

Infections fongiques invasives en réanimation

Damak.H

Service de réanimation médicale de Sfax



Introduction

- Infections fongiques invasives
 - rares dans la population générale
 - fréquentes en onco-hémtologie et en soins intensifs
- Grave : mortalité globale comparable a celle du choc septique (40-60%)
- Diagnostic difficile
- Développement du concept du traitement préemptif (meilleure connaissance de la physiopathologie, dérivés azolés mieux tolérés)

Définitions

- **Candidémie** : mise en évidence de levures du genre *Candida* dans le sang
- **Candidose systémique ou invasive** : atteinte de plusieurs sites non adjacents, parfois secondaire à une dissémination hématogène

Types d'infection à Candida

Infections hématogènes

- Candidémie
- Endophtalmite
- Inf. d'accès vasculaire
- Thrombophlébite
- Endocardite
- Arthrite, Spondylodiscite
- Osteomyélite
- Méningite
- Pyélonéphrite
- Candidose hépatosplénique
- *Candidose pulmonaire*

Infections non hématogènes

- Candidose cutanée
- Candidose vulvo-vaginale
- Candidose oro-pharyngée
- Candidose oesophagienne
- Cystite
- Candidose péritonéale
- *Candidose pulmonaire*

Épidémiologie

- Épidémiologie en pleine évolution
- Modification des pratiques en 25 ans
 - Antibiothérapie à large spectre
 - Utilisation de techniques invasives
 - Chimiothérapie
 - Greffe d'organes
 - Sida
- Augmentation de la survie de cette population à risque

Epidemiologie

- National nosocomial infections surveillance (NNIS) :115 hôpitaux aux USA (1980-1990)
 - 30477 infections fongiques ont été répertoriées sur 10 ans
 - Fréquence en augmentation :
2/1000 admissions (1980) \longrightarrow 3.4/1000 (1990)
 - Chirurgie : \uparrow +124%
 - Médecine : \uparrow +74%
- SENTRY antimicrobial surveillance program (1997-99) : surveillance microbiologique internationale (USA, Canada, Amérique latine et Europe) des candidoses
1184 épisodes de candidémies dans 71 centres
 - 3% de l'ensemble des septicémies
 - 9% des infections nosocomiales.
 - 4^{ème} cause d'hémocultures +

beck-Sague, Jarvis, J Infect Dis 1993 ;167:1247-51

Pfaller et all, j clinical microbiol 2001; 39: 3254-9

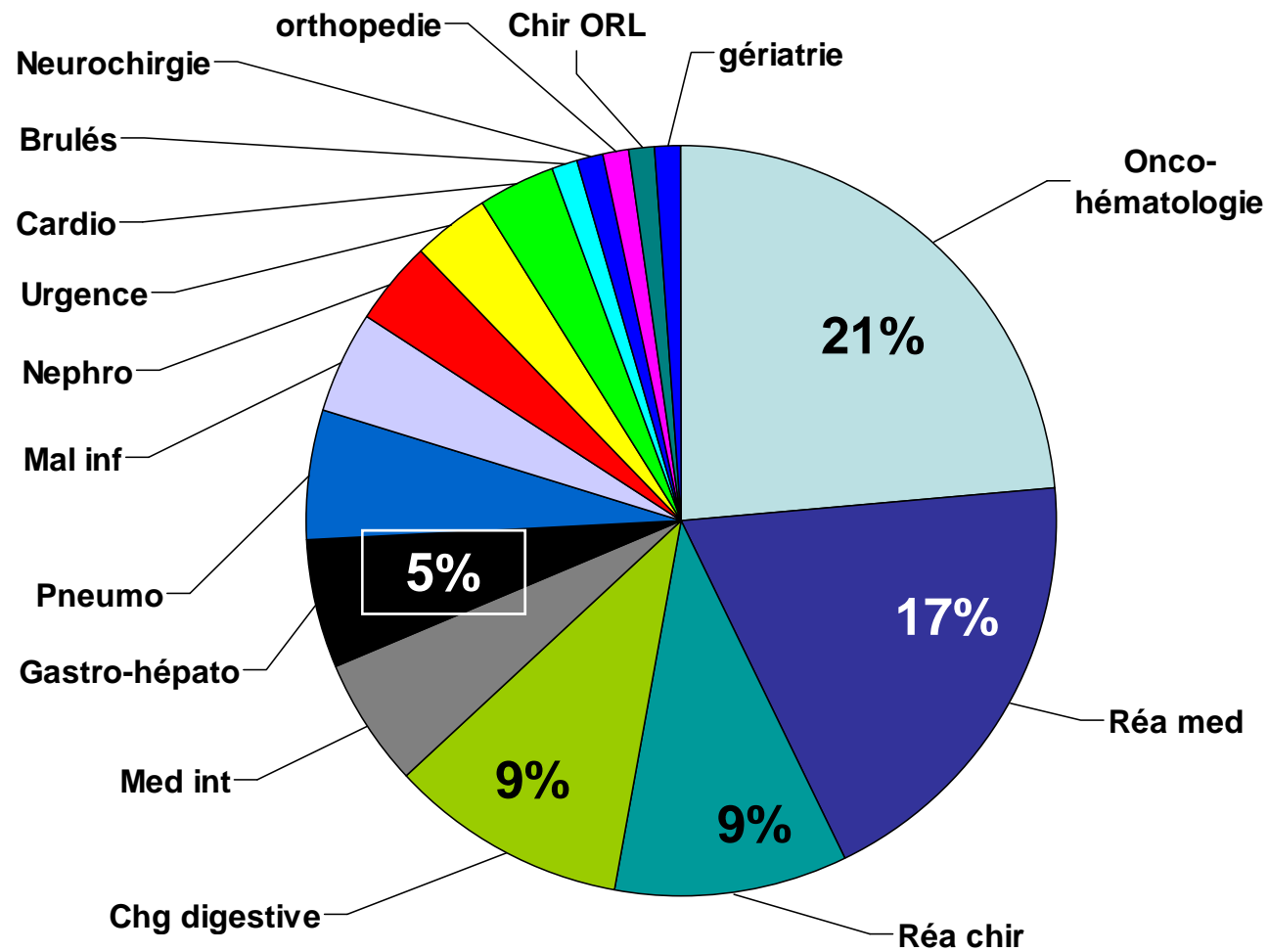
Épidémiologie en réanimation

- National epidemiology of mycoses survey (NEMIS)
 - surveillance des infections fongiques dans 13 unités de soins intensifs en USA (1993-95)
 - 9.8/1000 admissions
 - 1/1000 journées d'hospitalisation
- Européen prévalence of infection in intensive care EPIC (1992)
 - Étude sur un jour de 417 services de réanimation dans 17 pays
 - Infections acquises à l'hôpital : 20.7% des patients
 - Isolement de Candida : 17% des infections nosocomiales
 - Candidémie : 9% des septicémies microbiennes

Rangel-frausto, Clin Infect Dis. 1999 ;29:253-8

Vencent et al jama 2005

Observatoire des levures: 1024 fongémies



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

Données tunisiennes

- Service de réanimation de l'hôpital militaire de Tunis :
 - 1987-90 : 16% de l'ensemble des septicémies
 - 1990-93 : 27% de l'ensemble des septicémies
- Service de réanimation de l'hôpital Sahloul de sousse (1995-96)
 - 27 cas sur une année
 - 13% de l'ensemble des septicémies
- Service de réanimation de l'hôpital Habib Bourguiba de Sfax (1993-96)
 - 8% de l'ensemble des septicémies

Candidémies - mortalité attribuable (1)

Wey et al., Arch Intern Med, 1988

Hôpital Universitaire de 900 lits dont 200 de SI
88 paires appariées candidémie / non candidémie

Mortalité groupe candidémique : 57 %

Mortalité groupe non candidémique : 19 %

Mortalité attribuable à l'épisode candidémique : 38 %

Candidémies - mortalité attribuable (2)

Etude « Cub Rea » - Région Parisienne

Leleu et *al.*, ISHAM, 1999

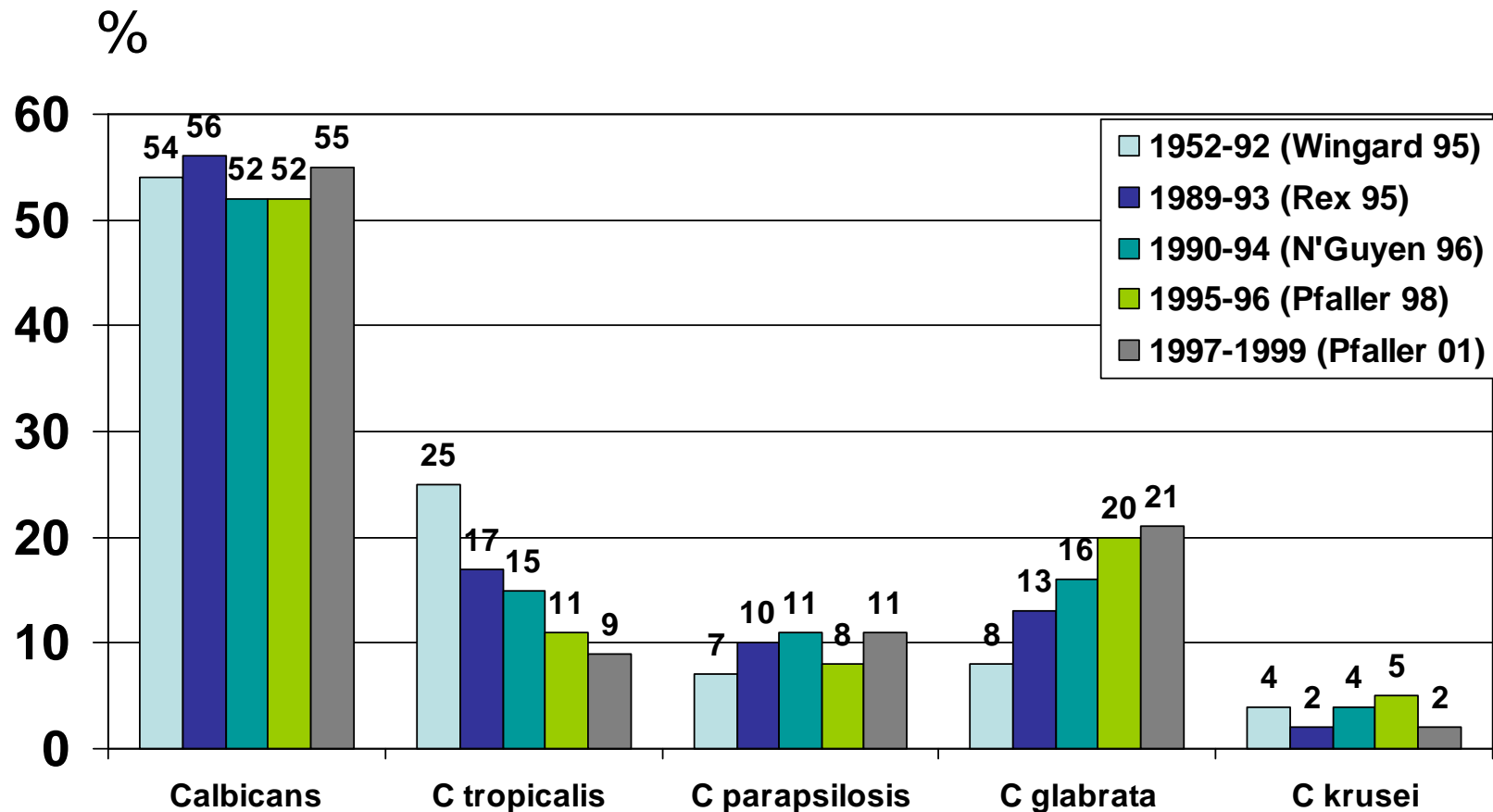
121 candidémies / 121 témoins appariés

Mortalité groupe candidémique : 56 %

Mortalité groupe non candidémique : 25 %

Mortalité attribuable à l'épisode candidémique : 31 %

Évolution des espèces de candida responsables d'infections systémiques (USA)



Pathogénie

Origine des levures pathogènes

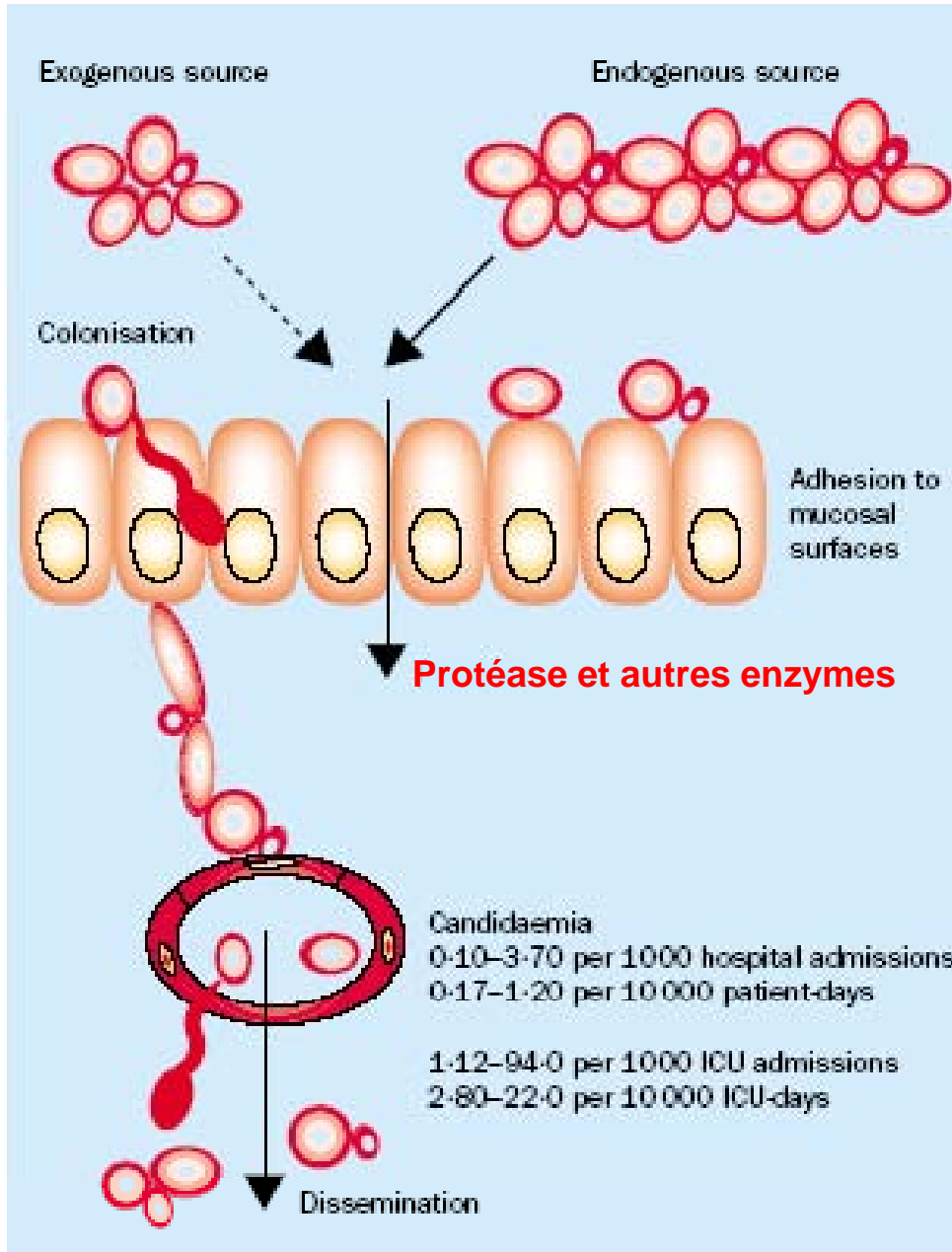
Les agents des mycoses peuvent avoir une origine :

- endogène à partir de la flore digestive ou cutanée ou de la sphère ORL du patient
- exogène : contamination à partir des autres malades ou à partir des mains du personnel

Pathogénie

- Nombre de levure est maintenu en dessous du seuil de pathogénie grâce à :
 - Équilibre de l'écologie de la microflore
 - Défense immunitaire
- Modification de la flore par les antibiotiques (anaérobie) favorise la croissance rapide des candida qui colonisent la surface des muqueuses

Rupture de l'équilibre de la microflore



croissance rapide

Étape 1 : adhérence à la surface de la muqueuse (adhésine)

Étape 2 : invasion

Étape 3 : dissémination hématogène

Phase chronique : extravasation

Facteurs de risque des infections du genre Candida

Facteurs de risque indépendant de Candidose sévère

Colonisation = Facteur de risque majeur

Colonisation en plusieurs sites anatomiques par *Candida spp.*

=

Facteur de risque indépendant de candidose invasive

Richet *et al.*, *Rev Infect Dis*, 1991 ;
Wey *et al.*, *Arch Intern Med*, 1989 ;
Pittet *et al.*, *Am J Med*, 1991 ;
Karabinis *et al.*, *J Clin Microbiol*, 1988 ;
Verfaillie *et al.*, *Bone Marrow transplant*, 1991.

Rq : possibilité de développer une fongémie en l'absence de colonisation apparente
⇒ Autres facteurs probablement impliqués (*Huang et al.*, *Pediatr Infect Dis J*, 1998)

Colonisation est le facteur de risque le plus important

- Colonisation : 50 à 70 % après 7 jours de réanimation chirurgicale,
- inf. invasive : 1 à 5 %

Rangel-Fausto MS et al. *Clin Infect Dis* 1999

Eggimann P et al. *Crit Care Med* 1999

Petri et al. *Intens Care Med* 1997

Index de colonisation

Pittet D et al. *Ann Surg* 1994

- Etude prospective: Réa chir
 - 650 patients (6 mois) ; 5 sites (HC, Urines, redons, oropharynx, selles), 2 fois par semaine
 - 29 patients colonisés (plus de 2 sites +)
 - *11 infections prouvées (candidémie ou isolement de candidas de sites stériles + signes cliniques)
 - *18 patients colonisés
- Différences entre groupe colonisé et infecté:
 - Score apache: plus grave dans le groupe infecté
 - Antibiothérapie préalable
 - Intensité de la colonisation

Index de colonisation

Pittet D et al. *Ann Surg* 1994

- Etude prospective: Réa chir
 - 650 patients (6 mois) ; 5 sites (HC, Urines, redons, oropharynx, selles), 2 fois par semaine
 - 29 patients colonisés (plus de 2 sites +)
 - *11 infections prouvées (candidémie ou isolement de candidas de sites stériles + signes cliniques)
 - *18 patients colonisés
- Différences entre groupe colonisé et infecté:
 - Score apache: plus grave dans le groupe infecté
 - Antibiothérapie préalable
 - Intensité de la colonisation

Index de colonisation : Pittet, 94

rapport entre le nombre de sites distincts colonisés à candida et le nombre de sites prélevés. = reflet de l'intensité de la colonisation.

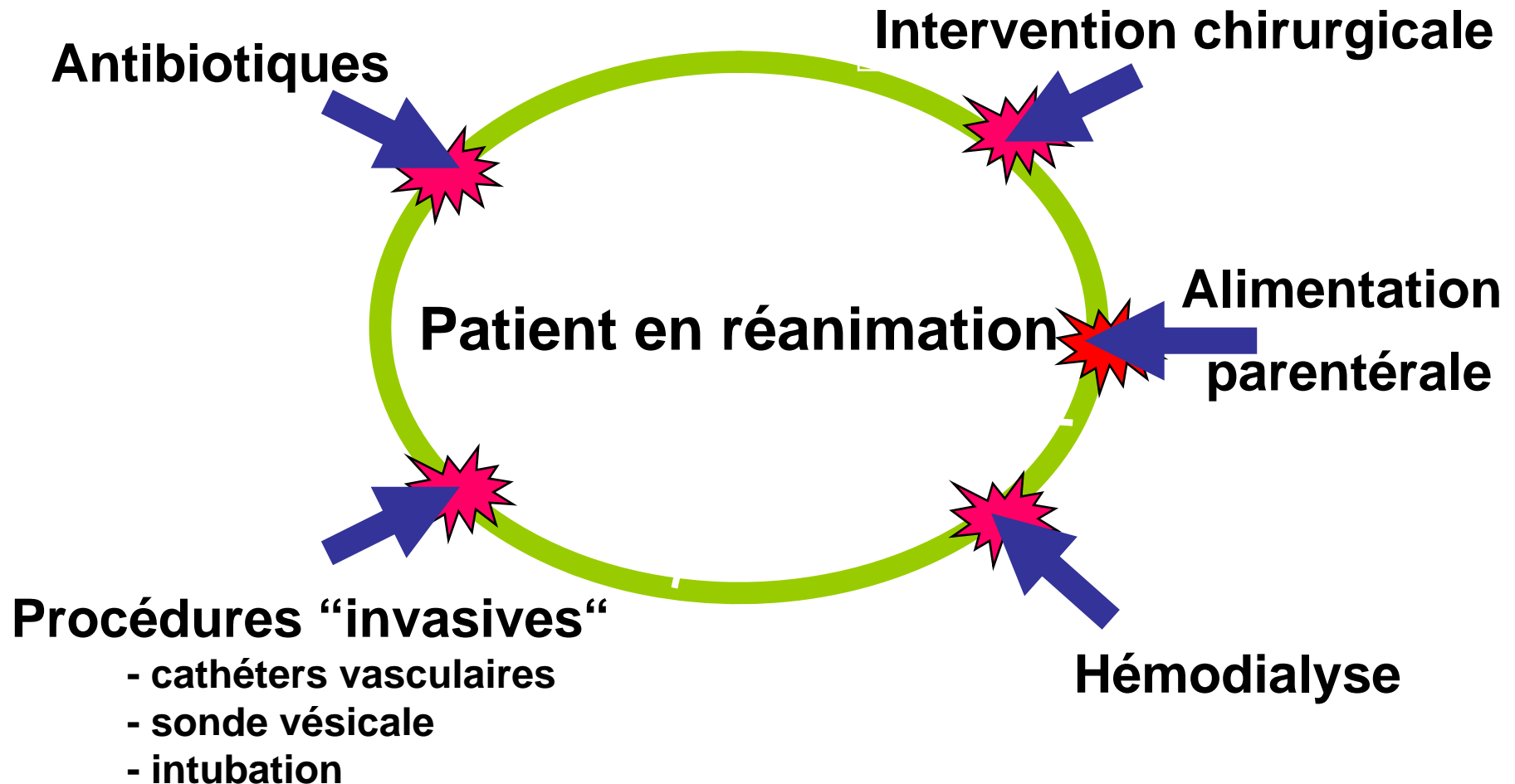
- ICC des patients infectés = 0.7
- ICC des patients non infectés = 0.47

Facteurs de risque de candidémie

- Antibiothérapie à spectre large
- Immunodépression (neutropénie, chimiothérapie, GDM, corticoïdes)
- Colonisation ≥ 2 sites
- Cathéter central, nutrition parentérale
- Insuffisance rénale, dialyse
- Chirurgie abdominale majeure
- Brûlure > 50 %
- Traumatisme grave
- Sévérité des patients de réanimation

Rex & Sobel Clin Infect Dis 2001; 32: 1191

Patient en réanimation: plusieurs facteurs de risque



Étude clinique

Signes cliniques non spécifiques

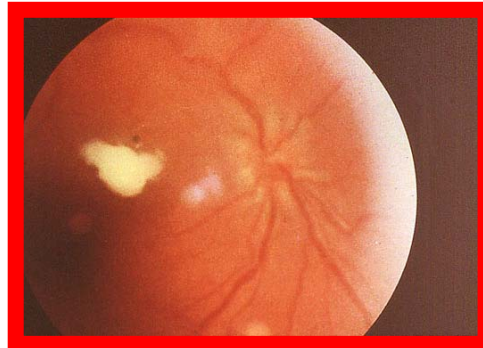
	March 55 cas	Eubanks 46 cas	Dhahri 24 cas	Mansour 24 cas	Ben Hamida 16 cas
Fièvre	60%	90%	87%	100%	100%
Frissons			29%	83%	25%
Troubles de la conscience			12.5%	58%	50%
Choc septique	20%	41%	32%	50%	32%

Signes cliniques non spécifiques

	March 55 cas	Eubanks 46 cas	Dhahri 24 cas	Mansour 24 cas	Ben Hamida 16 cas
Fièvre	60%	90%	87%	100%	100%
Frissons			29%	83%	25%
Troubles de la conscience			12.5%	58%	50%
Choc septique	20%	41%	32%	50%	32%

Examen ophtalmique systématique

- FO :
 - larges exsudats blancs d'aspect cotonneux
 - Signe très évocateur
 - Parfois le seule manifestation



Donahue; Ophthalmology 1994;101:1302–9.

Pittet; Current Opinion in Critical Care 1995;1:369–80.

Lésions cutanées



Stratégie de diagnostic des CI

- Mettre en évidence les levures par examen direct de prélèvements de sites clos
- Mettre en évidence la dissémination hématogène des levures : hémocultures
- Détecter une colonisation candidosique de sites muqueux et périphériques
- Détecter une séroconversion ou ascension significative des titres sérologiques

Prélèvement à partir de site fermé normalement stérile

- Lésions accessibles à la ponction ou à la biopsie
- Le diagnostic est confirmé par
 - Examen microscopique révélant des levures, pseudofilaments ou filaments compatibles avec le genre *Candida* dans un échantillon normalement stérile (LCR, biopsie osseuse...)
 - Examen histologique révélant *Candida* sp. dans un échantillon tissulaire
 - Culture positive

Prélèvement à partir de sites ouverts

- urines en présence de SV, bronche, liquide de drainage, selle, nez, bouche, etc ...
- Cultures sur gélose glucosée de Sabouraud ± antibiotique nécessaire
 - Colonies blanc cassé
 - Quantification : pour distinguer entre colonisation et infection
 - Seuil de positivité est différent selon origine du prélèvement
 - Urines 10^4 - 10^5 ufc/ml
 - Selles : 10^5 - 10^6 ufc/ml

Prélèvement post opératoire abdominal positif

- Péritonite à candida après une intervention chirurgicale : complication redoutable mortelle (22-27%)
- La signification de l'isolement de Candida dans des prélèvements abdominaux est sujet de controverse
- Deux attitudes dans la littérature
 - Élément de diagnostic positif → Traitement systématique
 - Vu la fréquence des contaminations lors de l'ouverture du tube digestif, le traitement est recommandé uniquement en cas d'isolement de forte quantité de levure

Solomkin; Surgery 1980;88:524–30.
Sawyer; Am Surg 1992;58:82–7

Bronchopneumonie

- Prélèvements positifs à Candida :
Fréquents chez les patients de SI
- Distinguer entre
 - Vraie pneumonie dans un contexte de septicémie (immunodépression)
 - Bronchopneumonie dans le cadre de colonisation trachéobronchique responsable de prélèvement positif à Candida

Interprétation des prélèvements d'origine respiratoire

- Colonisation mais pas de pneumonies
- EL Ebiary: Am j respir crit care med 1997
 - Etude prospective post mortem: 25 patients non neutropéniques, ventilés > 72h, suspects de PNP à candida; prélèvements: aspi, PDP, LBA, Biopsies bronchiques, biopsies pulm transpariétales
 - 8% pneumonies confirmées, 40% de candida sur prélèvements bronchiques

Candidurie

- incidence
 - 0.2 -6% dans la population générale
 - 1.3-11% en milieux hospitalier
 - 20-25% en milieu de réanimation
- La morbidité reste faible et la candidurie disparaît spontanément sans traitement dans la majorité des cas
- Controverse sur la signification de la candidurie
 - Colonisation asymptomatique
 - cystite
 - pyelonephrite ascendante avec dissémination hématogène

Intérêt des prélèvements périphériques

- Établir l'intensité de la colonisation qui est un élément utile dans la stratégie diagnostique
- L'infection survient chez les patients fortement colonisés ayant un index de colonisation > 0.5

Hémoculture

- Hémoculture positive → candidose systémique
- Hémoculture négative ne doit pas éliminer le diagnostic
 - Candidémie n'est trouvée que dans 50-60% des candidoses disséminées prouvées à l'autopsie
 - 186 patients ayant une candidose systémique
 - A la première semaine : 18% seulement avaient une hémoculture positive

Les hémocultures ont une faible sensibilité

Recherche des Ac sériques

- Technique : immunoélectrophorèse, électrosynérèse, immunofluorescence et ELISA
- Faux négatifs
 - Kits disponibles à base d'Ag des *C albicans*
 - Absence de production d'Ac par déficience immunitaire
 - Ac complexés avec des Ag circulants ou tissulaires
- Faux positifs
 - taux élevé même en cas de simple colonisation

Faible spécificité et faible sensibilité

Recherche d'Ag dans le sang

- Ag recherchés
 - Mannane : constituant majeur de la parois
 - Technique de Ac monoclonaux
- Difficulté de détection en rapport avec
 - Faible taux sérique
 - Ag sont souvent piégés dans des immuns complexes
 - Demie vie courte : Antigénémie souvent transitoire et éphémère
- Sensibilité peut être améliorée par la répétition des prélèvements
- Recherche couplée d'Ac et d'Ag permet d'obtenir de meilleures spécificité et sensibilité

L'intérêt de l'immunologie pour le diagnostic des candidoses systémiques en soins intensifs reste limité

difficultés du diagnostic

- Signes cliniques non spécifiques
- Prélèvement locaux à partir de sites ouverts ne permettent pas dans la plupart des cas de distinguer entre infection et colonisation
- Immunologie : intérêt limité
- Hémoculture demande du temps et peu sensible

Diagnostic +

- Analyse des signes cliniques
 - Fièvre non expliquée par une infection à pyogène
- Présence de facteurs de risque
- Présence d'une forte colonisation +++
 - Intérêt de l'index de colonisation
- Présence d'éléments de certitude
 - candidémie
 - isolement de candidas de sites stériles + signes cliniques

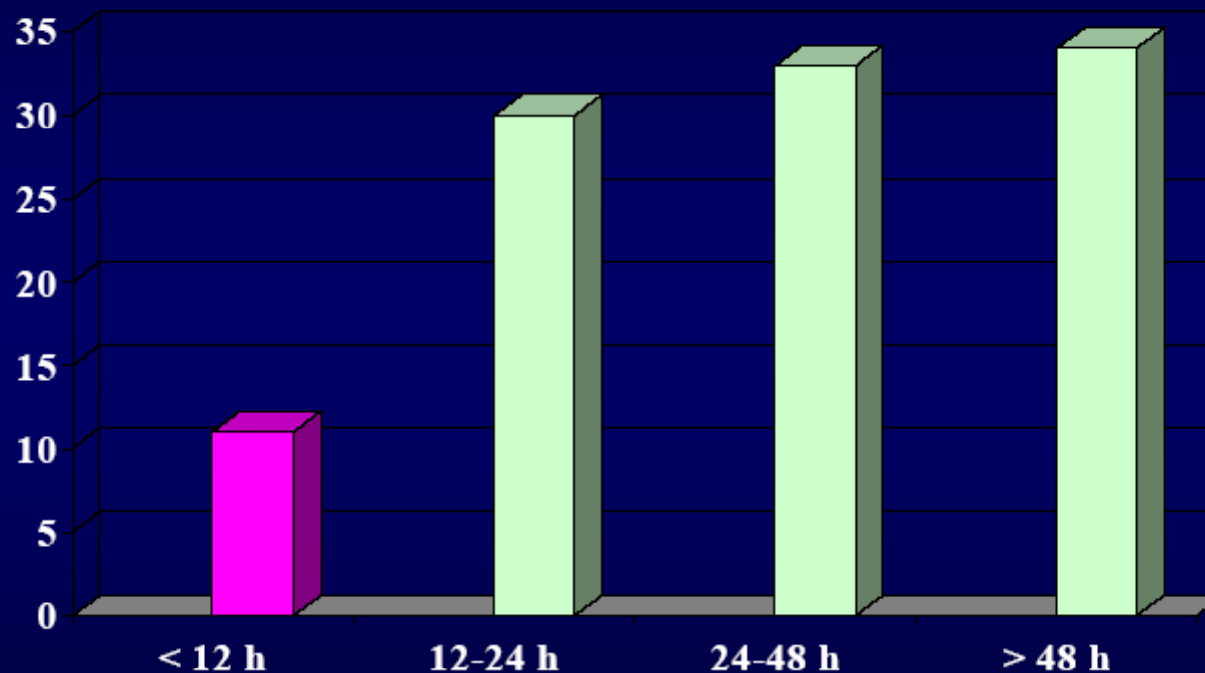
4 familles

Principaux antifongiques systémiques disponibles

	MACROLIDES NATURELS	ANALOGUE SYNTHÉTIQUE FLUORÉ DES PYRIMIDINE	TRIAZOLÉS SYNTHETIQUES	LIPOPEPTIDES
<u>Année d'introduction</u>	<u>Polyènes</u>	<u>Flucytosine</u>	<u>Azolés</u>	<u>Echinocandines</u>
1960	Amphotéricine (FUNGIZONE[®])			
1967		Flucytosine (ANCOTIL[®])		
1981			Ketoconazole (NIZORAL[®])	
1990			Fluconazole (TRIFLUCAN[®])	
1992			Itraconazole (SPORANOX[®])	
1997	ABCD (AMPHOTEC)			
1998	ABLC (ABELCET[®]) L-AMB (AMBISOME[®])			
2001				Caspofungine (CANCIDAS[®])
2002			Voriconazole (VIFEND[®])	

Candidémies: délai de tt*

% mortalité

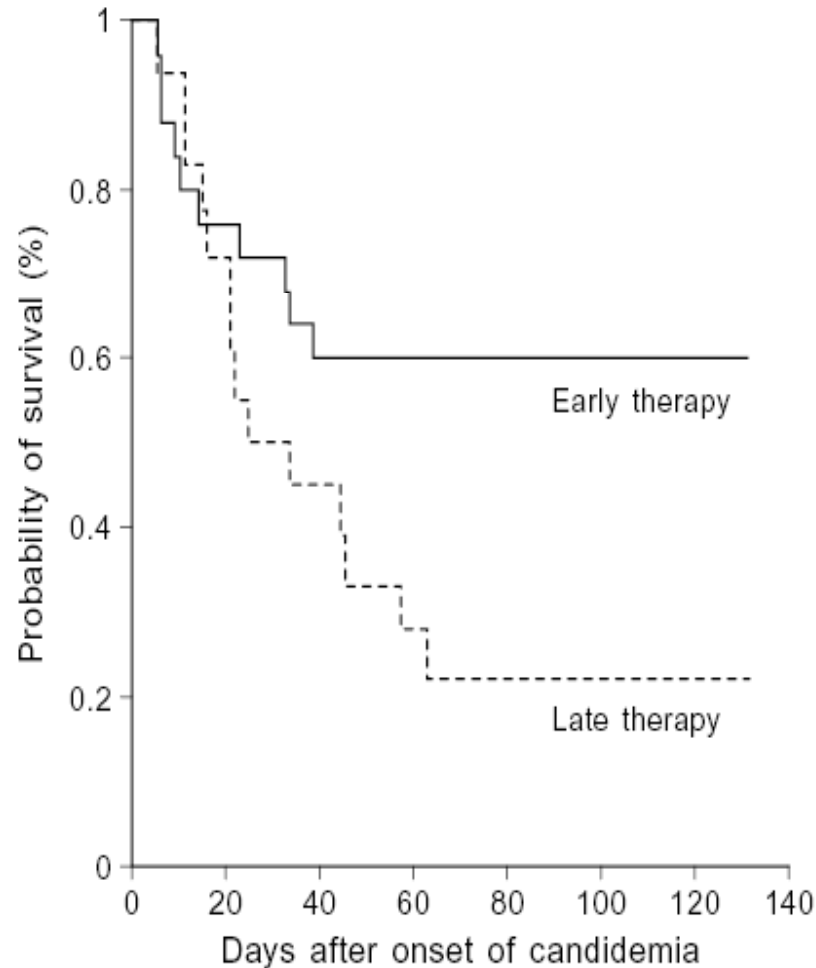


•Après la première hémoculture positive

OR: 2,09, IC95%, 1,53-2,84, p =0,018

Morrell M et al. AAC 2005

Impact du délai de traitement



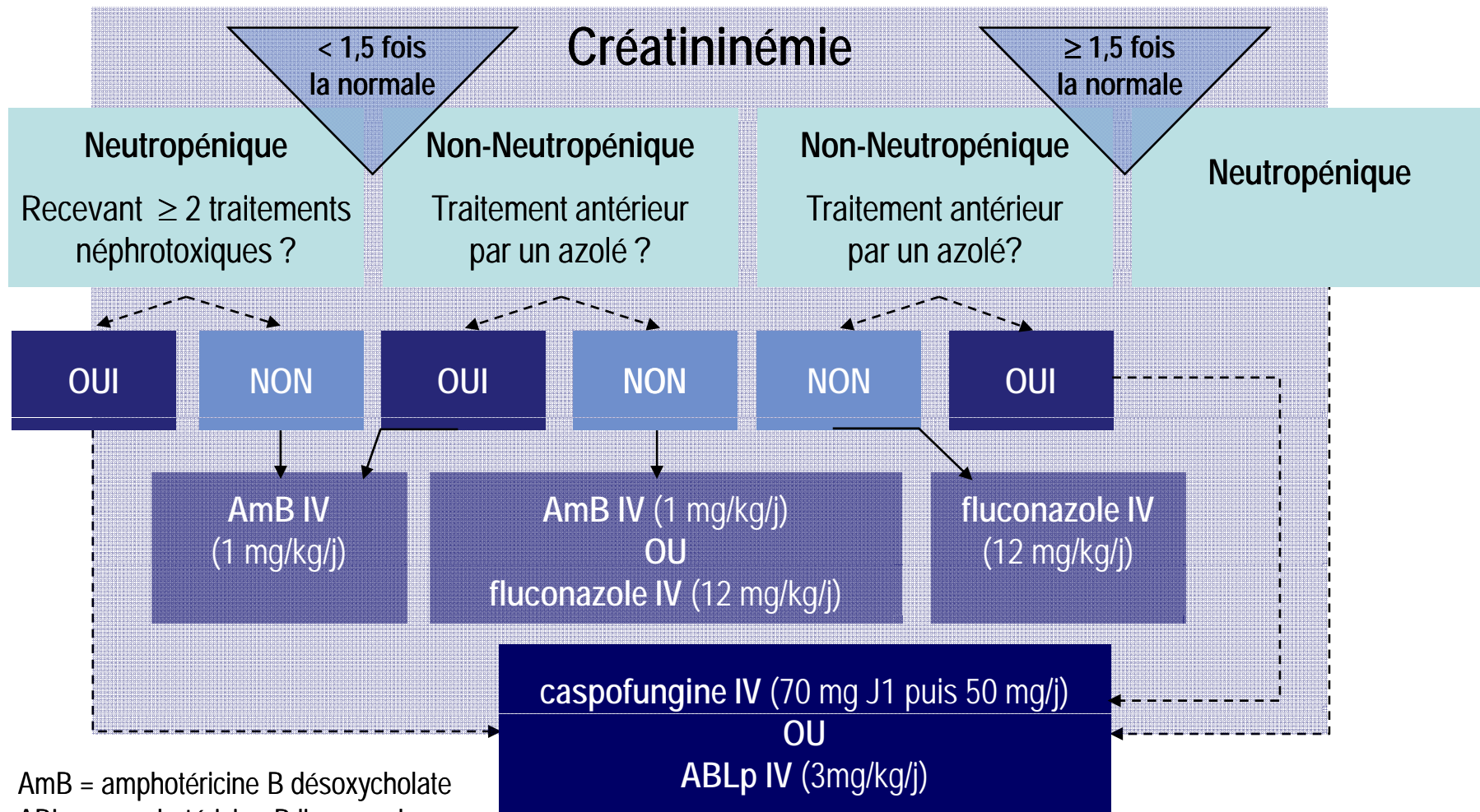
- 46 patients avec une candidémie
- Traitement précoce (<48h) vs Tt tardif (>48h) après la première hémoc +

Nolla-Salas, Intensive Care Med 1997

TRAITEMENT DES IFI

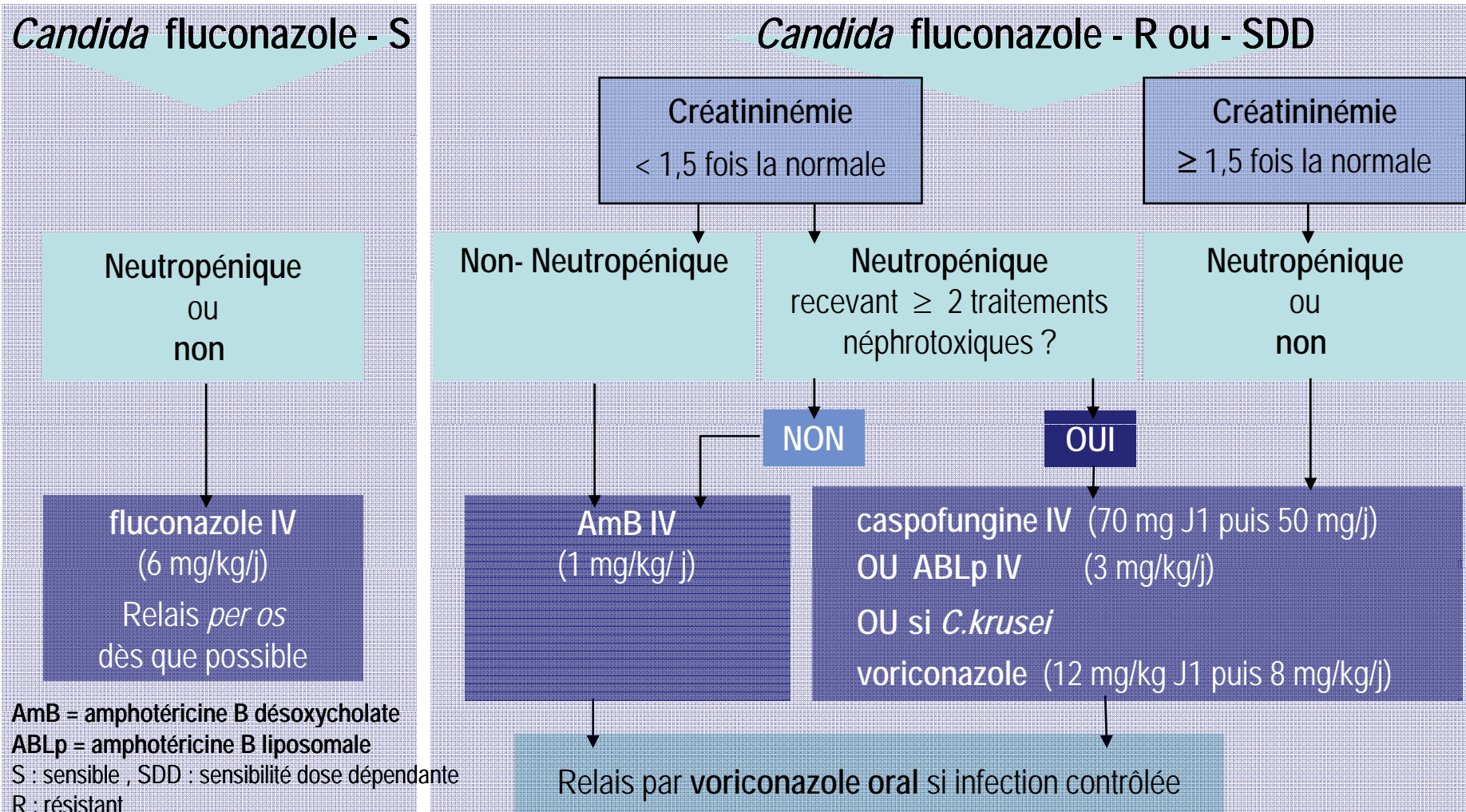
- **curatif :** IFI prouvée
- **préemptif :** probable, possible
- **empirique :** absence d'argument mycologique
- **prophylaxie :** absence d'infection / patient à haut

Traitement des CI : APRES isolement d'une levure et AVANT identification de l'espèce de *Candida* sp.



AmB = amphotéricine B désoxycholate
 ABLp = amphotéricine B liposomale

Traitement des CI APRES isolement d'une levure et APRES identification de l'espèce de *Candida* sp.



Durée de traitement

Selon les localisations

◆ Candidémie

- ▶ Durée 2 semaines après dernière hémoculture positive ET disparition des symptômes (C3)
- ▶ Si neutropénie : > 7 jours après sa résolution (PNN > 500 / mm³) ET disparition des symptômes
- ▶ Retrait du cathéter intravasculaire recommandé (B3)

◆ Candidose hépato-splénique (chronique disséminée)

- ▶ Durée de traitement prolongée, de 6 mois en moyenne (C3)

Prophylaxie ou traitement précoce ?

