

# Candidoses Invasives Néonatales

Zahra Marrakchi, Kalthoum Kallel

25<sup>ème</sup> Congrès de la STPI

Hammamet, 16-17 Avril 2015

# Introduction

- **Fréquence**
  - 15% des moins de 1500 gr (2 à 31% selon les études)
- **Mortalité** inversement corrélée à l'âge gestationnel: 30% des moins de 1000g
- **Morbidité**
  - À court terme: SNC, Reins, Foie, Poumons, Cœur,..
  - À moyen et à long terme : 57% troubles de développement neurologique à 22 mois après candidémie ou méningite à candida
- **Colonisation / Infection ± invasive**

Histoire d'une petite **Maram**,  
*arrivée trop tôt dans la vie*

# Maram (1)

- Née à 27 SA et 1 jours
- ATCD maternels
  - 30 ans, G7 P3, 1EV, 1EDCD à J4 /Prématurité
- Grossesse
  - Spontanée
  - Suivi PN à partir de T1
  - Béance cervico-isthmique
  - PNG et MAP à 27 SA+1

# Maram (2)

- Accouchement à 27SA+1, par VB
  - 30 mn après son admission
  - CTAN : 1 seule injection
  - LA clair
- Naissance
  - Apgar : 7/9/10
  - PN = 890gr, eutrophe
  - DRN immédiate
  - Transfert en réanimation néonatale

# Maram à l'arrivée en réanimation

- Hypotherme, FC= 124/mn, TA= 44/25 (31),
- Intubation et mise sous VM (VACI) devant apnée sévère avec désaturation
- Conditionnement
- Mis sous ATB (C3G, Ampic, Genta) devant prématurité spontanée et PNG + ↑GB (hémoculture + à K.Pneumoniae sauvage) : ***Infection materno-foetale***
- Pose d'un KTVO relai par KTC de type Jonathan puis Broviac







# Evolution

- **J6** : extubée avec relai par nCPAP, début nutrition entérale
- **J12** : réintubée / aggravation brutale avec CIVD et hypoxémie réfractaire, ↑CRP, mise sous ATB à visée nosocomiale (Tienam, Vanco, Amiklin), Hémoculture (-) → amélioration , extubée J15
- **J20** : Fièvre et troubles HD, intolérance régime
  - Hyperglycémie avec GAT= 12.6mmol/l → insuline
  - Sd alvéolaire x2 avec désaturation → remise sous VACI
  - ↑GB , ↓Pq + Ré ascension de la CRP → changement des ATB (Oflocet)
- **J25** : Hémoculture J20 (+) à ***Candida albicans*** → Triflucan
- **J27** : DCD choc septique

Ministère de la Santé Publique  
E.P.S. CHARLES NICOLLE  
Laboratoire de Bactériologie  
Pr. Amine SLIM

Edité le : 10/12/2012 11:23:15

NEONATOLOGIE

██████████ MARAM

Matricule / N° dossier : 3447/12

Age :

Référence demande : 12 / 046466  
Prélèvement du : 06/12/2012 10:41:41  
Catégorie : BACTERIOLOGIE  
Valeur en B : 80 soit DT 12,800

## HEMOCULTURE

Prélèvement

SANG

CULTURE

POSITIVE

GERME 1

Candida albicans

Validé le : 10/12/2012

Par : Dr ██████████

## **Diagnostic : ?**

- Candidose Invasive Néonatale (CIN) ?
- Colonisation ?

# Candidose Invasive Néonatale

## CIN

- **Définition CIN**

- Identification (culture, PCR, histologie)
- Milieu normalement stérile : Sang et/ou LCR
- Urines : NON car facilement contaminées

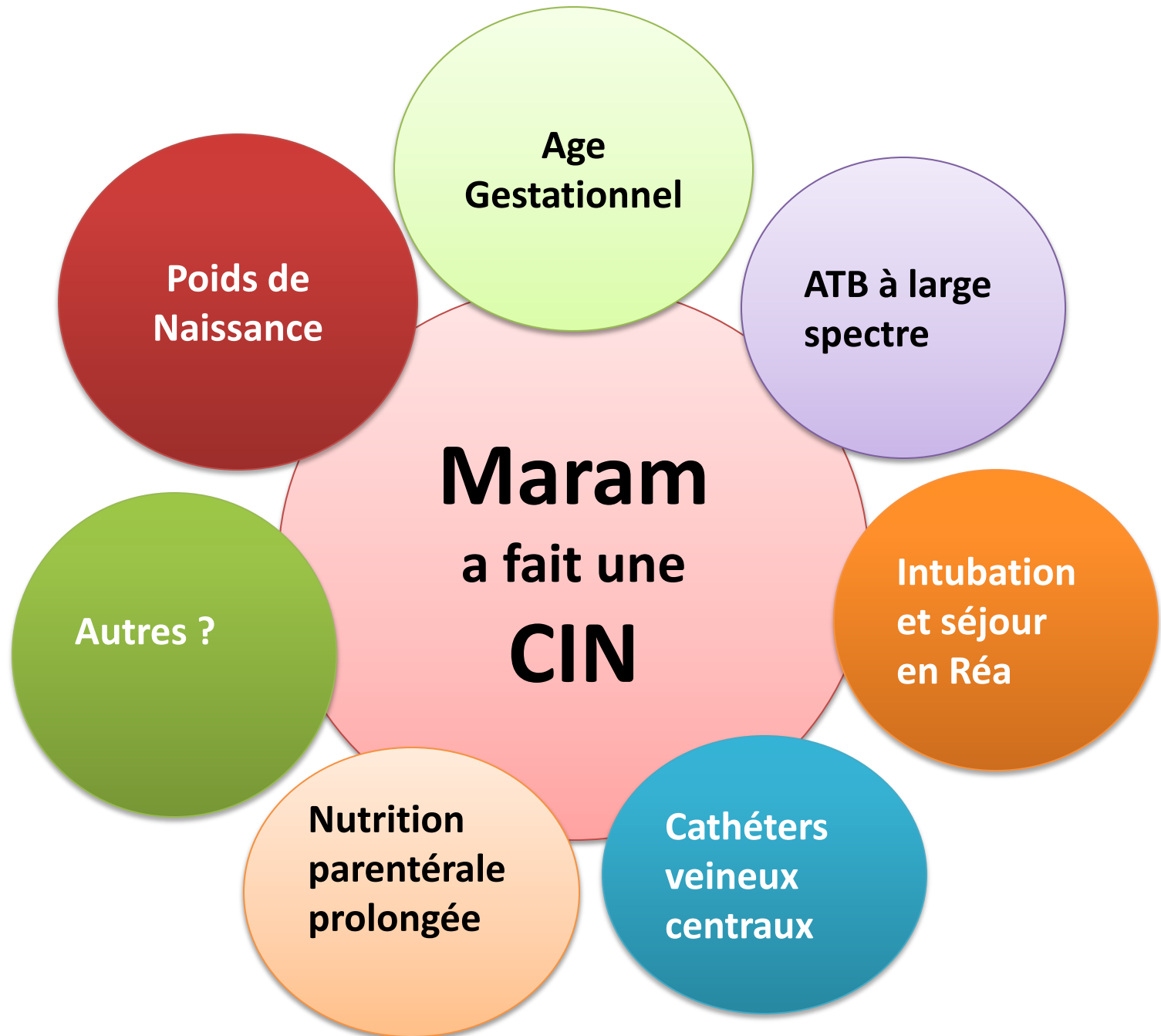
- **CIN ≠ Colonisation**

- Identification : peau et muqueuses sans invasion

**Pourquoi Maram était-elle la cible de  
cette CIN ?**



**Maram**  
a fait une  
**CIN**



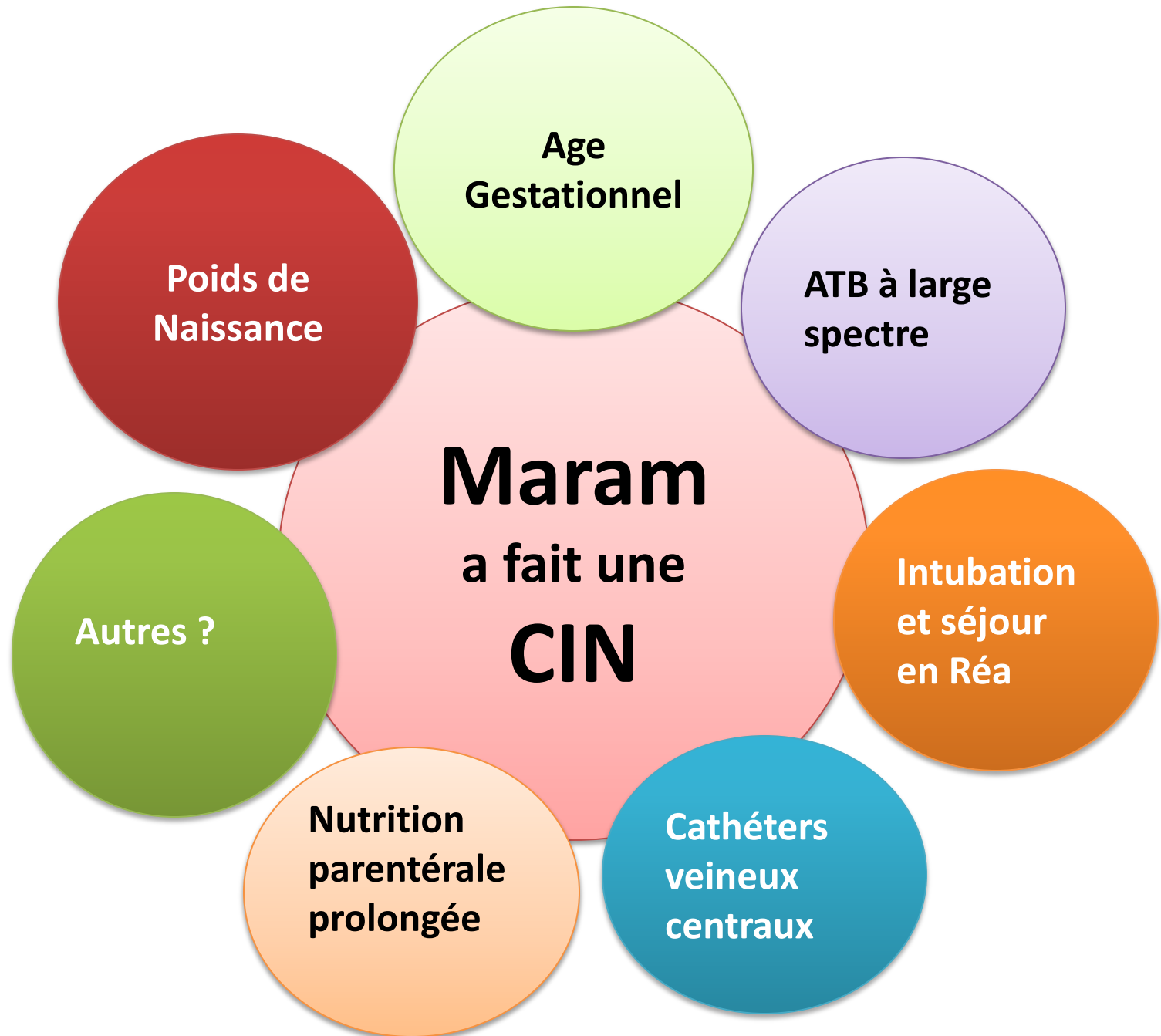
# Age gestationnel

(semaines)

Category	% positive sterile culture for <i>Candida</i>	Odds ratio (95%CI) vs reference category	Unadjusted <i>P</i> value
< 25	19% (74/384)	11.7 (4.66-29.38)	< 0.0001
25-27	7% (58/881)	3.45 (1.37-8.71)	
28+ (référence)	2% (5/250)		

NIH , *Pediatrics* 2010; 126(4): e865-e873

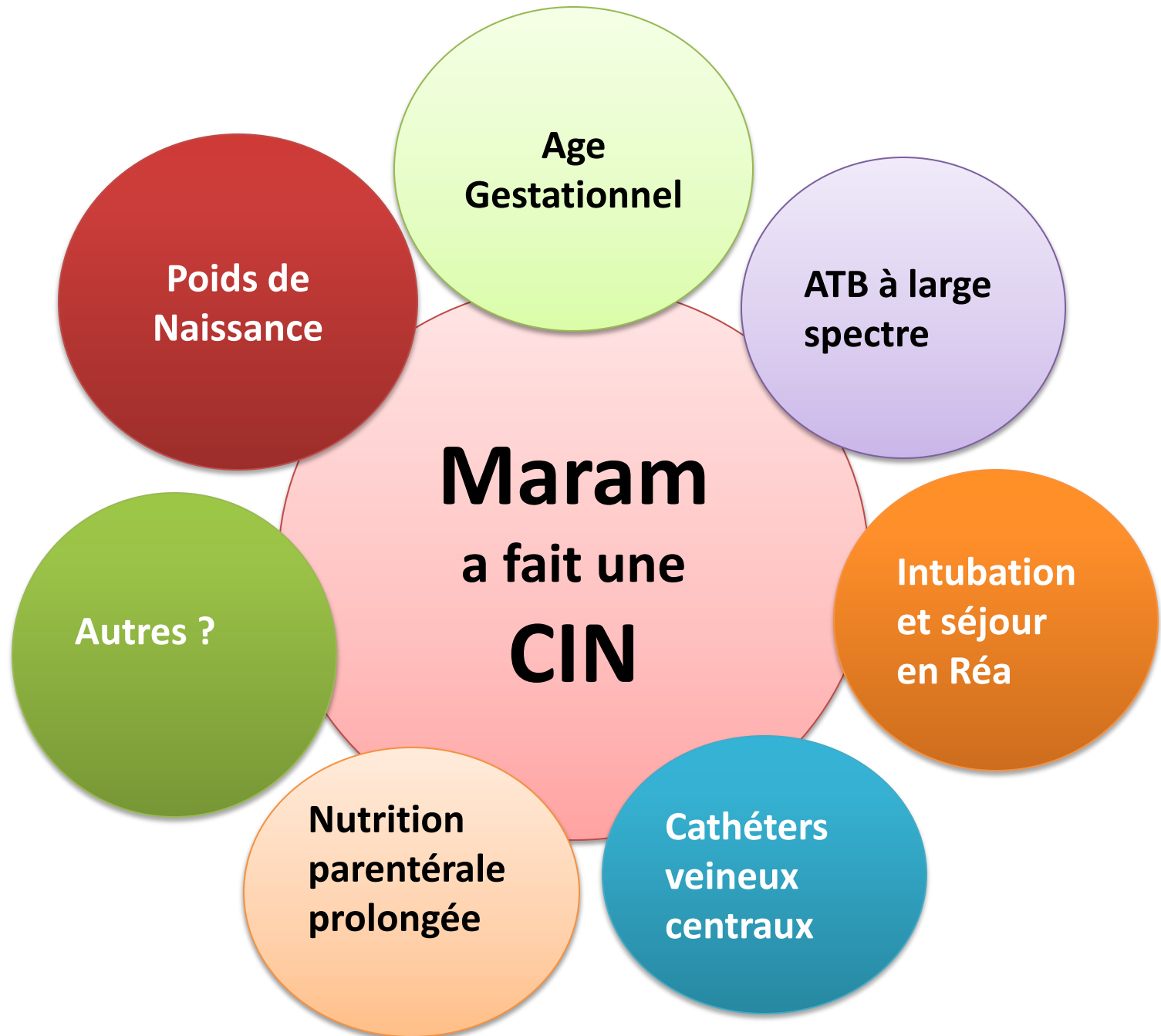




# Poids de naissance (gramme)

Category	% positive sterile culture for <i>Candida</i>	Odds ratio (95%CI) vs reference category	Unadjusted <i>P</i> value
< 750g	13% (88/680)	2.38 (1.65-3.44)	< 0.0001
750-1000g (référence)	6% (58/881)		

NIH , *Pediatrics* 2010; 126(4): e865-e873



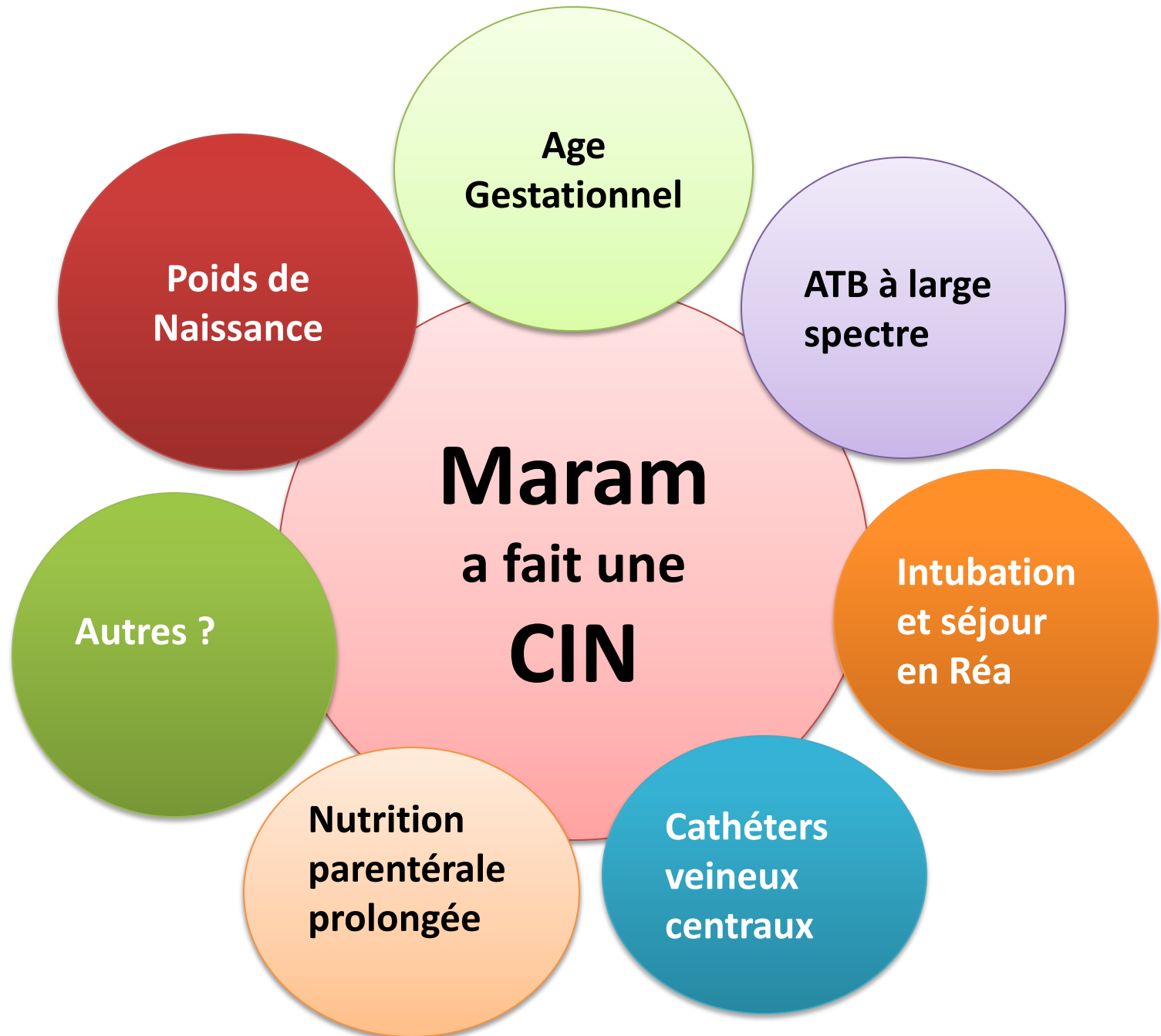
# Antibiothérapie à large spectre

- Etude US multicentrique<sup>1</sup>
  - P <1000g traités par une C3G
  - RR=2.2 (95% CI 1.4-3.3)
- Etude de cohorte MC de 6172 P <1500g<sup>2</sup>
  - Incidence de CIN

C3G à J3	Autres ATB	ATB= 0
15.3%	5.6%	0.9%

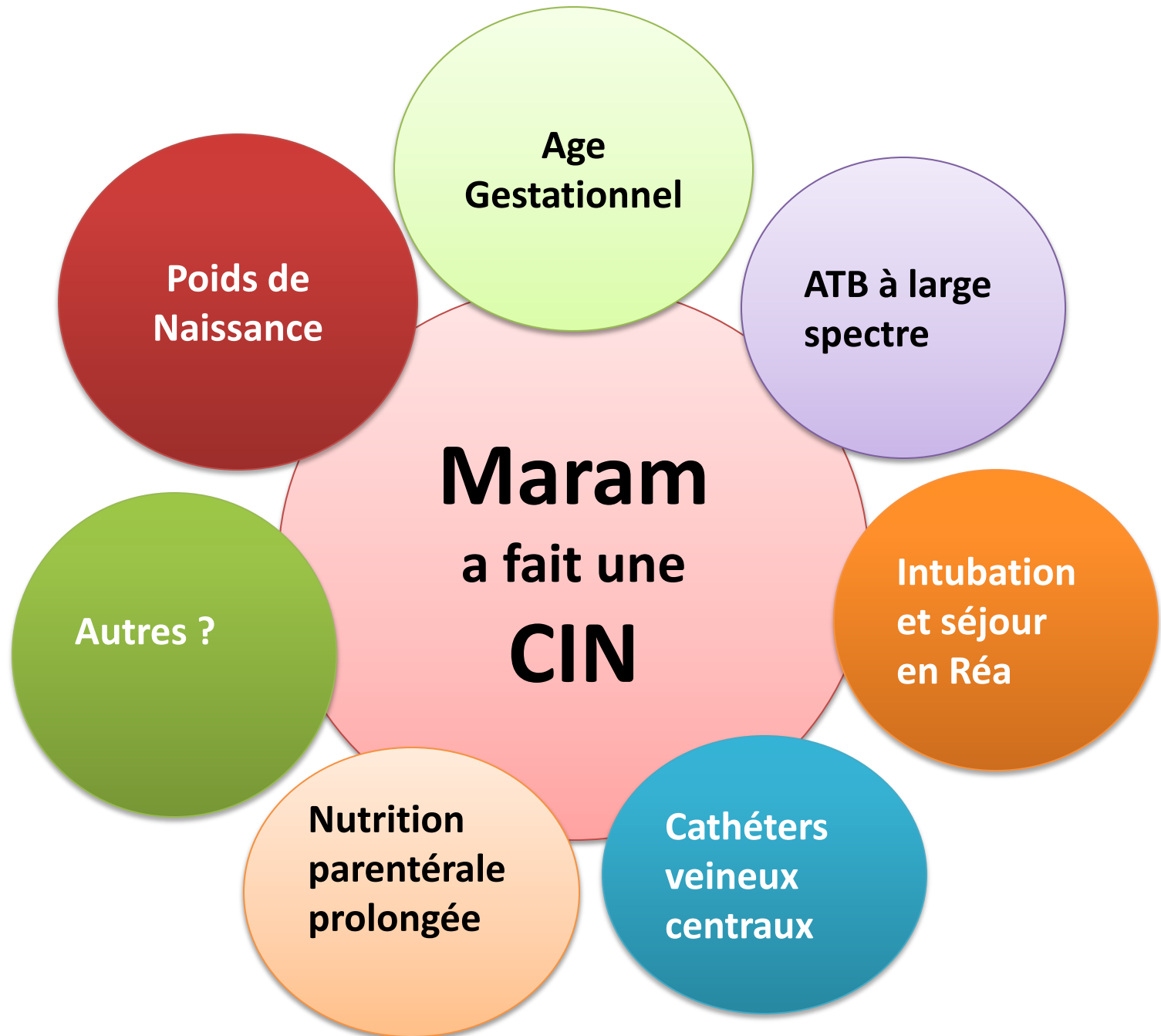
1 : Cotten , *Pediatrics* 2006; 118: 717-722

2 : Benjamin , *Pediatrics* 2010; 126(4): e865-e873



# Intubation et séjour en Réanimation

- Intubation  
et/ou
- Durée de séjour en Réa NN > à 7 jours

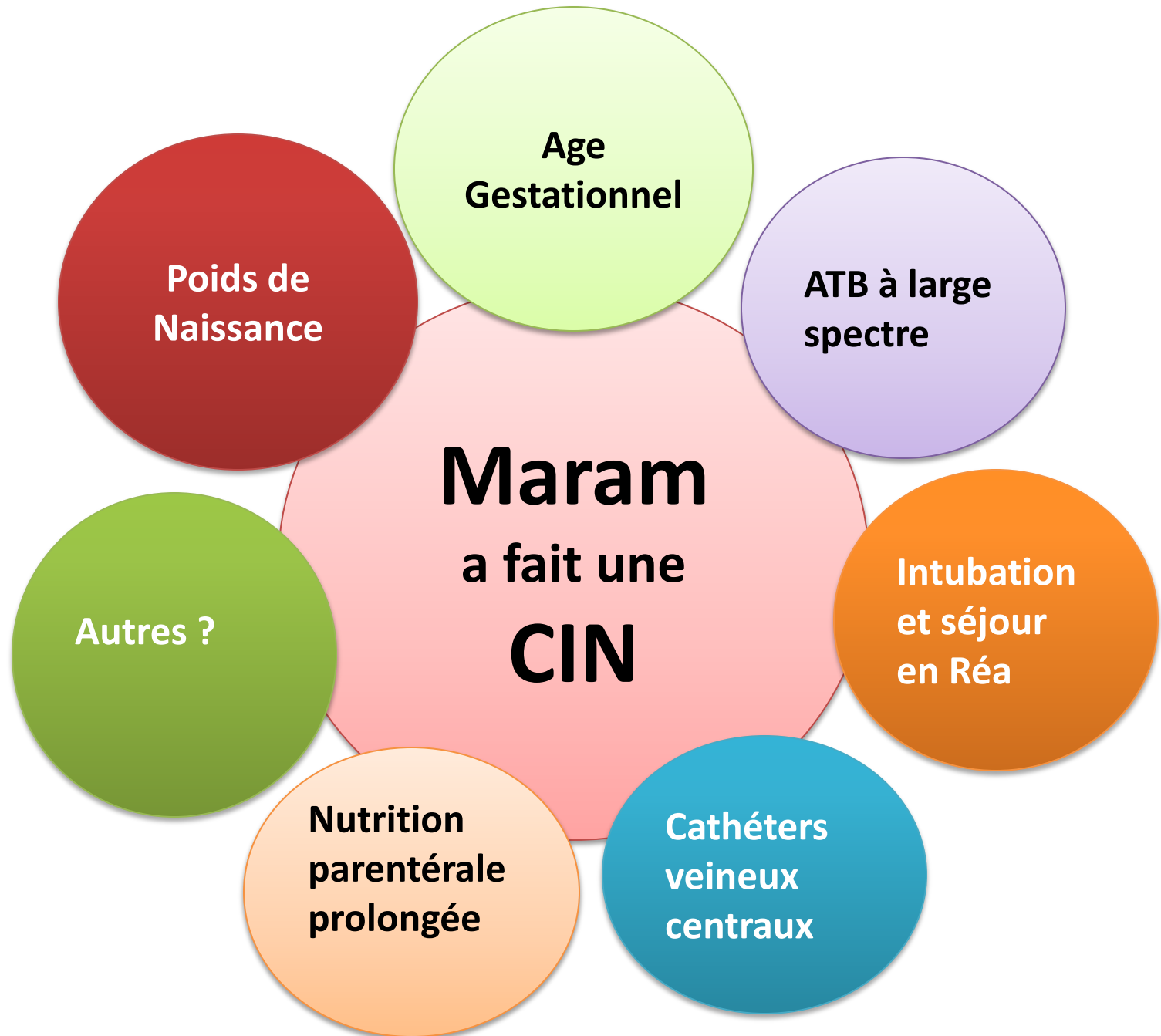


# Cathéters Veineux Centraux

- KTVO
- KT épicutanéocave (Jonathan)
- KT sous-clavier (Broviac)

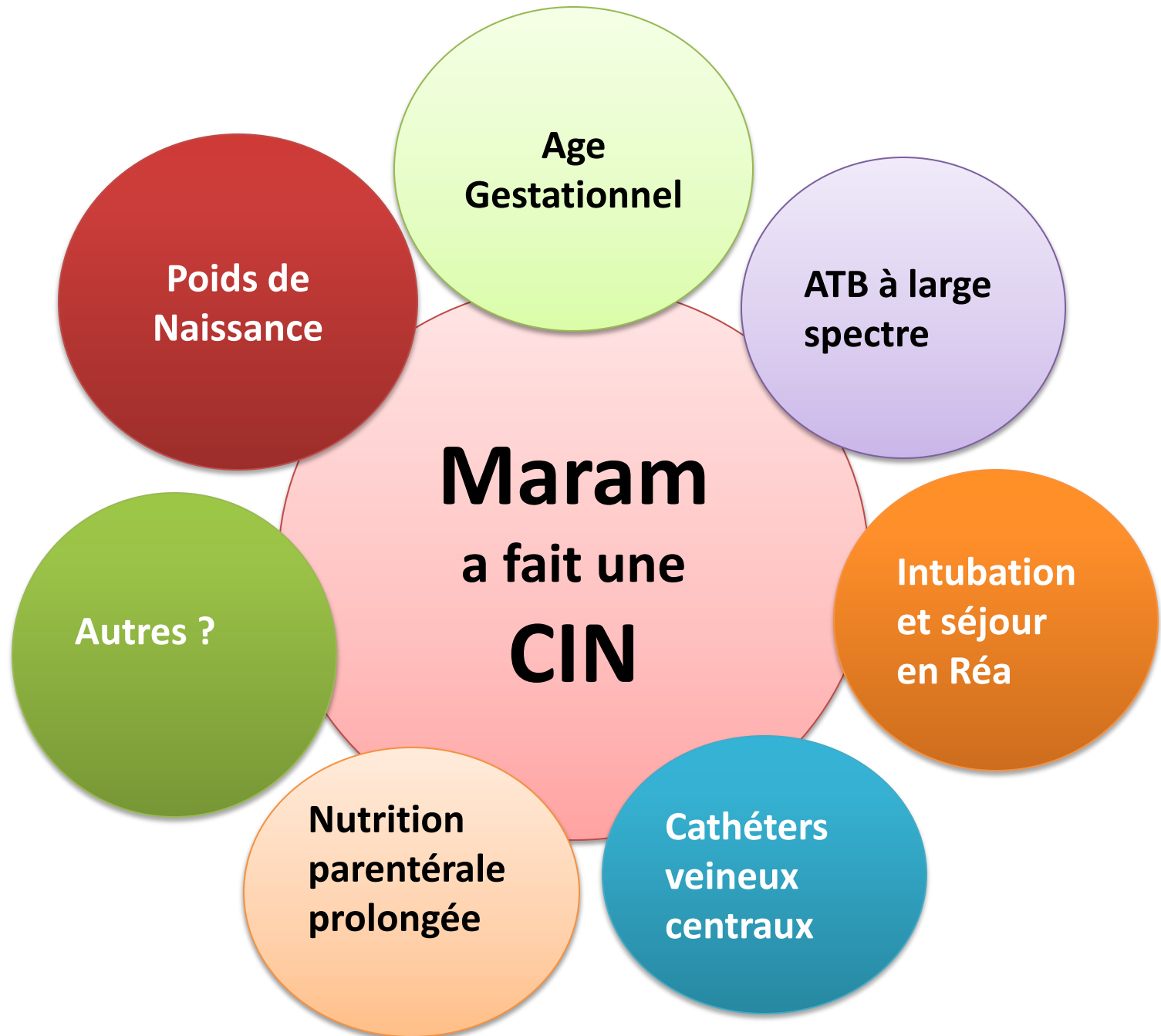
→ Colonisation par *Candida non albicans*





# Nutrition parentérale prolongée

- FDR pour CIN
- Emulsions lipidiques par voie IV → *croissance fongique*
- Pour les P < 1500g :
  - si nutrition entérale débutée avant J3 → risque de CIN est divisé par 2



# Autres facteurs

- Taux de colonisation élevée multi-site
- Score d'Apgar à 5 minutes < 5
- Corticothérapie
- Anti-H2
- Etat de choc ou CIVD
- EUN
- Chirurgie digestive, cardiaque

# Les formes invasives

## NON SPECIFIQUES

- Candidémies ± disséminées à plusieurs organes profonds
- Infection des voies urinaires
- Méningo-encéphalites
- Atteinte ophtalmologique

# CIN : y penser ?

- **Quand ?**
  - J15 à J30 (*Late Onset Infection*)
- **Devant ?**
  - Terrain
  - Colonisation digestive
  - Résistance à ATB bien conduite
  - Hyperglycémie persistante
  - **Thrombopénie** sans explication surtout si associée à C3G ou Carbapenem
  - Hyperleucocytose + CRP basse (sauf si co-infection)

# Pathogènes

- 200 espèces recensées
  - 12 pathogènes pour le NN
- Espèces de candida retrouvés dans les infections invasives chez le NN
  - C.albicans\*= 40-65%
  - C.parapsilosis= 16-40%
  - C.tropicalis= 7%
  - C.lusitaniae= 5%
  - C.guilliermondii= 3%
  - C.glabrata\*= 3-6%
  - Autres= 2%

*\*Levures des muqueuses*

# Transmission

- Verticale, materno-foetale ++++
  - Anténatale
  - Perpartum
  - Postnatale (lait maternel, mastite)
- ➔ ° Colonisation, candidose congénitale cutanée (terme)
- ° Atteinte diffuse et systémique (préma)
- Horizontale
  - Transmission manu portée par le personnel soignant



# TRANSMISSION

## Verticale

Lors du passage filière génitale si colonisation ou infection maternelle

**Facteurs  
d'adhérence  
du champignon**

## Horizontale

Patient à patient via les soignants ou les soins (KTC, ...)

# COLONISATION

(Peau, tractus respiratoire, tube digestif, CVC)

Facteurs de risque intrinsèques ou extrinsèques et virulence du micro-organisme

# INFECTION

(Sang, urines, LCR, péritoine)

Immaturité des défenses immunitaires, co-infection, fungémie persistante, retard de diagnostic ou de retrait du KTC, posologies antifongiques insuffisantes

# DISSEMINATION

SNC, œil, cœur, rein, foie, rate, os et articulation, abcès cutanés

# Devant une situation à risque

- Peut-on proposer le dépistage ?
  - Si non, pourquoi ?
  - Si oui, de quelle façon ?

# Devant une situation à risque

- Peut-on proposer le dépistage ?
  - Si non, pourquoi ?
  - Si oui, de quelle façon ?
- **OUI au Screening !!**
  - Ecouvillonnage multi-site cutanéomuqueux
    - Systématique : 1 à 2 fois / semaine
    - Index de Pittet : + si > 50% des sites
  - Si positif
    - Hémoculture
    - -/+ PL

# Diagnostic mycologique

Quel(s) test(s) choisir ?

- A. Examen direct
- B. Culture & Antifongigramme
- C. Sérologie
- D. PCR
- E. Ag  $\beta$ -D-glucane & Métabolites fongiques
- F. Aucun
- G. Tout

# Diagnostic mycologique

- **Examen direct** : levures+/- pseudofilaments
- **Culture sur milieu de Sabouraud**
  - Sensibilité faible (60%), ↑ avec nombre d'organes atteints
  - Spécificité bonne (100%)
  - Négativité du LCR : n'exclut pas une atteinte SNC
  - ECBU > 10<sup>4</sup> Candida/ml
- **Antifongogramme**
- **Sérologies** : NON
- **Tests rapides : PCR (ADN fongique) & Ag β-D-glucane (Antigènes fongiques)**
  - Bonne sensibilité
  - Assez bonne spécificité

} VPP = 85%
} VPN = 98%
- **Métabolites fongiques**
  - Mesure ds urine par spectrophotométrie le rapport D-arabinitol/L-arabinitol (métabolite de *Candida*)

# Diagnostic de CIN retenu

- Quel(s) autres examen(s) complémentaire(s) est (ou sont) à faire ?

# Diagnostic de CIN retenu

- Recherche de **localisation secondaire**
  - Echographie rénale / abdominale
  - ETF / Imagerie cérébrale
  - FO
  - Etc ...

# Traitements



**1<sup>ère</sup> mesure à prendre ?**

# Traitement curatif

## 1<sup>ère</sup> mesure

- **Retrait de la VVC +++++**
  - Dans les 24h
  - ↓ significative mortalité
  - A remplacer par VVP
- **Ensuite ??**

# Traitement curatif

## *Antifongique souvent empirique*

- **Antifongiques**

- Amphotéricine B

- Fongicide
- Forme non liposomale (FUNGIZONE<sup>®</sup>) ou liposomale (AMBISOME<sup>®</sup>)
- Pas de surveillance des taux sanguins ou LCR

- Azolés

- Fongistatiques (néonat++)
- Fluconazole (TRIFLUCAN<sup>®</sup>) ++

- Echinocandines

- NN très gravement malades, atteints de candidémies réfractaires à l'amphoB et azolés
- Caspofungine (CANCIDAS<sup>®</sup>)

- **Antifongigramme +++**

Molécules	Posologie	Avantage	Inconvénients
Amphotéricine B Non liposomale (IV)  <i>Fungizone</i> <sup>®</sup>	<b>0.5 à 1 mg/Kg/j</b> en 1 perfusion IV sur 2 à 4h	-Bonne diffusion tissulaire(cérébrale+) -Néphrotoxicité faible en néonate	Nécessité d'une voie exclusive
Amphotéricine B liposomale (IV)  <i>Ambisome</i> <sup>®</sup>	3-5 mg/Kg/j en 1 perfusion sur 1h Prématuré : 5-7 mg/Kg/j	-Action ciblée sur les sites d'infection -Usage en cas d'allergie ou Insuff rénale	Pas de diffusion rénale Coût
Flucytosine (IV/PO) <i>Ancotil</i> *	25 mg/Kg x4/j	Bonne diffusion tissulaire	Pas de monothérapie Risque entérocolite
Fluconazole (IV/PO)  <i>Triflucan</i> <sup>®</sup>	<b>12mg/Kg/j</b> voie IV ou orale 1 fois par jour avec dose de charge : <b>25mg/Kg</b> Forme orale : Cp 150, 100, 50mg	- Bonne diffusion tissulaire LCR+++ - Elimination rénale - Excellente biodisponibilité orale	Cyt P450 Néphrotoxicité- Hépatotoxicité+ Résistance si Tt prolongé
Caspofungine (IV) <i>Cancidas</i> <sup>®</sup>	Prématuré : 2 mg/Kg/j ou 25 mg/m <sup>2</sup> Sauf SNC 3mg/Kg/j		Très faible diffusion dans LCR
Micafungine	>1000gr : 5 à 7 mg/Kg/j <1000gr : 10 à 15 mg/Kg/j		

**Les mesures préventives**  
***Nouvelles recommandations***

# Prévention primaire

## *Prévention de base*

- Traitement candidoses vaginales maternelles
- Césarienne pour les très FPN
- Utilisation raisonnée des ATB (C3G)
- Initiation précoce d'une alimentation entérale (<72h)
- Règles d'hygiène
- Regroupement des NN colonisés
- Retrait rapide des VVC
- Limiter antiH2, IPP, corticoïdes

# Prophylaxie anti fongique

- Kaufman **2001** : prospective et randomisée, 100 prématurés de moins de 1000gr: fluco vs placebo, diminution significative colonisation et des CIN
- Uko **2006** : prophylaxie des moins de 32 SA si ATBpie > 3j, diminution de 6% à 1% des CIN
- Manzoni **2007** : 1<sup>ère</sup> étude multicentrique, moins de 1500gr, diminution de 13% à 3% des CIN
- Cochrane **2007** : Méta-analyse, baisse significative de l'incidence des CIN avec un RR 0.45% [0.31-0.73]
- **Guidelines 2009** de «l'Infectious diseases society of america»: Recommandation de prophylaxie chez tous les moins de 1000gr dans les services ayant une incidence élevée de candidose

# Prophylaxie anti fongique chez les NN à risque de CIN

<b>Facteurs de risque</b>	< 1000 gr ou $\leq$ 27 SA	1000gr < PN < 1500gr et - ATBpie > 3j ou - CVC/intubé
<b>Posologie</b>	<b>FLUCONAZOLE</b> 3-6 mg/Kg IV ou PO , 2x /semaine A débiter avant J5	
<b>Durée</b>	Jusqu'à ablation du CVC maximum 6 semaines	Jusqu'à ablation du CVC ou arrêt de l'ATBpie
<b>Surveillance</b>	- Bilan hépatique / semaine - Antifongigramme et sensibilité si culture positive	



# Conclusion

- Attention +++
  - Incidence en augmentation
  - Diagnostic pas facile
  - Traitement compliqué
  - Pronostic sombre
- Prophylaxie anti fongique
- Prévention primaire ++