



5^è Congrès Francophone de Réanimation

& 17^è Congrès de l'ATR

- L'Association Tunisienne de Réanimation
- La Société de Réanimation de Langue Française
- La Société Libanaise de Réanimation
- La Société Algérienne d'Anesthésie-Réanimation, de Soins Intensifs et des Urgences
- L'Association Marocaine d'Urgence et de Réanimation

Les Infections Fongiques

Drs S. ABDELLATIF, A. TRIFI, F. DALY, S. BEN LAKHAL
Service de Réanimation Médicale. La RABTA

Plusieurs agents,

* Revista 2011

Levures

- *Candida* 37,5%*
- *Saccharomyces*
- *Malassezia*
- *Trichosopron*
- *Cryptococcus*

Filamenteux

- *Aspergillus*
- *Fusarium*
- *Mucor*
- *Rhizopus...*

80%

Dimorphiques

- *Histoplasma*
- *Coccidioides*
- *P.marneffei*
- *Sporotrix schenkii*

Dermatophytes

- *Trichophyton*
- *Microsporum*
- *Epidermophyton*

Flore normale

Mucosites Pityriasis

Inf invasive

Diss hématogène

Méningite

Mortalité

(40 à 60%).

Ubiquitaire

Inhalation/
inoculation

Infection
pulmonaire Sinus,
...

(30-90%)

Endémique

Inhalation

Infect pulmonaire

Dissémination

Sporatric: peau

Ongles, inguinale,
scalp

- Aspergillose:
 - Totalement inoffensif pour la majorité de la population, il peut cependant provoquer différentes formes de mycoses chez certains individus à risque
 - L'aspergillose invasive touche les sujets immunodéprimés !?
 - Elle est la seconde cause de mortalité par infection fongique à l'hôpital.
- Patients admis en réanimation avec une AI
 - ex greffe de moelle AI prouvée/probable et insuff respiratoire aigue
 - 100% décès?
- Diagnostic d'AI fait en réanimation
 - Communautaire / Nosocomial (acquise en réanimation)
 - Pronostic sombre

Auteurs	Ans	Type d'étude	Type de patients	N	Idc	mortalité
Lewis	1985	Série de cas	AI compliquant pneumonie virale à influenza	6		100%
Karam	1986	Série de cas	Pts non-neutrop (fibroses, BPCO, virus) corticoides, diabète alcoolisme...	32		100%
Janssen	1996	Rétro	Pts réa méd avec hémopathie maligne, maladie de système, SDRA	25		92%
Pittet	1996	Cas cliniques	Pts réa méd, BPCO. AI sous VMC par contamination aérienne intense	2		100%
Rello	1998	Série de cas	Pts BPCO	24		100%
Valles	2002	Série de cas	PAVM/BPCO: Asperg .		17%	77%
Mersseman	2004	Série de cas	Réa méd. 5 pts avec AI sans F.R (dont 3 cirrhose Child C)	17	5.8%	91%
Garnacho-Montero	2005	Série de cas. X centriques	73 Unités de réa en Espagne. Pts DS > 7 js	20	1.1%	80%
Vandewoud	2006	Rétrospective	Réa poly 40% pts d'hémato	83	3.3‰	77%

1978 - 1992
8124 autopsies

278 infections
fongiques

3/4 causes
décés

1978 - 1982
2,2%

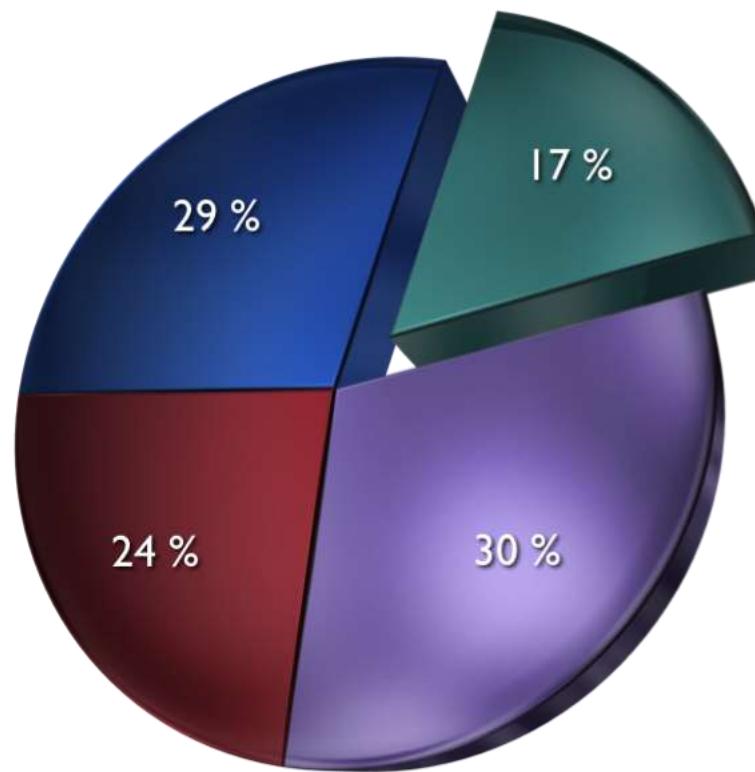
1983 - 1987
3,2%

1988 - 1992
5,1%

Aspergilloses
Candidoses

Infections nosocomiales

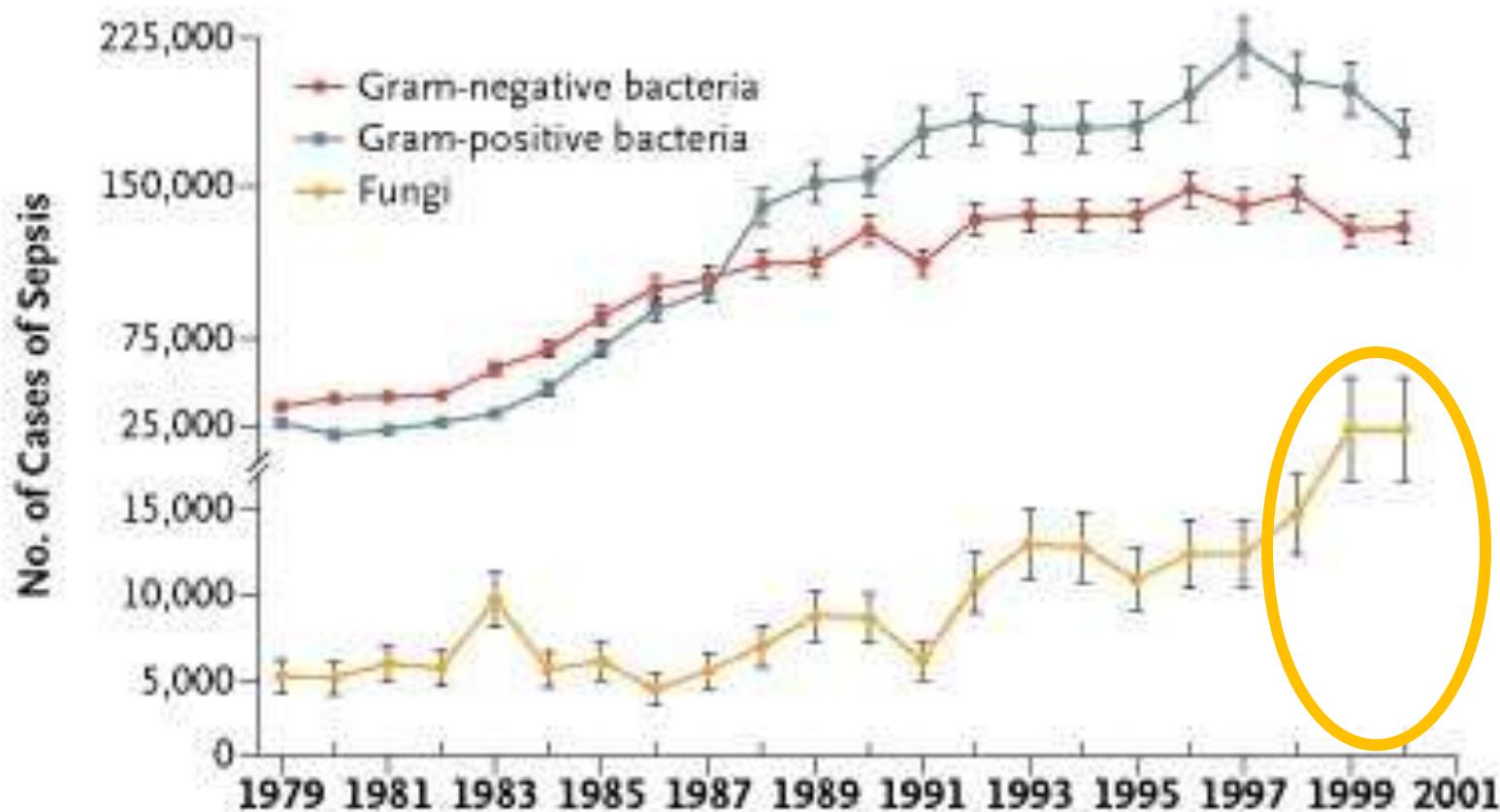
● P Aeruginosa ● Candida ● S.Aureus ● Autres



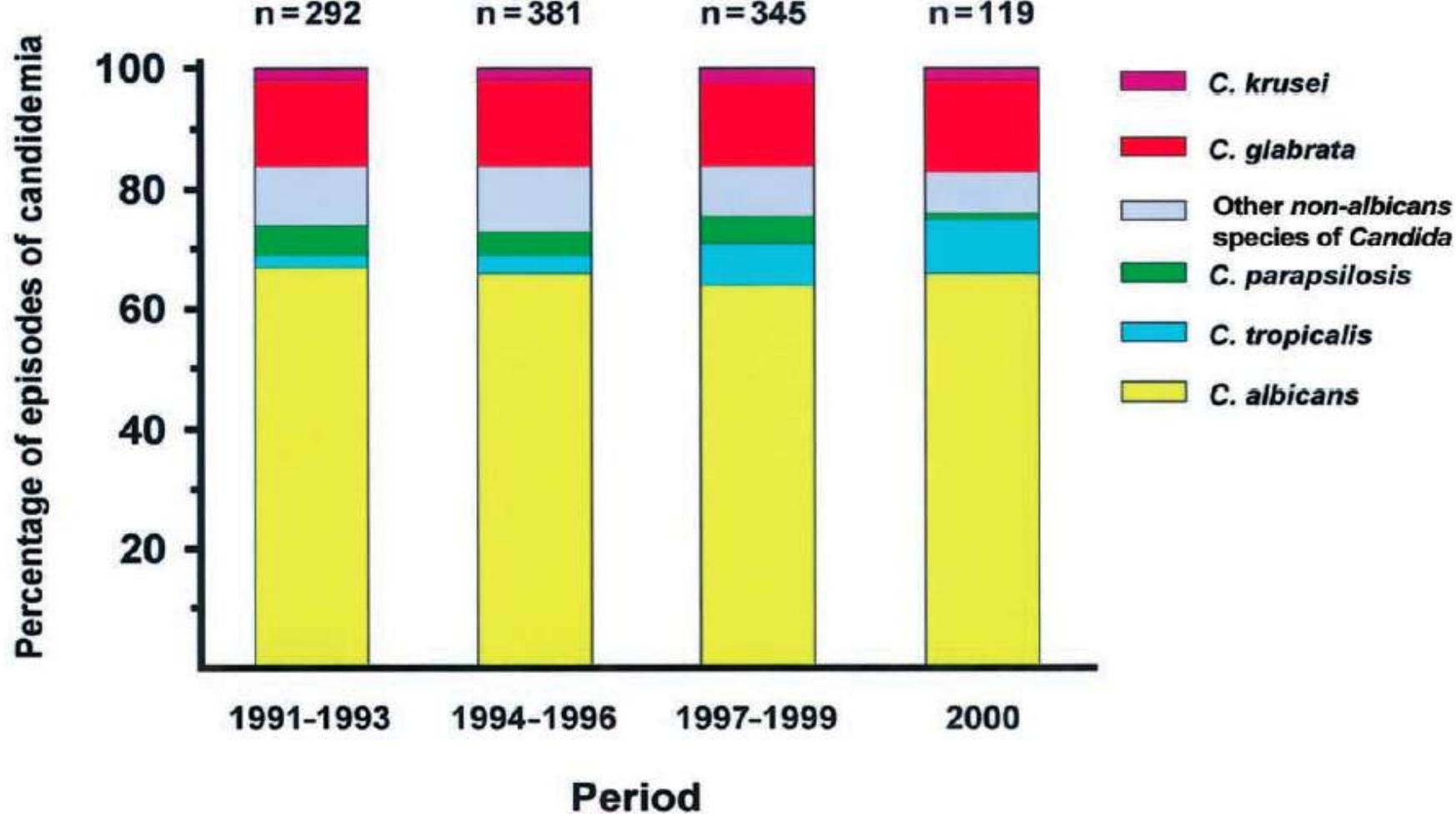
Vincent et al, JAMA 1995

Increasing rate of candidiasis in the US

Martin et al, NEJM 2003;348:1546



Marchetti, *Clin Infect Dis* 2004.



	Tortorano (n=569)	Trick (n=2759)	Diekema (n=254)	Richet (n=377)	Pfaller (n=1134)	Marchetti (n=1137)
	J Hosp Infect 2002	CID 2002	J Clin Microbiol 2002	CMI 2002	J Clin Microbiol 2002	CID 2004
<i>C.albicans</i>	58,50%	59%	58%	53%	55%	66%
<i>C.glabrata</i>	12,80%	12%	20%	11%	15%	15%
<i>C.parapsilosis</i>	14,60%	11%	7%	16%	15%	1%
<i>C.tropicalis</i>	6,10%	10%	11%	9%	9%	9%
<i>C.krusei</i>	0,90%	1,20%	2%	4%	1%	2%
Miscellaneous	7,10%	7%	2%	6%	1%	7%



Pfaller, M. A., D. J. Diekema, M. G. and the Global Antifungal Surveillance Group. 2005. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study J. Clin. Microbiol. 43: 5848-5859.

TABLE 7. Species distribution of *Candida* from cases of invasive candidiasis^a

Species	% of total no. of cases ^b					
	1997–1998	1999	2000	2001	2002	2003
<i>C. albicans</i>	73.3	69.8	68.1	65.4	61.4	62.3
<i>C. glabrata</i>	11.0	9.7	9.5	11.1	10.7	12.0
<i>C. tropicalis</i>	4.6	5.3	7.2	7.5	7.4	7.5
<i>C. parapsilosis</i>	4.2	4.9	5.6	6.9	6.6	7.3
<i>C. krusei</i>	1.7	2.2	3.2	2.5	2.6	2.7
<i>C. guilliermondii</i>	0.5	0.8	0.8	0.7	1.0	0.8
<i>C. lusitaniae</i>	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6
<i>C. kefyr</i>	0.2	0.4	0.5	0.4	0.4	0.5
<i>C. rugosa</i>	0.03	0.03	0.2	0.7	0.6	0.4
<i>C. famata</i>	0.08	0.2	0.5	0.2	0.4	0.3
<i>C. inconspicua</i>			0.08	0.1	0.2	0.3
<i>C. norvegensis</i>			0.08	0.1	0.07	0.1
<i>C. dubliniensis</i>			0.01	0.08	0.1	0.05
<i>C. lipolytica</i>			0.06	0.06	0.06	0.08
<i>C. zeylanoides</i>			0.03	0.08	0.02	0.04
<i>C. pelliculosa</i>				0.06	0.05	0.04
<i>Candida</i> spp. ^c	3.9	6.0	3.7	3.3	7.9	4.9
Total no. of cases	22,533	20,998	11,698	21,804	24,680	33,002

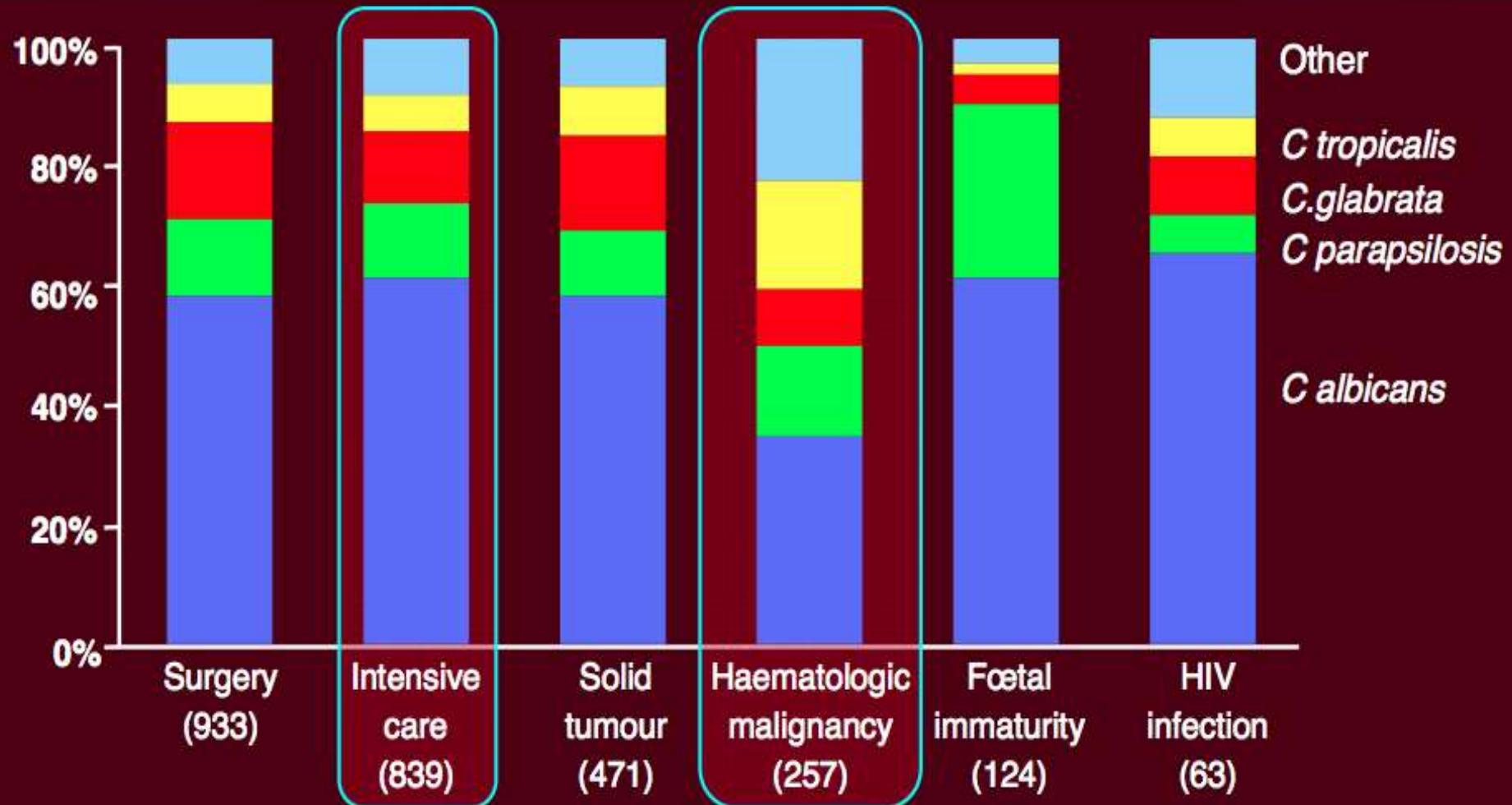
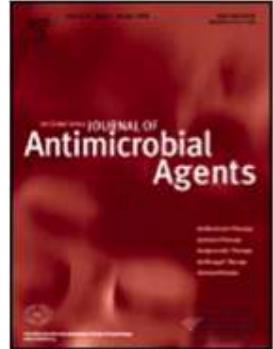
^a Data compiled from the ARTEMIS DISK Surveillance Program, 1997 to 2003 (221).

^b Includes all specimen types and all hospitals from a total of 127 different institutions in 39 countries.

^c *Candida* species not otherwise identified.

Terrain / Candidémies en europe

Tortorano 2006



Age / Candidémies

PFALLER AND DIEKEMA CLINICAL
MICROBIOLOGY REVIEWS, Jan. 2007

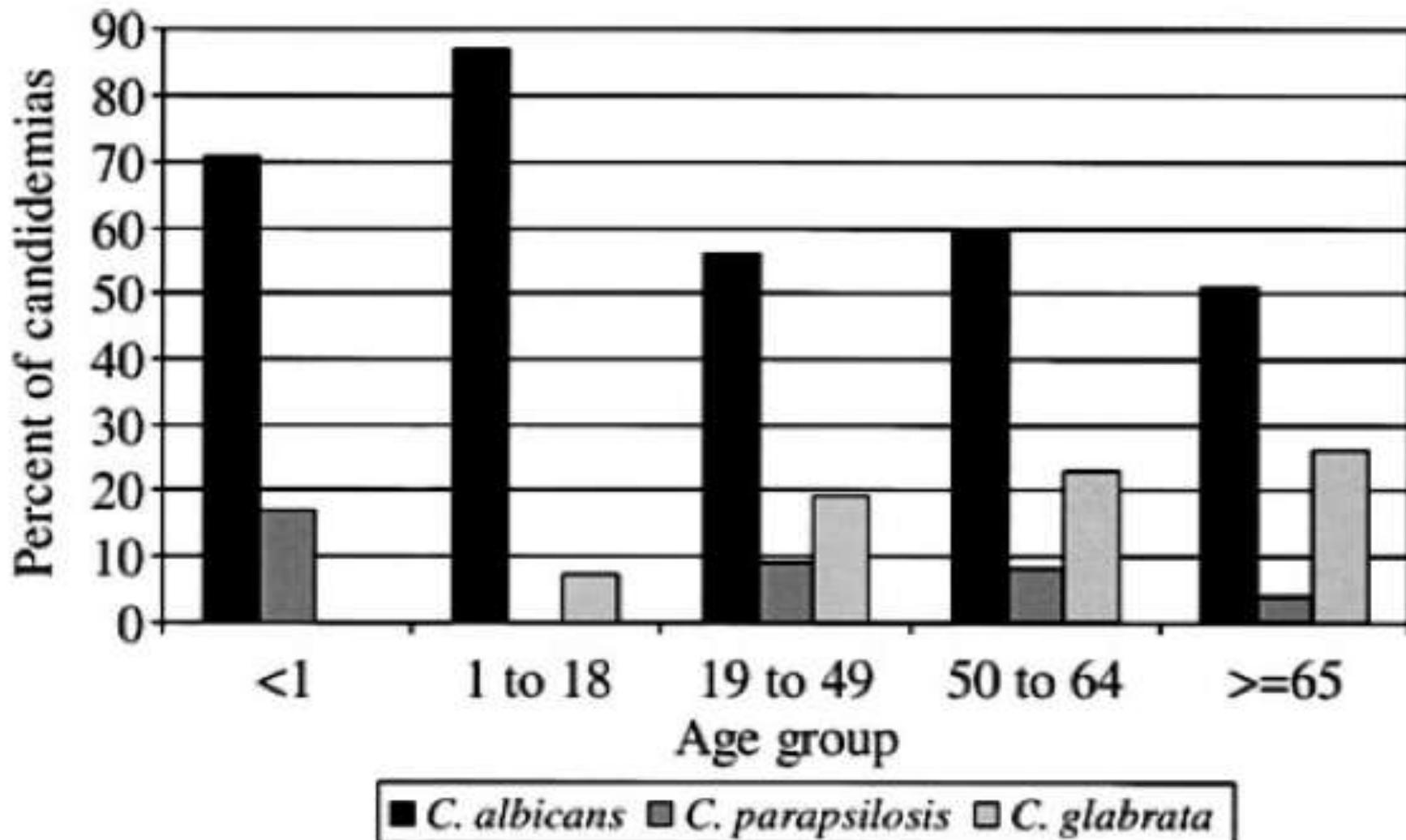


TABLE 9. *Candida* species distribution in adults and children as reported by different candidemia surveillance programs

Study population	Surveillance program ^a	Yr	Reference ^b	% of total ^c				
				<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>
Adults	FDR—Canada	1992–1994	322	71	9	8	7	1
	NEMIS	1993–1995	205	48	24	5	19	0
	MSG	1995–1997	188	45	21	12	12	2
	NNIS	1989–1999	—	59	12	10	11	NA
	CDC	1998–2000	92	44	26	13	13	NA
	SENTRY	1997–2000	205	50	23	12	10	2
Children	CDC	1992–1993	113	53	0	45	0	0
	FDR—Canada	1992–1994	322	56	2	31	6	0
	NEMIS	1993–1995	205	63	6	29	0	0
	MSG	1995–1997	188	49	6	34	8	0
	NNIS	1989–1999	—	54	2	38	4	0
	CDC	1998–2000	92	55	7	19	7	NA
	SENTRY	1997–2000	205	60	3	24	7	0

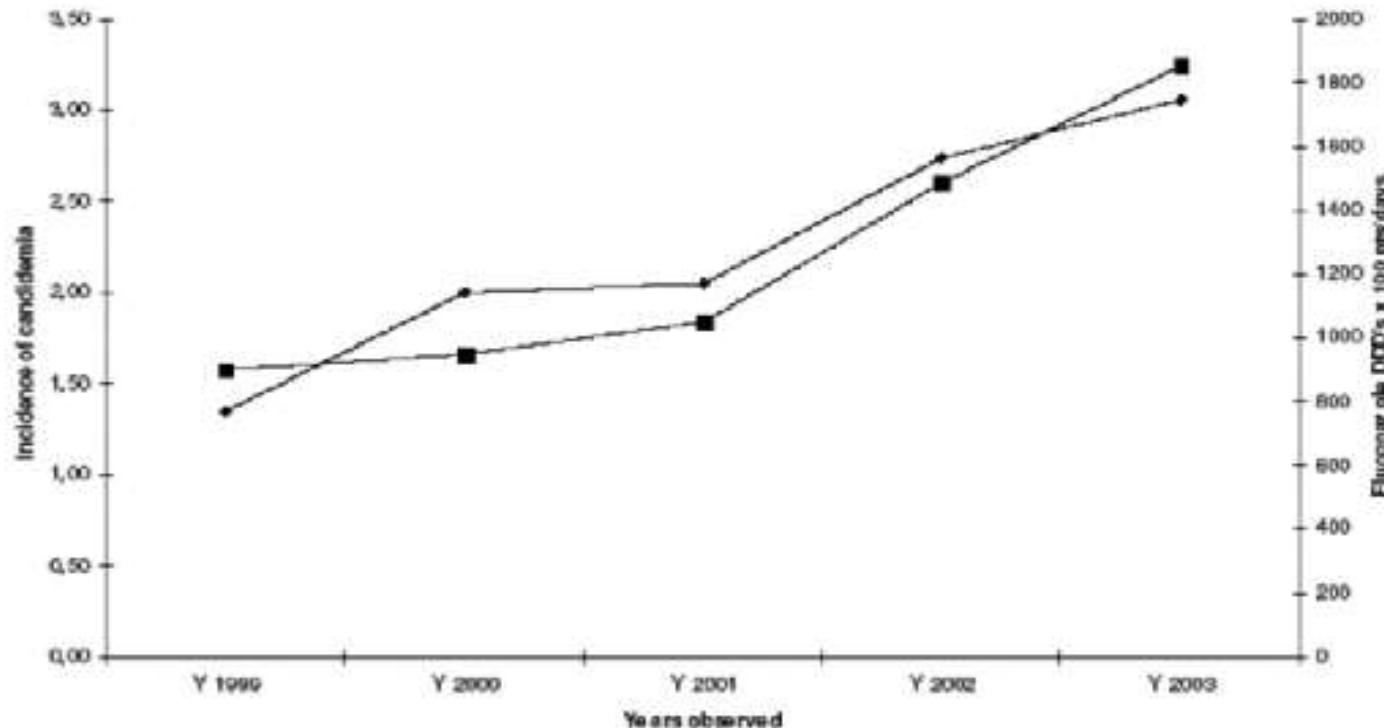
^a FDR, Fungal Disease Registry; NEMIS, National Epidemiology of Mycoses Study; MSG, Mycoses Study Group; NNIS, National Nosocomial Infection Surveillance System; CDC, Centers for Disease Control and Prevention.

^b —, R. A. Hajjeh, presented at the 6th ASM Conference on *Candida* and Candidiasis, Tampa, FL, 13 to 17 January 2002.

^c NA, not available.

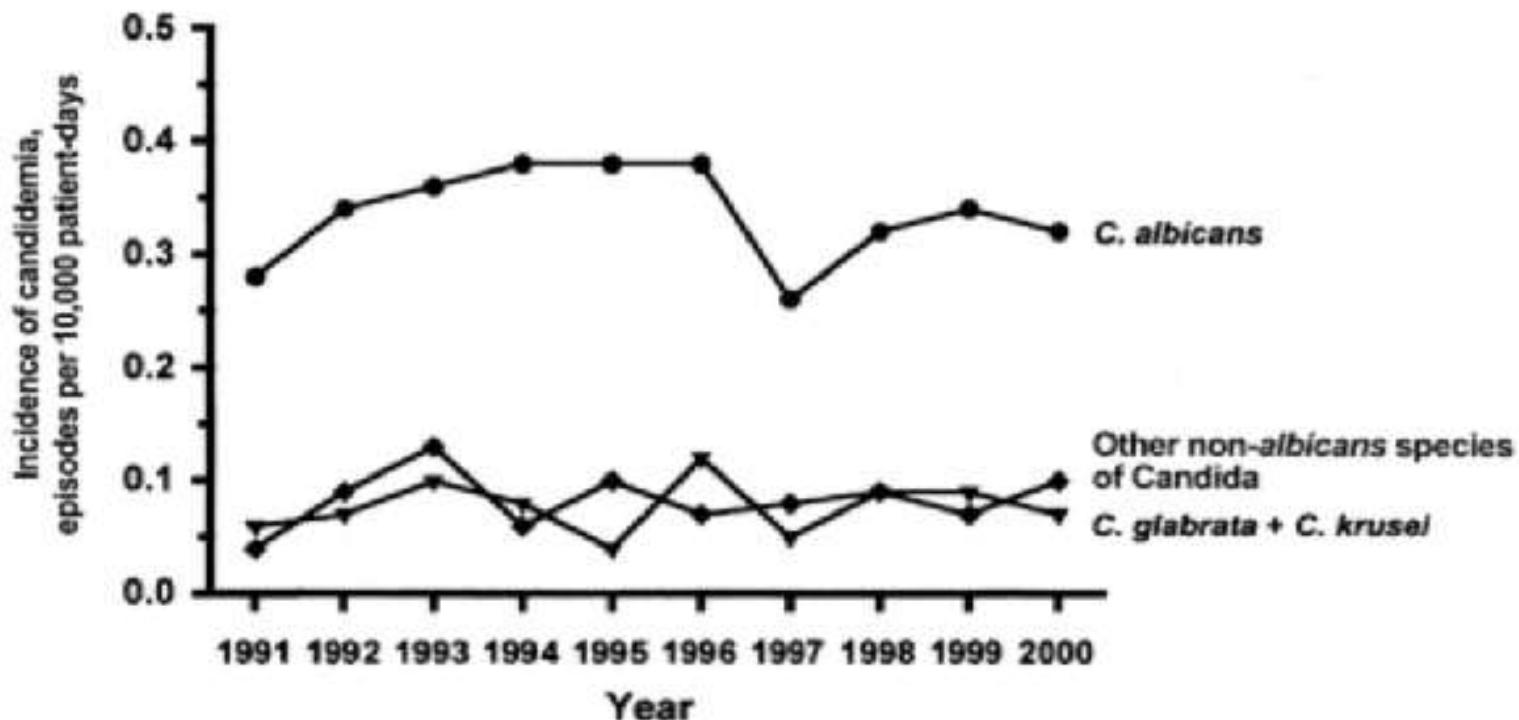
Bassetti BMC 2006

Evolution des candidémies: Italie



Marchetti CID 2004

Evolution des candidémies: Suisse



Vincent JL. EPIC II Group of Investigators:
International study of the prevalence and outcomes of infection in
intensive care units. *JAMA 2009*

- Fungal agents represented 19% of positive isolates

Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators:

Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study

Kett DH, Azoulay *Crit Care Med 2011*

- A l'hôpital, incidence variable entre 0.5 et 1.4 / 10 000 patients J
- En Réanimation : 2 - 6.9 / 1 000 patients J

S. Alfandari SRLF 2012

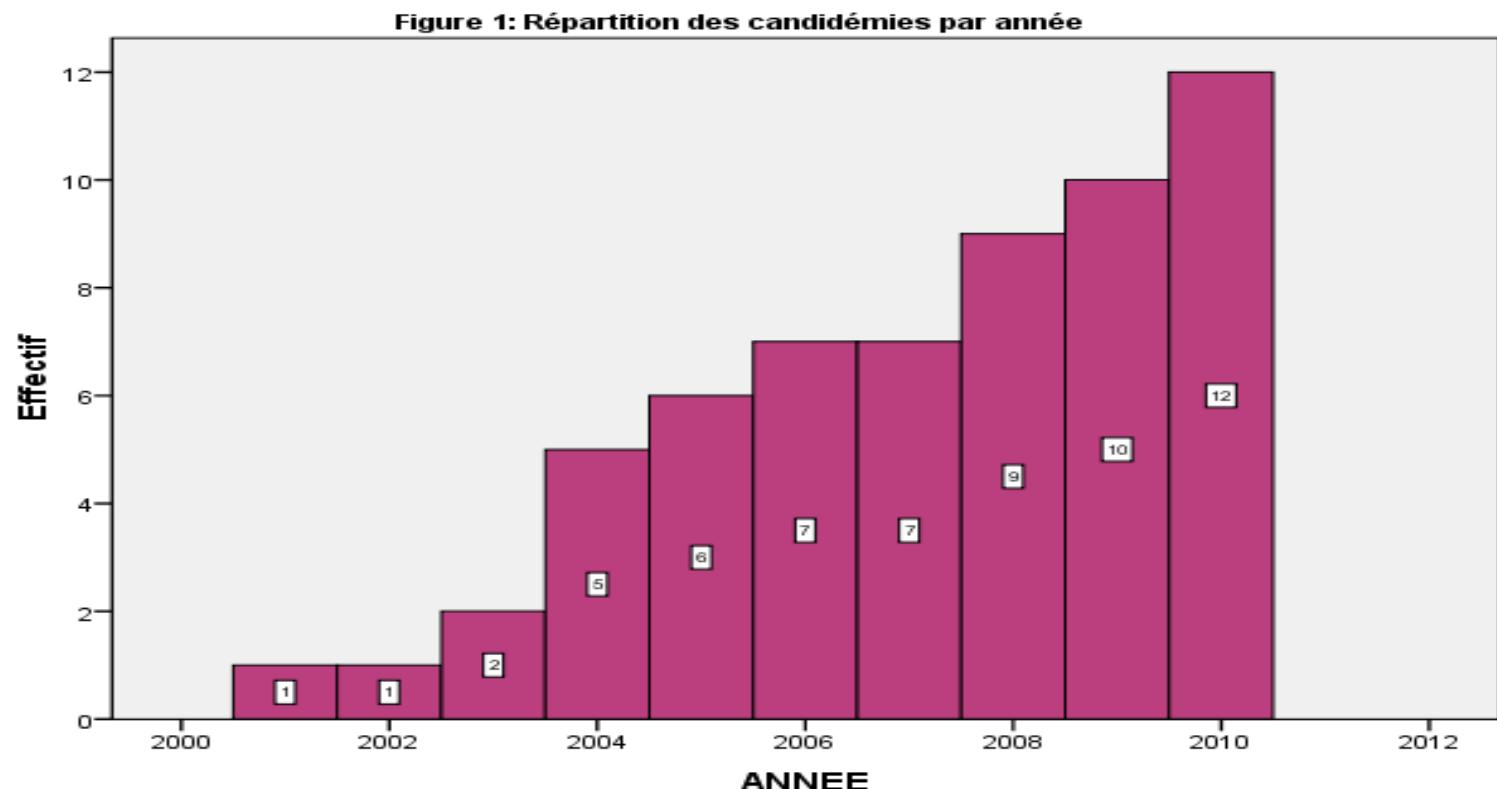
Des pathogènes bien installés

Candida: 4ème ou 5ème responsable de bactériémies nosocomiales

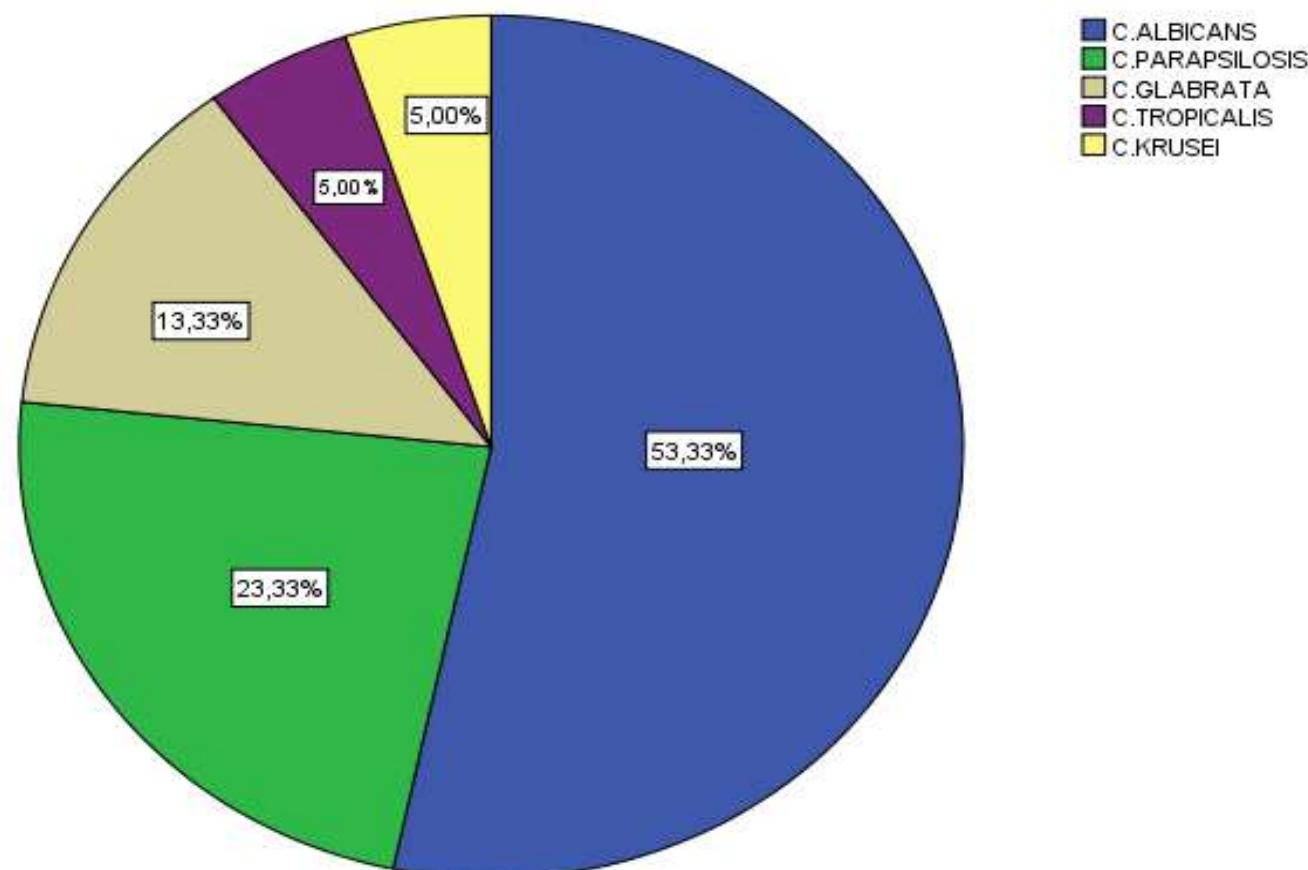
%	n	CCLIN nord	Raisin	Raisin	REACAT	NNIS
		2011	2009	2007	00-03	90-99
SCN		9,3	30	22,2	34	37,3
Entérobactéries		35,9	20,9	28,2	16,3	10,6
<i>S. aureus</i>		9,3	14,3	13,6	28,8	12,6
<i>P. aeruginosa</i>		12,5	11,9	9,4	8,5	3,8
<i>Candida spp.</i>		8,4	6,9	9,9	6,5	5

REA MED RABTA

- Étude rétrospective : 2001 - 2010
- Candidémies
- 26,5 cas / 10 000 J
 - Kett DH, Azoulay. Crit Care Med 2011 : 20 - 69 / 10 000 J



➤ A.Baumannii, Pyocyanique, KP BLSE, S.aureus, Candidas

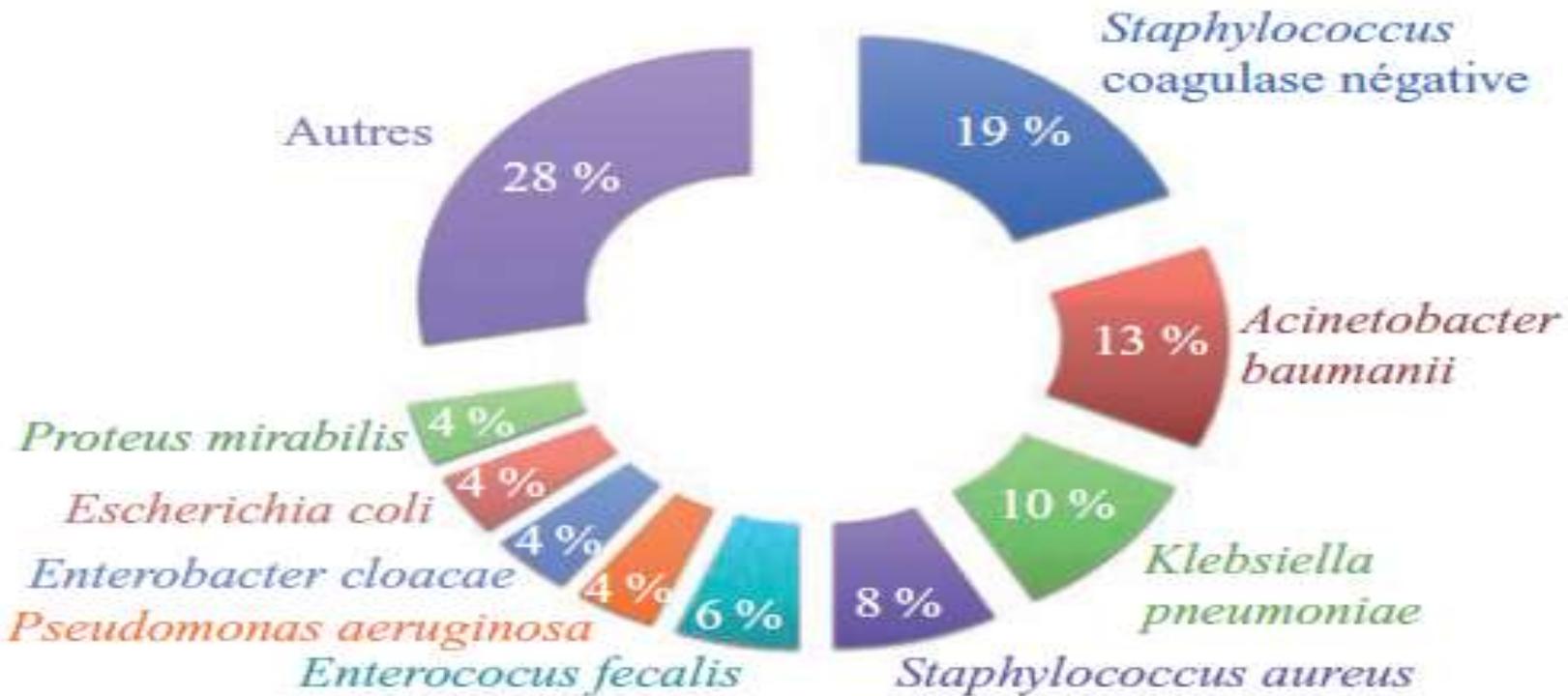


Incidence des bactériémies nosocomiales dans les services à haut risque du centre hospitalier universitaire de Casablanca (Maroc)

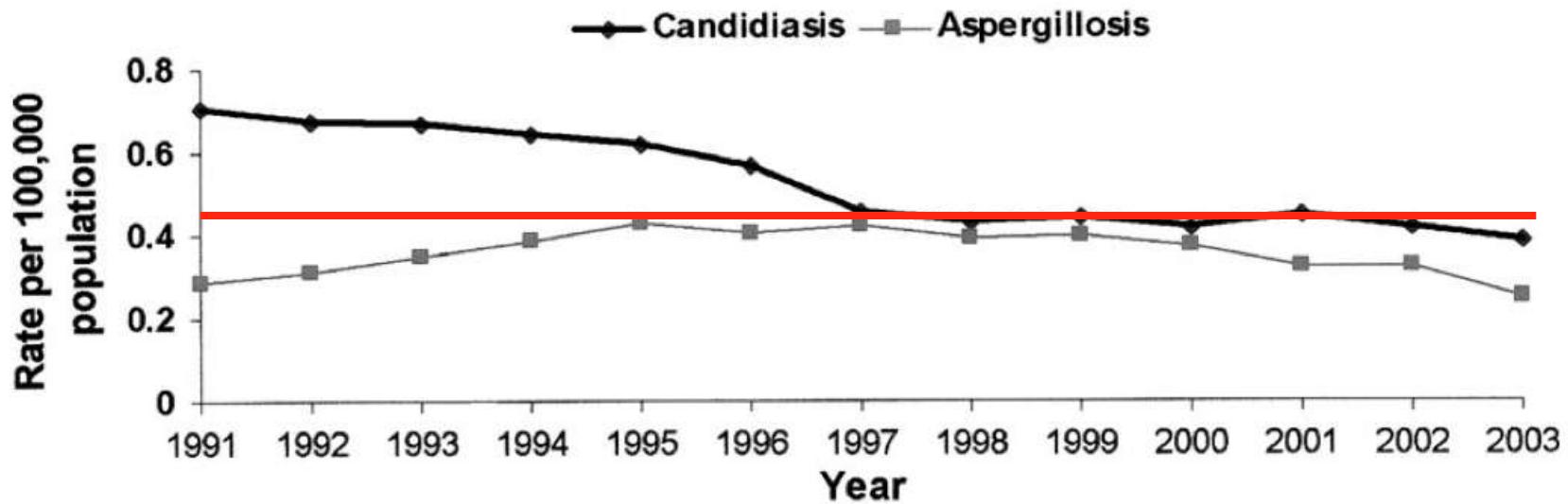
Incidence of nosocomial bloodstream infection in high risk units of university hospital in Casablanca (Morocco)

Hassoune S¹, Nani S¹, Ouhadous M², Aalloula O³, Benbachir M⁴, Maaroufi A⁵

Pratiques et Organisation des Soins volume 43 n° 1 / janvier-mars 2012



Evolution de la mortalité par IF aux USA



U.S. crude mortality rates for IC and IA, 1991 to 2003 (NCHS multiple-cause-of-death data from public use files [<http://www.cdc.gov/nchs/>]).

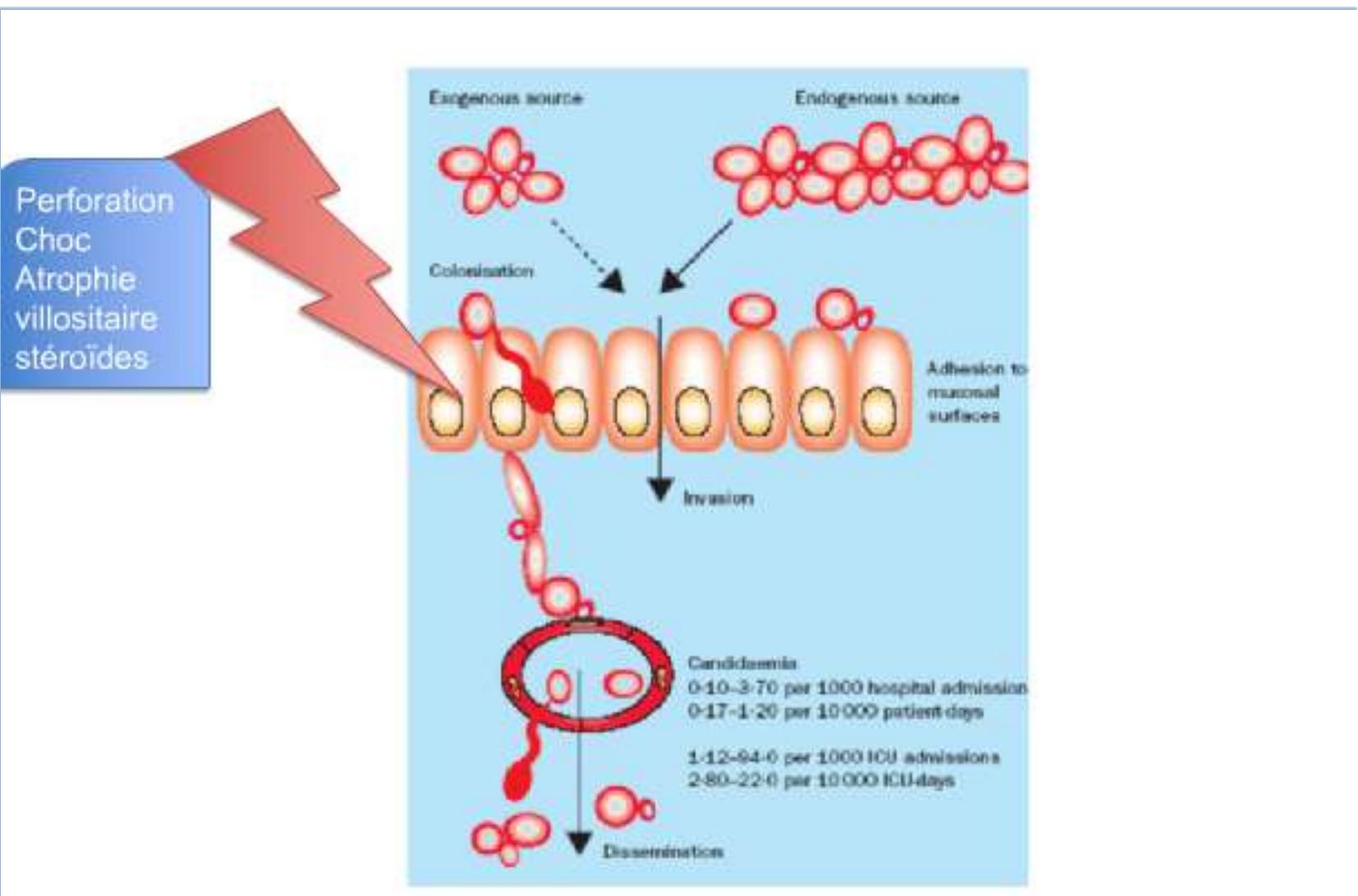
Montravers P,
AmarCand Study Group:
A multicentre study of antifungal strategies and
outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care
units.
Clin Microbiol Infect 2011,

- Invasive candidiasis is associated with high mortality, especially in ICUs : 38%
- Was not influenced by type of *Candida* species

Table 1 Epidemiological characteristics of invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients, adapted from Singh and Paterson [5].

Type of transplant	Mean incidence (% and interval)	Mean time to onset (in days and interval)	% of disseminated aspergillosis	Mortality (%)
Liver	2 (1–8)	17 (6–1.107)	50–60	87
Lung	6 (3–14)	120 (4–1.410)	15–20	68
Heart	5.2 (1–15)	45 (12–365)	20–35	78
Kidney	0.7 (0–4)	82 (20–801)	9–36	77
Pancreas	1.1–2.9	NA	NA	100
Small bowel	2.2 (0–10)	289 (10–956)	66	66
Allogeneic stem cell	10 (5–26)	78 (46–120)	27–30	78–92
Autologous stem cell	4.8 (2–6)	20 (7–456)	10–20	78–92
Non myeloablative stem cell	11 (8–23)	107 (4–282)	34	63–67

Pourquoi les patients font une Fongémie ?



Source endogène
commensalisme

Source exogène
manuportée
matériel
infusats

Infection à CMV
GVH
Chimiothérapie
Chirurgie abdominale

translocation

Antibiothérapie

Colonisation

digestive
urinaire

cathéter
plaie
péritoine

Infection

Dissémination

Candidémie

Candidoses
invasive/disséminé

Foyers secondaires

Peau

Rein

Rétine

Rate

Foie

Os

...

Candidoses invasives

Eggimann et al. Annals of Intensive Care 2011, 1:37

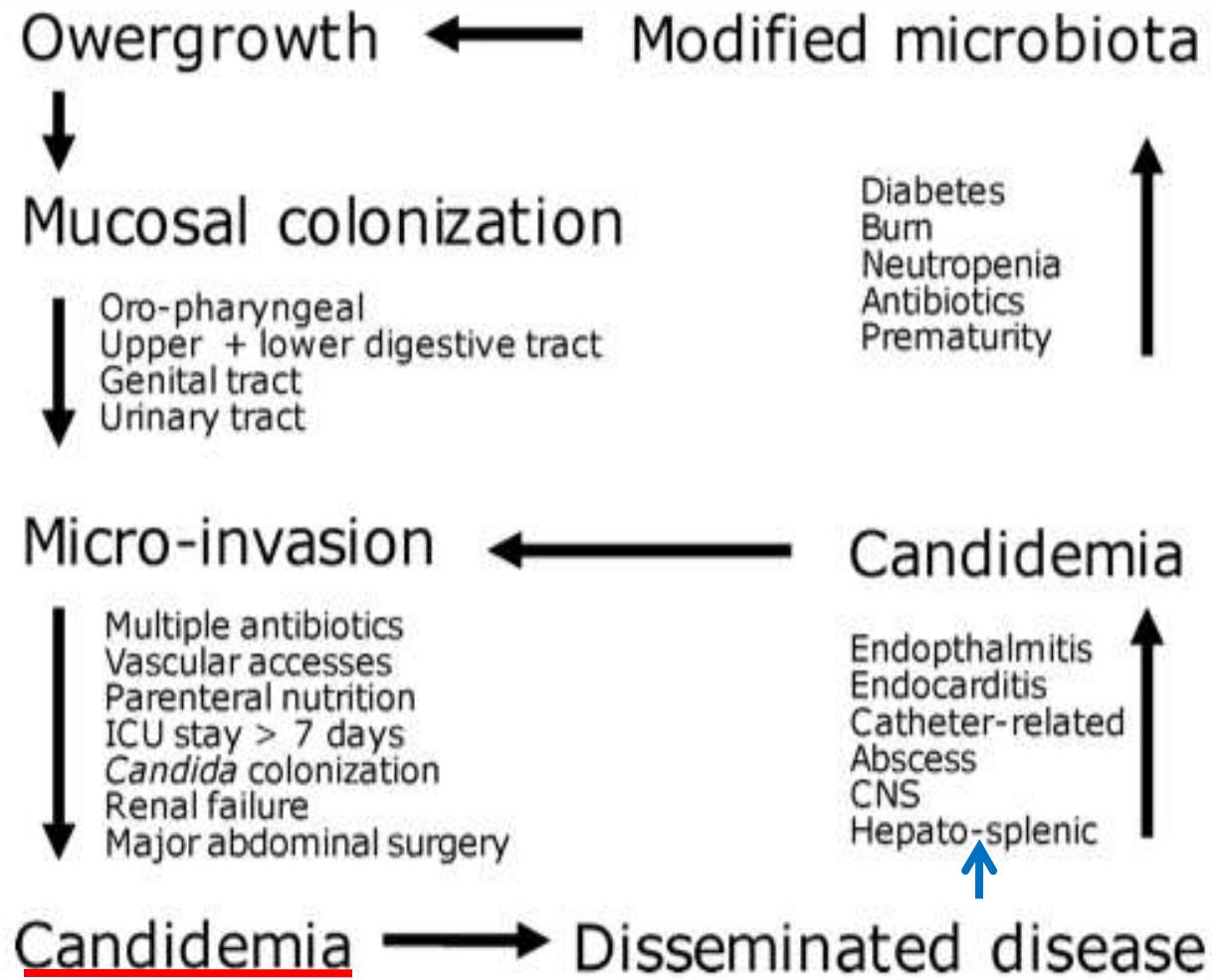
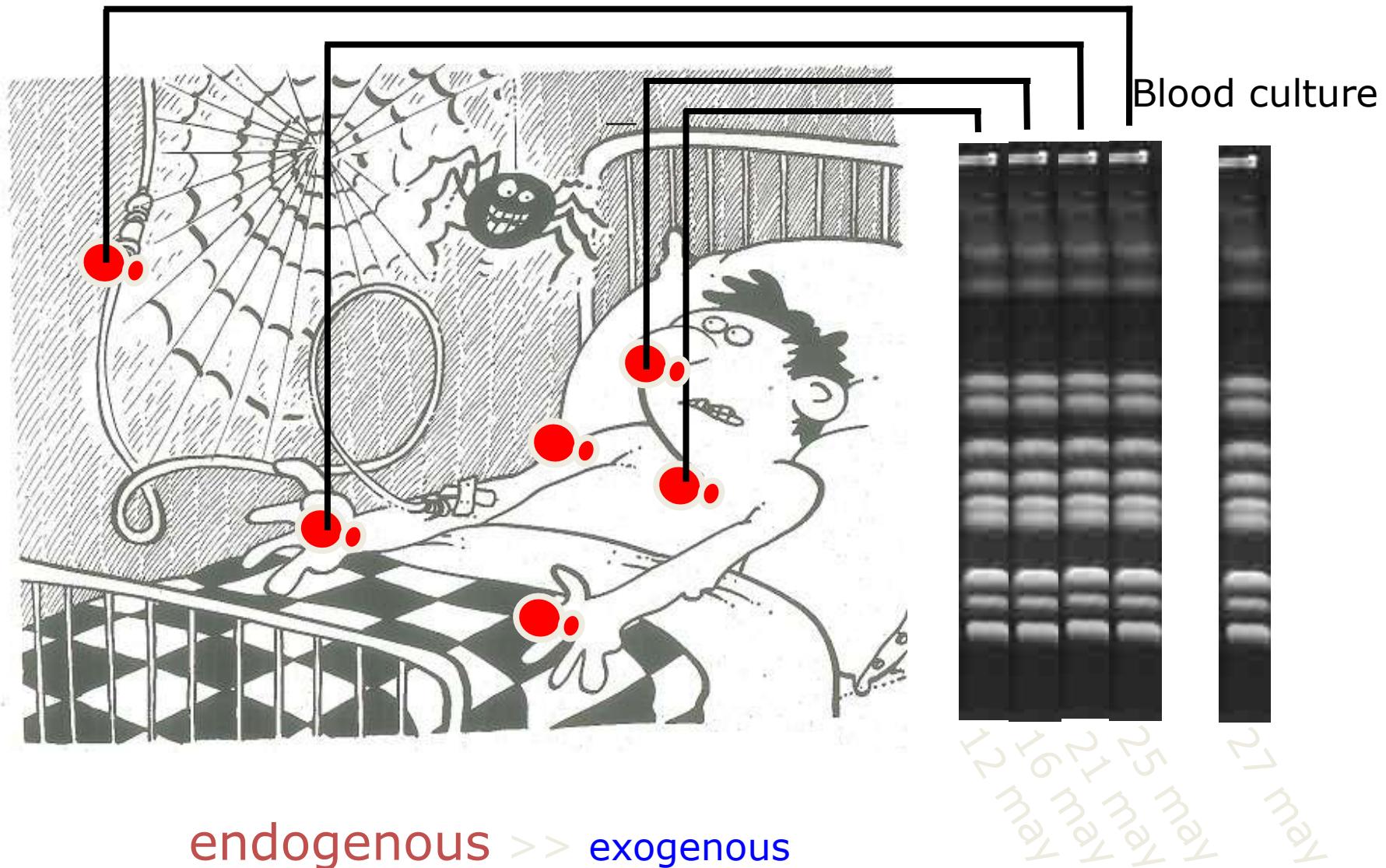
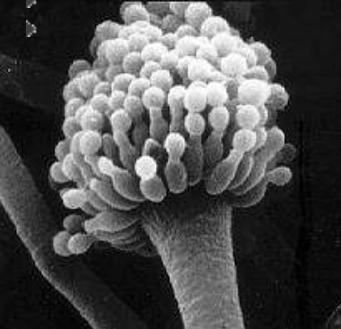


Figure 1 Pathophysiology of invasive candidiasis.

Physiopathology

Pittet Am J Med 1991 / Ann Surg 1994 / Nucci & Anaissie CID 2001





Aspergillose pulmonaire

Alvéolite allergique
extrinsèque

Aspergillome

Aspergillose chronique
nécrosante

Inhalation

Colonisation

Trachéobronchite
micro-invasive

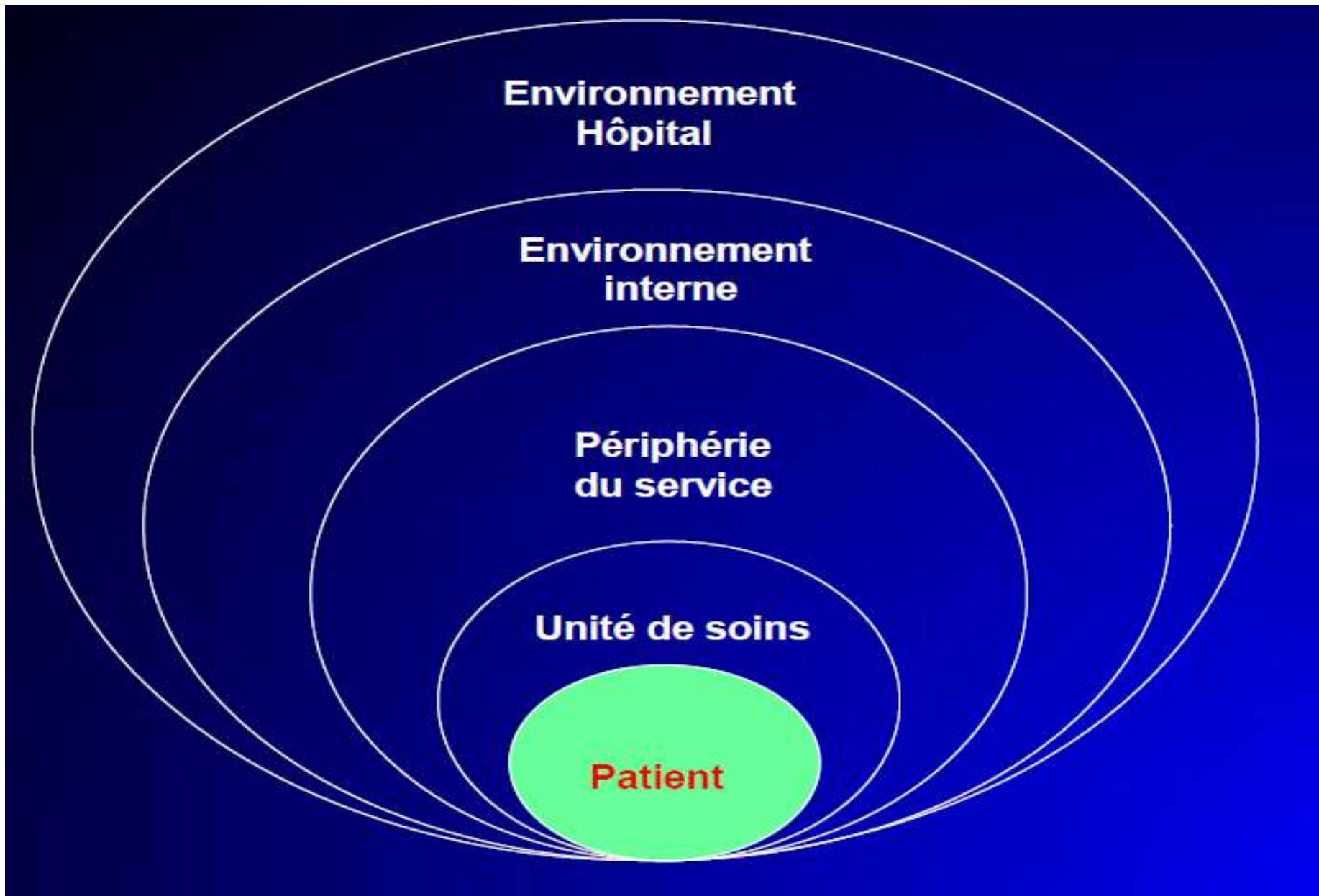
Aspergillose
invasive
pulmonaire

Asthme

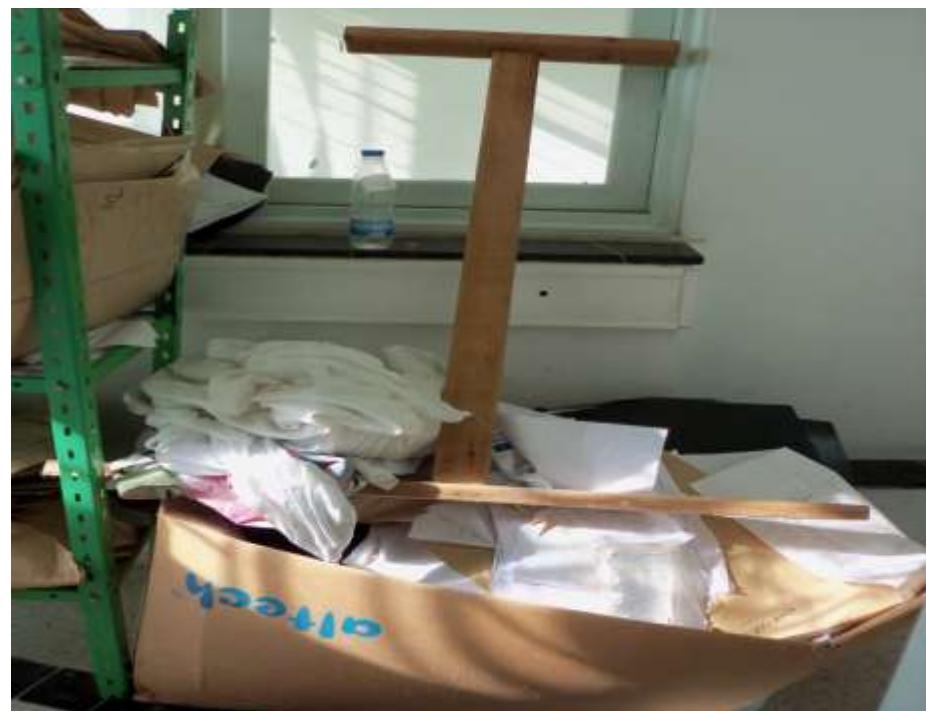
Aspergillose
bronchopulmonaire
allergique

Aspergillose invasive
extrapulmonaire

aspergillose rénale,
spondylodiscite aspergillaire,
ménингite à aspergillus



Travaux et poussières = RISQUE ASPERGILLAIRE



Facteurs de risque de candidoses invasives

De Pauw, et al., CID 2008

- KT veineux central

- *Luzzati, Eur J Clin Microb Inf Dis 2002 :*

- Candidemia directly related to the IVL in 35-80% of the cases

- Alimentation parentérale

- Exposition antérieur aux azolés

- Antibiothérapie à large spectre

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

1206 • CID 2008;46 (15 April)

Table 4. Results of univariate and multivariate logistic regression analyses of factors associated with bloodstream infections (BSIs) due to non-*Candida albicans* *Candida* species, compared with those associated with BSIs due to *C. albicans*, in 146 intensive care unit patients.

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	...	

NOTE. CVC, central venous catheter; TPN, total parenteral nutrition.

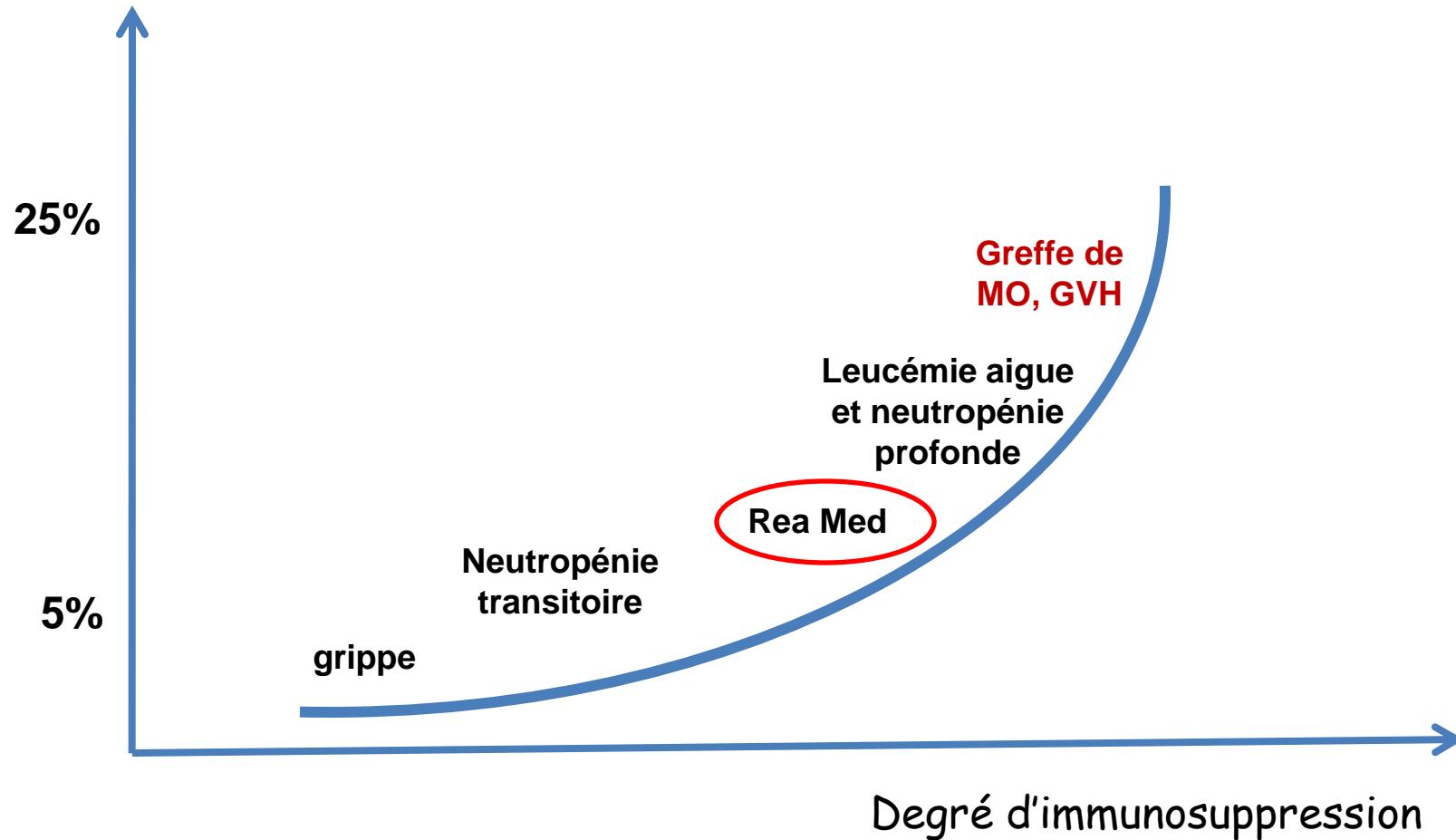
Facteurs de risque de candidoses invasives

De Pauw, et al., CID 2008

- Corticoïdes > 0.3 mg/kg/j pendant + de 3 sem
- Mucite
- Longue durée de la neutropénie (< 500/mm³ pendant + de 10j)
- En hématologie: Colonisation à Candida sp. (> 10 colonies et > 2sites)
- Patients allogreffés
 - Bactériémie, infection à CMV, technique de greffe, utilisation d'antiviraux à large spectre
- Transplantation hépatique
 - Technique chirurgicale (cholédoco-jéjunostomie), ré-intervention, infection à CMV
- Patients VIH
 - Taux de CD4

Lien entre facteurs de risque et fréquence d'AI

Risque d'acquisition



Incidence des AI selon le stade des pathologies sous jacentes

Réseau français 2005 - 2007

O Lortholary Clin Microbiol Infect 2011;17:1882-9

Leucémie aiguë	68% Induction de chimiothérapie	27% Consolidation	5% soins palliatifs
Greffé de moelle allogénique	19% <40 jours post-greffé	13% ≥ 40 j et <100 j post-greffé	68% ≥ 100 j post-greffé
Transplantation cardiaque	86% <12 semaines post-transplantation		14% ≥ 12 semaines post-transplantation
Autres transplantations	33% <100 jours post-transplantation		67% ≥ 100 jours post-transplantation

Clinique non spécifiques (CI)

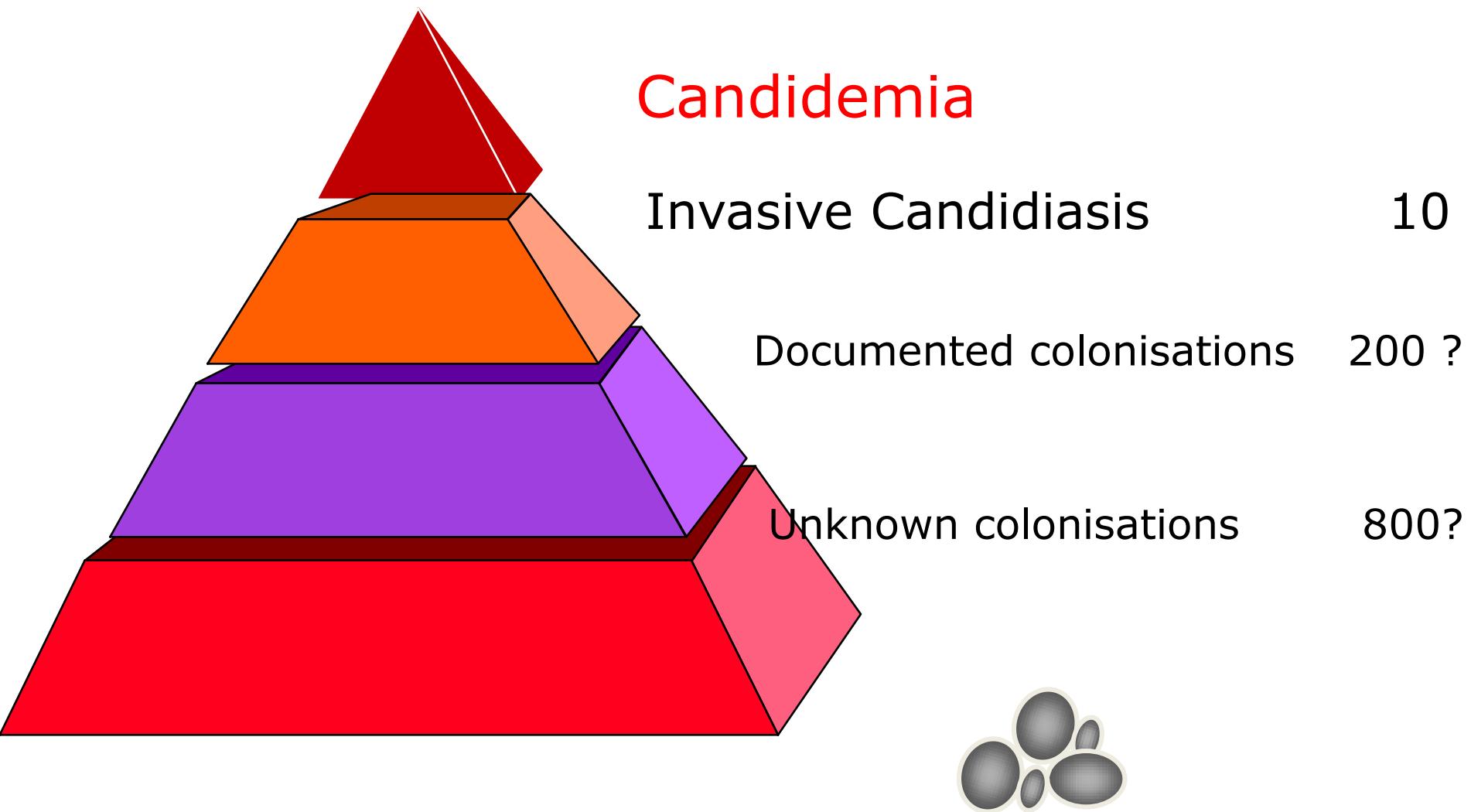
- Prédiction clinique : Playford Intensive Care Med 2009
 - CVC, APT, corticoïdes, ATB large, Chirurgie, pancréatite

	Clinical prediction rule 1 ^a	Clinical prediction rule 2 ^b
Proportion of cohort meeting model (%)	21	49
Sensitivity (%)	47	80
Specificity (%)	79	51
PPV (%)	5.3	4
NPV (%)	98	99
LR (positive test)	2.2	1.6
LR (negative test)	0.7	0.4
Area under ROC curve (95% CI)	0.63 (0.47–0.78)	0.66 (0.53–0.78)

Clinique non spécifiques (idem AI)

- Toux sèche, dyspnée, douleur pleurétique
- Fièvre résistante aux antibiotiques (peut être absente si corticothérapie)
- Aspect de pneumopathie nécrosante prolongée résistante aux antibiotiques
- Autres: hémoptysies, épanchements pleuraux, pneumothorax...

Incidence (/1000)



Pittet et al, Ann Surg 94 ; 220 : 751-8

- L'infection est précédée par une augmentation de l'intensité de colonisation par *Candida* que l'on peut évaluer par la mesure de l'index de colonisation (IC)
- Une proportion croissante de patients se colonise au cours de leur séjour en réanimation
- Cette colonisation peut atteindre 50 à 70% après 7 j, alors que seuls 1 à 5% développeront une infection invasive

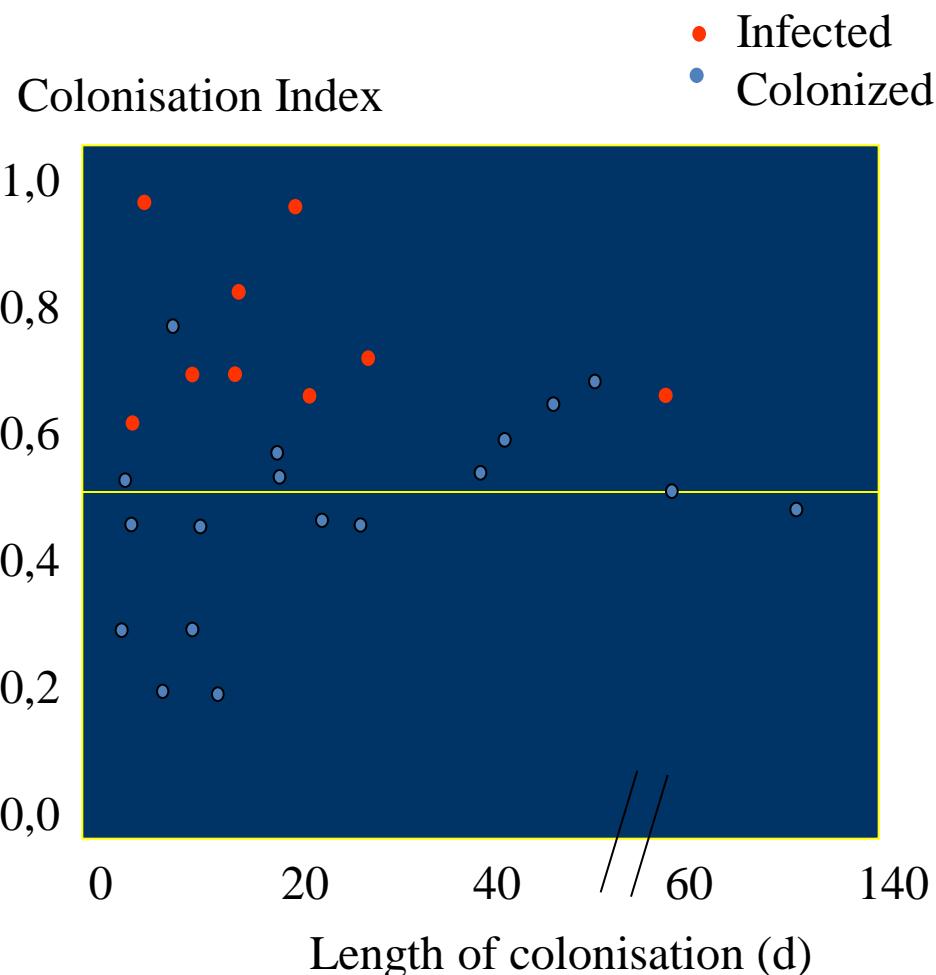
Rangel-Frausto MS Infect Dis 1999

Pittet,D.Encyclopédie Médicochirurgicale 2000

Eggimann P. Crit Care Med 1999

Colonisation/Infection

Pittet Ann Surg 1994 Dec;220(6):751-8



- Prospective cohort study in the ICU
- 5,3 distincts sites /patient

- Colonisation Index :
Prospectively defined
Measured 3 times/we

$$\frac{\text{nb distincts colonized sites}}{\text{nb distincts sampled sites}}$$

(Pittet et al, Ann Surg 94 ; 220 : 751-8)

	Se	Sp	PPV	NPV
>2 colonized sites	100	22	44	100
Index >0,5	100	69	66	100

A bedside scoring system (Candida score) for early antifungal treatment in non neutropenic critically ill patients with Candida colonization.
Leon and al. Crit Care Med 2006



- A prospective, cohort, observational, multicenter study of 1,669 adult ICU Spanish ICUs
- N : 73 medical-surgical
- Candida score = 0 si absent, 1 si présent sauf le sepsis 2
 - total parenteral nutrition
 - Surgery
 - multifocal Candida species colonization (≥ 2 sites)
 - severe sepsis

Table 4. Calculation of the Candida score: Variables selected in the logistic regression model

Variable	Coefficient (β)	Standard Error	Wald χ^2	p Value
Multifocal <i>Candida</i> species colonization	1.112	.379	8.625	.003
Surgery on ICU admission	.997	.319	9.761	.002
Severe sepsis	2.038	.314	42.014	.000
Total parenteral nutrition	.908	.389	5.451	.020
Constant	-4.916	.485	102.732	.000

Crit Care Med 2006 Vol. 34, No. 3

ICU, intensive care unit.

Candida score = $.908 \times (\text{total parenteral nutrition}) + .997 \times (\text{surgery}) + 1.112 \times (\text{multifocal Candida species colonization}) + 2.038 \times (\text{severe sepsis})$. Candida score (rounded) = 1 \times (total parenteral nutrition) + 1 \times (surgery) + 1 \times (multifocal *Candida* species colonization) + 2 \times (severe sepsis). All variables coded as follows: absent, 0; present, 1.

Cutoff value	Sensitivity	False positive
1.055	.983	.653
1.509	.949	.495
1.963	.898	.426
2.069	.831	.312
2.074	.814	.301
2.528	.814	.259
2.982	.780	.231
3.026	.610	.132
3.093	.593	.130
3.547	.525	.092
4.001	.492	.077

- Score > 2.5
- Identified patients with the greater risk of proven invasive *Candida* infection
- Se 81%, Sp 74%

Shorr AF

Candidemia on presentation to the hospital: development and validation of a risk score.

Crit Care 2009

- Étude prospective
- 36 services de Réanimation adulte: Espagne, France et Argentine
- N = 1 107
- Avril 2006 - Juin 2007

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)

(Crit Care Med 2009; 37:1624–1633)

The CS

- total parenteral nutrition 1
- surgery 1,
- multifocal Candida colonization 1
- severe sepsis 2

Table 5. *Candida* score vs. colonization index discriminatory power

	<i>Candida</i> Score ≥ 3 (95% CI)	Colonization Index ≥ 0.5 (95% CI)
Area under ROC curve	0.774 (0.715–0.832)	0.633 (0.557–0.709)
Sensitivity	77.6 (66.9–88.3)	72.4 (60.9–83.9)
Specificity	66.2 (63.0–69.4)	47.4 (44.0–50.8)
Predictive positive value	13.8 (10.0–17.5)	8.7 (6.2–11.3)
Predictive negative value	97.7 (96.4–98.9)	96.1 (94.2–98.0)
Relative risk for invasive candidiasis	5.98 (3.28–10.92)	2.24 (1.28–3.93)

ROC, receiver operating characteristics; CI, confidence interval.

- Relation linéaire entre le score et la candidémie
- L'incidence est :
 - 2.3, score <3 (invasive candidiasis is highly improbable)
 - 8.5, score = 3
 - 16.8, score = 4
 - 23.6 score = 5

Evaluation of “*Candida* score” in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study

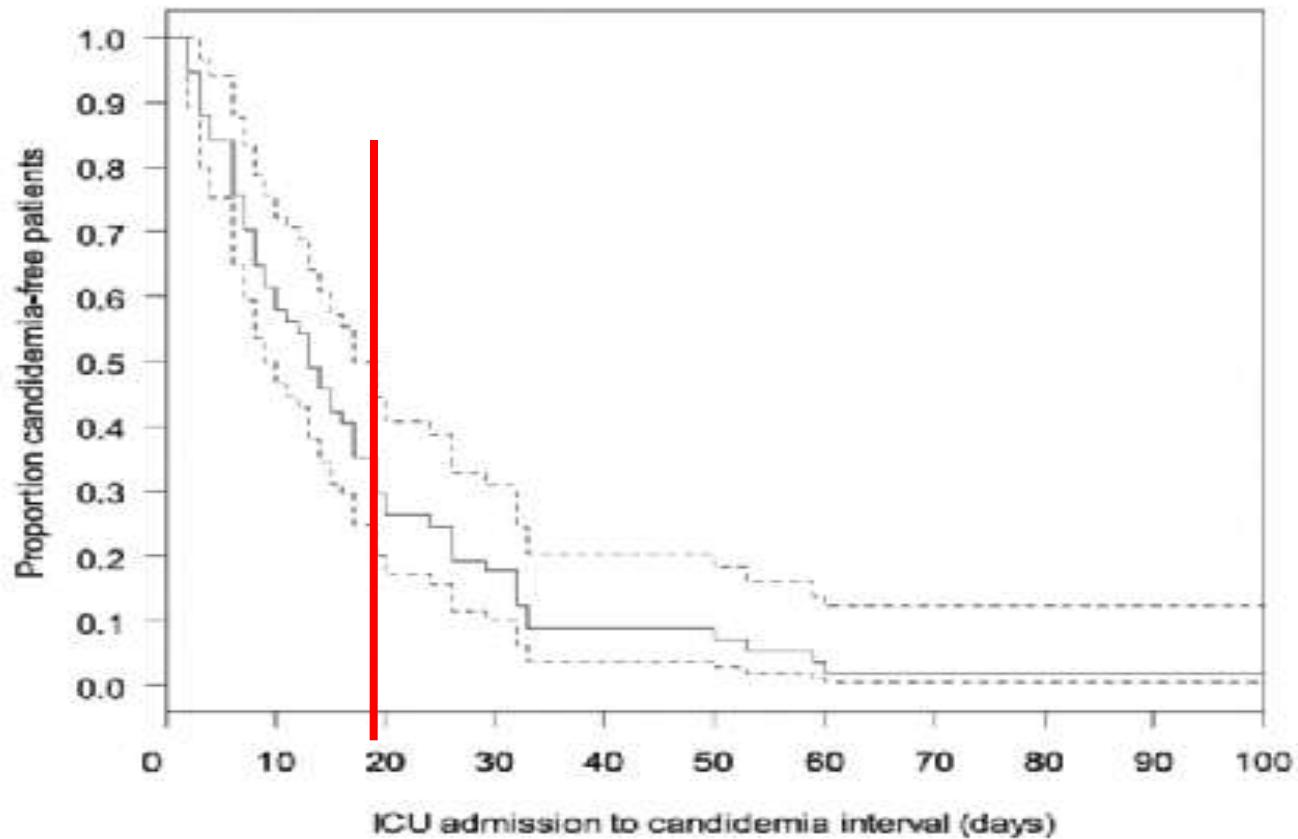
Guillaume Leroy¹, Fabien Lambotte², Didier Thévenin³, Christian Lemaire⁴, Erika Parmentier⁵, Patrick Devos⁶ and Olivier Leroy^{1*}

 Annals of Intensive Care 2011, 1:50

- 0% , score = 2
- 0%, score = 3
- 17,6%, score = 4
- 50%, score = 5
- the rate of invasive candidiasis is similar in surgical and medical patients with a “Candida score” >3.
- The association between increasing values of the “Candida score” and the rate of invasive candidiasis is statistically significant ($p <0.0001$).
 - In patients with a “Candida score” ≤ 3 , no invasive candidiasis was observed

A partir de Quand ?

Bougnoux Intensive Care Med 2007



- Hémoculture : se 40 à 60%
- Délai 3 à 5 jours
- 1 seule hémoculture + suffit
- 18 à 21% association levure et bactérie

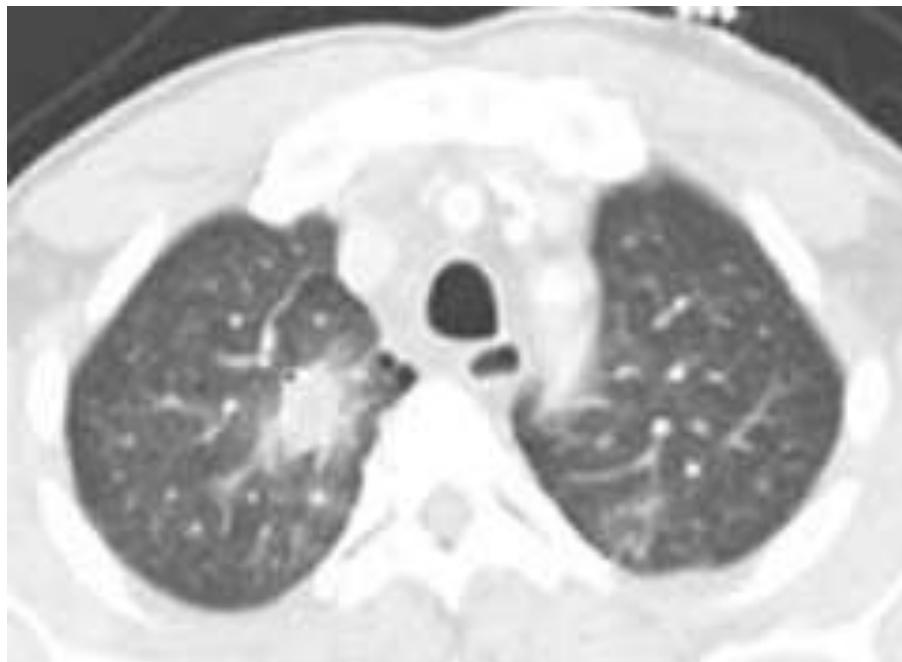
- Culture site stérile (hors LBA, sinus, urines)
- Positive blood culture or isolation from a normally sterile site
- Time to blood culture positivity of different *Candida* species causing fungemia : **cutoff value of >27.7 hours**
C. (glabrata)

Diagnostic radiologique (AI)

Greene RE et al. Clin Infect Dis 2007; 44:373.

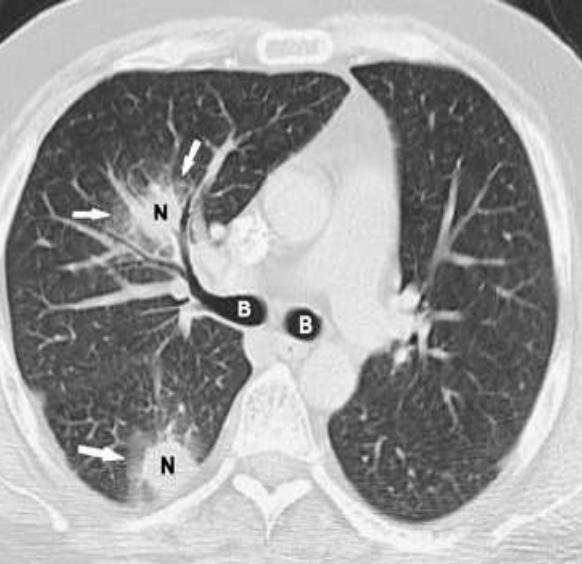
Caillot D et al. J Clin Oncol 2001; 19:253

- Nodules + verre dépoli = signe du halo
- Croissant gazeux = nécrose et cavitation



Signe du halo

Georgiadou . Clin Infect Dis 2011



Eosinophilic pneumonia
Idiopathic hypereosinophilic syndrome
Hypersensitivity pneumonia
Iatrogenic injuries: pulmonary artery catheterization or transbronchial biopsy (especially in lung transplants)
Other
Endometriosis
Drug toxicity (amiodarone)

Fungal infections	Systemic diseases
Invasive aspergillosis	Wegener granulomatosis
Mucormycosis	Sarcoidosis
Pulmonary candidiasis	Amyloidosis
Cryptococcosis	Neoplastic diseases
Coccidioidomycosis	Primary
Phaeohyphomycosis	Bronchoalveolar carcinoma
Viral infections	Squamous cell carcinoma
Herpes simplex virus	Adenocarcinoma
Varicella-zoster virus	Mucinous cystadenocarcinoma
Respiratory syncytial virus	Kaposi sarcoma
Cytomegalovirus	Angiosarcoma
Myxovirus (including Influenza A)	Lymphoma
Bacterial infections	Metastatic lesions
<i>Coxiella burnetii</i>	Angiosarcoma
<i>Chlamydia psittaci</i>	Choriocarcinoma
<i>Actinomyces</i> species	Osteosarcoma
Bacterial pneumonia	Melanoma
Slow-resolving pneumonia	Gastrointestinal tract/pancreatic
Septic emboli	Renal cell carcinoma
Mycobacterial infections	Lymphoma
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Various pulmonary diseases
<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>	Cryptogenic organizing pneumo
Parasitic infections	
<i>Schistosoma (haematobium, mansoni)</i>	
<i>Paragonimus westermani</i>	
Hydatid disease	
<i>Toxocara canis</i>	
<i>Ascaris suum</i>	

Signe du halo inversé

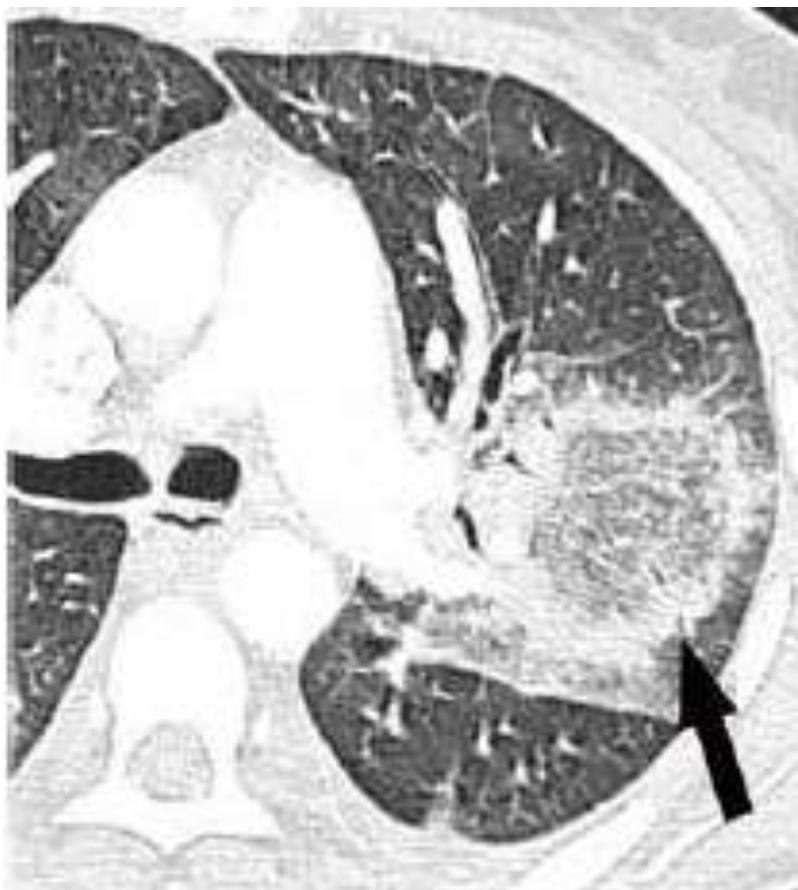


Table 5. Spectrum of Diseases with the Reversed Halo Sign (RHS)

Fungal infections

Mucormycosis^a

Invasive aspergillosis

Paracoccidioidomycosis

Bacterial infections

Slow-resolving pneumonococcal pneumonia

Chlamydia psittaci

Legionella pneumophila

Mycobacterial infections

Mycobacterium tuberculosis

Systemic diseases

Wegener granulomatosis

Sarcoidosis

Churg–Strauss syndrome

Dermatomyositis

Neoplastic diseases

Lymphomatoid granulomatosis

Various pulmonary diseases

Cryptogenic organizing pneumonia^b

Acute fibrinous and organizing pneumonia

Lipoid pneumonia

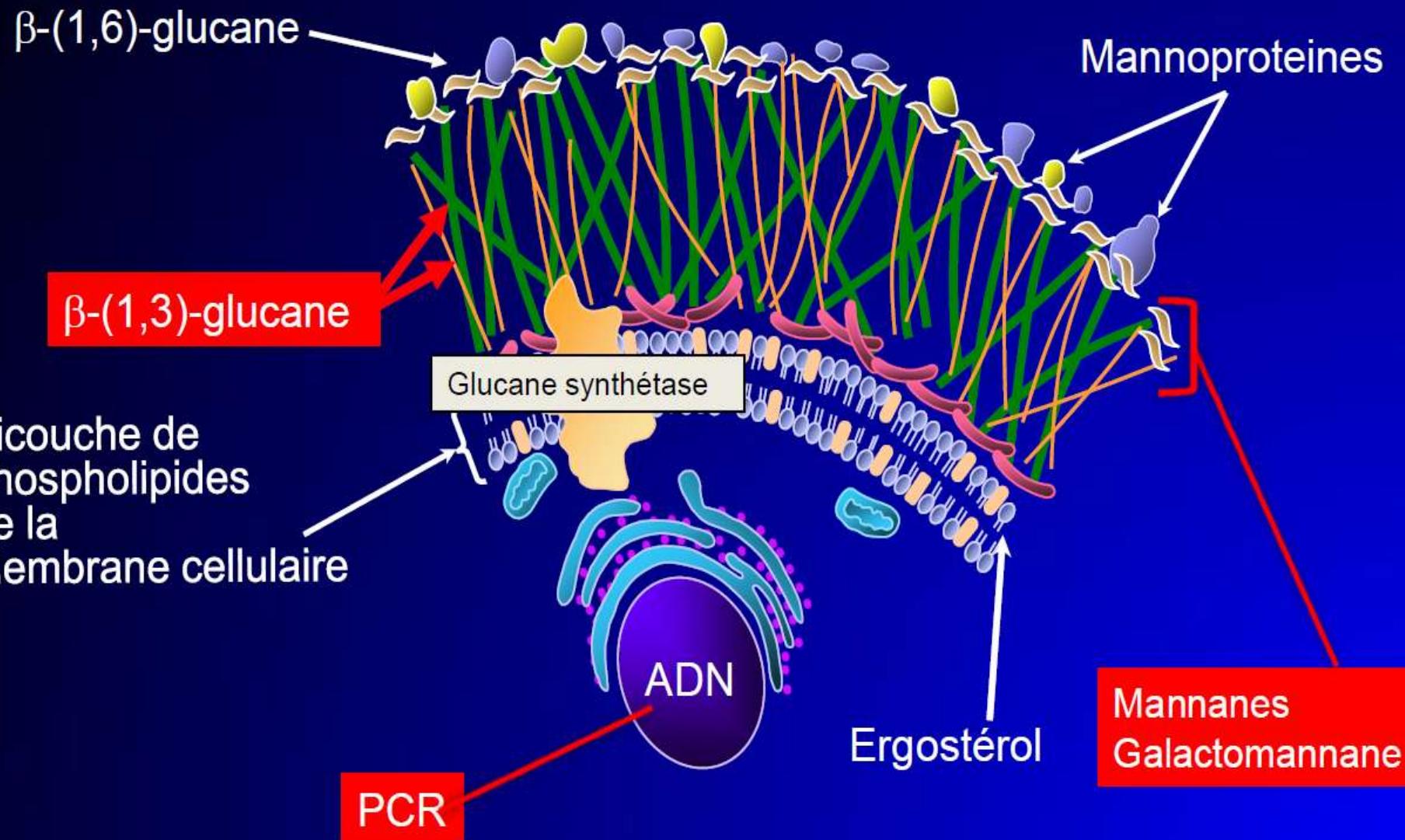
^a The most common condition with the RHS in immunocompromised patients.

^b The most common condition with the RHS in immunocompetent patients.

CAVITE

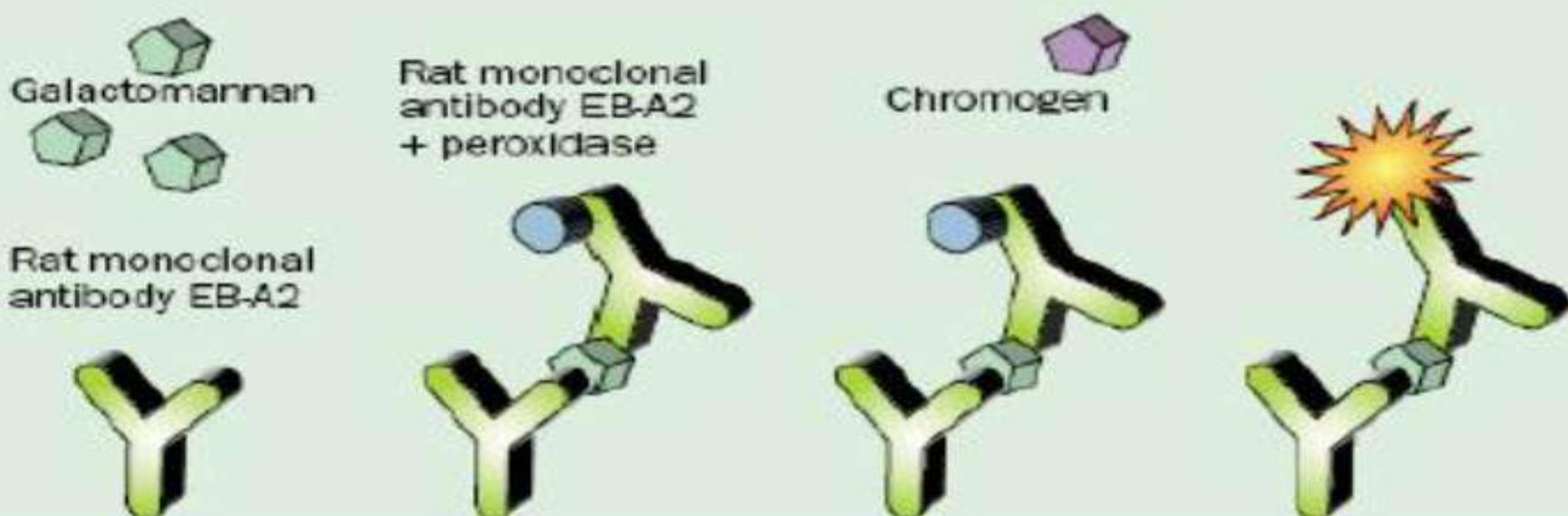


Montravers 2012



Ag Galactomannane

- Polysaccharide (mannane et galactofuranose) de la membrane cellulaire libéré par *Aspergillus* au cours de sa croissance
- Déetectable dans le sérum et dans le LBA, LCR
- Méthode de détection : ELISA (Platelia ®, Bio-Rad)
 - Test réalisable en 3 H
 - Facile
 - Reproductible
 - Standardisé



Seuil de détection : Optical Density Galactomannan Index

Husain S et al. *Transplantation* 2007; 83:1330-6

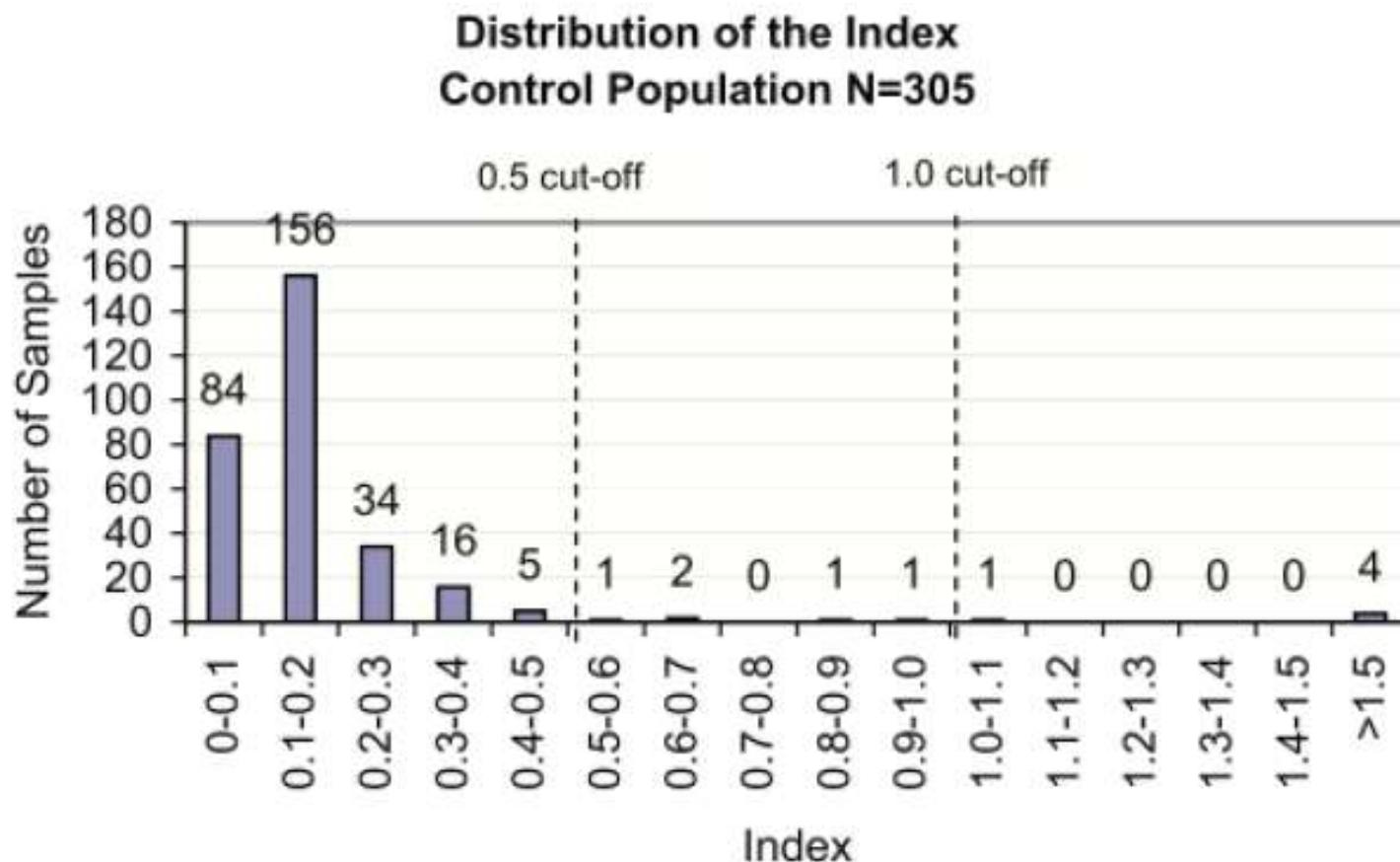


FIGURE 1. Histogram by index value in 305 BAL samples from patients who did not develop invasive aspergillosis.

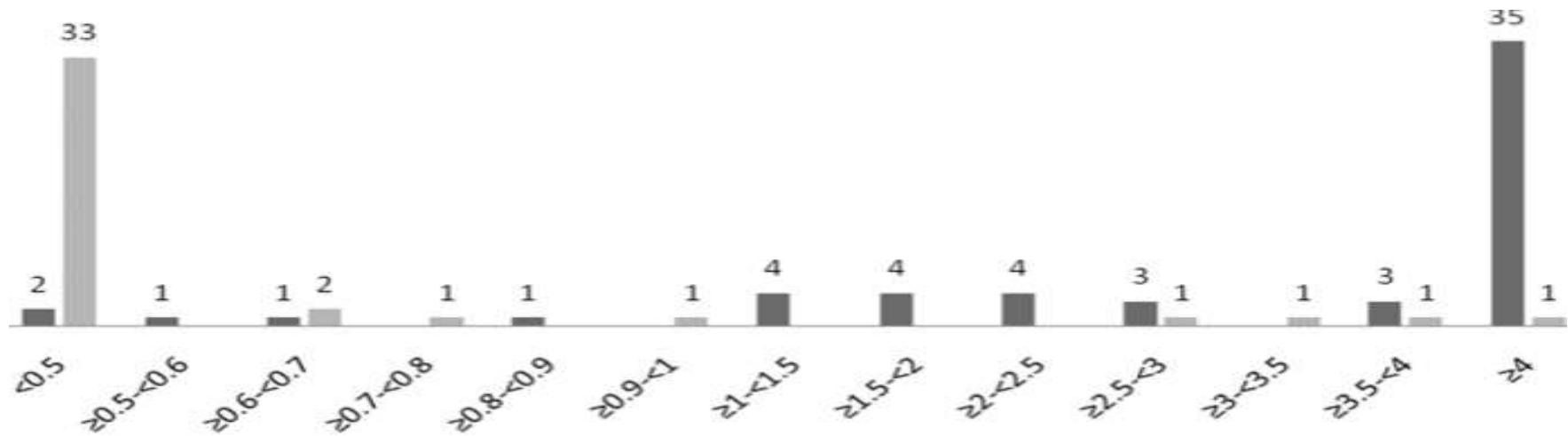
Seuil de détection : Optical Density Galactomannan Index

- Pfeiffer CD et al. CID 2006;42:1417-27
- Herbrechtet R al. JCM 2002;20:1898-906
- Hoenig M et al. Med Mycol 2011

- Serum / Plasma GMI > 0,5
 - Surveillance des pts neutropéniques ou d'hématologie
 - Valeur diagnostique dans AI
 - Se 78% (61-89%)
 - Sp 81-89%
- LCR GMI > 0,5 - 1
- Pas de seuil pour urines, expectorations ou liquide pleural

Galactomannane et LBA

- LBA GMI > 0,5-1 Sensibilité 86% *Guo YL et al. Chest 2010;138:817-24*



- *Maertens J et al. Clin Infect Dis 2009;49:1688-93*
- 99 LBA chez pts d'hématologie cas (58) et témoins (41)
- Au seuil de GMI ≥ 1
 - Se 96,7% (culture 50%, microscope 53,3%) Sp 87,8% VPP 77% VPN 98%
- Seuil $\geq 0,5$
 - Se 100% Sp 80,4% VPP 68% VPN 100%

- Le résultat est positif si l'index de densité optique est
 - > 0,5 sur sérum
 - > 1 sur LBA et LCR

Galactomannane: limites

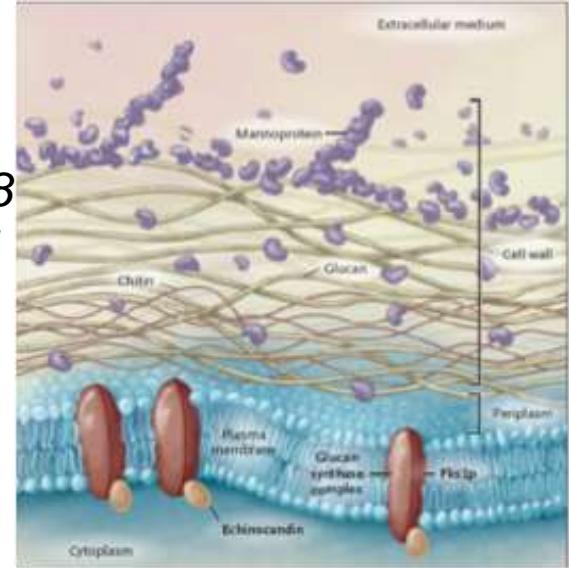
- Traitement anti-fongique diminue Sensibilité
 - *Tamma, P. Pediatr Infect Dis J 2007; 26:641*
 - *Marr KA et al, W. Clin Infect Dis 2005; 40:1762*
- Faux Positifs
 - Pipéracilline- tazobactam , Amoxicilline, Amoxicilline-acide clavulanique
 - *Mattei D et al. J Clin Microbiol 2004; 42:5362*
 - *Mennink-Kersten MA et al. N Engl J Med 2006; 354:2834*
 - Réactions croisées avec *Penicillium* sp., *Geotrichum* sp, *Histoplasma* sp., blastomycosis
 - *Wheat LJ et al. Clin Vaccine Immunol 2007; 14:638.*
 - *Tamma P. Pediatr Infect Dis J 2007; 26:641*
 - GVH gastro-intestinale après greffe de moelle
 - *Asano-Mori Y et al. J Antimicrob Chemother 2008; 61:411*
 - Nutrition parentérale
 - Solutions préparées à l'hôpital (gluconate de calcium)

Galactomannane: avantages

- Peut éviter le recours à des examens diagnostiques invasifs.
- Peut être un outil de surveillance utile chez les patients à haut risque.
- Sa positivité peut précéder de plusieurs jours les manifestations radiologiques.
- Peut être utile dans le suivi de la réponse au traitement.

β -D Glucane

ZeichnerL, et al. CID 2005. EORTC/MSG Guidelines IFD2008
Yoshida M, et al. 2010 . ECIL Recom: Marchetti O. BMT 2011



- Polysaccharide de la paroi fongique
- Seuil 60-80 pg/ml
- Proposé comme test complémentaire au Galactomannane
- Surveillance des neutropéniques à haut risque
- Bonne performance pour infections à candida, aspergillus, fusarium (Se 69,9% et Sp 87,1%)
- Faux positifs :
 - bactériémies, antibiotiques,
 - hémodialyse, albumine,

Ag circulant

Galactomannane (GM)

✓ ELISA: Platelia Ag® ++/ Pastorex®

✓ AI (*Aspergillus, Penicillium*)

✓ Dans le sérum: 0.5 ng/ml
2-3 fois/semaine (Oncohématologie)
1 fois/semaine (greffe)

✓ 1 GM+ dans sérum ou LBA

β 1-3-D Glucane (BG)

Fungitell ® (Wako, CapeCOD...)

✓ MI panfongique (*Candida, P. jiroveci, Fusarium SAUF Cryptococcus et Zygomycètes, Odabasi 2004, Persat 2008, Wheat L 2009*)

✓ Seuil sérique variable
60-80 pg/ml

✓ Sensibilité de 78-93% ; Spécificité
77-92% au seuil de 80 pg/ml
BG>>M et BG>GM ;
Pas/Peu réactions croisées avec
ATB (Pickering 2005; Persat 2008)

✓ 1 BG + dans le sérum

= Critère mycologique d'AI
(De Pauw 2008)

PCR

Sangoi AR et al. Am J Clin Pathol 2009

- Techniques de PCR et apparentées ont fait la preuve d'être rapides, bon marché et très sensibles
- Détection des acides nucléiques fongiques dans le sang, LBA, LCR, biopsies, plèvre, urines, tissus frais ou sous paraffine
- Isolement et amplification de l'ADN en 4 H
- Real-Time PCR: Résultats en heures
 - McMullan R et al, Clin Infect Dis 2008
- Test commerciaux encore en évaluation:
 - *LightCycler®SeptiFast Luminex technology Cepheid, Affigene Aspergillus Tracer Myconostica, MycAssayTMAspergillus*
- Pour l'instant PCR non recommandée par les guidelines

Nouveaux outils diagnostiques

Roiz MP. ECCMID 2011, (P1952); Mikulskam . Diagn Microbiol Infect Dis 2012;
Tortorano. JCM 2012

	GM	β -D Glucane	PCR
Candida sp	-	+	+
Aspergillus sp	+	+	+
Zygomycetes	-	-	+
Cryptococcus	+	-	+
Fusarium	+	+	+
Penicillium	+	+	+
Paecilomyces	+	+	+

Traitements

Traitement

- Molécules
- Conduite
 - Précoce
 - Association
 - Recommandations

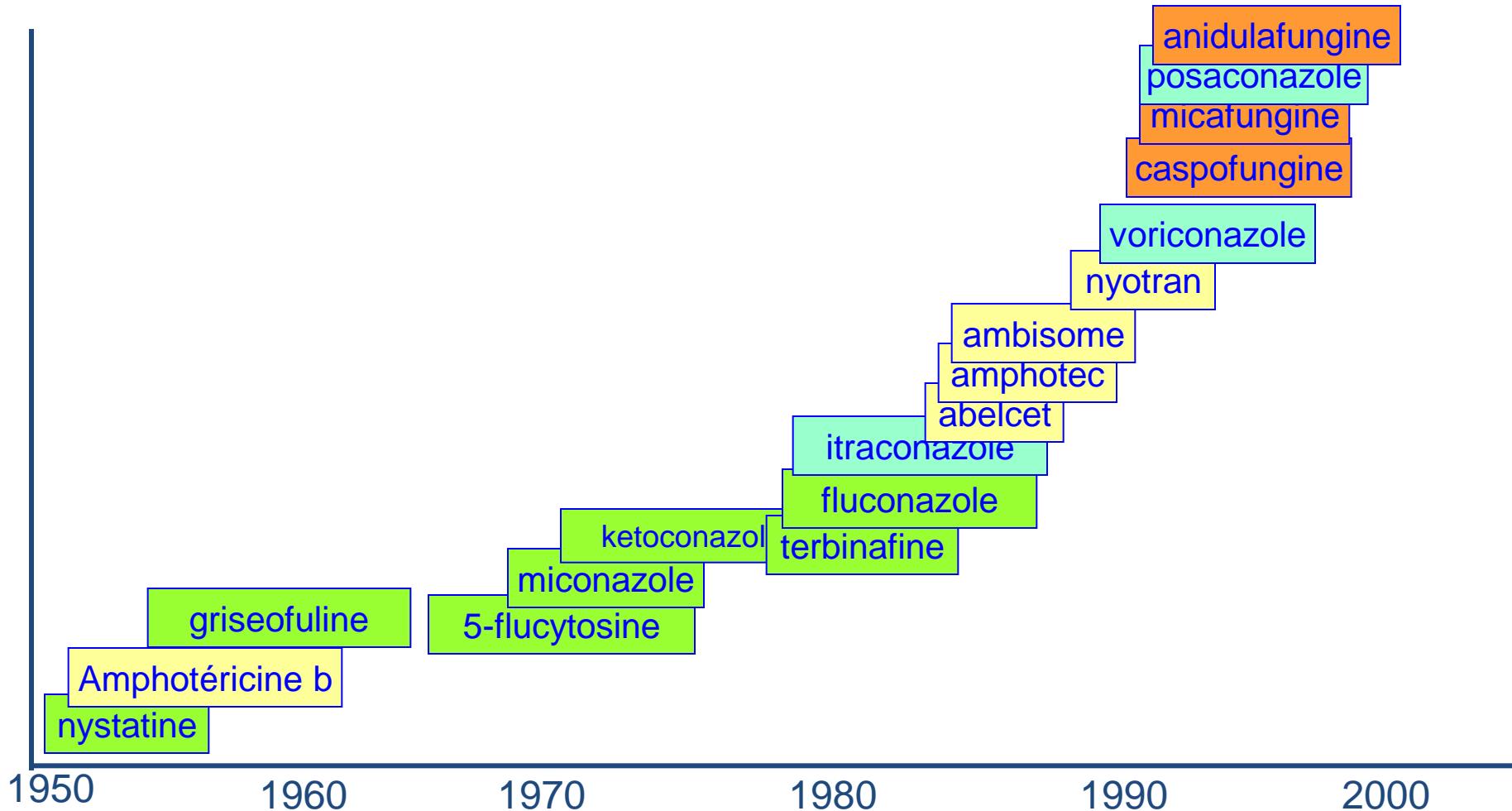
Traitement

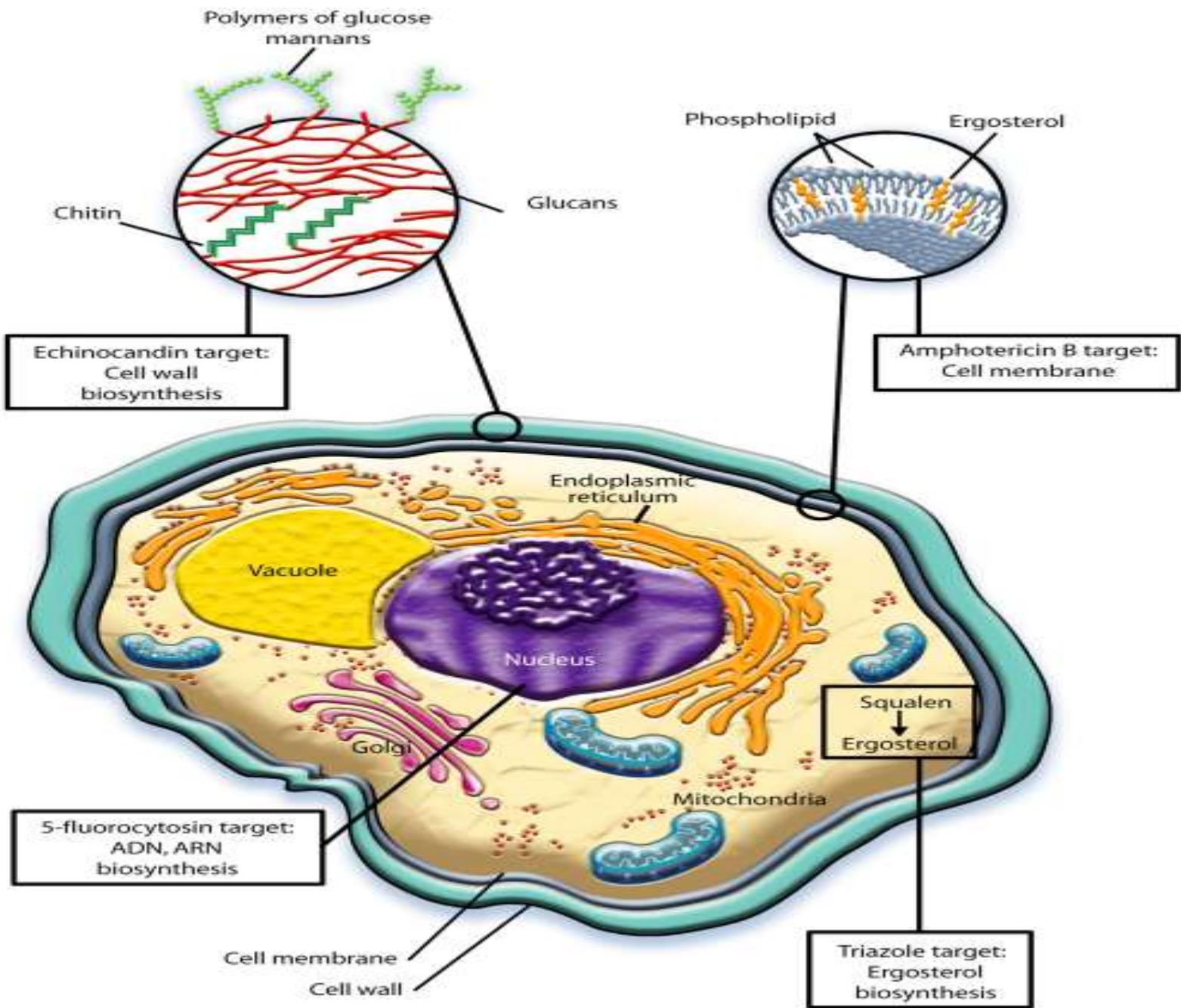
- Molécules
- Conduite
 - Précoce
 - Association
 - Recommandations

D. ALLORGE (Lille)
S. ALFANDARI (Tourcoing)
Oct 2011

Azolés	Triazolés
Candines	Polyènes

Isavuconazole ?





Particularités PK des AF

Sinnollareddy M, et al. IJAA 2012;39:1-10.

Famille	Paramètre	<i>Aspergillus</i>	<i>Candida</i>	Effet Post ATB
Azolés	AUC/CMI	Fongicide	Fongistatique	Oui
Candines	C_{\max}/CMI	Fongistatique	Fongicide	Oui
Flucytosine	T/CMI	/	Fongistatique	Non
Polyènes	C_{\max}/CMI	Fongicide	Fongicide	Oui

Table 3. General patterns of susceptibility of *Candida* species.

Species	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Flucytosine	Amphotericin B	Candins
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S to R ^a
<i>Candida glabrata</i>	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S	S to I	S
<i>Candida krusei</i>	R	S-DD to R	S	S	I to R	S to I	S
<i>Candida lusitaniae</i>	S	S	S	S	S	S to R	S

NOTE. I, intermediately susceptible; R, resistant; S, susceptible; S-DD: susceptible dose-dependent.

^a Echinocandin resistance among *C. parapsilosis* isolates is uncommon.

Activité des antifongiques

Greer ND. Proc Bayl Univ Med Cent 2007

	AMB	ITZ	FCZ	VCZ	PCZ	Candines
<i>A. Fumigatus</i>	++	+ (77%)	-	++	++	++
<i>A. flavus</i>	+(62%)	++	-	++	++	++
<i>A. niger</i>	++	+/- (36%)	-	++	++	++
<i>A. Terreus</i>	+/- (37%)	++	-	++	++	++

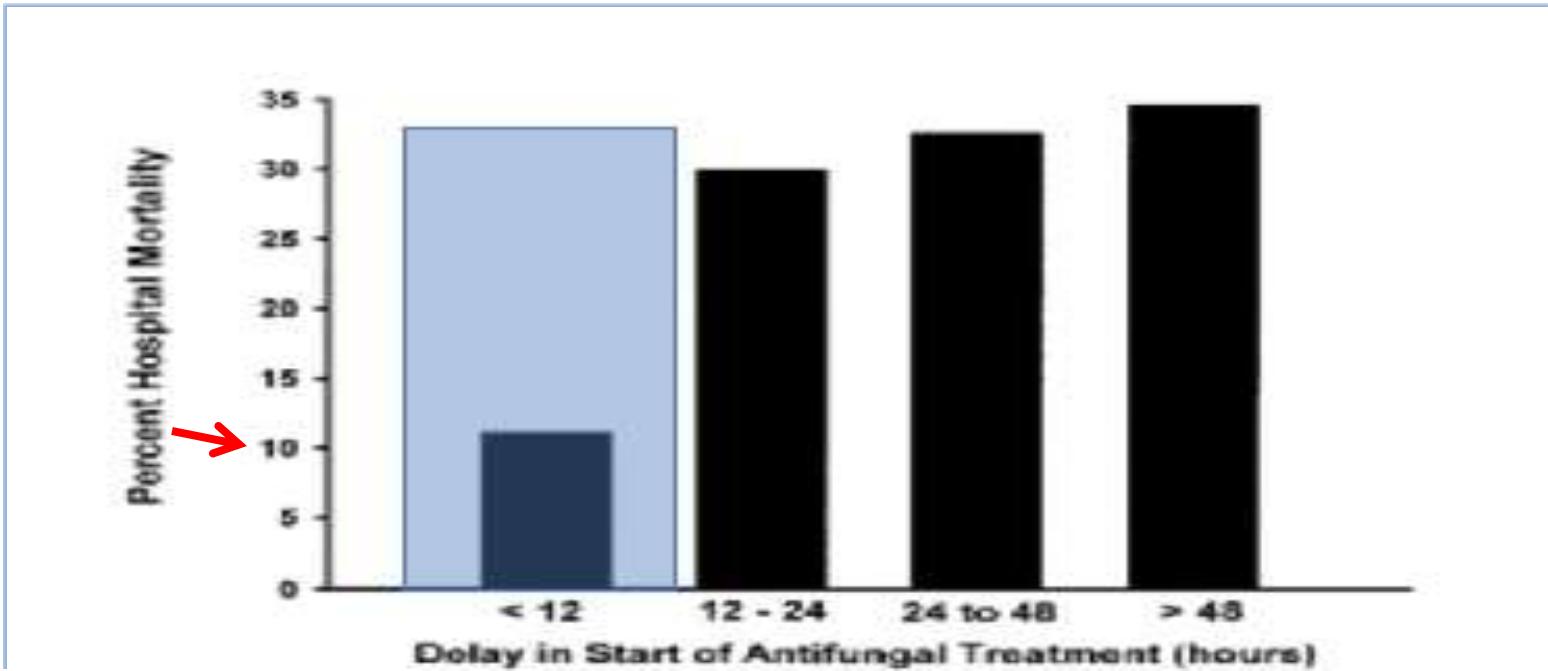
Spectre antifongique

	Polyènes	Fluco	Itra	Vorico	Posaco	Candines
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+
<i>C. krusei</i>	+	-	+/-	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	+/-	+/-	+	+	+
Cryptocoque	+	+	+	+	+	-
<i>Aspergillus</i> spp	+	-	+	+	+	+
Zygomycetes	+	-	-	-	+	-
<i>Fusarium</i> spp	+	-	-	+/-	+/-	-

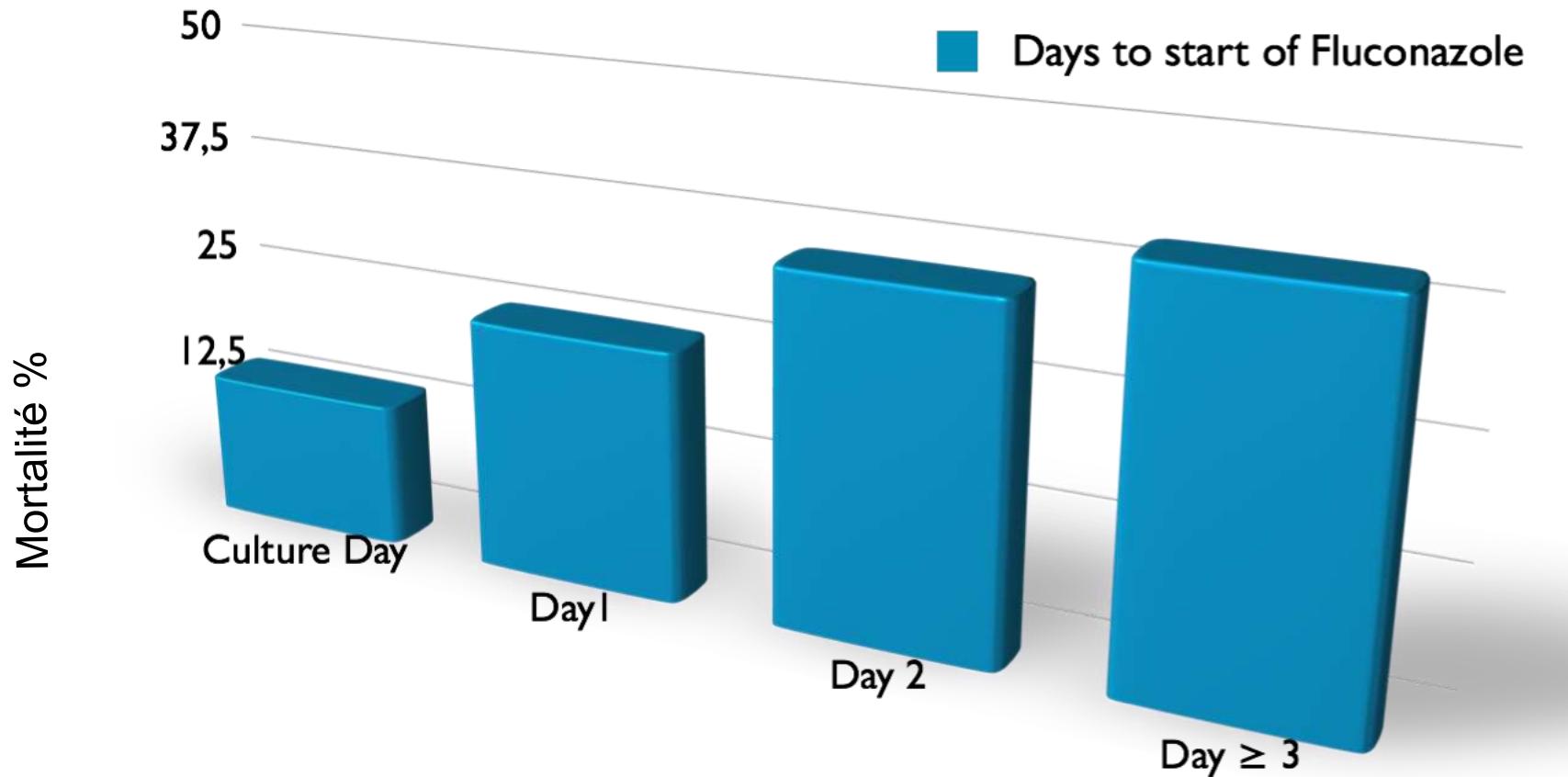
Traitement

- Molécules
- Conduite
 - Précoce
 - Association
 - Recommandations

Morrell M, Antimicrob Agents Chemother 2005



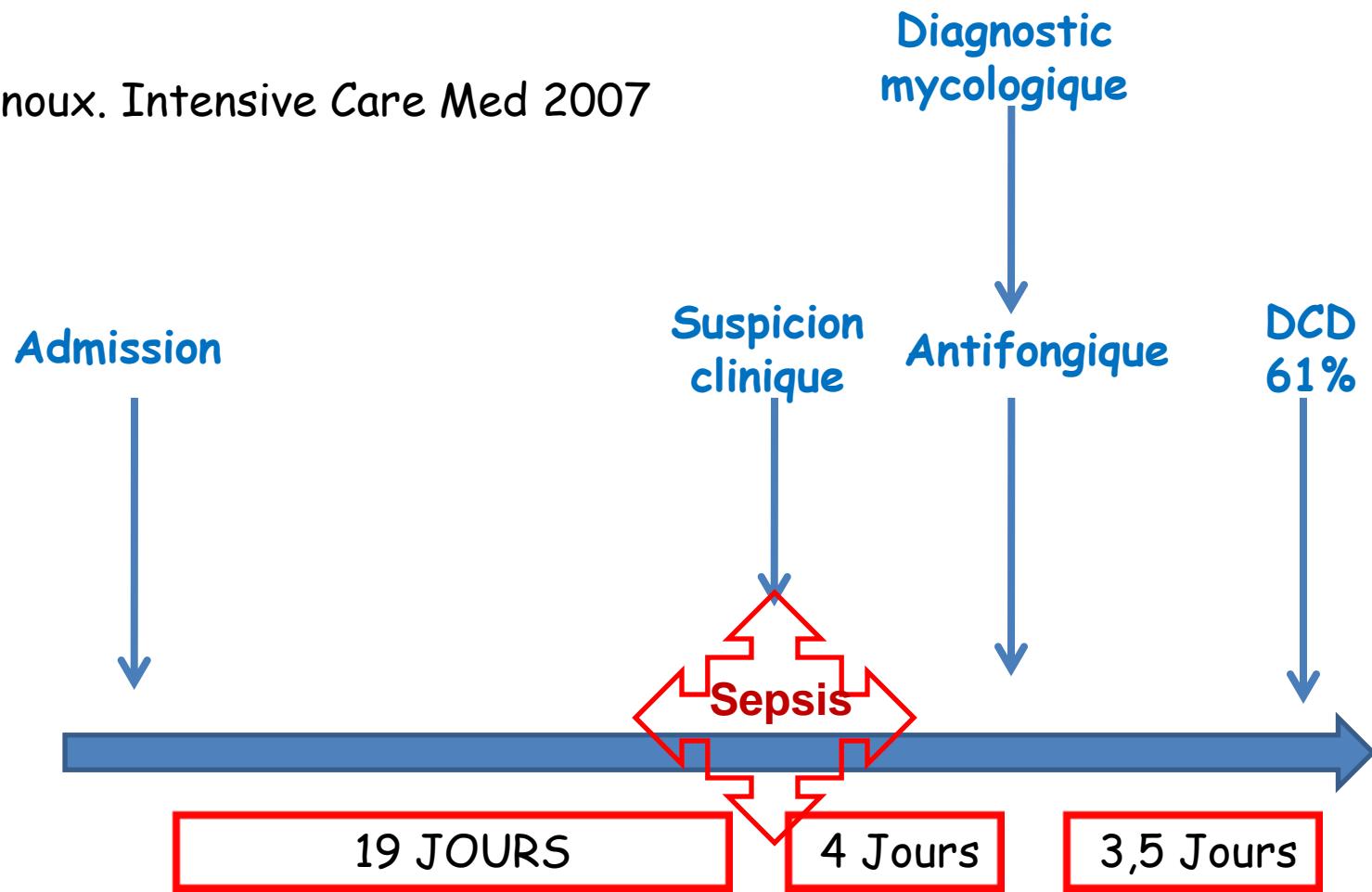
Kevin W. CID 2006



Le retard de traitement est indépendamment associé à une surmortalité

Parkins MD, J Antimicrob Chemother 2007

- Candidemia still raises numerous therapeutic issues to Intensive Care physicians.
- The relationship between prognosis and early initiation of the adequate antifungal therapy is well established
- Ideally, adequate therapy must be started much before candidemia is ascertained, therefore much before the causative *Candida species* is identified and its susceptibility to antifungals is known



Evaluation of “*Candida* score” in critically ill patients: a prospective, multicenter, observational, cohort study



Annals of Intensive Care

Guillaume Leroy¹, Fabien Lambotte², Didier Thévenin³, Christian Lemaire⁴, Erika Parmentier⁵, Patrick Devos⁶ and Olivier Leroy^{1*}

2011, 1:50

- We observed a relationship between initiation of antifungal agents and value of the “*Candida* score.”
- Frequency of antifungal empirical therapy were:
 - 2.3%, score = 2
 - 27.6%, score = 3
 - 41.2%, score = 4
 - 75%, score = 5

Traitement

- Molécules
- Conduite
 - Précoce
 - Association
 - Recommandations

Rationnel

- Taux de réponse médiocres en monothérapie
 - Aspergillose
 - Mycoses émergentes
- Analogies avec d'autres anti-infectieux
 - Synergie
 - Sélection de résistance
 - (mais peu élargissement du spectre)

Usage des antifongiques = sélection

➤ Levures

- *Candida* et fluconazole: fluco-R
- *Candida* et caspofungine: caspo-R

Lortholary, AAC 2011
Fournier JAC 2011
Blanchard AAC 2011

➤ Moisissures

- Aspergilloses sous caspofungine
- Mucormycoses sous voriconazole
- *Aspergillus* résistant aux azolés

Lafaurie CMI 2010
Kontoyiannis JID 05
Snelders PLoS Med 2008
Howard EID 2009

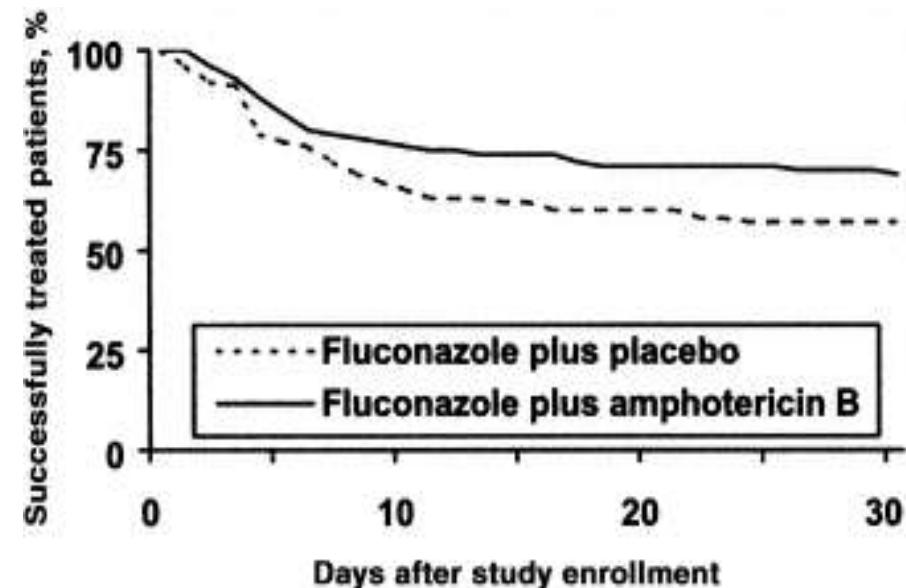
Amphotéricine B + fluconazole

- 219 Candidémies non neutropéniques
- Fluco 800 mg/j +/- Amphi B 0,7mg/kg/

A Randomized and Blinded Multicenter Trial of High-Dose Fluconazole plus Placebo versus Fluconazole plus Amphotericin B as Therapy for Candidemia and Its Consequences in Nonneutropenic Subjects

John H. Rex, Peter G. Pappas, Adolf W. Karchmer, Jack Sobel, John E. Edwards, Susan Hadley, Corstiaan Brass, Jose A. Vazquez, Stanley W. Chapman, Harold W. Horowitz, Marcus Zervos, David McKinsey, Jeannette Lee, Timothy Babinchak, Robert W. Bradsher, John D. Cleary, David M. Cohen, Larry Danziger, Mitchell Goldman, Jesse Goodman, Eileen Hilton, Newton E. Hyslop, Daniel H. Kett, Jon Lutz, Robert H. Rubin, W. Michael Scheid, Mindy Schuster, Bryan Simmons, David K. Stein, Ronald G. Washburn, Linda Maubier, Teng-Chiao Chu, Helene Panzer, Rebecca B. Rosenstein, and Jenla Booth, for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group*

	F+ A	F	p
Succès	69%	56%	.043
Échec µbio	7%	17%	.02
Décès	40%	39%	NS



Conclusion: associations d'antifongiques

SPILF/SFAR/SRLF 2004 IDSA 2009

- A peu près admises
 - Localisations d'accès difficile
 - Neuro-méningées
 - Endocardite
 - Ostéo-articulaires
 - Echec d'une première ligne
 - API
 - Mycoses émergentes
- Discutées
 - API graves d'emblée

Traitement

- Molécules
- Conduite
 - Précoce
 - Association
 - Recommandations

Recommandations IFI/ID

- 2000
 - IDSA: aspergilloses et candidoses
 - 2001
 - Société Allemande d'hémato/cancéro: mycoses invasives
 - 2003
 - Société Espagnole de infectio/microbio: aspergilloses
 - 2004
 - CHRU Lille: Aspergilloses et candidoses
 - Consensus Français: aspergilloses et candidoses
 - IDSA: candidoses
 - 2005
 - 1^{er} ECIL: IFI en hématologie
 - 2006
 - Société Andalouse de MI: mycoses invasives
 - 2007
 - 2^{ème} ECIL: IFI en hématologie
 - 2008
 - IDSA: aspergilloses
 - 2009
 - IDSA: candidoses
 - 2010: 3^{ème} ECIL: IFI en hématologie
 - 2011 : ECMID
- Etudes souvent inhomogènes
Tumeurs solides, LNH, MM, LLC,
LAM, LAL, SMD, GCSH

Recommendations

- USA
 - *Aspergillus* IDSA 2008
 - *Candida* IDSA CID 2009
- France
 - SFAR/SPILF/SRLF 2004
 - Affsaps 2008
- Europe:
 - ECIL: leucémies 2009
 - ESCMID: candida
 - Présenté ECCMID 2011

ESCMID Diagnostic & Management Guideline for Candida Diseases 2011



Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America



Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America

Thomas J. Walsh,^{1,*} Elias J. Anaissie,² David W. Denning,^{1,3} Raoul Herbrecht,⁴ Dimitrios P. Kontoyannis,⁵ Kieren A. Marr,¹ Vicki A. Morrison,^{1,2} Brahm H. Segal,¹ William J. Steinbach,² David A. Stevens,^{6,7} Jo-Anne van Burik,¹ John R. Wingard,^{1,2} and Thomas F. Patterson^{8*}

¹ Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Children's Hospital Boston, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ² Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Saint Louis University, St. Louis, MO, USA; ³ Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA; ⁴ Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA; ⁵ Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Texas Southwestern Medical School, Dallas, TX, USA; ⁶ Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Wisconsin, Madison, WI, USA; ⁷ Department of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; ⁸ Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, USA

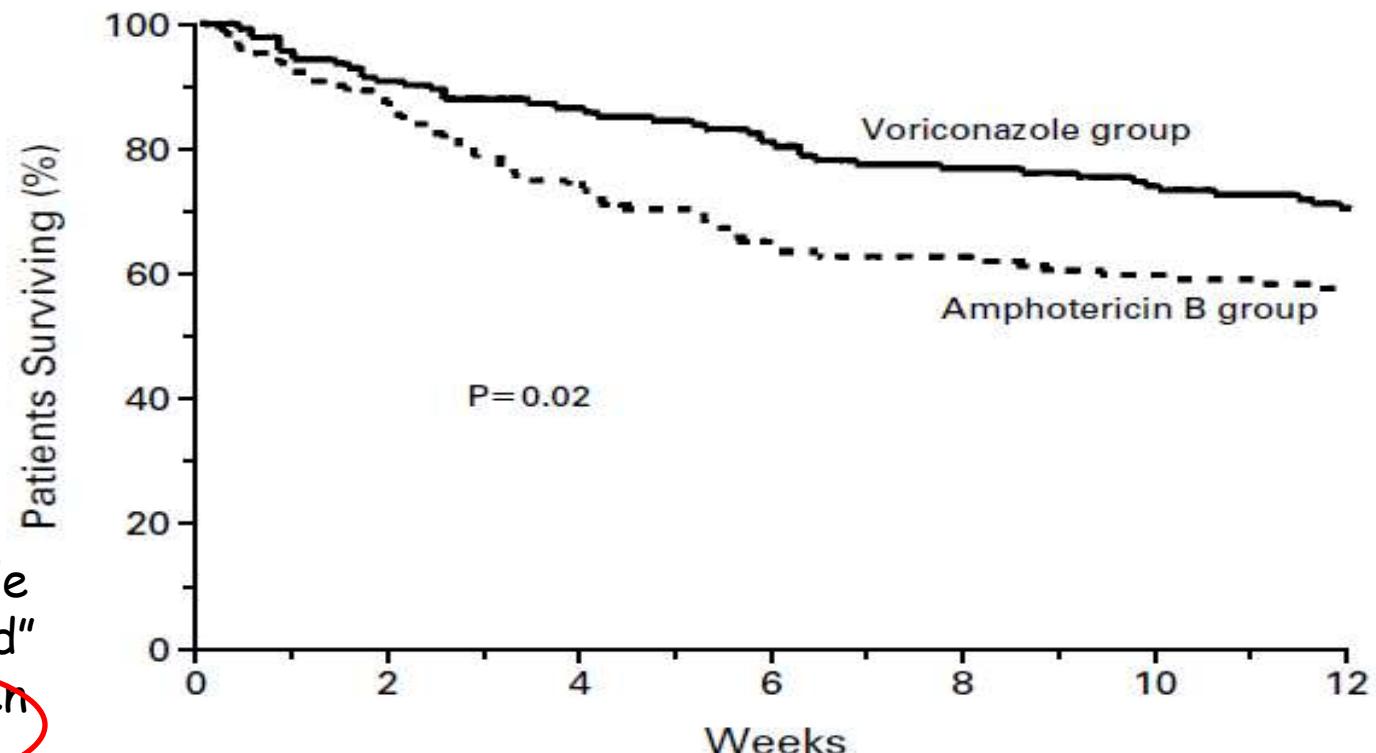
September 25 - 26 2009, Juan-les-Pins - France



VORICONAZOLE VERSUS AMPHOTERICIN B FOR PRIMARY THERAPY OF INVASIVE ASPERGILLOSIS

Herbrecht R et al. N Engl J Med 2002

- Survie à 12 sem
 - Vorico 71%
 - Ampho 58%
- Arrêts dus à des effets secondaires
 - Vorico 20%
 - Ampho 56%
- Efficacité limité de l'AmB: "gold standard"
- Vori recommandé en première intention



NO. AT RISK									
Voriconazole	144	131	125	117	111	107	102		
Amphotericin B	133	117	99	87	84	80	77		

Herbrecht NEJM 2002.

Cornely CID 2007

Caillot Cancer 2007

➤ Survie à la 12e semaine

- Voriconazole vs amphi B : 71 vs 58%
- Ambisome 3 vs 10 mg/kg : 72 vs 59%
- Ambi+Cas vs ambi 10 : 100 vs 80%

➤ Succès à la 12e semaine

- Voriconazole vs amphi B : 53 vs 32%
- Ambisome 3 vs 10 mg/kg : 50 vs 46%
- Ambi+Cas vs ambi 10 : 67 vs 27%

Durée du traitement

- Mal définie
- 2- 6 semaines pour la réponse clinique et 10-12 semaines pour la réponse complète
- Durant la période de l'immunosuppression et jusqu'à disparition des lésions chez les patients immunodéprimés

VCZ et AI

Considérations importantes

- Traitement de première ligne
- Voie orale chaque fois que possible (coût)
- Dysfonction hépatique
 - Réduire les doses
 - Evaluer les concentrations plasmatiques
- Interactions médicamenteuses
 - Evaluer les concentrations plasmatiques des immunosuppresseurs
- Métabolisme
 - Concentration élevée accrue chez les pts faibles métabolisateurs
 - Associé à des effets secondaires accrus
- Dysfonction rénale
 - Seulement voie orale

SUIVI DU TRAITEMENT

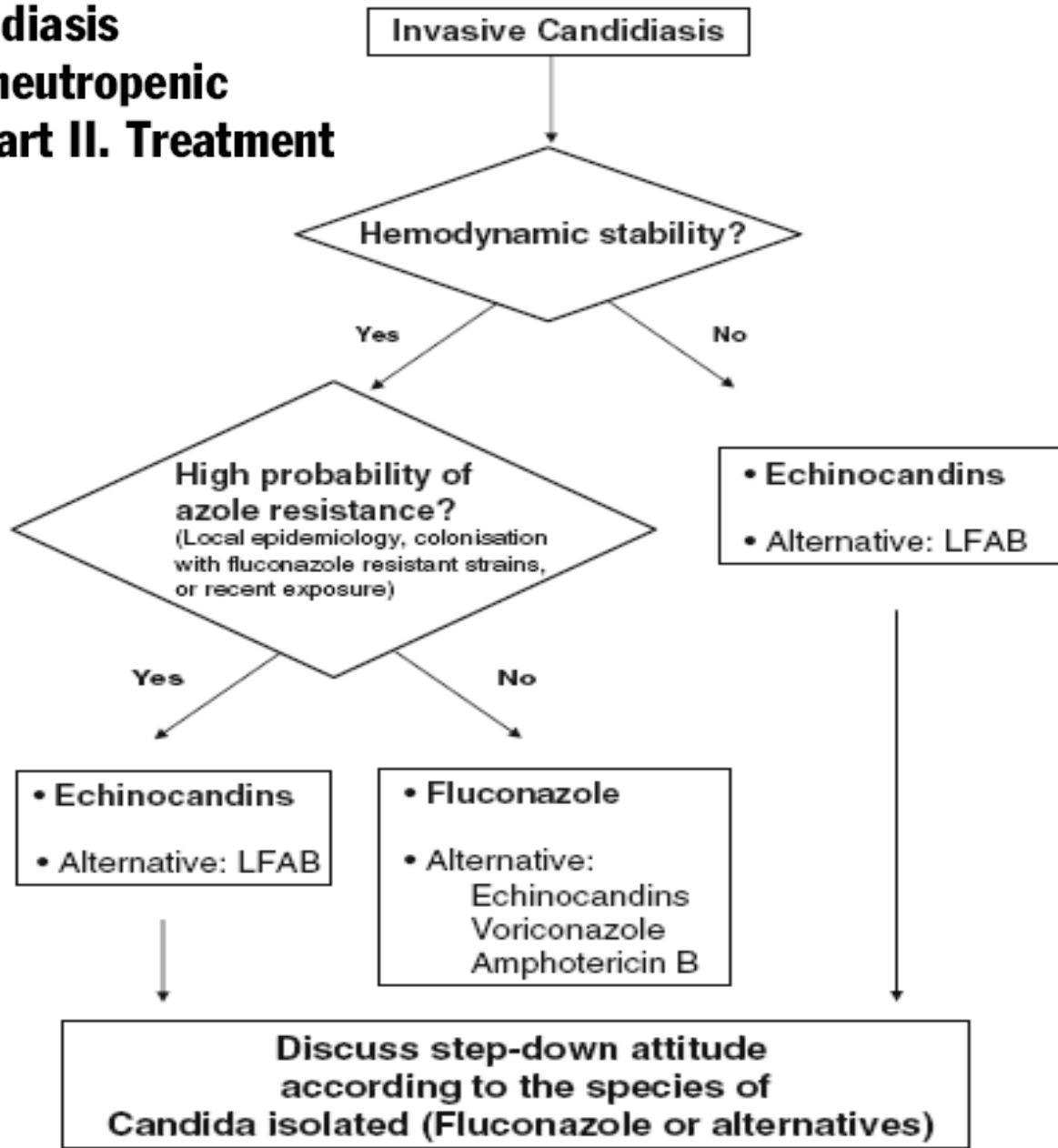
1. Evaluation clinique régulière
2. TDM à intervalles réguliers
3. Monitoring de l'antigénémie aspergillaire
 - Une ascension progressive de l'antigénémie aspergillaire est de mauvais pronostic
 - Des taux de réponse élevés sont observés chez les patients avec une antigénémie qui redevient négative sous traitement
 - La négativation de l'antigénémie n'est pas un critère suffisant pour décider l'arrêt du traitement antifongique

Traitements alternatifs de l'AI (Echec ou intolérance du Voriconazole)

- Formulations lipidiques d'amphotericin B (FLAB)
 - Liposomal amphotericin B (Ambisome®)
 - Amphotericin B lipid complex ABLC (Abelcet®)
 - Amphotericin B colloidal dispersion ABCD (Amphotec®)
- Echinocandines
 - Caspofungine (Cancidas®) : **en 2^{ème} ligne dans le traitement de l' AI.** Indiquée dans l'AI probable ou certaine en cas d'échec ou d'intolérance au Voriconazole
 - Micafungine
- Association d'antifongiques

Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part II. Treatment

Benoît P. Guery
Maiken C. Arendrup
Georg Auzinger
Elie Azoulay
Márcio Borges Sá
Elizabeth M. Johnson
Eckhard Müller
Christian Putensen
Coleman Rotstein
Gabriele Sganga
Mario Venditti
Rafael Zaragoza Crespo
Bart Jan Kullberg



Nonneutropenic patients

Treatment Guidelines for Candidiasis • CID 2009;48 (1 March)

- Glabrata: echinocandin preferred
- Parapsilosis: fluconazole preferred
- Catheter removal
- Duration: 2 wk post clearance

Nonneutropenic patients

- Fluconazole is recommended for patients who are less critically ill and who have had no recent azole exposure (A-III)
- The Expert Panel favors an echinocandin for patients with moderately severe to severe illness or for patients who have had recent azole exposure (A-III).

- Intravenous catheter removal is strongly recommended
- 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).

Conclusions

- Incidence : augmentation constante
- Surveiller l'écologie
 - Pathogènes émergents
- Utilisation de l'IC et du SC +++
- Indications de traitement précoces
- Evolution rapide des recommandations
- Associations AF de plus en plus indiquées