

Candiduries

Bertrand Gachot et Jean Paul Stahl

Candiduries : qui traiter?

- Candiduries asymptomatiques?
- Cystites à *Candida*
- Pyélonéphrites à *Candida*
- « Fungus balls »

Quand traiter une candidurie asymptomatique?

- Facteurs de risque de dissémination :
 - Neutropénie
 - Nouveau-né de petit poids de naissance
 - ~~Transplantation rénale (Sadfar, CID 2005)~~
 - Diabète, lithiase, obstacle sur les voies excrétrices?
 - *Geste urologique invasif (surtout si à risque hémorragique)*
 - *Mise en place d'une prothèse articulaire, cardiaque ou vasculaire?*
 - *Patient de réanimation lourde (selon l'inventaire des autres sites colonisés)*

Pappas, CID 2009 ; Sobel, « Mandell » 2010;
Edwards, « Mandell » 2010; Cornely, CMI 2012
Conf. de consensus SPILF-AFU 2002

Quand traiter une candidurie asymptomatique?

- Pas de facteur de risque de dissémination : agir sur les « facteurs favorisants » (ablation matériel étranger, arrêt des antibiotiques...) – **pas de traitement antifongique**
- Si facteur(s) de risque de dissémination : **traitement antifongique**

Pappas, CID 2009 ; Sobel, « Mandell » 2010;
Edwards, « Mandell » 2010; Cornely, CMI 2012
Conf. de consensus SPILF-AFU 2002

CANDIDEMIE A POINT DE DEPART URINAIRE

- 26/249 pts (10%) candidémiques et candiduriques, sans autre porte d'entrée identifiée
- cancer 19/26 (73%), touchant directement ou indirectement les voies urinaires chez 17 patients, avec obstacle 19/26 (73%), aucun patient neutropénique
- geste chir./endoscopique sur les voies urinaires dans les 2 semaines précédant la candidémie : 19 pts (73%)
- durée médiane de la candidémie = 1 jour

CANDIDEMIE A POINT DE DEPART URINAIRE

- Espèce en cause : *Candida albicans* (73%), *C. glabrata* (19%), autres (8%)
- Traitement :
 - ampho. B = 18 patients (69%), dont seulement 8 > 500 mg
 - aucun antifongique = 8 pts
- Evolution :
 - mortalité globale 19% (2 DC attribuables à la candidose)
 - groupe sans traitement : 1 DC (EP), 1 candidose « chronique »

CANDIDURIE ET GESTE INVASIF SUR LES VOIES URINAIRES

- Situations à risque de dissémination définies
- Attitude thérapeutique mal codifiée
- IDSA 2009 : « encadrer le geste par plusieurs jours de traitement antifongique»
- Avis d'expert : antifongique systémique lors du geste, poursuivi ou non selon :
 - difficultés rencontrées (JJ vs pyélostomie...)
 - caractère hémorragique ou non
 - survenue ou non d'un syndrome infectieux
- Attention au choix de la molécule (diffusion urinaire, *v. infra*)

Cystites à *Candida*: Définition

- Chez le patient sondé (exception : diabétique++)
 - $\geq 10^3$ CFU/ml de levures sur 2 ECBU consécutifs
 - **ET** signes cliniques d'atteinte du bas appareil urinaire (en l'absence de sonde urinaire)
 - **SANS** signes cliniques d'atteinte du haut appareil

Kauffman, CID 2000; Sobel, CID 2000; Hooton, CID 2010;
Edwards, « Mandell » 2010

Pyélonéphrite à *Candida*: Définition

- $\geq 10^3$ CFU/ml de levures sur 2 ECBU consécutifs
- ET signes cliniques d'atteinte du haut appareil
- Cas particuliers :
 - pyélonéphrite emphysémateuse (diabète++);
 - Micro-abcès rénaux dans un contexte de candidose disséminée
 - « fungus balls »

TRAITEMENT DE L'INFECTION URINAIRE A *CANDIDA* : éléments déterminants

- Sensibilité de l'espèce de *Candida* au fluconazole
 - *C. krusei* : résistant
 - *C. glabrata* :
 - En cause dans environ 20 % des candiduries chez l'adulte (Kobayashi, *Mycopathologia* 2004)
 - **sensible dose-dépendant** ou résistant
 - Autres espèces : sensibles dans l'immense majorité des cas
- **Elimination urinaire et/ou diffusion dans le parenchyme rénal de l'antifongique**

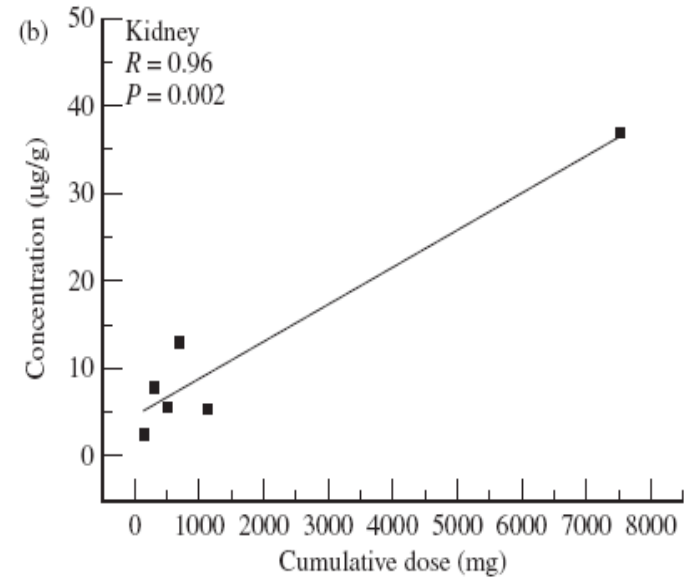
ANTIFONGIQUES : ELEMENTS DE PHARMACOCINETIQUE

produit	biodisp. PO	½ vie élim.	% dose f. inchangée urines	métab. hépatique
amB-d	-	24 h	2-5% (élim. lente++)	? stockage
5FC	90 %	3-6 h	> 90 %	-
fluco.	90 %	30 h	80 %	11%
itraco.	variable	1,5 j	< 0,03 %	+++
vorico.	96 %	?	< 2 %	+++
caspo.	-	9-11 h	1,4%	++
anidula.	-	26 h	<1%	- (peptidases plasmatiques)

- L-amB : non filtrée pas le glomérule
- Echinocandines, L-AmB, vorico : diffusion parenchymateuse par voie systémique ?

ELIMINATION URINAIRE vs DIFFUSION PARENCHYMATEUSE RENALE

- Les liposomes ne sont pas filtrés par le glomérule (donc pas d'élimination urinaire de l'AMBISOME®)
- Il existe une diffusion parenchymateuse rénale de l'amphotéricine B liposomale, dose-dépendante :
 - La toxicité rénale des formulations lipidiques de l'amB est moindre mais réelle
 - Données expérimentales chez la souris (van Etten 1995; Chang 2010)
 - Données autopsiques (Vogelsinger – JAC 2006) : 6 patients sous Ambisome®, dosage en HPLC



ELIMINATION URINAIRE vs DIFFUSION PARENCHYMATEUSE RENALE

Cet aspect pharmacocinétique est probablement plus important à prendre en compte dans les vraies candidémies à point de départ urinaire en contexte urologique que dans les candidoses disséminées avec atteinte rénale hématogène (Denning & Hope, *Trends Microbiol* 2011)

Echecs rapportés dans le traitement de « pyélonéphrites » à *Candida*

- Modèle souris d'infection disséminée à *C. albicans* et ampho. B liposomale (van Etten, *JAC* 1993)
- Candidurie en réanimation et complexes lipidiques d'amphotéricine B (Agustin, *CID* 1999)
- Pyonéphrose à *C. glabrata* et caspofungine (Schelenz, *BMC Infect Dis* 2006)

CANDIDURIES SYMPTOMATIQUES : place de la caspofungine?

- Extrait rétrospectif de patients traités pour une candidémie ou une candidose invasive dans le cadre d'essais thérapeutiques ET présentant une candidurie
- 6 patients, dont 3 candidémiques; 3 diabétiques, 1 grand brûlé, 1 hémopathie maligne, 1 polyvasculaire; uropathie avec obstacle (n=3), infection parenchymateuse hématogène (n=3); *C. glabrata* (n=3), *C. albicans* (n=1), *C. tropicalis* (n=1)
- Durée totale moyenne de traitement par la caspofungine = 19 j
- Guérison clinique et microbiologique 6/6

Traitement de l'infection urinaire à *C. albicans* (et autres espèces) sensibles au Fluconazole

- Cystite : fluconazole 200 mg/j (3 mg/kg) pendant 2 semaines
- Pyélonéphrite :
 - fluconazole 200-400 mg/j (3-6 mg/kg) pendant 2 semaines
- Contre-indications du fluconazole : cf IU à *C. glabrata* ou *krusei*

Traitement des infections urinaires à *Candida* résistant au fluconazole

(ou en cas de contre-indication au fluconazole)

- Cystites (B III):
 - amphotéricine B conventionnelle IV : 0,3-0,6 mg/kg pendant 1 à 7 j
 - 5-fluorocytosine PO 25 mg/kg x 4 pendant 7 à 10 j (toxicité, émergence de souches R)
 - Irrigation locale d'ampho B? (50 mg/l) - durée? (risque élevé de rechute)
- Pyélonéphrite (B III):
 - amphotéricine B conventionnelle IV : 0,5-0,7 mg/kg
 - 5-fluorocytosine IV ou PO 25 mg/kg x 4
 - Association des 2 ?
 - Durée 2 semaines

Traitement des infections urinaires a *Candida*

- Attention, il existe dans cette recommandation, des divergences entre le texte et les tableaux récapitulatifs...
- Pas de distinction entre infections à levures sensibles et résistantes aux azolés
- Pas toujours d'indication de durée ni de posologie
- Cystite :
 - fluconazole
 - ampho B conventionnelle \pm 5-fluorocytosine
- Pyélonéphrite :
 - caspofungine 70/50 mg pendant 9-28 jours (C III)
 - fluconazole \pm 5-fluorocytosine
 - ampho B liposomale \pm 5 fluorocytosine

Infections urinaires à *Candida* : que faire en pratique ?

- Infection à *C. albicans* et autres souches sensibles :
fluconazole
- CI au fluconazole ou infection à *C. glabrata* - *C. krusei* :
 - amphotéricine B conventionnelle ou caspofungine en empirique si signes de gravité
 - antifongogramme (*C. glabrata*)
⇒ fluconazole à forte dose si souche SDD
- Durée : 2 semaines (pyélonéphrite)
- Toujours :
 - Ablation du matériel si possible
 - Chirurgie des « fungus balls »