

Candidoses en réanimation : suivi de colonisation et index de colonisation

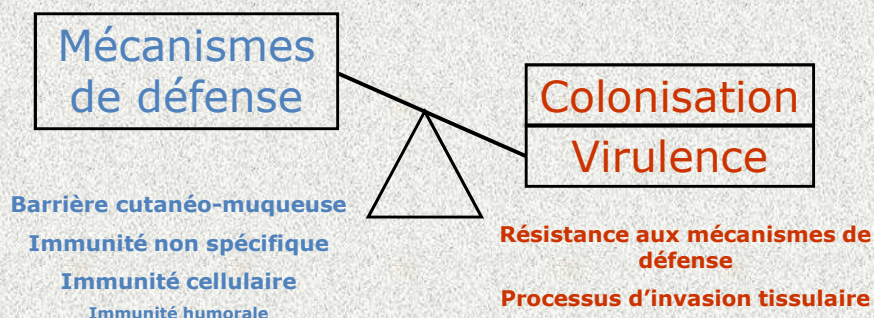
... du laboratoire à la clinique ...

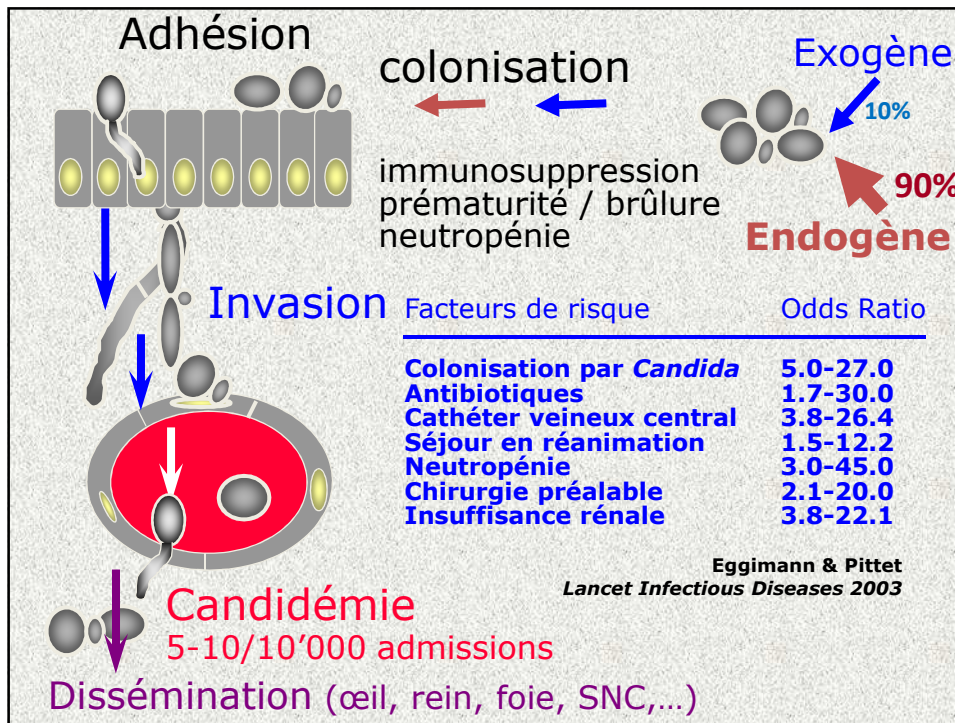
Frédéric Grenouillet
Parasitologie-Mycologie, CHU Besançon

réunion CCLIN – 20 mai 2008

Physiopathologie des candidoses

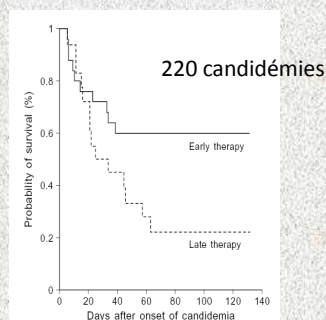
- *Candida* : commensaux des muqueuses/peau
- Déséquilibre hôte-pathogène potentiellement lié à 3 composantes majeures
 - Altération des barrières muqueuses et cutanées
 - Déficit immunitaire
 - Colonisation +++ à *Candida*



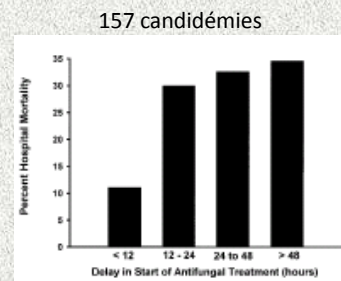


Prise en charge : points clés

- Clinique aspécifique
- Mortalité globale 35-60%, attribuable 20-30%
- Intérêt +++ d'un traitement précoce

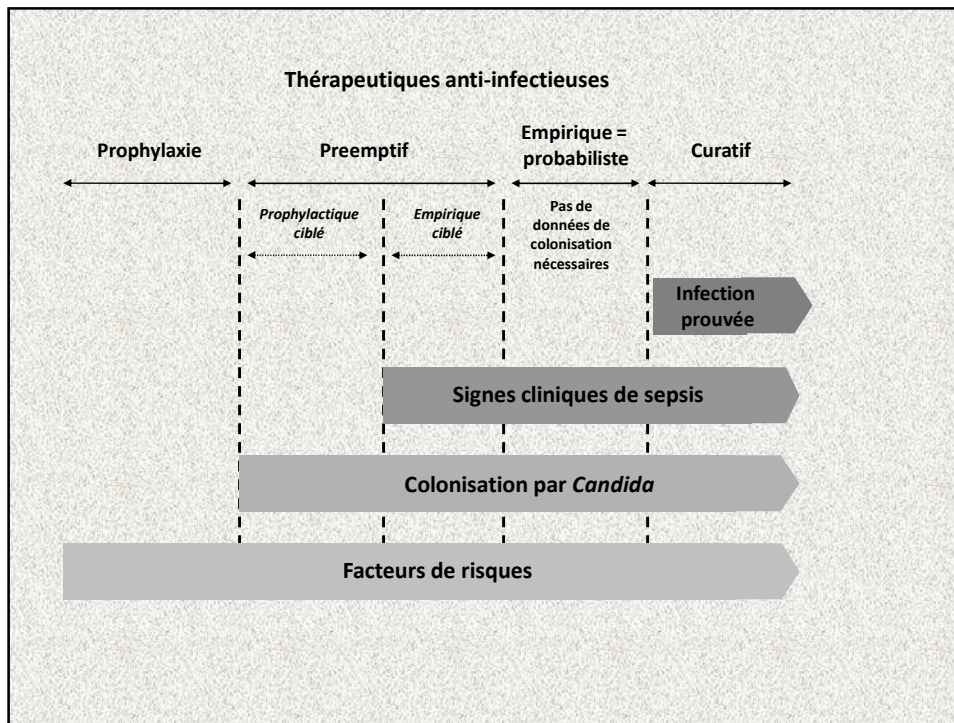


Nolla-Salas *Intensive Care Med* 1997



Morell *AAC* 2005

⇒ Stratégie de prévention potentiellement attractive



« Prévention » en réanimation

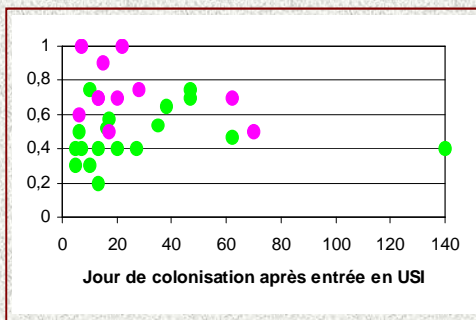
- Prophylaxie pertinente si risque infection >10%
(Rex, Clin Infect Dis 2001)
- Définition des groupes à risque +++
 - **Scores cliniques** Ostrozky-Zeichner et al. Eur J Clin Microbiol Inf Dis 2007
J4 réa – combinaison ATBio +/- KTVC +/- Hémodia +/- chir +/-....
Sélection 10% patients avec risque 10% mais prédit 1/3 infections

« Prévention » en réanimation

- Pertinente si risque infection >10% Rex, Clin Infect Dis 2001
- Définition des groupes à risque +++
 - Scores cliniques Ostrozky-Zeichner et al. Eur J Clin Microbiol Inf Dis 2007
 - J4 réa – combinaison ATBio +/- KTVC +/- Hémodia +/- chir +/-....
 - Sélection 10% patients avec risque 10% mais prédit 1/3 infections
 - **Colonisation = facteur de risque +++ → attitude préemptive**

Assessment of preemptive treatment to prevent severe candidiasis in critically ill surgical patients* Crit Care Med 2004

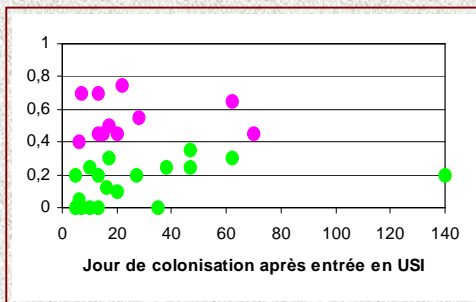
Renaud Piarroux, MD, PhD; Frédéric Grenouillet, PharmD; Patrick Balvay, MD; Véronique Tran, MD; Gilles Blasco, MD; Laurence Millon, PharmD, PhD; Annie Boillot, MD, PHD



$$IC = \frac{\text{nombre de sites colonisés}}{\text{nombre de sites prélevés}}$$

IC seuil : 0,5

Pittet *et al. Annals of Surgery* 1994

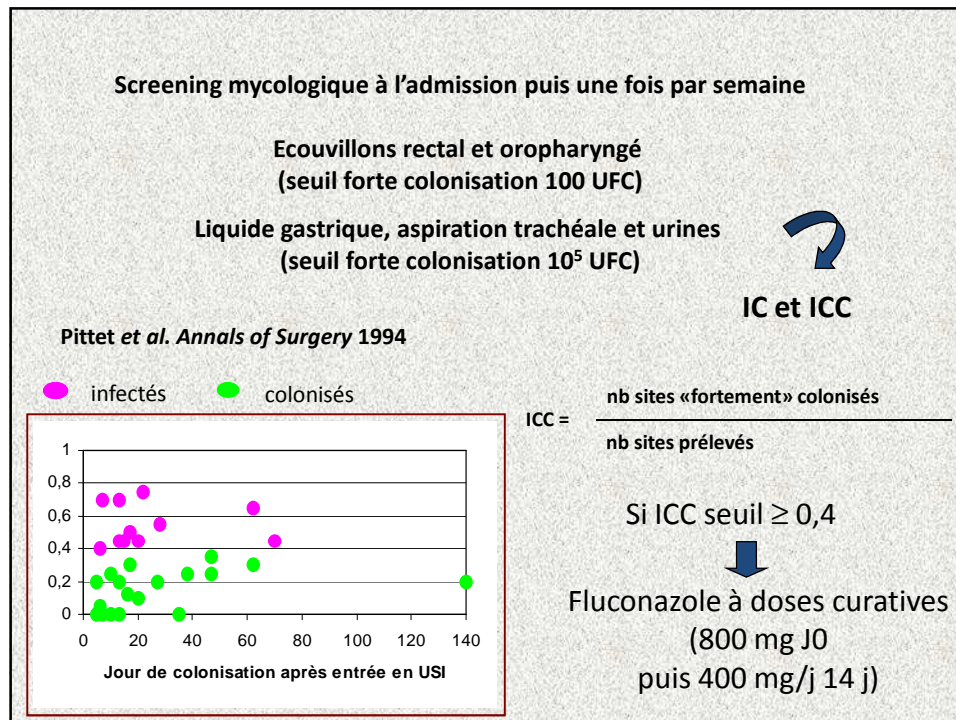


$$ICC = \frac{\text{nombre de sites «fortement» colonisés}}{\text{nombre de sites prélevés}}$$

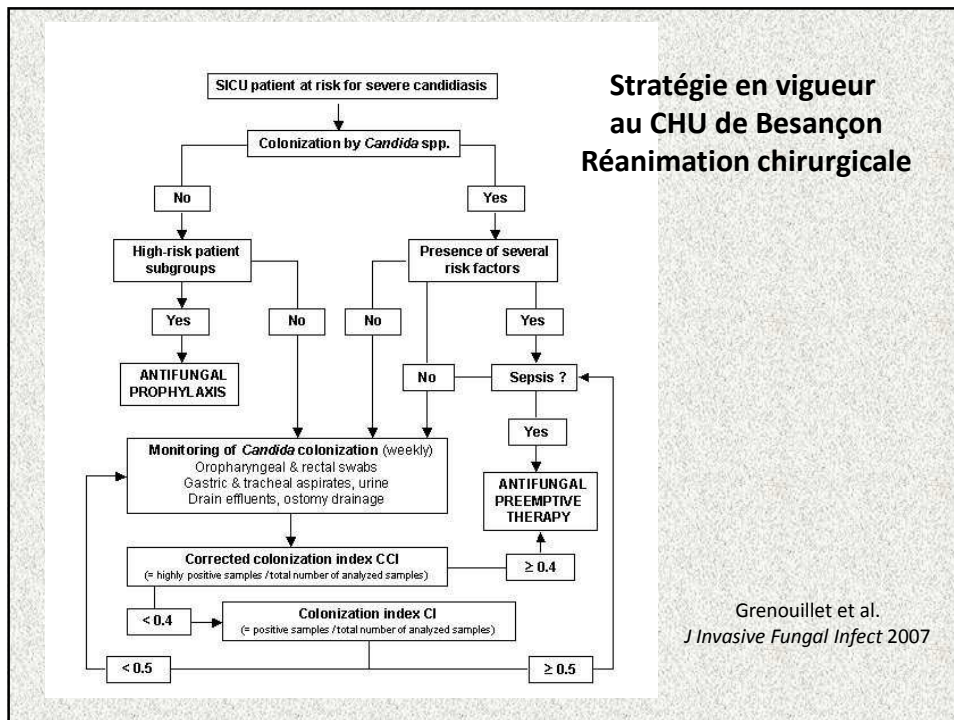
ICC seuil : 0,4

● patients infectés

● patients colonisés



Descriptif des patients	Avant (n = 455)	Après (n = 478)	P
Age, moy. +/- SD	50.7 ± 19.6	52.0 ± 19.0	.33
Score IGS II, moy. +/- SD	39.0 ± 15.0	43.2 ± 15.5	< .001
Durée séjour, méd. (25%-75%)	15 (9-23)	12 (7-21)	.001
Sexe (H/F)	295/160	331/147	.15
Pathologies sous-jacentes			
Chirurgie abdominale	94 (20.7%)	22.8%)	.63
Chirurgie vasculaire	19 (4.2%)	32 (6.7%)	.09
Poly. & Neurotraumatisme	197 (43.3%)	197 (41.2%)	.52
Neurochirurgie	120 (26.4)	106 (22.2%)	.13
Autres	25 (5.5%)	34 (7.1%)	.31
Candidoses profondes	32 (7%)	18 (3.8%)	.03
Importées	22 (4.8%)	18 (3.8%)	.42
Acquises en réanimation	10 (2.2%)	0	< .001



« Prévention » en réanimation

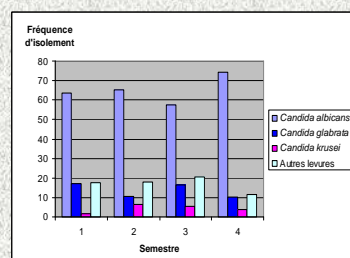
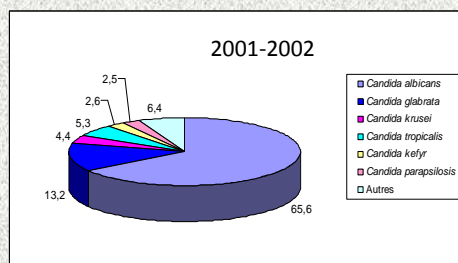
- Pertinente si risque infection >10% Rex, Clin Infect Dis 2001
- Définition des groupes à risque +++
 - Scores cliniques Ostrozky-Zeichner et al. Eur J Clin Microbiol Inf Dis 2007
J4 réa – combinaison ATBio +/- KTVC +/- Hémodia +/- chir +/-....
Sélection 10% patients avec risque 10% mais prédit 1/3 infections
 - **Colonisation = facteur de risque +++++ ⇒ attitude préemptive (ICC) MAIS**
adapté aux réanimations chirurgicales avec patients sévères ++
moins adapté aux réanimations médicales, avec faible incidence de candidoses
(CH Mulhouse, Mootien et al, ICAAC 2007)
 - Score clinique + colonisation = « Candida score »
Chirurgie = Nutrition parent. totale = Colo multifocale à Candida = 1 pt
Sepsis = 2 pts Traiter si total > 2,5 points
Leon et al. Crit Care Med 2006

« Prévention » en réanimation

- Pertinente si risque infection >10% Rex, Clin Infect Dis 2001
- Définition des groupes à risque +++
 - Scores cliniques Ostrozky-Zeichner et al. Eur J Clin Microbiol Inf Dis 2007
 J4 réa – combinaison ATBio +/- KTVC +/- Hémodia +/- chir +/-....
 Sélection 10% patients avec risque 10% mais prédit 1/3 infections
 - Colonisation = facteur de risque +++++ ➔ attitude préemptive (ICC) MAIS
 adapté aux réanimations chirurgicales avec patients sévères ++
 moins adapté aux réanimations médicales, avec faible incidence de candidoses
 (CH Mulhouse, Mootien et al, ICAAC 2007)
 - **Score clinique + colonisation = « Candida score »**
Chirurgie = Nutrition parent. totale = Colo multifocale à Candida = 1 pt
Sepsis = 2 pts **Traiter si total > 2,5 points**
Leon et al. Crit Care Med 2006

Apport du suivi de colonisation (1)

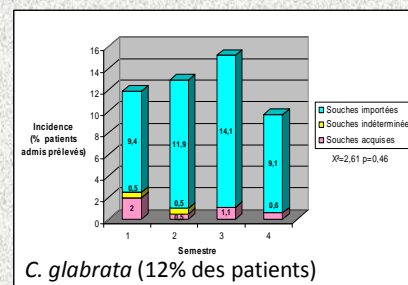
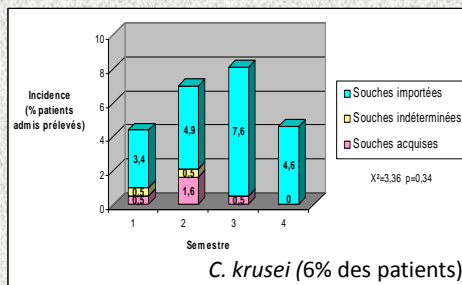
- Stratégie de traitement préemptif ↘ incidence des candidoses acquises en réanimation (0-1 cas vs 5/an)
- Relation +++ réanimateurs - biologistes
- Connaissance +++ de l'épidémiologie de la réa :
 - A un instant donné, à l'échelon individuel et collectif
 - Évolution au cours du temps



⇒ Part modérée des espèces +/- R au fluconazole

Apport du suivi de colonisation (2)

- Connaissance de la dynamique de la colonisation
 - Exemple de *C. glabrata* / *C. krusei* CHU Bes. 2001-2002
 - Chez 90% des patients colonisés : souche importée (détectée dans les 72 premières heures)
 - Dans 10% des cas : souche « acquise » (acquisition exogène ou endogène non détectée au préalable)



Apport du suivi de colonisation (3)

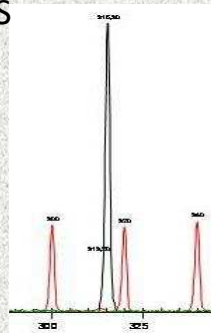
- Support d'études de typage
 - Surveillance des espèces fluconazoleR ou potentiellement R
 - *Candida krusei* (2001-2003)
 - *Candida glabrata* (2003-2004)
 - Permet de prouver identité génotypique entre souche colonisante ↔ souche infectante dans notre réa
 - En général, une seule souche du début à la fin du séjour
 - Exceptions :
 - 3 patients/45 avec 2 souches de *C. krusei*
 - 2 patients/52 avec 2 souches de *C. glabrata*
 - Aucun cas prouvé de transmission croisée inter-patient, pas de « clone épidémique »
- ⇒ Utilisation de techniques de typage basées sur le polymorphisme de microsatellites (MLVA = Multiple Locus VNTR Analysis)

MICROSATELITES

En rouge : standard de taille
 En noir : amplicon testé

GAATTCTGTGAGATAAATGAAGGGCAAACACACA
 CACACACACACACACACACA AAATAGGAGCTT
 CACAAAGGAGA

14 CA : taille amplicon = 315

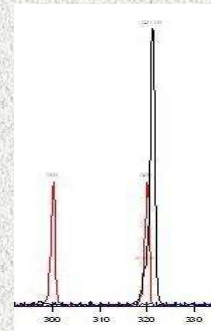


C. glabrata haploïde : 1 couple d'amorce =
 1 amplifié (allèle unique) = 1 pic unique

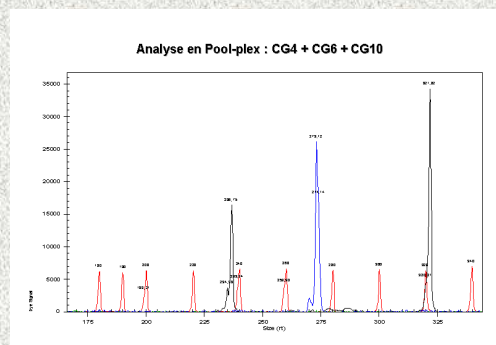
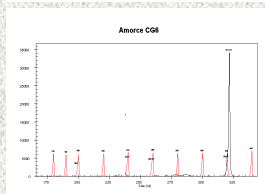
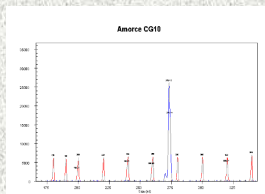
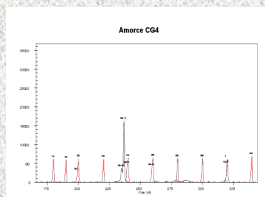
Comparaison de la taille des pics permet de
 différencier les souches

GAATTCTGTGAGATAAATGAAGGGCAAACACACACA
 CACACACACACACACACACA AAATAGGAGCTTCA
 CAAAGGAGA

17 CA : taille amplicon = 321



Technique poolplex / multiplex : combinaison de fluorochromes de couleurs ≠
 + marqueurs microsatellites de taille suffisamment ≠
 ⇒ Analyse combinée

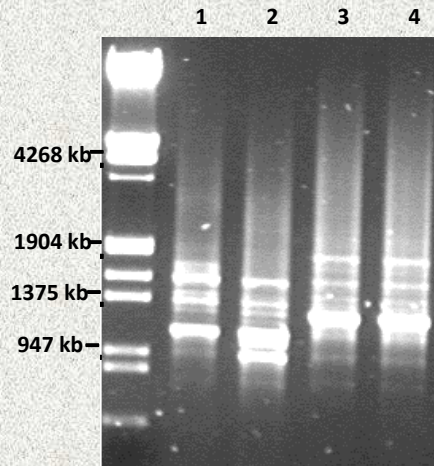


↳ détermination de la taille de chaque microsatellite
 ↳ combinaison des 3 marqueurs définit le génotype de la souche (défini par une lettre)

Grenouillet et al *J Clin Microbiol* 2007
 Foulet et al *J Clin Microbiol* 2005

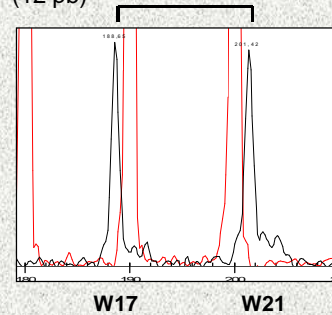
Exemple de typage d'un isolat de *C. krusei*

Polymorphisme des profil IR-PCR



Analyse de fragments 1 microsatellite connu

Allèles séparés par 4 triplets
(12 pb)



Carlotti *J Clin Microbiol* 1997
Shemer *Microbiology* 2001

Apport du suivi de colonisation (4)

- Gestion raisonnée des antifongiques couteux
 - Prescription appuyée sur une documentation microbio ou adaptée à J2 en fonction des données de colonisation
 - Peu ou pas d'AmB lipidiques et de voriconazole, usage raisonné de la caspofungine (désescalade vers fluconazole rapide)
 - Pas de prescription en probabiliste au cours du séjour en réa si septique mais non colonisé (IC, ICC)

- Suivi ++ de l'évolution des résistances
 - Emergence de *C. glabrata* fluco R ?? ECCMID 2008

Emergence of azole cross-resistance in *Candida glabrata* following exposure to azole antifungals in a surgical intensive care unit

Grenouillet F¹, Millon L¹, Fournel X¹, Blasco G², Bellanger AP¹, Roussel S¹, Pili-Floury S², Samain E², Piarroux R¹

1. Mycologie-Parasitologie & 2. Réanimation Chirurgicale

❖ Objectifs :

- ✓ incidence d'acquisition de R au fluconazole chez *C. glabrata* Cg post expo. aux azolés ?
- ✓ résistances croisées aux azolés & facteurs associés à acquisition de R ?

❖ Patients & Méthodes :

- ✓ Collecte prospective des souches (3 ans) - Etude rétrospective (CMI, typage, dossier)
- ✓ Inclusion patients colonisés par Cg sur période ≥ 14 jours
- ✓ Typage (microsatellites), CMI des ≠ azolés (CLSI M27-A2)

❖ Résultats :

- ✓ 39 patients inclus ⇒ 33 exposés à de fortes doses journalières de fluco +/- vori
- ✓ 33 exposés aux azolés ⇒ 9 avec R acquise chez Cg (27%)
- ✓ Résistance croisée +++ fluconazole – itraconazole – voriconazole – posaconazole
- ✓ Un seul facteur associé à R acquise chez Cg : drains abdo ⊕ à levures au début Tt azolés

❖ Conclusion :

Incidence non négligeable (1/4 des exposés) de R acquise au fluco chez Cg = multi-R azolés ⇒ utiliser ATF non azolé si Cg avec ATCD expo. aux azolés

ECCLMID, Barcelone, 2008

