





# Infections fongiques : guide pratique pour le référent

Solen Kerneis, Serge Alfandari

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** Solen Kernéis





**Titre:** Infections fongiques : guide pratique pour le référent

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique: **Biomérieux**  OUI  NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  OUI  NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription à des congrès ou autres manifestations : **Astellas, Pfizer, MSD**  OUI  NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique: **MSD**  OUI  NON

## Déclaration de liens d'intérêt avec les industries de santé en rapport avec le thème de la présentation (loi du 04/03/2002) :

**Intervenant :** Serge Alfandari

**Titre:** Infections fongiques : guide pratique pour le référent

-  Consultant ou membre d'un conseil scientifique  OUI  NON
-  Conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents  
Basilea, Gilead, MSD, Pfizer  OUI  NON
-  Prise en charge de frais de voyage, d'hébergement ou d'inscription  
à des congrès ou autres manifestations  
Astellas, Basilea, Gilead, MSD, Pfizer  OUI  NON
-  Investigateur principal d'une recherche ou d'une étude clinique  OUI  NON

# Objectifs de l'atelier

- ▶ Public concerné
  - Référents en antibiothérapie, membres de l'équipe mobile d'infectiologie, Infectiologues travaillant en transversal, Hématologues, Oncologues, Réanimateurs, Anesthésistes-Réanimateurs, Pharmaciens
- ▶ Pré-requis
  - aucun
- ▶ Objectifs:
  - Global:
    - Savoir mettre en place un programme de bon usage des anti fongiques
  - Détaillé
  - Comment déterminer les priorités d'actions
  - Connaître les non indication des antifongiques systémiques
  - Connaître les tests diagnostiques des infections fongiques
  - Connaître les principales indications des antifongiques systémiques
  - Connaître les populations à risque d'infections fongiques invasives

# Pour vous connaître

- ▶ Votre activité principale ?
  - Hématologue/Oncologue
  - Hygiéniste
  - Infectiologue
  - Microbiologiste
  - Réanimateur
  - Référent antibiotique

# Pour vous connaître

- ▶ Votre lieu d'exercice principal ?
  - CHU/CLCC/HIA
  - CH/ESPIC avec service d'hématologie
  - CH/ESPIC sans service d'hématologie
  - Clinique
  - Autre

# Pour vous connaître

- ▶ Votre niveau de confort sur les infections fongiques ?
  - Correct
  - Pas top sur le diagnostic
  - Pas clair sur les indications de traitement

# Pour vous connaître

- ▶ Quel système est utilisé dans votre hôpital pour réguler les prescriptions d'AF (hors fluconazole) ?
  - A. Ordonnances nominatives spécifiques
  - B. Autorisation préalable d'un référent
  - C. Prescription initiale libre mais contrôle à 48-72h
  - D. Prescription informatisée
  - E. Aucun



# ***Candida***

# Les catégories de traitement

	Prophylaxie	Pre-emptif	Empirique	Documenté
Facteur de risque	+	+	+	+
Biomarqueurs	-	+	+/-	+/-
Sepsis	-	-	+	+/-
HC ou prélèvements profonds	-	-	-	+

Adapté de JF Timsit

# Cas vignette 1

Mr X, 62 ans, est hospitalisé en réanimation chirurgicale depuis 7 jours dans les suites d'une duodéno-pancréatectomie céphalique. Il pèse 80 kg et la créatinine est à 100  $\mu\text{mol/L}$ . Il est fébrile depuis 48h.

1 hémoculture prélevée sur le KTC s'est positivée ce matin sur le flacon aérobie. L'examen direct retrouve des levures.

- ▶ Débutez-vous un traitement antifongique?
- ▶ Si oui lequel et à quelle dose?
- ▶ Quelles mesures associées/examens complémentaires proposez-vous?
- ▶ Quelle durée de traitement?

# Ressources disponibles:

IDSA 2016

ESCMID 2012

American Thoracic Society 2011...

Recommandations APHP – « under process »

Recommandations locales multiples

Localisation et/ou terrain	Ligne de traitement	Molécules	Posologie quotidienne
Candidémie : trait initial	1 <sup>ere</sup> intention	Échino	C : 70 puis 50 mg x 1* M : 100 mg x 1** A : 200 puis 100mg x 1
	Alternative	Fluco***	12 mg/kg puis 6 mg/kg x 1
Tester azolés de principe Tester echino si - trait anterieur par échino - <i>C glabrata</i> et <i>parapsilosis</i>			
L-AmB = alternative si - Intolérance aux autres - Souche R aux autres			3 mg/kg
Si ablationKT/PAC impossible		L-AmB ou échino (diffusion dans biofilm)	3 mg/kg

\* Une dose de charge de 140mg suivi d'une dose de 1 mg/kg/j peut être discutée chez les patients les plus graves

\*\* La posologie de 150 mg/j peut être discutée chez les patients les plus graves

\*\*\* Si pas choc ni antécédents de prise d'azolés

# Candidémie – mesures associées

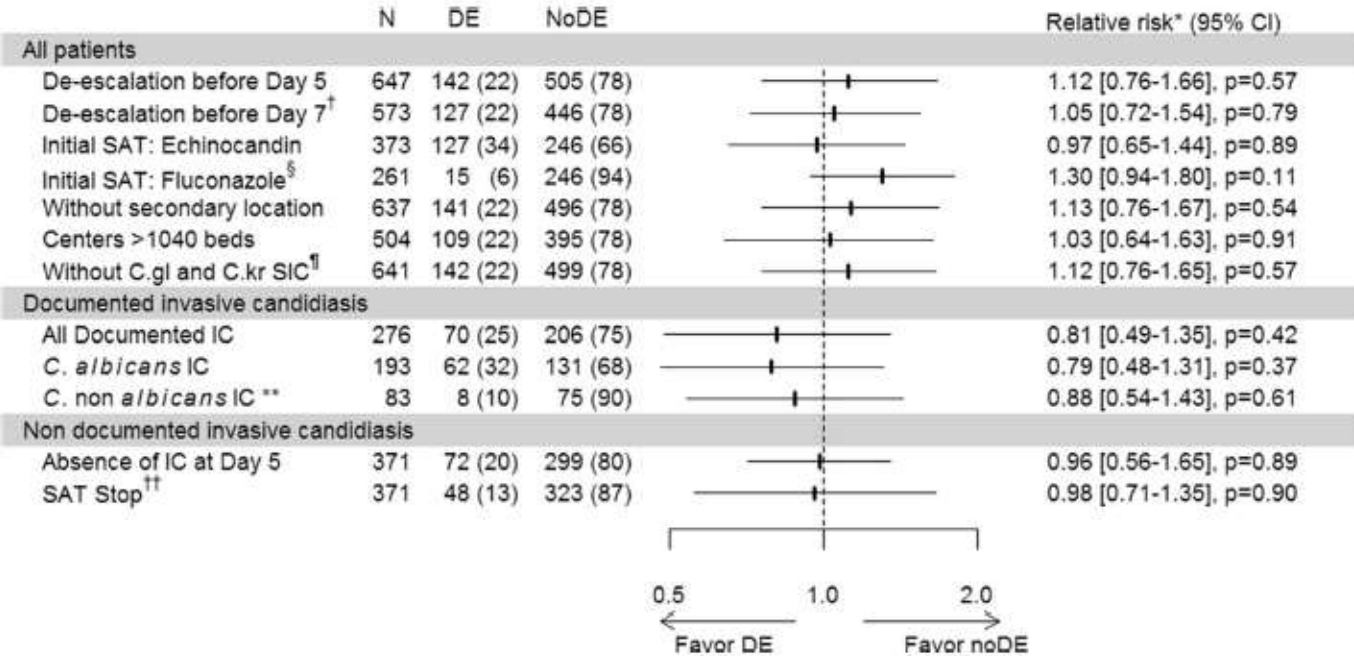
- ▶ **Traiter dès la première** hémoculture positive
- ▶ Ablation du **cathéter ou de la chambre implantable**
- ▶ **Hémocultures de contrôle** de la négativation
- ▶ **Echographie trans-thoracique (ETT)** à J5-J7
- ▶ **Echographie trans-oesophagienne non systématique** : à réaliser en cas d'ETT douteuse ou d'une fièvre ou d'une candidémie persistante à 72 heures
- ▶ **Doppler veineux non systématique** : à réaliser en cas de signe de thrombose ou de candidémie persistante à 72 heures
- ▶ **Fond d'œil systématique** dans les 8 jours

# Cas vignette 1 suite

- ▶ C'était une candidémie à *C. albicans* traitée en probabiliste par une candine. Au retour de l'antifongogramme montrant une sensibilité au fluconazole (CMI <0,25):
  - A. Vous ne changez pas de traitement**
  - B. Vous désescaladez vers le fluconazole**
  - C. Vous désescaladez vers le fluconazole uniquement s'il n'y avait pas de choc septique initial**
  - D. Vous désescaladez vers le fluconazole si l'ETO et le FO sont normaux**

# La désescalade, pour les antifongiques aussi

- ▶ Etude AMARCAND2
  - 647 suspicion CI et suivis > 5j
- ▶ Pas de différence quelle que soit la situation
  - On peut (continuer à) désescalader





# La désescalade, pour les antifongiques aussi

Characteristics	Systemic antifungal therapy (SAT) group		p-value
	De-escalation N=142	No De-escalation N=505	
SOFA score at D7 after initial SAT	5 [3 ; 9]	5 [2 ; 9]	0.90
Delta SOFA score from SAT to D7	2 [-1 ; 4]	2 [0 ; 4]	0.46
<b>Length of ICU stay after initial SAT (days)</b>	<b>14 [9 ; 27]</b>	<b>19 [11 ; 35]</b>	<b>&lt;.01</b>
<b>Length of SAT administration (days)</b>	<b>12 [5 ; 16]</b>	<b>14 [8 ; 21]</b>	<b>&lt;.01</b>
<b>Number of days alive without SAT at D28</b>	<b>13 [5 ; 23]</b>	<b>10 [1 ; 17]</b>	<b>&lt;.01</b>
<b>Number of days alive outside the ICU at D28</b>	<b>3.5 [0 ; 17]</b>	<b>0 [0 ; 13]</b>	<b>0.03</b>
Median SAT cost [IQR]	1,743 € [1,134 ; 2,382]	2,835 € [171 ; 7,371]	<b>&lt;.01</b>

Diminution importante des couts

# Durée de traitement (patients non neutropéniques) 14 jours après dernière hémoc positive

Localisation et/ou terrain	Ligne de trait	Molécules	Posologie quotidienne
Désescalade si : <ul style="list-style-type: none"><li>- Stabilité clinique</li><li>- Souche S</li><li>- Négativisation des Hc</li></ul>		Fluco	6 mg/kg x1

# Cas vignette 2

- ▶ Vous discutez avec vos réanimateurs de la politique anti-infectieuse en réa.
- ▶ Vous êtes déjà bien chauds avec la reco sur la DDS anti bactérienne.
- ▶ Vous en venez à la prophylaxie antifongique (hors hémopathies/greffes)
  
- ▶ **Faut il en faire une ?**
  - **Oui**
  - **Non**

# Traitement antifongique préventif chez les patients de réanimation immunocompétents

- ▶ Méta-analyse de 19 essais randomisés contrôlés en réanimation
  - AF vs placebo
- ▶ Critère de jugement principal
  - DC toutes causes et IFI à candida
- ▶ Résultats
  - DC: pas de différence (RR=0,88, IC95% : 0,74-1,04 ; p=0,14)
  - IFI: baisse significative (RR=0,49, IC95% : 0,35-0,68 ; p=0,0001)
- ▶ Concordant avec résultats antérieurs

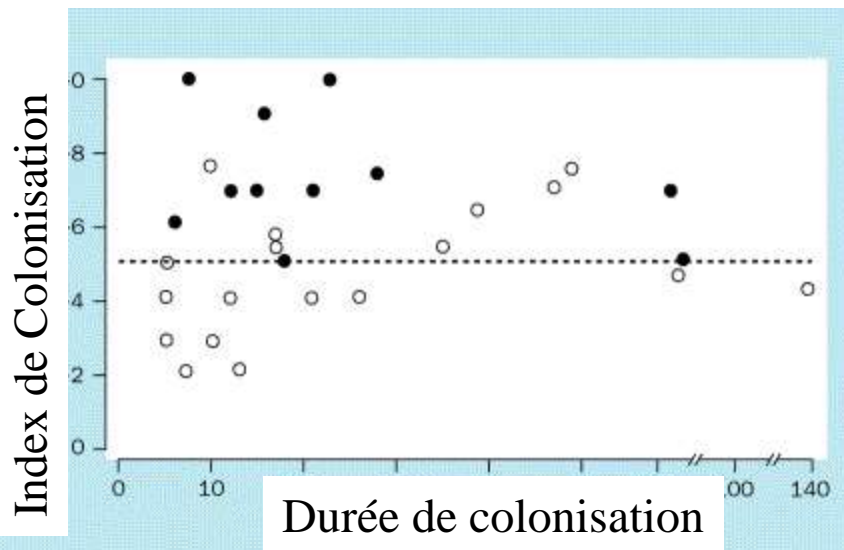
# Cas vignette 3

- ▶ Un peu plus loin dans la même réunion, vous discutez de la mise en route d'un antifongique et traitement empirique (toujours hors hémopathie/greffe)
- ▶ Chez des patients en sepsis d'origine inconnue avec FdR de candidose invasive.
  
- ▶ **Faut il prescrire un anti fongique en probabiliste ?**
  - **Oui**
  - **Non**

# Index de colonisation (+/- corrigé)

- ▶ Cohorte prospective réa chir - 5,3 sites /patient
- ▶ Index de colonisation =
  - $\frac{\text{N. site(s) colonisé(s)}}{\text{N. sites prélevés}}$
- ▶ 29 patients

colonisation	Se	Sp	VPP	VPN
>2 sites	100	22	44	100
$\geq 3$ sites	45	72	50	68
<b>Index &gt;0,5</b>	<b>100</b>	<b>69</b>	<b>66</b>	<b>100</b>



● Infecté  
○ Colonisé

# Candida score (score de Leon)

- ▶ **Patients avec > 7 J ventilation mécanique**
- ▶ **Construction n =1699 pts (Leon CCM 2006)**
  - Parenteral nutrition 1pt OR = 2,48 (1,16 - 5,31)
  - Surgical admission 1pt OR = 2,71 (1,45 - 5,06)
  - Multiple colonization 1pt OR = 3,04 (1,45 - 6,39)
  - Severe sepsis 2pts OR = 7,68 (4,14 - 14,22)
- ▶ **External Validation n =1107 pts (Leon CCM 2009)**

Table 4. Rates of invasive candidiasis according to the *Candida* score

Cutoff Value	Incidence Rate (%) (95% CI)	Relative Risk (95% CI)
<3	2.3 (1.1–3.5)	1
3	8.5 (4.2–12.7)	3.7 (1.8–7.7)
4	16.8 (9.7–23.9)	7.3 (3.7–14.5)
5	23.6 (12.4–34.9)	10.3 (5.0–21.0)

CI, confidence interval.



# Autres scores proposés

## ▶ Dupont

- Sexe féminin
- Sus mésocolique
- Défaillance HD
- ATB > 2j avant péritonite

## ▶ Shorr

- Age > 65 a
- T° < 36.7°C
- Altération FS
- Cachexie
- Hospit dans les 30 j
- Associée aux soins
- VM

## ▶ Ostrosky,

- > 3 j de réa
- Majeur (2):
- ATB + CVC + 2 de:
- VM > 48h
- NPT
- Dialyse
- Pancreatite
- Immuno-/CTCD

~ 15-20 % of patients will be treated  
(with only 10-20% true IFI)

~ 70-80 % of IFI will be captured

Dupont CCM 2003  
Shorr CC 2009  
Faiz EJCMI 2009



# Etude EMPIRICUS

## Traitement empirique en réanimation

- ▶ Essai randomisé 260 patients / 19 réanimations Françaises
- ▶ Patients
  - Colonisés à Candida
  - VM  $\geq 5$  j et  $\geq 1$  dysfonction d'organe
  - 1 CVC ou KT artériel
  - TT récent par  $> 4$  jours ATB
  - Sepsis d'origine inconnue
- ▶ Randomisation pour
  - Micafungine 100mg/j – 14j vs placebo
- ▶ Critère de jugement principal
  - Survie sans IFI à J28

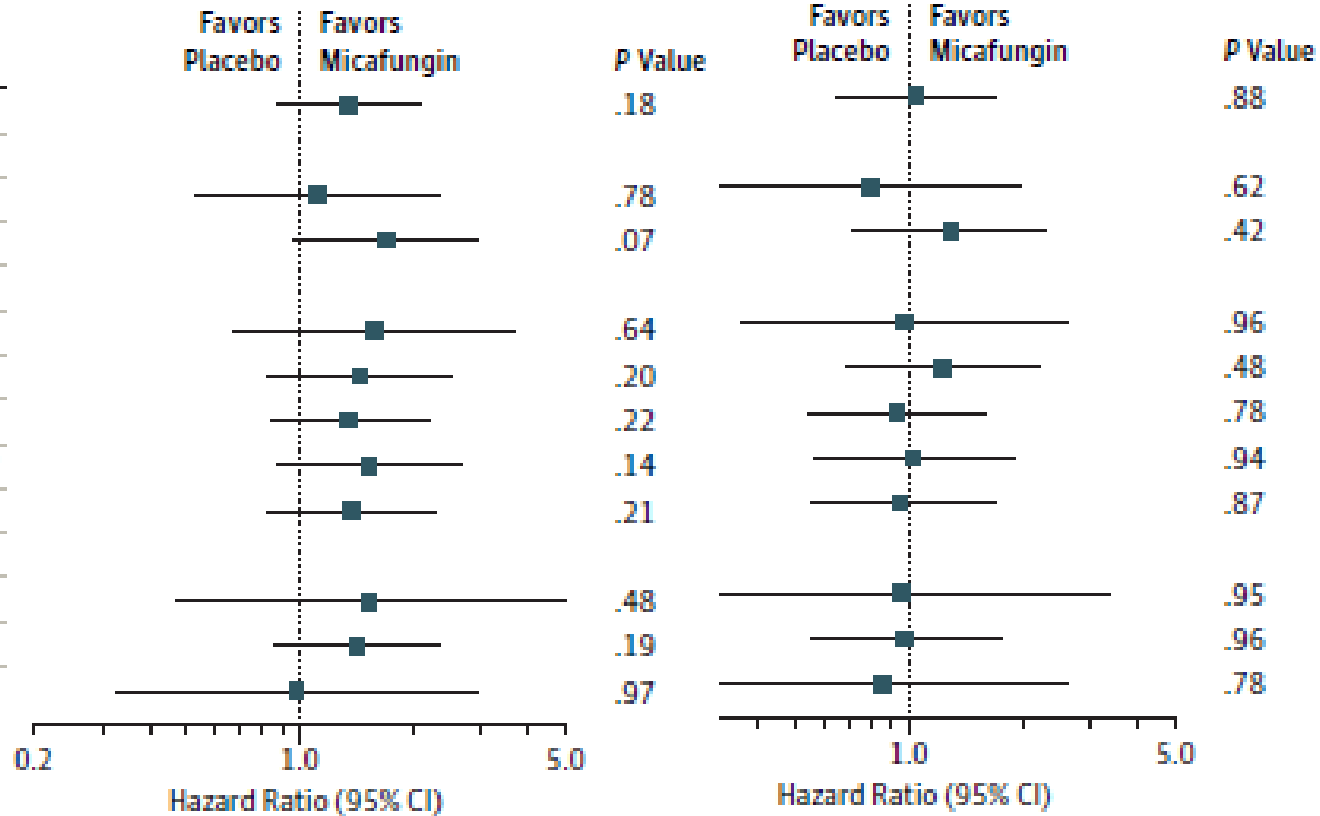
# Etude EMPIRICUS

## Traitement empirique en réanimation

Survie sans IFI à J28  
68 vs 60.2% (HR 1.37[0.87-2.08])

Survie à J28  
70 vs 70%, p=0.95

All patients
SOFA score
≤8
>8
Admission category
Surgical
Medical
Colonization index ≥0.5 <sup>a</sup>
Corrected colonization index ≥0.4 <sup>b</sup>
Candida score ≥3
(1-3)-B-D-glucan, pg/mL <sup>c</sup>
>250
>80
≤80



Pas d'intérêt d'un AF empirique chez des patients de réanimation non neutropéniques

# Traitement empirique en réanimation

- ▶ Besoin de définir les sous populations de patients septiques qui pourraient y trouver un bénéfice
  - Réa chir dig ?

# Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,<sup>1</sup> Carol A. Kauffman,<sup>2</sup> David R. Andes,<sup>3</sup> Cornelius J. Clancy,<sup>4</sup> Kieren A. Marr,<sup>5</sup> Luis Ostrosky-Zeichner,<sup>6</sup> Annette C. Reboli,<sup>7</sup> Mindy G. Schuster,<sup>8</sup> Jose A. Vazquez,<sup>9</sup> Thomas J. Walsh,<sup>10</sup> Theoklis E. Zaoutis,<sup>11</sup> and Jack D. Sobel<sup>12</sup>

28. Empiric antifungal therapy should be considered in critically ill patients with risk factors for invasive candidiasis and no other known cause of fever and should be based on clinical assessment of risk factors, surrogate markers for invasive candidiasis, and/or culture data from nonsterile sites (*strong recommendation; moderate-quality evidence*). Empiric antifungal therapy should be started as soon as possible in patients who have the above risk factors and who have clinical signs of septic shock (*strong recommendation; moderate-quality evidence*).

# Cas vignette 4

- ▶ Que répondre à un collègue réanimateur qui vous demande s'il doit mettre en route un antifongique devant un patient:
  - En sepsis (ex sepsis grave)
  - Avec un bêta-d-glucane à 110 pg/ml
- ▶ **Oui ?**
- ▶ **Non ?**
- ▶ **Il a quoi par ailleurs ?**

# Beta-D-Glucan antigenemia anticipates diagnosis of blood culture negative intra-abdominal candidiasis (FUNGINOS)

F. TISSOT et al Am J respir crit Care Med 2013;188:1100-09

37 invasive candidiasis (76% *C. albicans*):

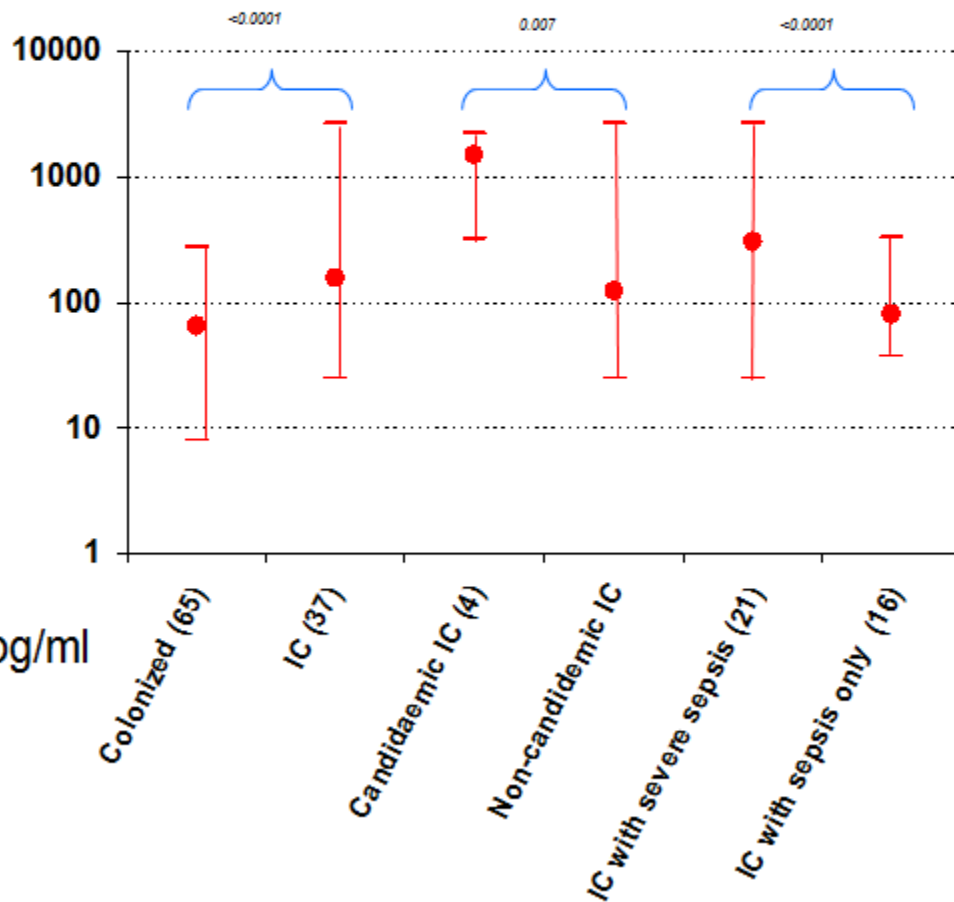
- peritonitis (26)
- candidaemia (4)
- burn infection (3)
- mediastinitis/empyema (3/1)

1251 dosages of BD glucan (9/pt)

**BD glucan > 80 pg/ml**  
**Se 97%, Sp 20%**

2 consecutive BD Glucan > 150 pg/ml  
Se 73%, Sp 78%

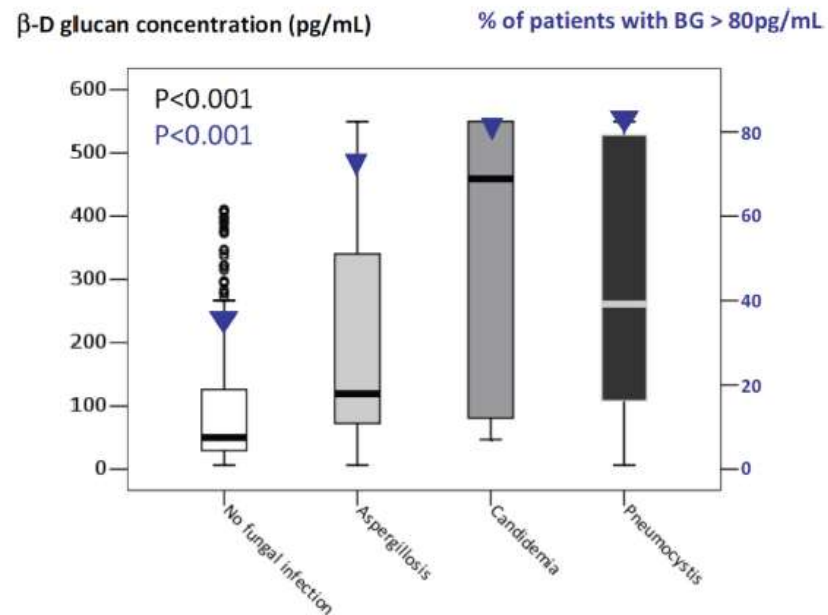
48h before treatment: 73% cases



# $\beta$ D-glucane et hémopathies en réanimation

- ▶ Etude prospective multicentrique sur 737 patients
- ▶ 1 dosage BDG à l'admission - seuil utilisé: 80 pg/ml
- ▶ IFI: 10,6%
  - Taux plus élevé en cas d'IFI:
    - 144 vs 50:  $p < 0,0001$
  - Sens: 72% / Spe: 65%
  - VPP: 21% / VPN: 94%

Seul intérêt éventuel: valeur prédictive négative



Azoulay Oncotarget 2016

# Biomarqueurs

- ▶ (1,3)- $\beta$ -D-glucane
  - Composant de la paroi cellulaire des champignons
  - Présent chez tous les champignons SAUF zygomycètes et cryptocoques
  - Faux positifs: albumines, immunoglobulines, antibiotiques, pansements chirurgicaux, hemodialyse, manipulation
  - Variabilité de la mesure
  - Reste longtemps positif
- ▶ Mannane/anti-mannane: peu d'études en réanimation
- ▶ PCR
  - Résultats variables/ nbx développements en cours
- ▶ Candida albicans Germ Tube Antibody (CAGTA)



# Biomarqueurs pour l'arrêt des traitements antifongiques empiriques en réanimation

- ▶ Etude monocentrique randomisée contrôlée
- ▶ 110 patients non-neutropéniques, sous AF empirique randomisés
  - Intervention (n=55): b-D-glucane, Ac/Ag mannane à J0 et J4.
    - Algorithme d'arrêt précoce du traitement AF à partir de J4.
  - Standard (n=55): 14 jours de traitement selon les recommandations de l'IDSA
- ▶ Critère de jugement principal: % arrêt AF < J7 (hors DC)
- ▶ Plus d'arrêt de TT dans groupe intervention (54 vs 2%;  $p < 0,0001$ )
  - Durée de TT plus courte dans ce groupe
- ▶ Pas de différence IFI, jours VM, durée séjour en réa, DC

# Cas vignette 5

Vous êtes appelé(e) pour une patiente de 70 ans actuellement au bloc opératoire pour péritonite sur perforation de diverticule colique. Elle est stable du point de vue hémodynamique. Une antibiothérapie par Augmentin + Gentamicine a été débutée. Le réanimateur s'interroge sur la nécessité d'ajouter un traitement antifongique.

> Que lui répondez-vous?

3 jours plus tard, la patiente doit être reprise en urgence au bloc opératoire pour péritonite sur lâchage d'anastomose. Elle est en choc septique.

> Débutez-vous un traitement antifongique en probabiliste?

Crédit diapos R. Gauzit

# 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

- Etude cas/témoin en réanimation  
Appariement :
  - IGS II
  - âge
  - année d'hospitalisation

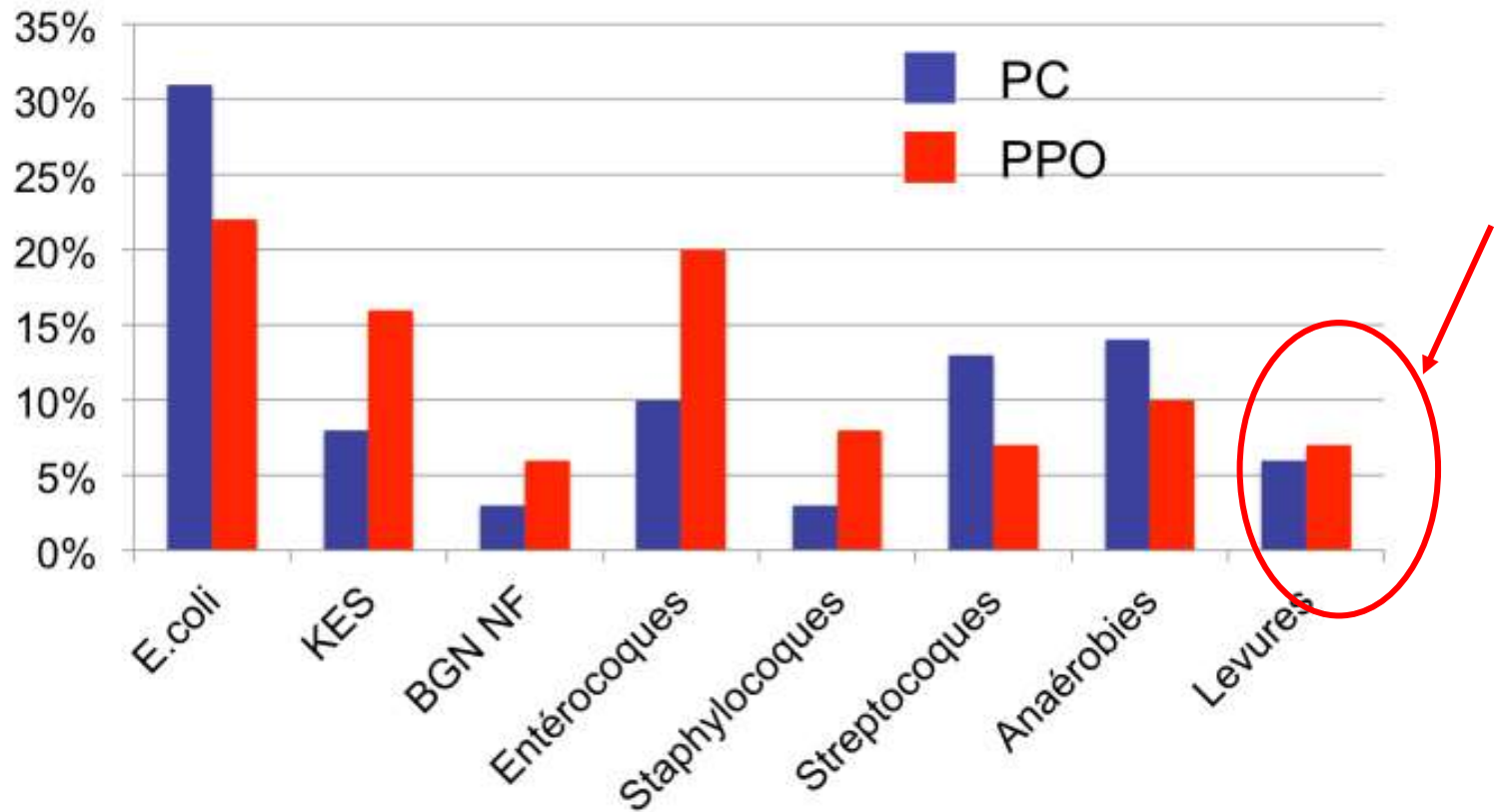
- isolement *Candida sp* dans P. nosocomiales

	Cases	Controls
Subsequent reoperation	26 (45)	31 (29) <sup>a</sup>
Duration of mechanical ventilation, days	18 ± 17	13 ± 16 <sup>b</sup>
Length of stay in ICU, days	26 ± 25	18 ± 18 <sup>b</sup>
Death	28 (48)	30 (28) <sup>a</sup>
Interval between index operation and death, days	23 ± 23	29 ± 46
Cause of death		
Death related to peritoneal infection	23 (82)	18 (60) <sup>b</sup>
Other infectious cause	3 (1)	7 (23)
Noninfectious cause	2 (7)	5 (17)

ICU, intensive care unit.

<sup>a</sup>*p* < .05; <sup>b</sup>*p* < .01 vs. cases.

# Microbiologie des IIA communautaires vs IA Soins



Dupont, AAC 2000 - Roehborn, CID 2001 - Montravers JAC 2009 –  
Gauzit surg Infect 2009 – Augustin Crit Care 2010 – Montravers, CID 1996



# Peut-on prédire les péritonites à Candida?

## Peritonitis score

Présence élément suivant	Points
Etat choc admission	1 point
Perforation susmésocolique	1 point
Sexe féminin	1 point
ATB en cours $\geq$ 48h	1 point

Score  $\geq$  3 : Sen 84%, Sp 50%,  
VPP 67%, VPN 72%

Dupont, Crit Care Med 2003

## Candida score

Présence élément suivant	Points
Nutrition parentérale totale	1 point
Colonisation multiple à <i>Candida</i>	1 point
Sepsis sévère	2 points
Chirurgie admission	1 point

Score  $\geq$  2,5 : Sen 81%, Sp 74%,

Leone CCM 2006

# Documentation dans les péritonites

<i>Candida albicans</i>	> 60 % dans toutes les séries
<i>Candida glabrata</i>	5-20 %
<i>Candida tropicalis</i>	< 5 %
<i>Candida parapsilosis</i>	< 5 %
<i>Candida krusei</i>	2-8 %
Autres	5-10 %

Traitement curatif ou prophylaxie préalables par fluconazole ou candines → risque de modifications du profil de sensibilité

# En pratique (1) – Traitement antifongique?

- ▶ Péritonites communautaires - **pas de traitement antifongique SAUF**
  - Immunodépression sévère
  - Transplantés
  - Maladie inflammatoire du tube digestif
  - Présence de 3 facteurs parmi : défaillance hémodynamique, femme, chirurgie sus-mésocolique, ATB en cours depuis plus de 48 h
- ▶ Péritonites liées aux soins - **traitement antifongique si :**
  - Perforation sus mésocolique
  - Perforations intestinales récurrentes
  - Pancréatite traitée chirurgicalement
  - Traitement ATB large spectre prolongé
  - Colonisation connue à Candida
  - Levures à l'examen direct ou à la culture des prélèvements peropératoires
- ▶ D'autant plus justifié si critères de gravité++

# En pratique (2) - Quel antifongique ?

- Dans toutes les recommandations récentes  $\geq 2012$ , traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des candidoses invasives = **échinocandines, mais...**
- Tous les argumentaires (sauf ESCMID 2012) indiquent que le **fluconazole** à forte posologie (12 mg/kg puis 6 mg/kg) pourrait être une alternative efficace
- Probablement acceptable en alternative si pas de choc septique ou de prise récente d'azolés
- Dans tous les cas, désescalade possible au fluconazole si souche sensible et contrôle de la source



# Cas vignette 6

- ▶ Patient de 48 ans en réanimation pour méningite à pneumocoque
  - Sous céfotaxime 300 mg/kg/j
- ▶ Développement d'une PAVM fébrile à J9
  - Hémocultures stériles
  - AET: *Candida albicans*  $10^5$ /mL
- ▶ **Faut il traiter ?**
  - **Oui**
  - **Non**

# Isolement de *Candida sp.* au niveau de l'arbre respiratoire inférieur

- ▶ Rarement pathologique
  - Localisation secondaire d'une candidémie
  - Pneumonie primitive à *Candida sp.* exceptionnelle (sur études autopsiques )
- ▶ Simple colonisation trachéo-bronchique

Meersseman et al ICM 2009;35:1526-31

Tejerina et al. CCM 2012;40:842-6.

# Cas vignette 7

- ▶ Femme de 92 ans vivant en EHPAD
  - GIR1
  - Admission pour dyspnée
  - Sub fébrile, encombrée
  - Bilan: 15000 GB, 58 CRP
  - Thorax peu lisible
- ▶ ECBU
  - *Candida albicans* 10<sup>5</sup>/mL
- ▶ **Faut il traiter ?**
  - **Oui**
  - **Non**

# Reco SPILF 2015 : Candiduries

- ▶ Il est fortement recommandé de ne pas traiter les colonisations à *Candida* spp. en dehors des périodes préopératoires d'urologie (A-II)
- ▶ Il est fortement recommandé d'utiliser le fluconazole per os 48h avant et après chirurgie urologique d'un malade colonisé à *C. albicans* (A-II)
- ▶ Prise en charge des candiduries symptomatiques:
  - Il est fortement recommandé de traiter les cystites associées aux soins dues à *Candida* spp. par 7 jours de fluconazole per os (A-II)
  - Il est recommandé de traiter les pyélonéphrites associées aux soins dues à *Candida* spp. par 14 jours de fluconazole (B-III)

# Candidurie : reco européennes

- ▶ La colonisation à *Candida sp.* : ne doit pas être traitée **sauf** situation et pts à risque ( **Chirurgie urologique+++**)
  - ➔ Fluconazole (J1=400 mg puis 200 mg/j) pour souche sensible
  - ➔ Arrêt ou désescalade AB et retrait de sonde urinaire après  $\geq 24$ h de Fluco

Situation	1 <sup>ère</sup> intention	2 <sup>ème</sup> intention
Colonisation urinaire patient non à risque	Abstention (situation très rare)	
Colonisation urinaire patient à bas risque	Abstention Correction des facteurs de risque si possible	
Colonisation urinaire patient à haut risque ou cystite	Fluconazole PO J1 : 400 mg 1 dose/j J2-14 : 200 mg 1 dose/j	AmphoB désoxicholate IV 0,6-1 mg/kg/j 1dose/j 14j
Pyélonéphrite	Fluconazole IV puis PO 400 mg 1 dose/j 4-6 semaines	AmphoB désoxicolate IV 1 mg/kg/j 1dose/j 4-6 semaines
Si lithiase fongique	Extraction chirurgicale ou endoscopique	

1<sup>ère</sup> intention : *C.albicans, tropicalis, parapsilosis, lusitaniae*

2<sup>ème</sup> intention : espèces fluco-R, échecs

*D'après Etienne M, Presse Med 2007 36:1899-1906  
et ESCMID Guidelines: Clin Microbiol Infect 2012,18:19-37*



# Reco ESCMID 2012

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE
ICU patients persistently febrile, but without microbiological evidence	To reduce overall mortality	Fluconazole or echinocandin	C	II <sub>u</sub>
Adult ICU patients with fever despite broad-spectrum antibiotics and APACHE II >16	To resolve fever	Fluconazole 800 mg/day	D	I
ICU patients with <i>Candida</i> isolated from respiratory secretions	To cure invasive candidiasis/ candidaemia early	Any antifungal	D	II <sub>u</sub>
ICU patients with positive (1,3)-β-D-glucan test	To cure invasive candidiasis/ candidaemia early	Any antifungal	C	II <sub>u</sub>
Any patient with positive blood culture with candida	To cure invasive candidiasis	Antifungal treatment	A	II

QoE – quality of evidence

I at least one RCT, II<sub>u</sub> uncontrolled trials

SoR – strength of recommendation

C marginal support / D recommendation NOT to use

Cornely OA, et al.

Clin Microbiol Infect 2012;18(Suppl 7):19–37



# Au total: ce qui n'est pas une indication de traitement anti *Candida*

- ▶ La prophylaxie en réanimation
- ▶ La présence de *Candida* sur un LBA
- ▶ La présence de *Candida* dans un ECBU
  - hors pyélo sans cause alternative, geste uro, grosse immuno-)
- ▶ Les péritonites communautaires
  - Sauf graves si plusieurs FdR
- ▶ Un beta-d-glucane élevé isolé

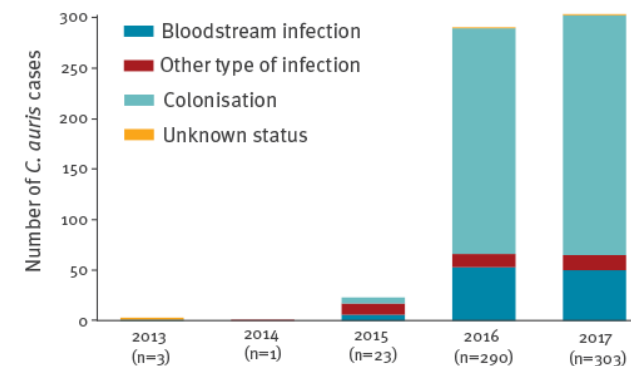
# Cas vignette 8

- ▶ L'hygiéniste de l'établissement est en vacances.
- ▶ Le laboratoire vous appelle car il vient d'identifier ce qui semble être un *Candida auris* sur un cathéter de réanimation.
- ▶ Que devez vous faire ?
  - Rien si les hémocultures ne sont pas positives
  - Mettre le patient en précautions contact s'il ne l'était pas déjà ?
  - Lancer un dépistage des autres patients



# Emergence de *Candida auris*

- ▶ Découvert en 2009
  - Identification difficile
  - Résistances fréquentes à plusieurs classes d'AF
- ▶ Enquête ECDC janvier 2018
  - 620 cas rapportés
- ▶ 20/29 pays ont mis en place une politique de suivi
  - Axée sur les laboratoires
  - Peu sur la clinique
    - 4 avec reco de PEC thérapeutique
    - 4 avec recos d'hygiène

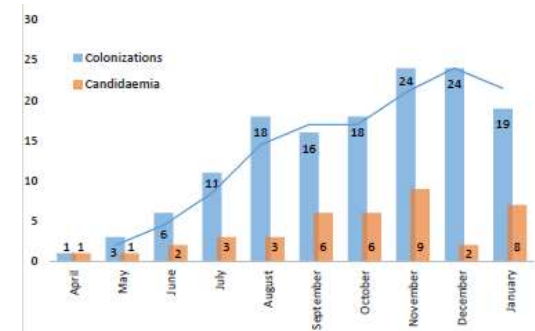


Kohlenberg, Eurosurveillance 2018

# Epidémies hospitalières à *Candida auris*

## ▶ Epidémie hôpital universitaire de Valence (Espagne)

- Avril 2016 à janvier 2017
- 140 porteurs dont 41 candidémies (dont 2 EI et 2 SPD)
  - 88% des candidémies en réa chir
  - TT par candines (16 associations à L-Amb)
  - 6 récurrences (15%) et 12 candidémies persistantes (29%)
  - Mortalité à J30: 41,4%



## ▶ Gestion épidémie

- Après 2<sup>ème</sup> cas: isolement contacts / 3 dépistages hebdo négatifs
- Persistance épidémie: renforcement jusqu'à cohorting
  - Environnement positif sur multiples sites, même après bionettoyage
  - Prélèvements soignants (mains et canal auditif) négatifs
- Nouvelles mesures: toilettes patients à la chlorhexidine, bionettoyage 3/j environnement patient au dioxyde de chlore + désinfection UV à la sortie

Ruiz-Gaitan Mycoses 2018



# Cas vignette 9

**Vous êtes le référent anti-infectieux d'un hôpital de 800 lits qui comprend deux services de chirurgie (digestive et urologie), une réanimation polyvalente, un service d'hématologie.**

**Vous souhaitez mettre en place un programme de bon usage des anti-fongiques.**

Par quoi allez-vous commencer?

Comment évaluer l'impact des mesures que vous allez mettre en place?

**Les patients**

Graves (hématologie,  
réanimation, oncologie)  
Immunodéprimés

## Particularités liées aux antifongiques

**Les diagnostics**

Présentation clinique complexe  
Méthodes de diagnostic invasives  
Nécessité d'une thérapeutique  
antifongique probabiliste rapide

**Les docteurs**

Réanimateurs, hématologues  
Connaissances solides et à jour  
"Nos patients sont particuliers", "Les  
prélèvements microbiologiques sont très souvent  
négatifs", "Escaladons car il reste febrile"

# Mise en place d'un programme de bon usage des antifongiques – les étapes



Sources de données?  
Que faut-il évaluer?

Quelles stratégies?  
Quels acteurs?

Outils de surveillance et  
de mesure d'impact

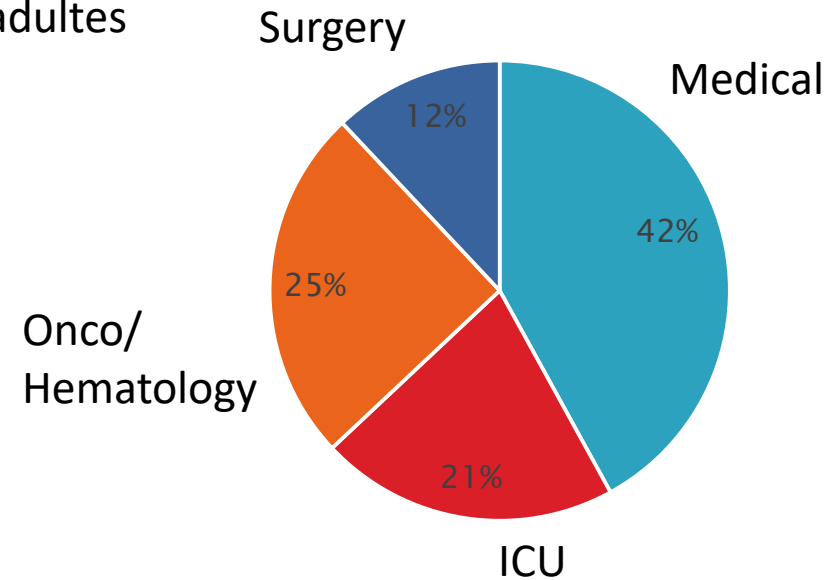
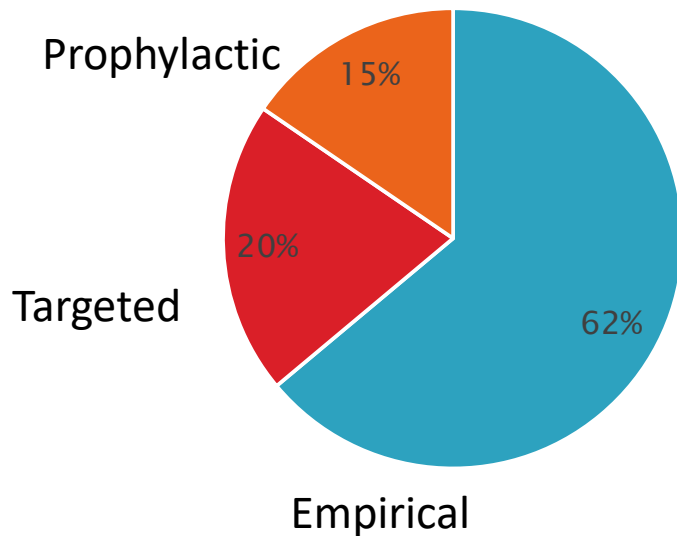
Audit des  
prescriptions

Planification et  
mise en place  
du programme

Evaluation de  
l'impact

# Audit des prescriptions d'antifongiques : qui prescrit quoi et comment?

Hôpital universitaire 1500 lits, Madrid  
N=100 prescriptions / adultes



## Prescriptions inappropriées : 57%

- Traitement des colonisations
- Maintien échinocandines sur Candida sensibles aux azolés
- Durées de traitements

Coût global du mésusage : 50 000 €

# Sources

**Evaluation  
quantitative**

**SI hospitalier  
Pharmacie  
Dossiers médicaux  
Laboratoire  
PMSI**

**Evaluation  
qualitative**

**Audits**

Petits audits réguliers (10 dossiers)  
Amélioration de la qualité des prescriptions  
Par molécule, type de patient, indication...

Audits plus larges (Enquêtes de  
prevalence)

Surveillance des ATF et des IFI  
Rétrospective en général  
Données de codage non fiables

Nguyen, Health Info Manag 2005



# Données quantitatives

- ▶ Coûts
  - Mais grande variabilité entre les sites et dans le temps
- ▶ Volume d'antifongiques commandés/consommés
  - Defined daily dose (DDD) – WHO
    - Pas adaptée aux posologies pédiatriques
    - Très dépendant des changements de posologie unitaire
    - Accès direct via la pharmacie
  - Days of therapy (DOT) – IDSA
    - Adaptée aux posologies pédiatriques
    - Ne dépend pas des changements de posologie unitaire (1 jour compté si au moins une dose est administrée)
    - Nécessité d'une prescription informatisée+++
  - Ajustement sur l'activité : /1000 journées d'hospitalisation

# Données qualitatives

- ▶ Indication écrite dans le dossier
- ▶ Adéquation au guide de prescription local
- ▶ Ajustement à la documentation microbiologique / Réévaluation
- ▶ Durées de traitement
- ▶ Interactions médicamenteuses
- ▶ Relai oral
- ▶ Adhésion à l'avis de l'équipe mobile

Valerio JAC 2014  
Muñoz JAC 2016

```
graph LR; A[Audit des prescriptions] --> B[Planification et mise en place du programme]; B --> C[Evaluation de l'impact]
```

Audit des prescriptions

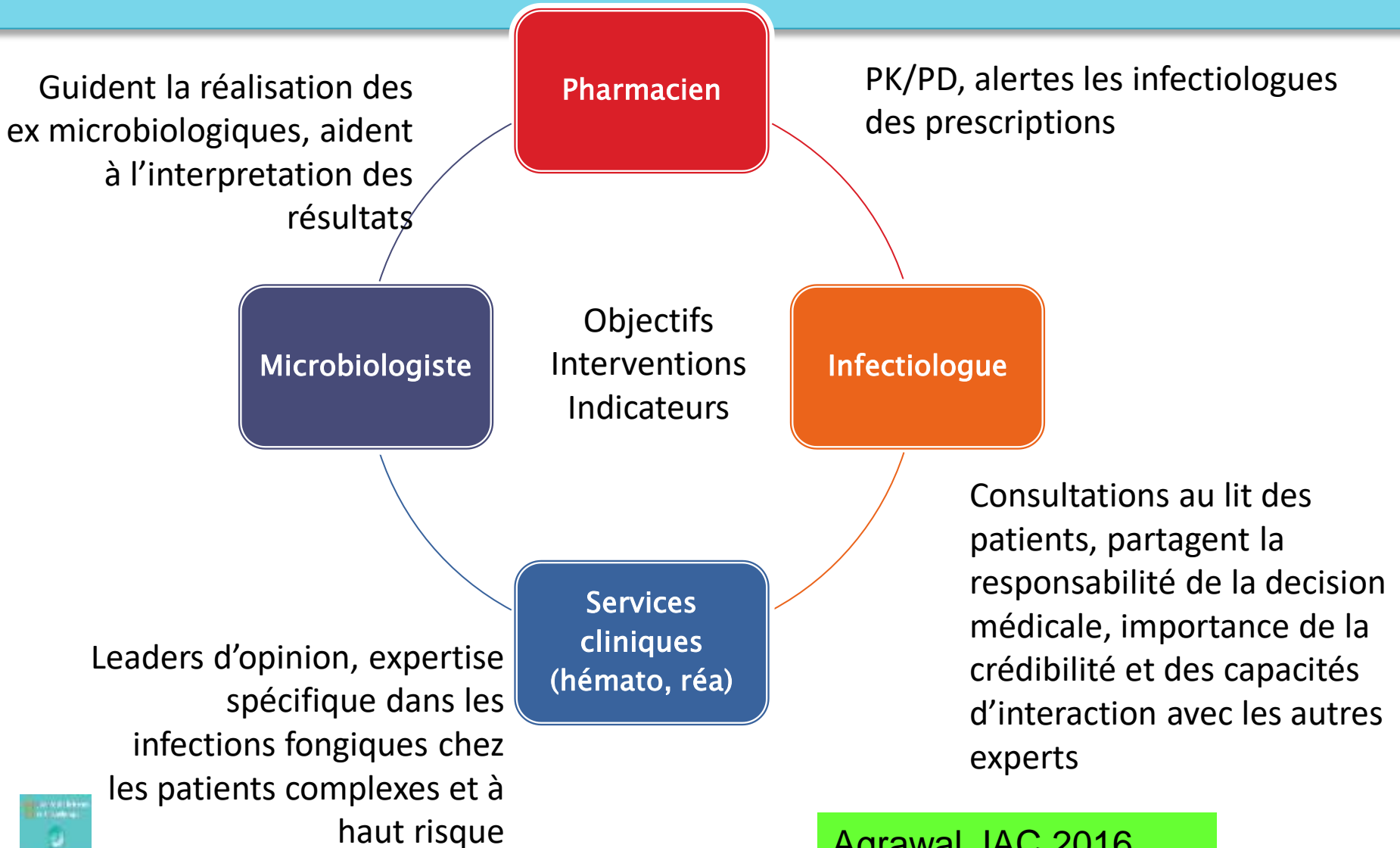
Planification et  
mise en place  
du programme

Evaluation de  
l'impact

# Le programme

1. Constituer un groupe de travail multidisciplinaire soutenu par les instances locales
  2. Sélectionner les interventions les plus adaptées à l'établissement
    - Guide local et formation des prescripteurs
    - Alertes et avis au lit du patient
    - Outils informatisés
    - Diagnostic rapide / bundles
  3. Mesurer l'impact → choisir les bons indicateurs
- L'objectif principal est l'amélioration de la qualité de la prise en charge (et pas uniquement une diminution des coûts)

# Groupe de travail multidisciplinaire



# Guide local et formation des prescripteurs

- Guide local:
  - Basé sur les reco nationales et internationales, adapté à l'usage local (selon l'épidémiologie locale, la disponibilité des antifongiques, des tests de diagnostic, des dosages d'ATF, de contraintes financières...)
  - Pas adapté pour les patients complexes, pré-traités → conseiller le recours à des experts locaux (contact)
  - Doit être facile d'accès : intranet ou format poche

- Formation

D'abord évaluer le niveau de connaissance de base pour concevoir une formation adaptée (doses, administration, interprétation des résultats microbiologiques+++)

Q11.Which do you think is the percentage of fluconazole resistance in *Candida* strains isolated from blood cultures at your hospital?

Less than 5%.

24

Pourcentage de réponses correctes

Q20.In your opinion, which would be the proper length of treatment of aspergillosis in a solid organ recipient

A minimum of 6 to 12 weeks.

36.7

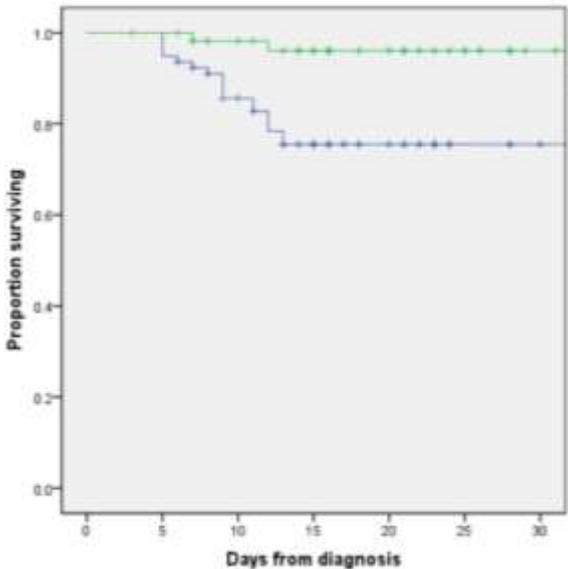


# Bundles

Etude prospective quasi-expérimentale  
Intervention au lit du patient

- “Candidemia bundle”**
- Early adequate antifungal therapy
  - Follow-up blood cultures (within day 3-5)
  - Source control in the first 72 h, if necessary
  - Ophthalmologic examination
  - Echocardiogram
  - Proposal for duration of therapy with an end in a fixed day

VARIABLE	Historical Group, n=112	Interventional Group, n=56	p
Early source control (<72 horas)	53 (63.1)	31 (68.9)	0.56
Follow-up blood cultures	86 (76.8)	55 (98.2)	<b>&lt;0.001</b>
Ophthalmoscopic examination	77 (68.8)	56 (100)	<b>&lt;0.001</b>
Echocardiography	92 (82.1)	56 (100)	<b>&lt;0.001</b>
Early AF therapy (<72 h)	94 (83.9)	53 (94.6)	<b>0.05</b>
Treatment duration according to the complexity of infection	36 (45.6)	40 (74.1)	<b>0.001</b>
Full adherence to all indicators	19 (17.0)	28 (50.0)	<b>&lt;0.001</b>



```
graph LR; A[Audit des prescriptions] --> B[Planification et mise en place du programme]; B --> C[Evaluation de l'impact];
```

Audit des prescriptions

Planification et  
mise en place  
du programme

Evaluation de  
l'impact



# Standards méthodologiques

Toma JAC 2017  
Pulcini CMI 2017

- ▶ S'appuyer sur une méthodologie adéquate pour implémenter les interventions (Medical Research Council)  
<https://www.mrc.ac.uk/documents/pdf/complex-interventions-guidance/>
- ▶ Nécessité d'un groupe contrôle (essais randomisés, études quasi-expérimentales type avant/après)
- ▶ Recours à des techniques statistiques appropriées pour l'analyse des séries temporelles (régression par segments, modèles ARIMA)
- ▶ Utiliser les checklists appropriées pour décrire les résultats (STROBE-AMS, TIDieR, CONSORT...)
- ▶ Définir a priori les critères d'évaluation
  - Process : mesurent comment la mesure a été implémentée
  - Outcome : mesurent les conséquences positives ou négatives
  - Analyse médico-économique si possible

Hoffmann BMJ 2014  
Tacconelli BMJ open 2017

Ananda-Rajah COID 2012

# Mesures d'impact

## A systematic review of interventions and performance measures for antifungal stewardship programmes

A. L. Bienvenu<sup>1,2\*</sup>, L. Argaud<sup>3</sup>, F. Aubrun<sup>4</sup>, J. L. Fellah<sup>5,6</sup>, C. Guerin<sup>7</sup>, E. Javouhey<sup>8</sup>, V. Piriou<sup>9</sup>, T. Rimmelé<sup>10</sup>, C. Chidiac<sup>11</sup> and G. Leboucher<sup>1</sup>

Revue de la littérature: 97 articles screenés, 14 retenus

Design incluant une période contrôle : 5/14

Interventions: revue des prescriptions et discussion avec les prescripteurs (12),  
implementation d'un guide de prescriptions (2)

Impact:

- Réduction des consommations (ddd) : -17% à -52% (3/14)
- Réduction de la durée de traitement de 2 jours (*Agrawal JAC 2016*)
- Réduction des coûts (7/14)
- Pas d'impact sur la mortalité (4/14) et l'incidence des IFI (3/14)
- Pas d'impact sur la durée de séjour (2/14)
- Amélioration de la qualité des prescriptions (1/14)
- Diminution de l'incidence des infections à *Candida glabrata* et *krusei* (*Apisarnthanarak Infect Control Hosp Epidemiol. 2010*)

# *Aspergillus*

# Infections à moisissures

- ▶ Immunodépression sévère:
  - Aspergillose invasive: pulmonaire/cérébrale/disséminée
  - Mucormycoses/fusarioses/scedosporioses:
- ▶ Immunodépression modérée
  - Aspergillose semi invasive = chronique subaigue
- ▶ Immunocompétence:
  - Aspergillose pulmonaire chronique
    - Aspergillose chronique cavitaire
    - Aspergillomes
- ▶ Aspergillose broncho-pulmonaire allergique

# Les populations à risque d'aspergillose invasive

Niveau de risque/ immunodépression	Élevé	Intermédiaire	Faible
Aspergillose	<p>Leucémie aiguë myéloblastique (LAM)                      Syndrome myélodysplasique (MDS)<sup>a</sup>                      allogreffe de cellules souches                      hématopoïétiques (CSH) avec réaction                      du greffon contre l'hôte (GVH) ou                      corticothérapie forte dose<sup>a</sup>                      Neutropénie &lt; 0,5 G/L,                      durée &gt; 10 jours<sup>a</sup>                      Transplantation pulmonaire                      Transplantation cardiaque                      Déficit immunitaire<sup>a</sup></p>	<p>Induction de LAM, ou MDS<sup>b</sup>                      allogreffe de CSH avec GVH ou                      corticothérapie forte dose<sup>b</sup>                      Consolidation de LAM ou MDS                      Allogreffe de CSH sans GVH ou                      sans corticothérapie forte dose                      Transplantations de foie, rein,                      pancréas, intestin si                      complication postopératoire,                      ou séjour prolongé en                      réanimation                      Déficit immunitaire cellulaire                      avec prophylaxie antifongique</p>	<p>Autogreffe de CSH                      Transplantations de foie, rein,                      pancréas, intestin sans                      complication postopératoire                      Autres patients                      Pathologie pulmonaire                      chronique                      Infection par le VIH (CD4 &lt; 200/                      mm<sup>3</sup>)                      Ac monoclonaux, biothérapies                      Corticothérapie à durée                      prolongée</p>

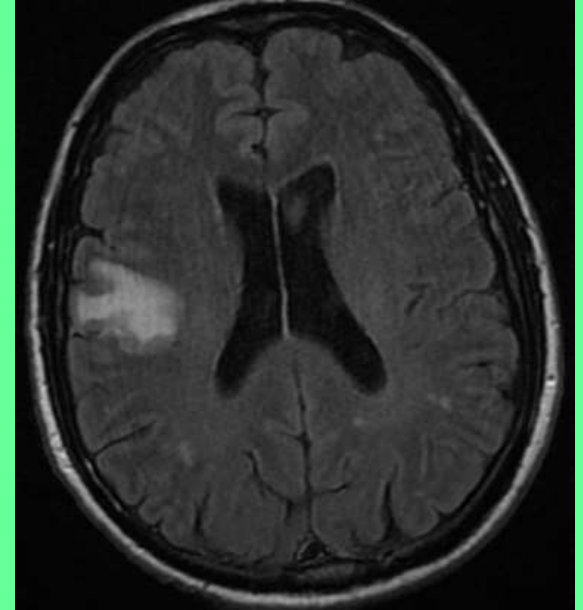
<sup>a</sup> en l'absence de prophylaxie antifongique.

<sup>b</sup> en présence d'une prophylaxie antifongique.

Zahar, J Mycol Med 2017

# Cas vignette 10

- ▶ **Patiente de 56 ans**
  - LLC stade B, non neutropénique (2500 PNN/mm<sup>3</sup>)
  - Traitement par thérapie ciblée (Ibrutinib)
  - Hospitalisée pour crise convulsive
- ▶ **Hypothèse: aspergillose**
  
- ▶ **Comment la confirmer ?**
  - A. Sérologie aspergillaire**
  - B. Antigénémie aspergillaire**
  - C. Biopsie cérébrale**



# Aspergillose invasive (dont cérébrale), chez des patients recevant de l'ibrutinib

Ghez Blood 2018

- ▶ Identification de 27 aspergilloses dont 11 (40%) atteintes cérébrales (17 prouvées / 9 probables) chez des patients traités pour LLC
  - Temps médian entre début ibrutinib et diagnostic AI: 3 mois
  - LLC: ~4500 cas/an en France,
  - Fréquemment autres FdR aspergillose que ibrutinib
- ▶ Ibrutinib
  - TT ciblé des hémopathies lymphoïdes, Inhibiteur tyrosine kinase de Bruton.
  - Non décrit dans les études pivot
  - Cas inattendus d'AI aussi décrits pour lymphome cérébral primitif

Grommes Cancer discov 2017  
Lionakis Cancer Cell 2017

# Diagnostic mycologique de l'aspergillose invasive

- ▶ Galactomannane (antigène aspergillaire)
  - Peu sensible chez le non – neutropénique
    - Gradé **AII** à **CII** (selon la population) en diagnostic sur le sérum
    - **AII** sur le LBA; **BII** sur LCS ou biopsie pulmonaire
- ▶ B-D-glucane: peu spécifique
  - Gradé **CII** à **CIII** (selon la population)
- ▶ PCR
  - Gradé **AII** à **BII** (uniquement les population à risque « classique » en hémato)
- ▶ Culture sur LBA, biopsies transthoraciques ou aspiration sous écho-endoscopie
- ▶ Avenir ? : Test immuno-chromatographique (LFD) / sérum

Recos ESCMID-ECMM-ERS Ullmann CMI 2018



# Le traitement curatif des aspergilloses documentées est assez bien codifié

- ▶ débuter par un triazolé
  - Voriconazole
    - Monitorage du taux sériques
  - Isavuconazole en alternative
  - Amphotéricine B liposomale si échec d'une prophylaxie par azolé

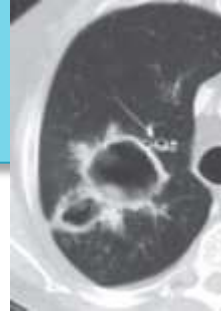
Patterson CID 2016  
Tissot Haematologica 2017  
Ullman CMI 2018

# Cas vignette 11

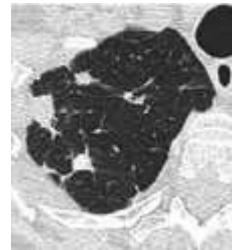
- ▶ Un patient de 65 ans est suivie pour BPCO. Il est hospitalisé pour pneumonie. Un scanner thoracique à distance retrouve un nodule au sein d'une cavité.
- ▶ La sérologie aspergillaire montre 3 arcs de précipitation
- ▶ **Que faire ?**
  - A. Rien
  - B. Antifongique
  - C. Exérèse chirurgicale



# Aspergillose non invasive



- ▶ Aspergillome
  - Cavité unique avec boule fongique
- ▶ Aspergillose pulmonaire chronique
  - Cavitaire: plusieurs cavités, avec aspergillomes ou autres lésions intracavitaires
    - Des formes uniquement nodulaires sont possibles
  - Nécrosante: destruction fibrosante d'au moins 2 lobes
- ▶ Aspergillose semi-invasive
  - Patients avec ID modérée: cavités, nodules, condensation progressive +/- abcédée



Recos ERS-ESCMID Denning ERJ 2016

# Diagnostic mycologique de l'aspergillose non invasive

- ▶ Critères diagnostiques
  - Lésions depuis au moins 3 mois, de préférence TDM
  - Présence *Aspergillus*, ou réponse anti aspergillaire
  - Exclusion autre diagnostic (mycobact, fungi exotiques,
- ▶ Par pathologie
  - Aspergillome: des Ac suffisent
  - Aspergillose pulmonaire chronique
    - Cavitaire: Ac, ou précipitines, ou antigène, ou PCR ou culture
      - Culture ou PCR isolée sur prélèvement respiratoire insuffisant pour diagnostic
  - Aspergillose semi-invasive
    - ID aspergillose invasive

# Traitement de l'aspergillose non invasive

- ▶ Aspergillome:
  - Discuter exérèse chirurgicale
- ▶ Aspergillose pulmonaire chronique cavitaires:
  - 6 mois (9 si réponse partielle) d'itra, vori, ou posaconazole
  - Parfois traitement suspensif à vie
  - Chirurgie si hémoptysies et/ou echec TT médical
- ▶ Aspergillose semi-invasive
  - ID aspergillose invasive