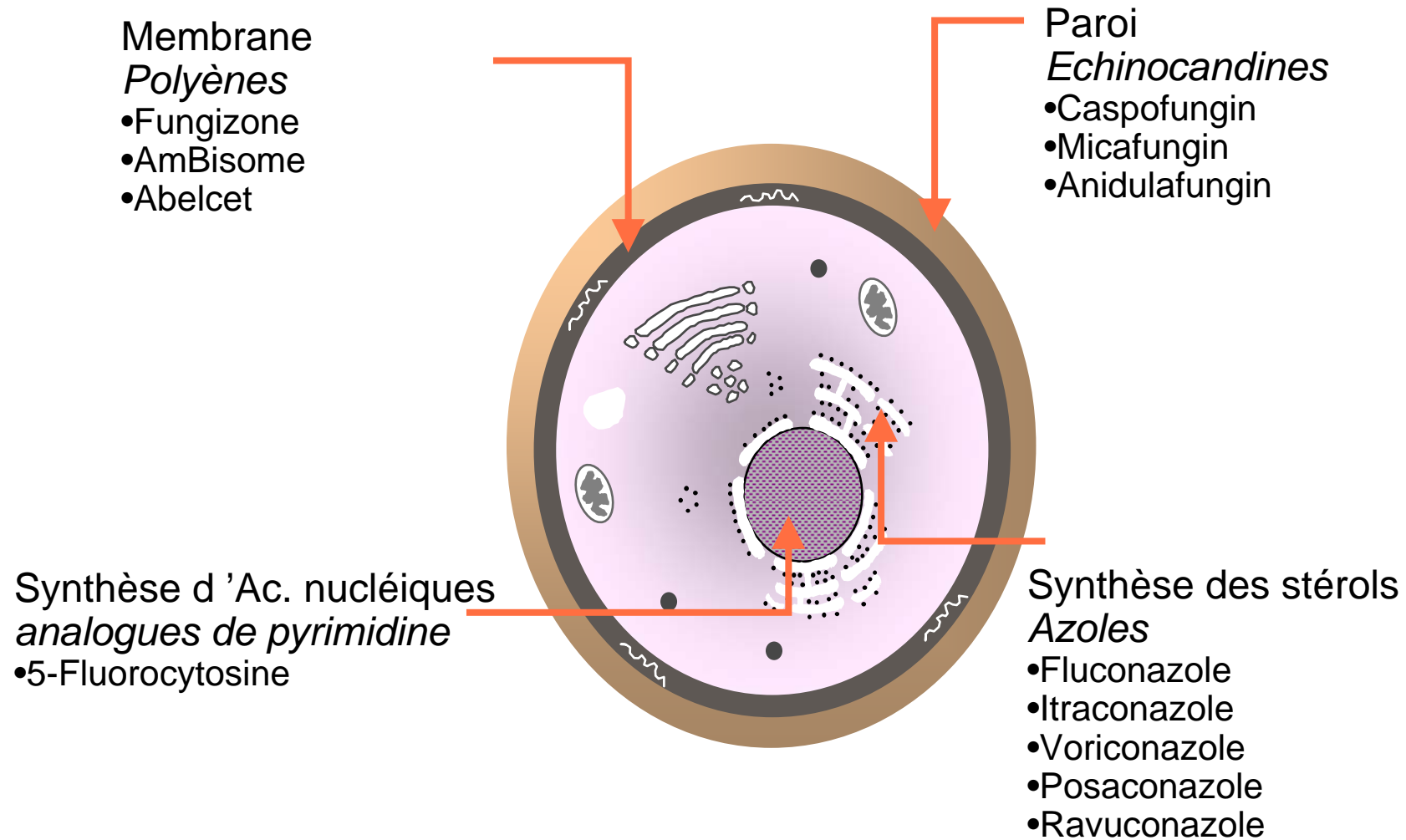
1. Quand traiter ?

2. Comment traiter ?

- Limites du fluconazole ?
- Si oui peut-on prévoir la responsabilité d'une souche fluconazole non S ?
- Quid des études cliniques ?
- Quel algorithme ?

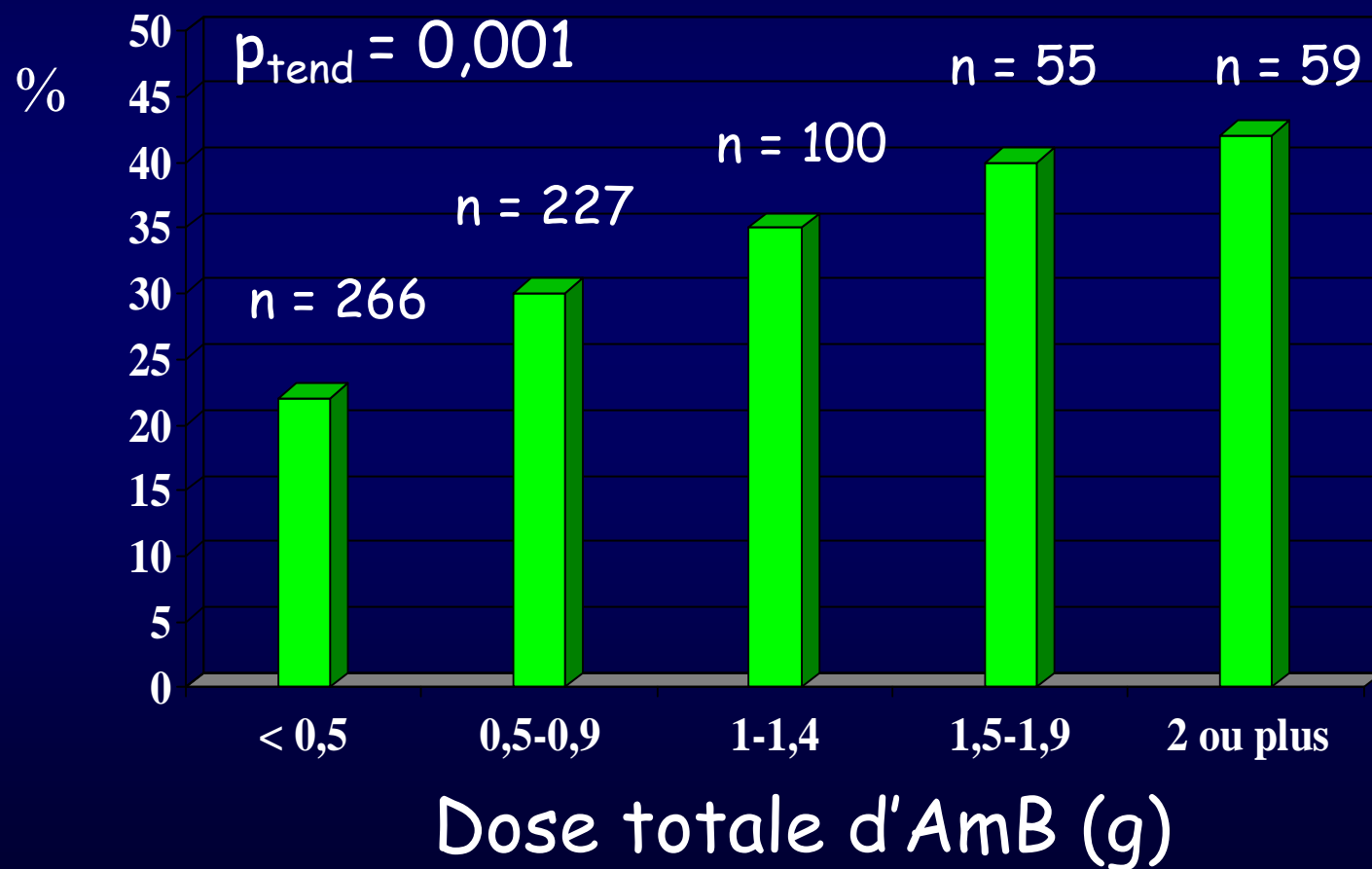
Antifongiques : mode d'action

Mode d'action des antifongiques : overview



AmB : insuffisance rénale aiguë

Risque décès (après ajustement : OR, 6,6 ; IC95 % ; 4,5-9,7



IRA :
30 %

Influence de l'adéquation du traitement

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2007) **60**, 613–618

doi:10.1093/jac/dkm212

Advance Access publication 18 June 2007

JAC

Adequacy of empirical antifungal therapy and effect on outcome among patients with invasive *Candida* species infections

Michael D. Parkins¹, Deana M. Sabuda¹, Sameer Elsayed^{2–4} and Kevin B. Laupland^{1–3,5,6*}

Influence de l'adéquation du traitement

Inadequate therapy was defined by the initiation of an agent to which the organism was found to be resistant on the basis of *in vitro* susceptibility,²³ the use of fluconazole for *Candida krusei*, or inadequate dosing.

During the 5 year time period, there were 207 patients with invasive candidiasis. Detailed clinical, treatment and outcome information was available for 199 patients

All-cause in-hospital mortality was 82/199 (41%).

Facteurs de risque de décès

Variable	IC95%	p
18-64 ans	4.07 (1.32-12.52)	0,01
65-79 ans	9.00 (2.76-29.37)	< 0,001
≥ 80 ans	20.98 (5.26-83.73)	< 0,001
Réanimation	3.79 (1.93-7.44)	< 0,001
Tt AF initial adéquat	0.46 (0.22-1.00)	0,05

Fluconazole: PK-PD et pronostic

Mortalité: 77 candidémies

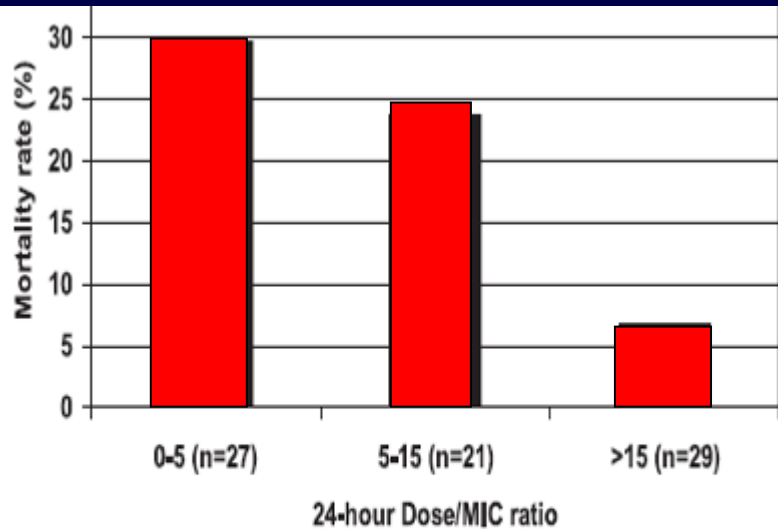
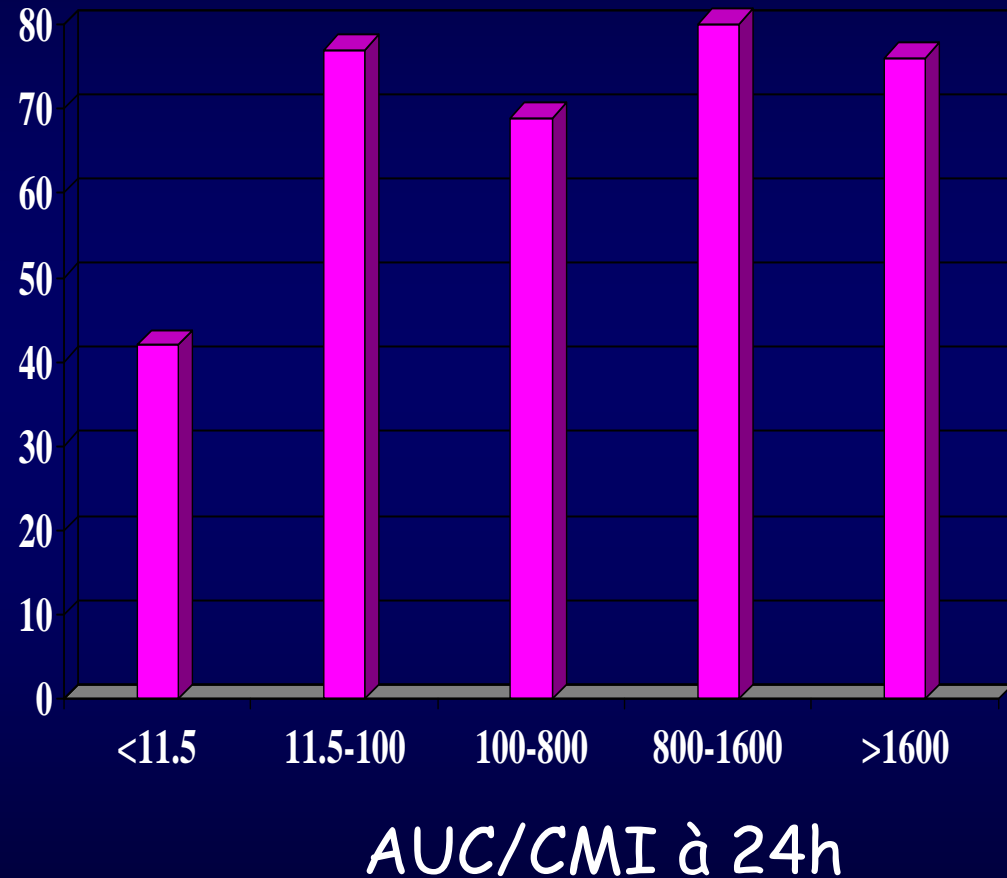


FIG. 1. Mortality rate stratified by tertiles and fluconazole dose_{wn}/MIC at 24 h ($P = 0.03$ using logistic regression controlling for time to initiation of fluconazole therapy).

Survie (%): 84 candidémies



Pai M et al AAC 2007; 51:35

Baddley JW et al AAC 2008; 52: 3022

Traitement initial

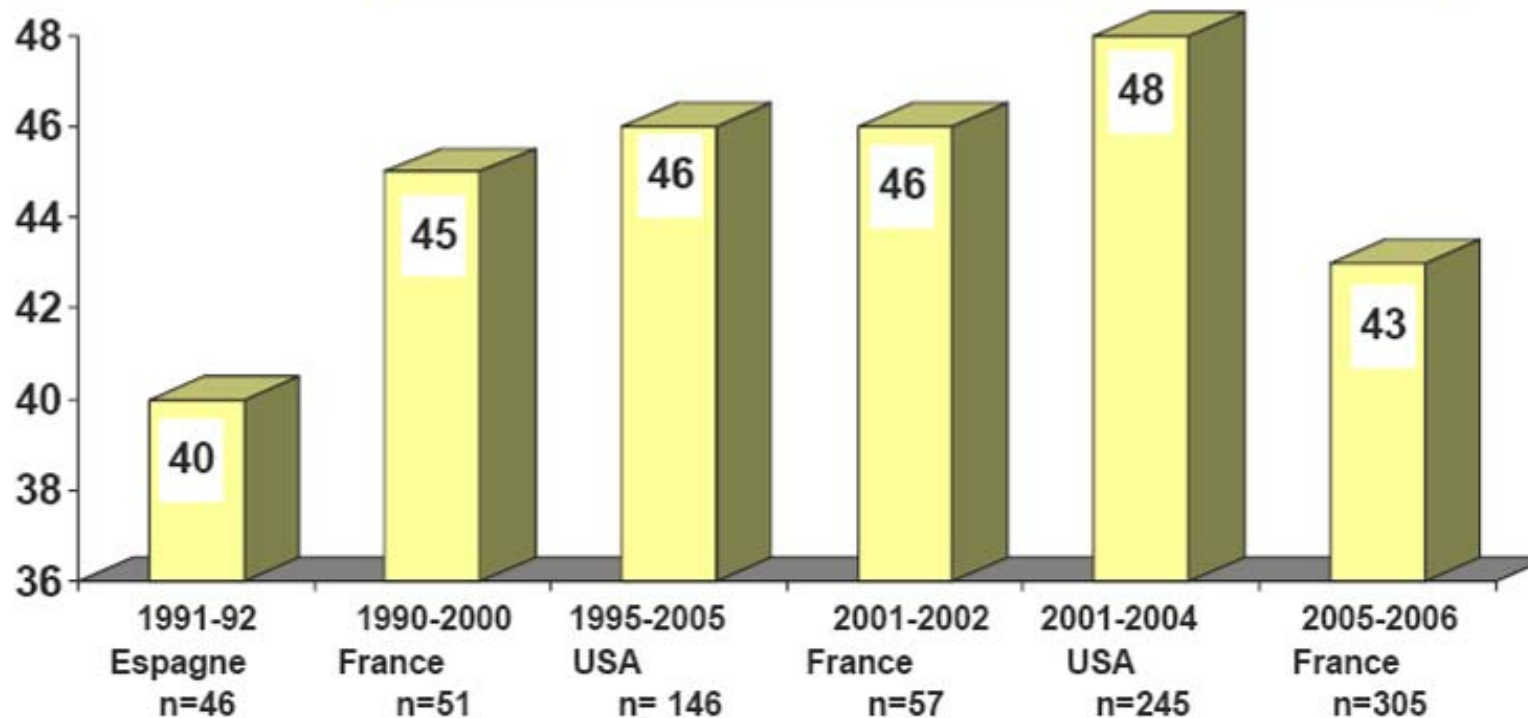
Fluconazole

vs

AmB/AmBL/Candines/Voriconazole

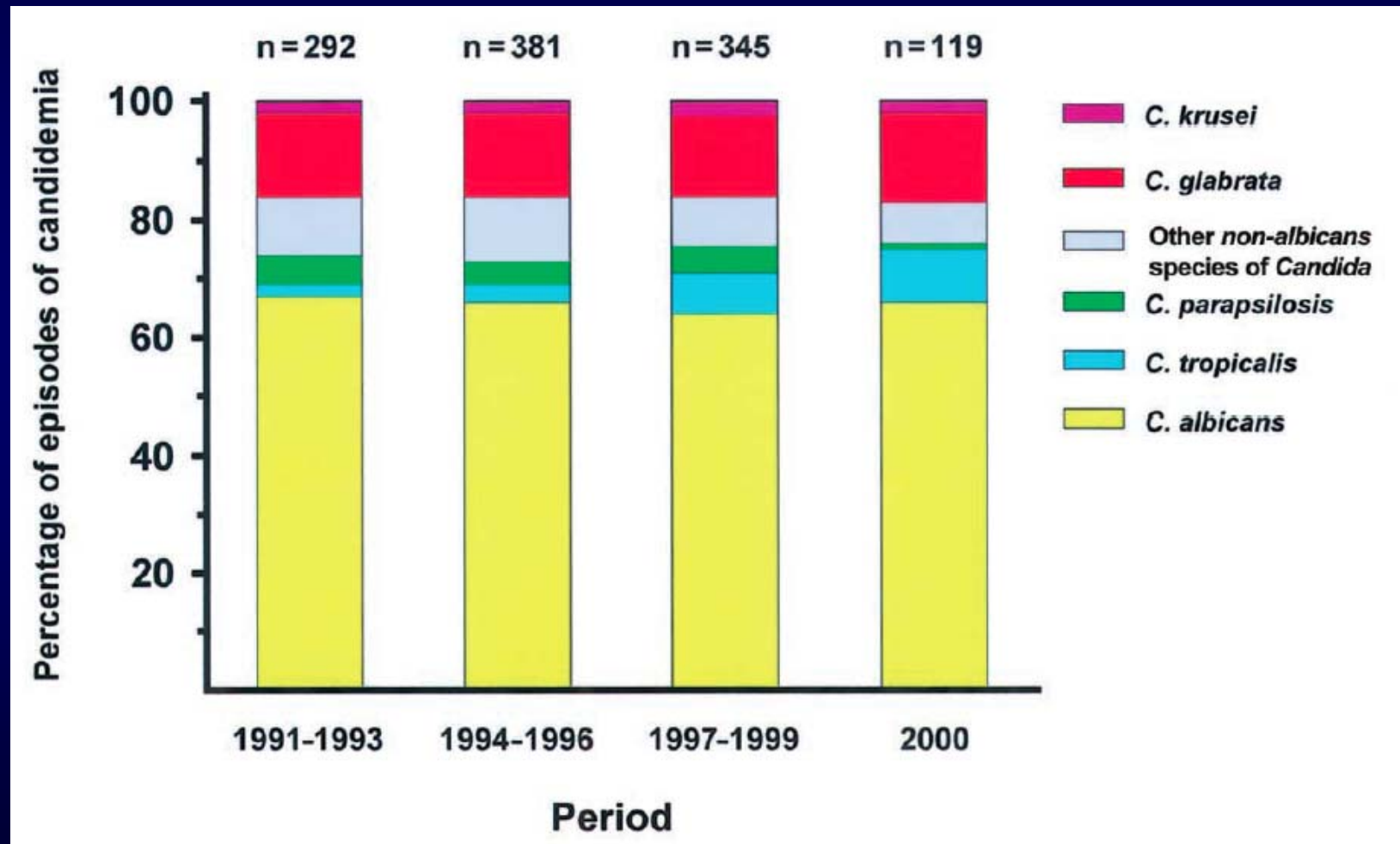
Candida non albicans en réanimation

% de *non albicans* parmi les *Candidas* identifiés



Int Care Med 1997;23:23; Int Care Med 2003;29:2162; CID 2008;46:1206;
Int Care Med 2008;34:292; Crit Care Med 2007;35:1077; Crit Care Med sous presse

Epidemiologie de Candida (Suisse)



Observatoire des levures IDF 2002-2007: 1629 épisodes, 46% réanimation

Espèces	%
<i>C. albicans</i>	48
<i>C. glabrata</i>	16
<i>C. parapsilosis</i>	11,5
<i>C. tropicalis</i>	9
<i>C. krusei</i>	2,7
Autres	12,5

In vitro activities

Isolates	(Lipid) Amb	Fluco	Vorico	Caspo
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+
<i>C. tropicalis</i>	+	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+*
<i>C. glabrata</i>	+*	+/-	+*	+
<i>C. krusei</i>	+*	-	+	+

* Some strains may be less susceptible or resistant

50 % des souches de *C. glabrata* (20% des *Candida*) sont non sensibles au fluco + *C. krusei* et quelques % supplémentaires parmi diverses espèces



Fluconazole: actif in vitro sur 80% des souches de *Candida*

Anti-candida strategies

Strategy	Mortality (%)
Culture-based fluconazole	44
Empirical fluconazole*	30
Empirical caspofungin**	29

Fever/hypothermia or hypotension despite ATB for 3 days

* 71 patients NTT to save 1 life

** 250 patients NTT to save 1 life/ empirical fluconazole

Adapted from Golan Y et al. Ann Intern Med 2005; 143: 857.

Do clinical features allow for accurate prediction of fungal pathogenesis in bloodstream infections? Potential implications the increasing prevalence of non-albicans candidemia

Andrew F. Shorr, MD, MPH; D. Ray Lazarus, MD; John H. Sherner, MD; William L. Jackson, MD; Matthew Morrel, MD; Victoria J. Fraser, MD; Marin H. Kollef, MD

Table 3. Screening for potentially fluconazole-resistant candidemia

Test	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Accuracy
In the ICU, %	56.0	38.5	18.9	77.3	42.0
Previous fluconazole, %	12.0	88.2	20.7	79.6	72.6
Both in the ICU and previous fluconazole, %	6.0	91.1	16.7	78.5	74.7
In the ICU <i>or</i> previous fluconazole, %	62.0	34.4	19.5	77.5	40.0

ICU, intensive care unit.

Factors Associated with Candidemia Caused by Non-*albicans* *Candida* Species Versus *Candida albicans* in the Intensive Care Unit

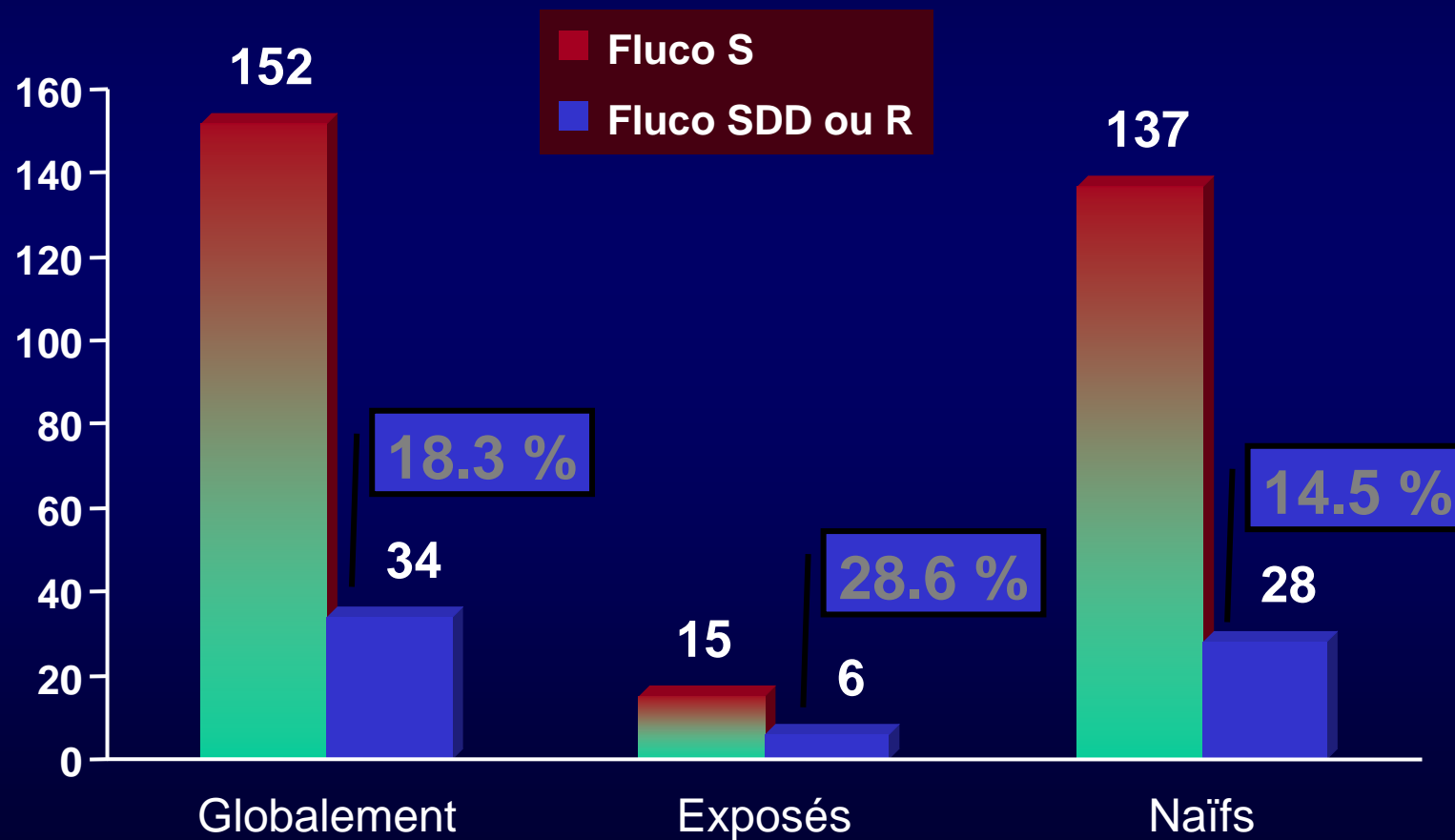
Jennifer K. Chow,¹ Yoav Golan,¹ Robin Ruthazer,² Adolf W. Karchmer,³ Yehuda Carmeli,³ Deborah Lichtenberg,¹ Varun Chawla,³ Janet Young,¹ and Susan Hadley¹

¹Division of Geographic Medicine and Infectious Diseases and ²Institute for Clinical Research and Health Policy Studies, Biostatistics Research Center, Tufts–New England Medical Center, Tufts University School of Medicine, and ³Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Variable	Crude OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
Age by decade	1.20 (0.97–1.47)	.09	...	
Lung disease	1.54 (0.75–3.15)	.23	...	
Gastrointestinal procedure	1.33 (0.92–0.91)	.13	...	
Mean no. of antibiotics per day	2.02 (0.78–5.25)	.15	2.31 (0.71–7.54)	.17
Mean no. of platelet transfusions per day	2.11 (0.66–6.73)	.21	...	
No. of days of CVC use/no. of days at risk	1.43 (0.86– 2.36)	.17	1.95 (1.10–3.47)	.02
Proportion of days of fluconazole exposure	8.14 (1.87–35.4)	.01	11.6 (2.28–58.8)	.003
No. of days of TPN/no. of days at risk	0.50 (0.22–1.11)	.02	0.16 (0.05–0.47)	.009
No. of days of corticosteroid therapy/no. of days at risk	0.70 (0.37–1.35)	.29	...	

Peut-on prévoir la sensibilité au fluconazole ?

Etude Amarcand : 186 épisodes



Risk factors for Fluconazole R *C. glabrata*

Table 3. Adjusted Risk Factors for *Candida glabrata* Bloodstream Infections

Variable	Adjusted OR (95% CI); <i>P</i> Value ^a	
	Fluconazole-Resistant <i>C glabrata</i> Case Group	Fluconazole-Susceptible <i>C glabrata</i> Case Group
Time at risk	1.0 (1.0-1.0); .16	...
Therapy		
Cefepime	1.6 (0.9-2.9); .09	2.2 (1.2-3.9); .007
Fluconazole	2.3 (1.3-4.2); .007	1.2 (0.6-2.4); .53
Linezolid	4.6 (2.2-9.3); < .001	...
Metronidazole	1.5 (0.8-2.6); .18	2.0 (1.1-3.5); .02
Vancomycin	1.3 (0.7-2.4); .35	1.3 (0.7-2.3); .34

Ingee L et al. Arch Inter Med 2009; 169: 379

Direct Isolation of *Candida* spp. from Blood Cultures on the Chromogenic Medium CHROMagar Candida

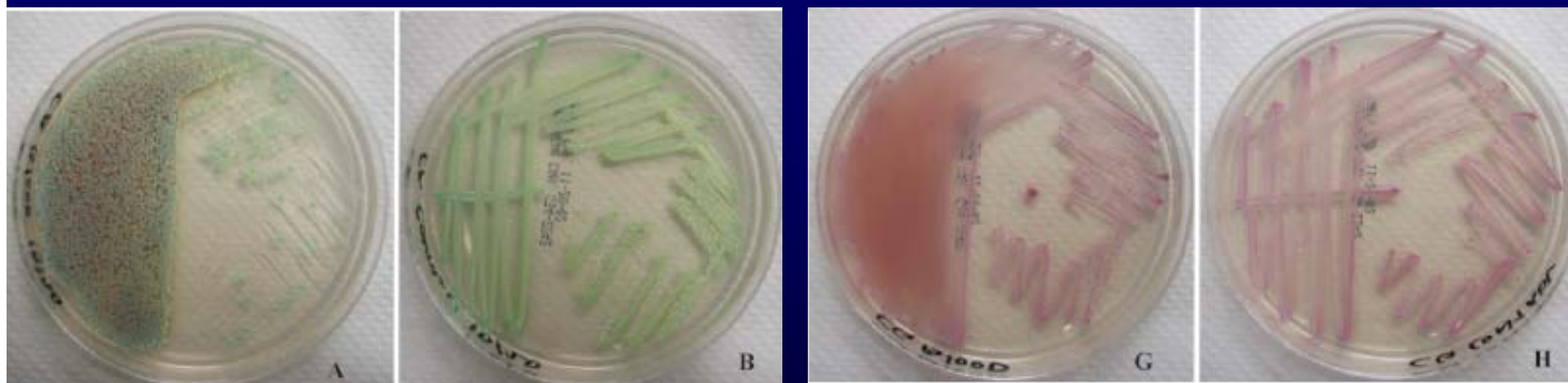
Lynn L. Horvath,* Duane R. Hospenthal, Clinton K. Murray, and David P. Dooley

Department of Medicine, Brooke Army Medical Center, Fort Sam Houston, Texas

Received 16 December 2002/Returned for modification 3 February 2003/Accepted 10 March 2003

C. albicans

C. glabrata



Effectiveness of a treatment algorithm for candidemia using rapid diagnosis

G. Forrest et al.

Méthode FISH: hybridation in situ par fluorescence des acides nucléiques de *Candida*: en 6-7 h après l'isolement de la levure sur hémoculture: identification et sensibilité aux antifongiques

ICAAC 2006 M-1601

RICAI 2008

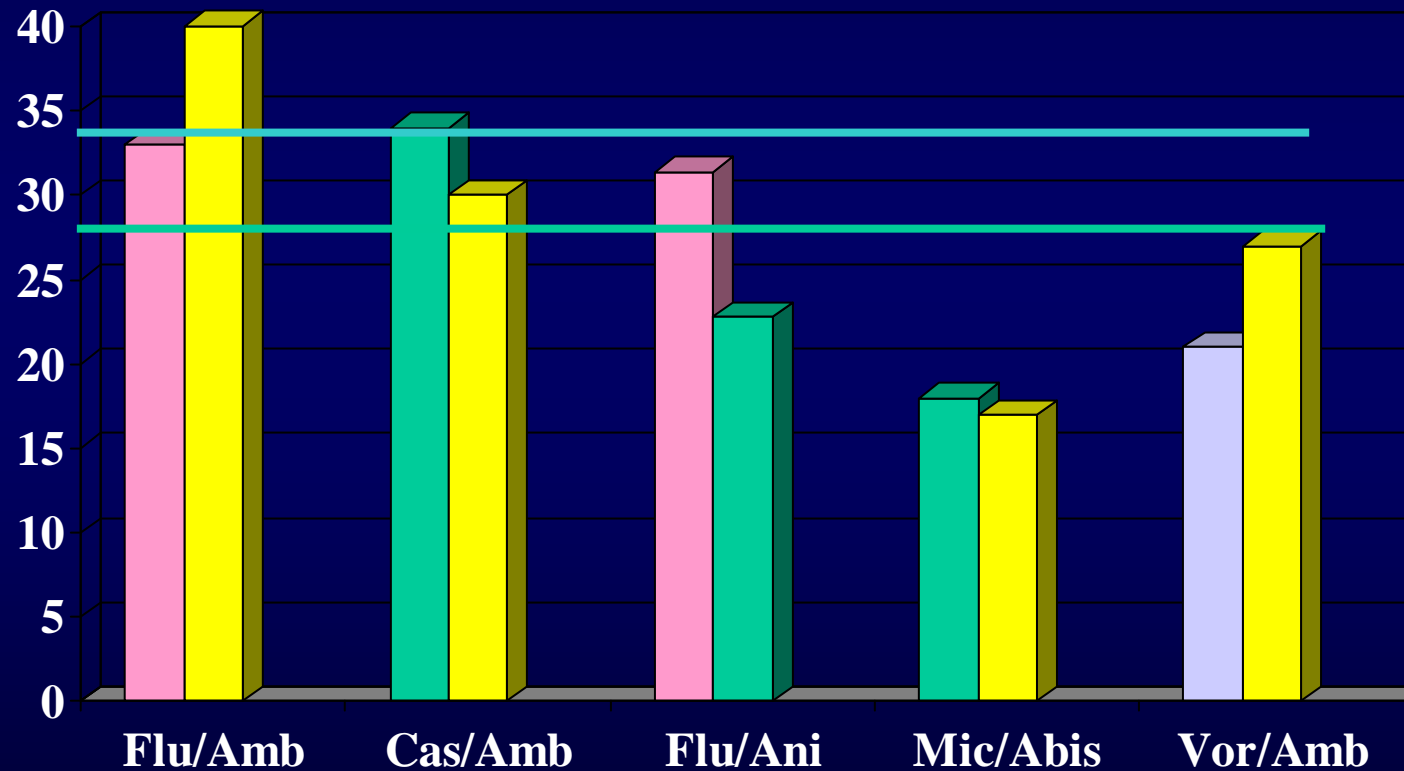
Techniques émergentes en microbiologie clinique:
impact sur les stratégies de soins

5 décembre: 11h30 (Salle Havane)

D. Mazier : spectrométrie de masse appliquée à
l'identification en mycologie

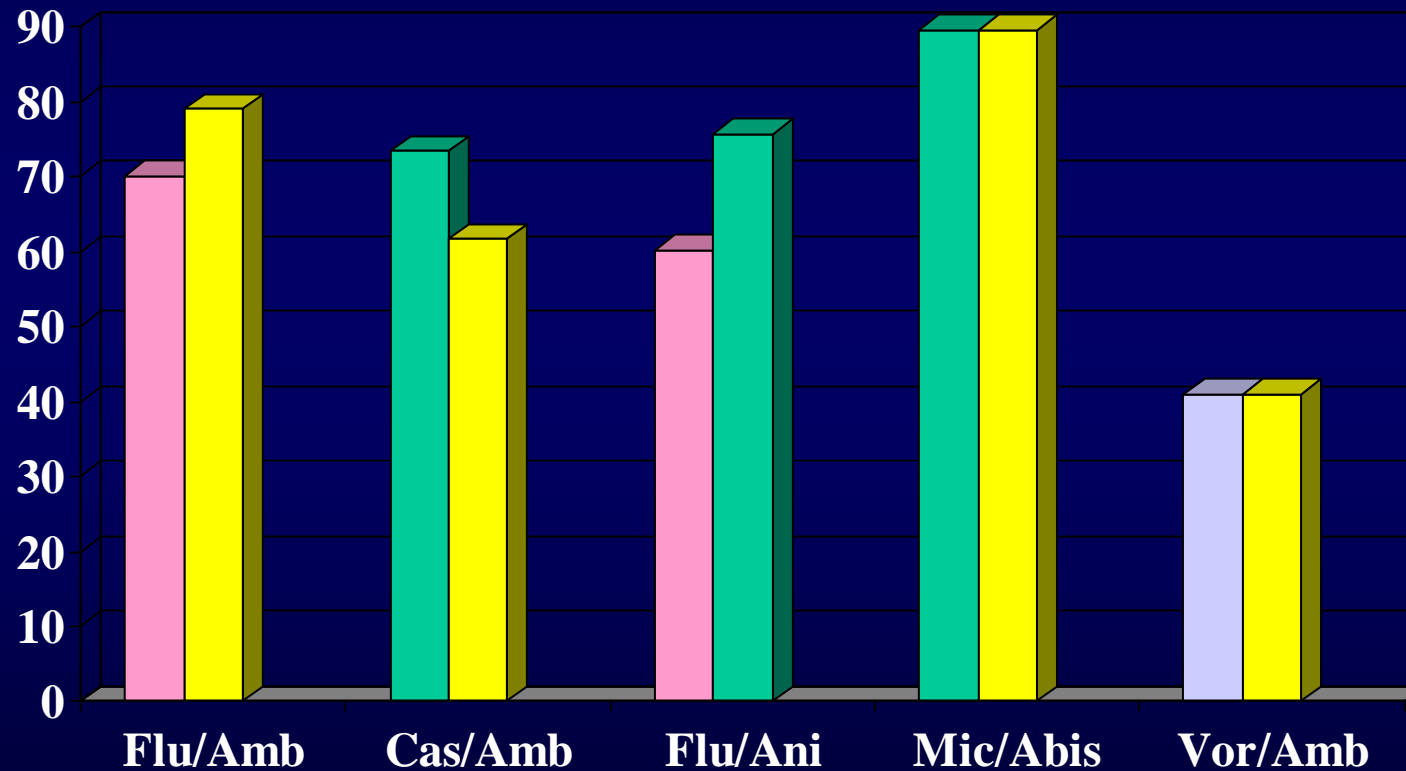
Candidoses invasives: essais randomisés: mortalité

% mortalité

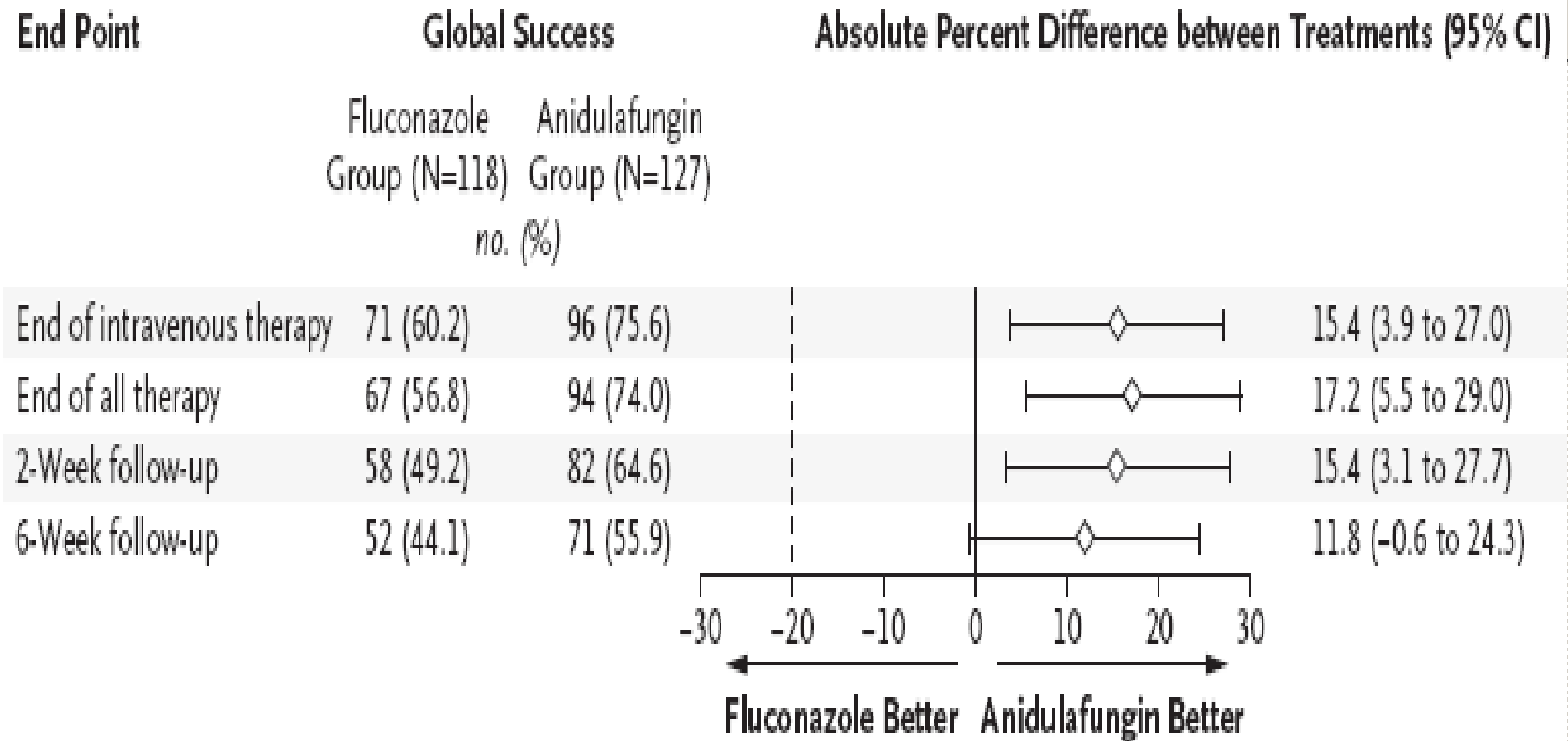


Candidoses invasives: essais randomisés: réponse globale

% réponse

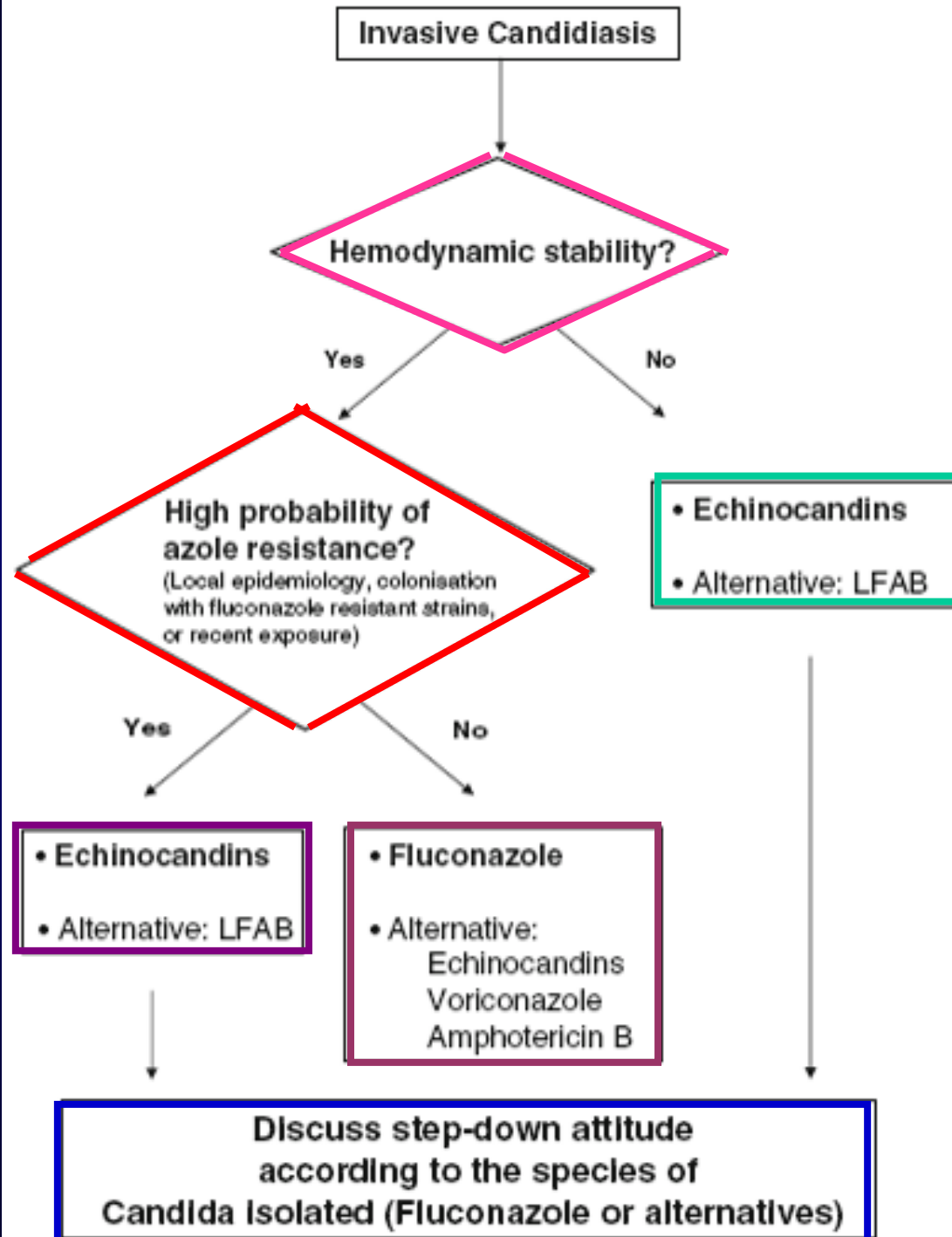


Fluconazole vs anidulafungine



Traitement anti-fongique

- 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 à fluconazole voire supérieures



Guéry B et al
ICM 2009

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

Clin Infect Dis 2009;48:53

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)

Recommandations IDSA (2009)

2. Une échinocandine est préférable (A3)

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

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

Formulation lipidique d'amphotéricine B ???

Recommandations IDSA 2008

4. 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

5. 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

Observatoire des levures IDF 2002-2007: traitement en réanimation



Objectifs d'une association

Objectifs

Pertinence (*Candida*)

Elargir le spectre

Large pour la plupart des molécules
(mais quelques "trous")

Obtenir une synergie

AmB + 5FC (les autres ?)

Réduire le risque de résistance

Phénomène peu fréquent

Réduire le risque de toxicité

AmB + 5FC

Améliorer la diffusion tissulaire

Azols +++

2 > 1 ???



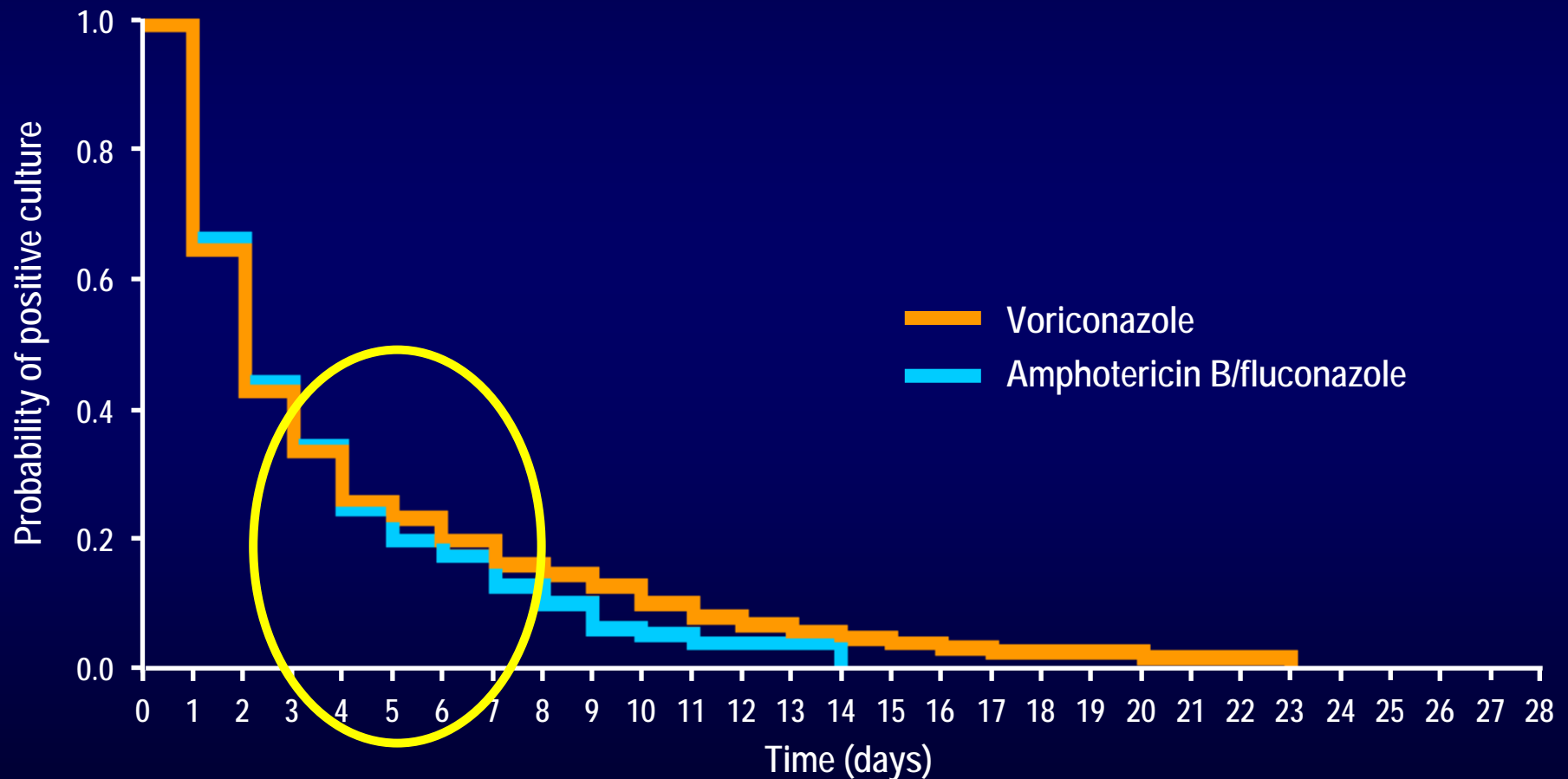
- Endocardites (AmB +5FC)
- Endophtalmies

Durée de traitement

The recommended duration of therapy for candidemia without obvious metastatic complications is for 2 weeks after documented clearance of *Candida* from the bloodstream and resolution of symptoms attributable to candidemia (A-III)

Time to First Negative Blood Culture

(MITT Population With Positive BC on Day 1)



Autres infections invasives à Candida

1. Endocardites

- Amb L (3-5 mg/lg/j) (ou AmB: 0,6-1mg/kg/j) +/- 5 flucytosine (25 mg/kg/ x4) ou échinocandine (forte dose ?)
- Relais oral par fluconazole (400- 800 mg/j) si négativation hémocultures et stabilisation
- Durée totale : \geq 6 semaines après remplacement valvulaire
- Durée très prolongée « à vie » si PVE et remplacement valvulaire non possible
- (B-III)

Autres infections invasives à Candida

2. Infections ostéo-articulaires (B-III)

- Ostéomyélites

fluconazole: 400 mg/j pendant 6-12 mois d'emblée ou précédé par Amb L (3-5 mg/lg/j) (ou AmB: 0,6-1mg/kg/j) ou écinocandine pendant 2 semaines

+ chirurgie

- Arthrites

fluconazole: 400 mg/j pendant 6 semaines d'emblée ou précédé par Amb L (3-5 mg/lg/j) (ou AmB: 0,6-1mg/kg/j) ou écinocandine pendant 2 semaines

+ chirurgie

Autres infections invasives à Candida

3. Endophtalmies

- Lésions avancées/atteinte macula: AmB: 0,6-1mg/kg/j) +/- 5 flucytosine (25 mg/kg/ x4) (A-III)
- Lésions moins avancées: fluconazole: 400 mg/j (B-III)
- Durée totale: 4-6 semaines (A-III)

Le retrait du cathéter

- « Intravenous catheter removal is strongly recommended for nonneutropenic patients with candidemia (A-II) »
- Etude Amarcand: 271 patients en réanimation avec candidémie: mortalité : 46%

Retrait du cathéter	Mortalité
≥ 2 j	61%
< 2 j	39

Candidoses invasives: conclusions

1. Encore du travail pour mieux identifier les patients « vraiment à risque » de candidose invasive(notamment en réanimation)
2. Nécessité d'études prospectives sur les stratégies de traitement préemptif-empirique
3. Stratégie antifongique initiale: large spectre puis désescalade (id antibiotiques) ou fluconazole en 1^{ère} intention ?
4. Place des nouvelles molécules après identification de l'espèce si souche fluconazole ?

Fongistase vs fongicidie

Famille

Polyènes

Triazolés

Echinocandines

Flucytosine

Candida

Fongicides

Fungistatiques

Fongicides*

Fungistatique

Aspergillus

Fongicides

Fongicides

Fungistatiques

-
- Variable selon les souches et le milieu utilisé (Pfaller MA et al. AAC 2004)