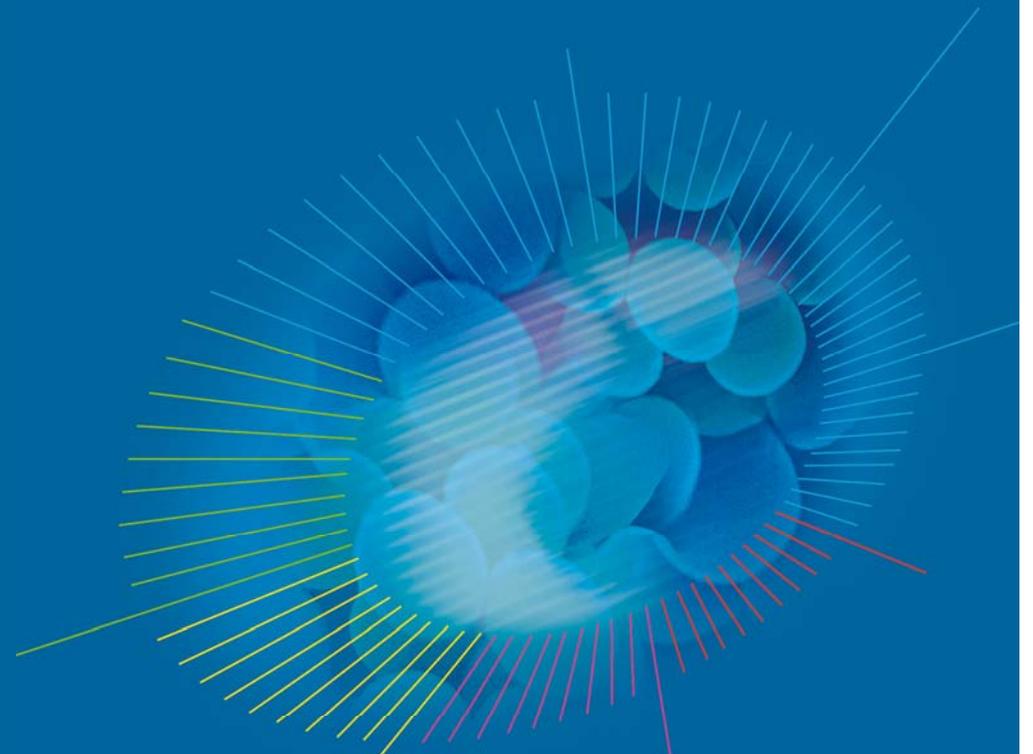




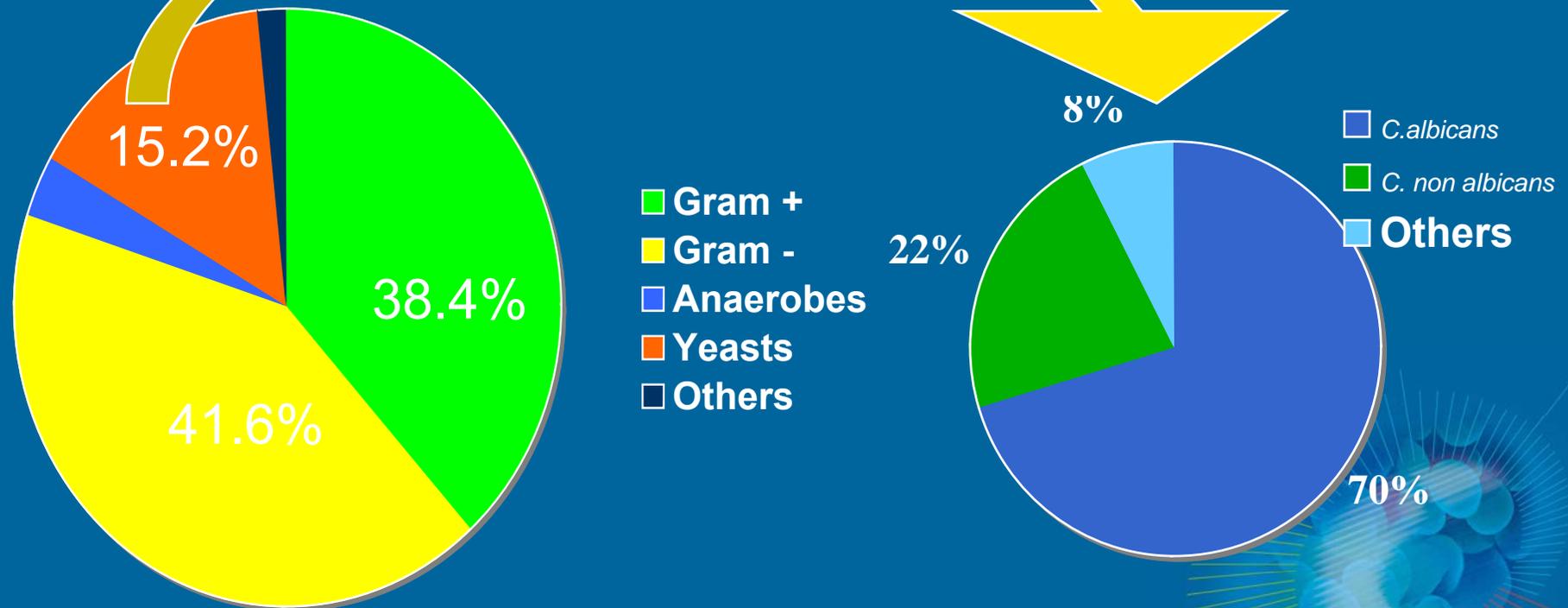
Traiter les candidémies : stratégies thérapeutiques



Fanny Lanternier
Service de maladies infectieuses
et tropicales
Hôpital Necker Enfants malades

Place de *Candida* spp. dans sepsis sévères/chocs septiques

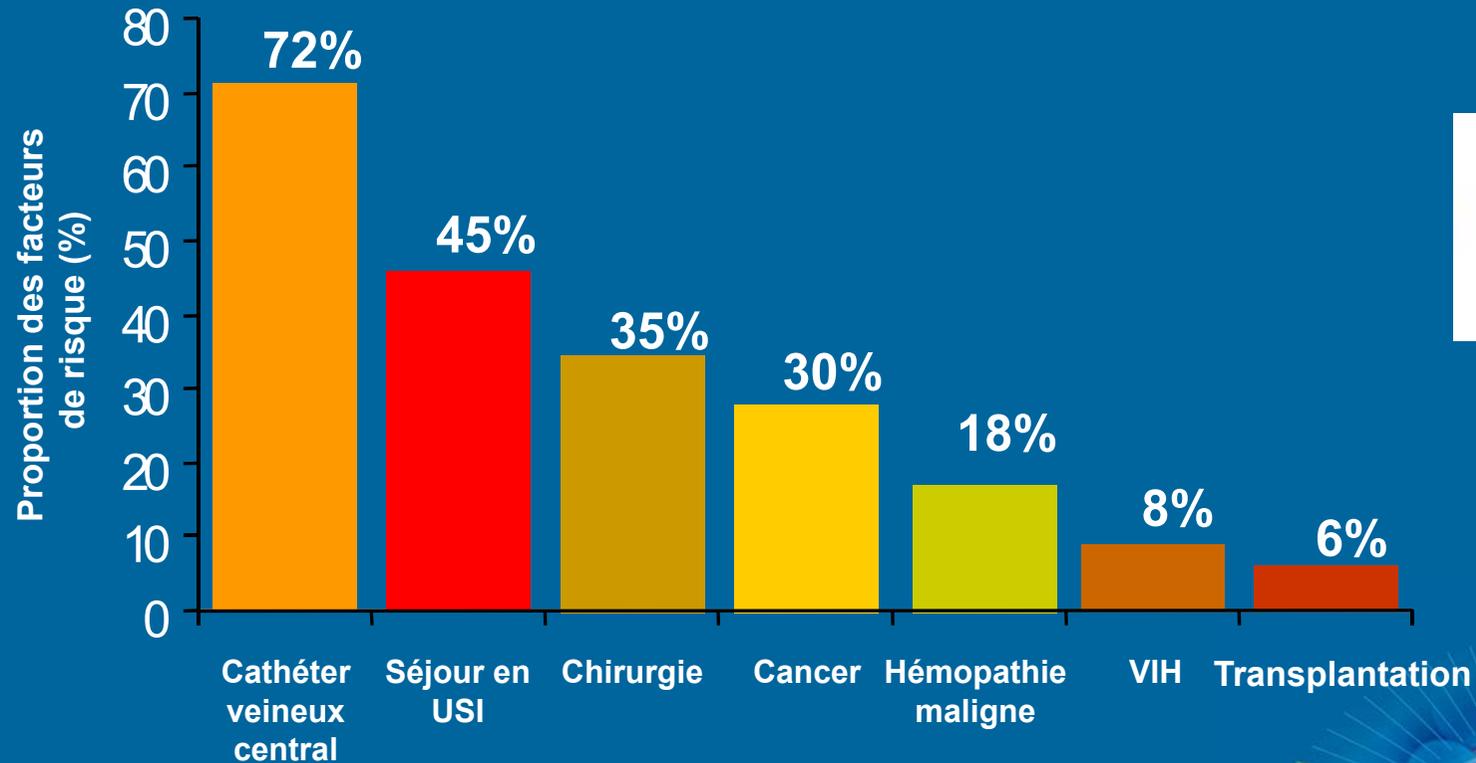
Multicenter European Study (n=1177) in 198 ICU/24 countries : SOAP



Vincent, Crit Care Med 2006

Populations à risque de candidose invasive

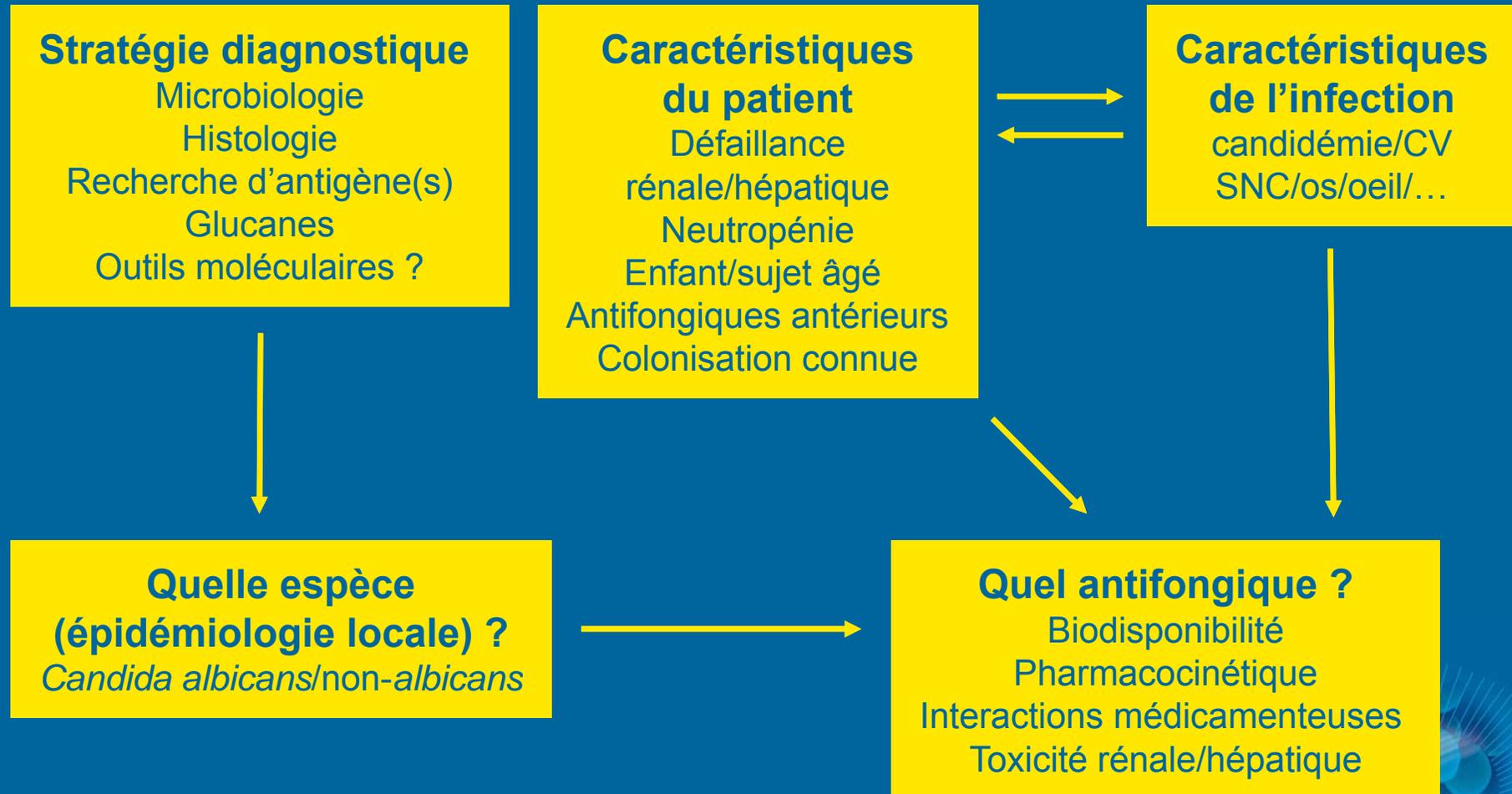
Répartition des facteurs de risque de fongémies à levure (%)
(1 937 cas – hôpitaux de Paris)



Yeast prospective program, NRCM, Institut Pasteur 2002-2007



Prise en charge des candidémies/candidoses invasives



Options thérapeutiques disponibles en Europe pour les candidémies

Polyènes

amphotéricine B
dérivés lipidiques

Fungizone[®]
AmBisome[®]
Abelcet[®]

AMM

Pyrimidine

flucytosine

Ancotil[®]/Ancoban[®]

AMM

Triazolés

fluconazole
itraconazole
voriconazole

Di(Tri)flucan[®]
Sporanox[®]
Vfend[®]

AMM

Echinocandines

caspofungine
anidulafungine
micalfongine

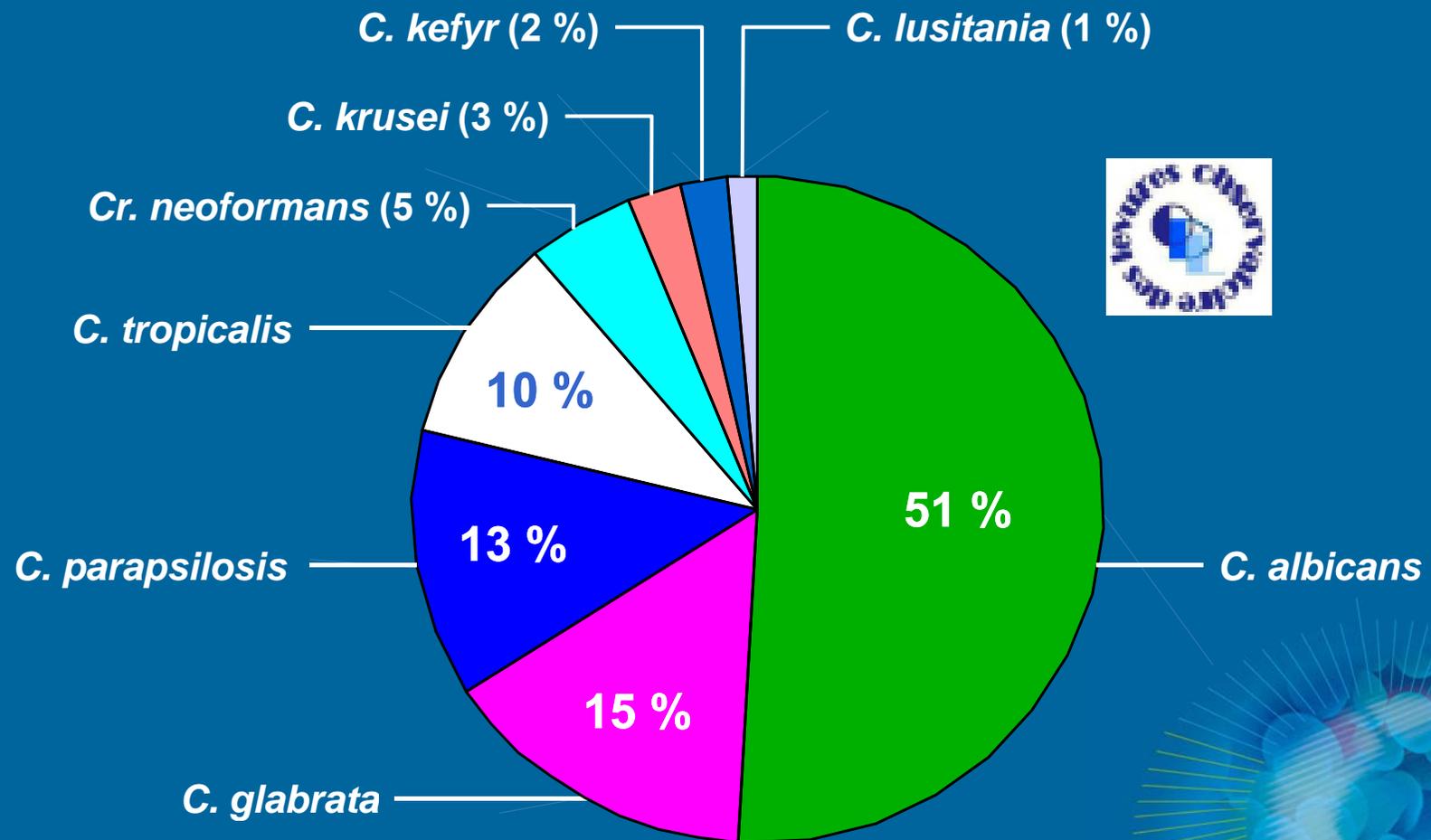
Cancidas[®]
Eraxis[®]/Ecalta[®]
Mycamine[®]

AMM
AMM



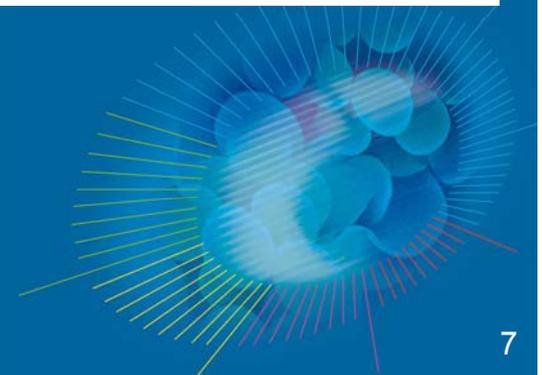
Etude prospective de 1041 isolats de levures sur hémocultures dans les hôpitaux parisiens (2002-2005)

Espèces prédominantes : $\geq 1\%$



Spectre des antifongiques

	Polyènes	Fluco	Itraco	Vorico	Candines
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+
<i>C. krusei</i>	+	-	-	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	-	-	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+	+



Azolés/flucytosine et prédiction thérapeutique :

CMI prédictives de succès ou d'échec thérapeutique (*Candida*)

Antifongique	Sensible (S)	Sensible Dose-Dépendant (SDD)	Intermédiaire (I)	Résistant (R)
Fluconazole	≤ 8	16 - 32		≥ 64
Itraconazole *	$\leq 0,125$	0,25 - 0,5		≥ 1
5-fluorocytosine **	≤ 4		8 - 16	≥ 32

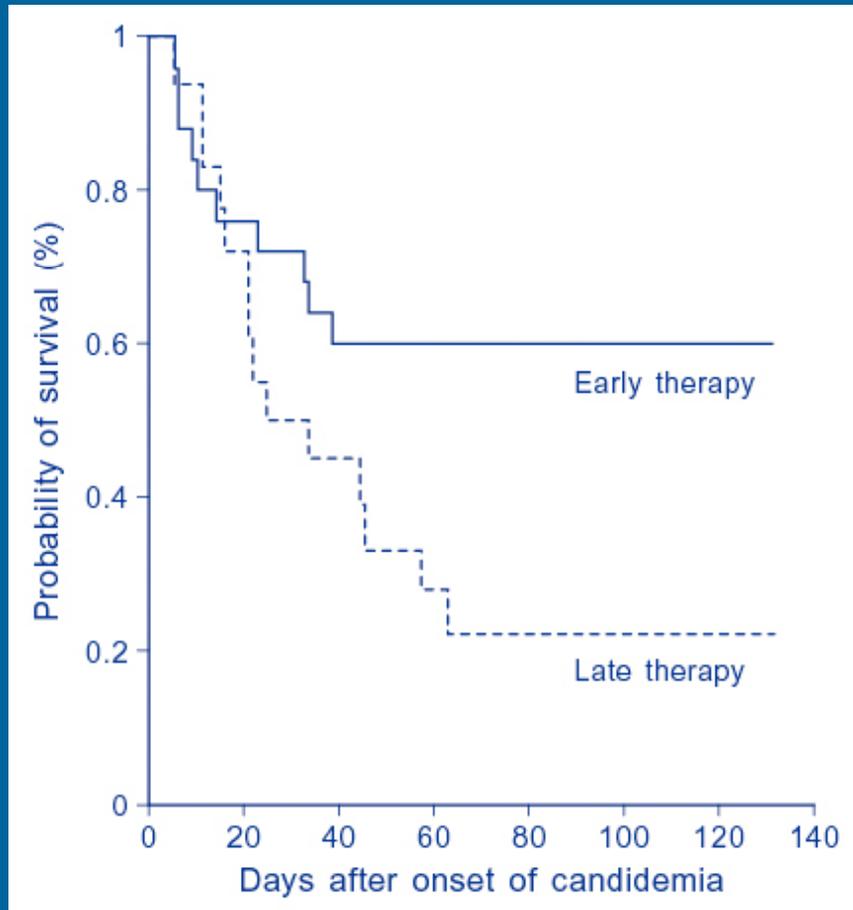
* Importance des dosages sériques pour les souches S-DD et R

“Résistance” croisée entre azolés sur des isolats de *C. glabrata* sur hémocultures (n = 149)



		VRZ (µg/ml)								
		0,03	0,06	0,12	0,25	0,5	1	2	4	≥ 8
FCZ (µg/ml)	≤ 0,12	1								
	1	1	1							
	4		1	4	6	1				
	8		2	15	21	16	2			
	16		1	1	8	20	2			
	32			1	1	8	2			1
	≥ 64				1	3	2	3	14	10

Retard à la mise en route des antifongiques en USI



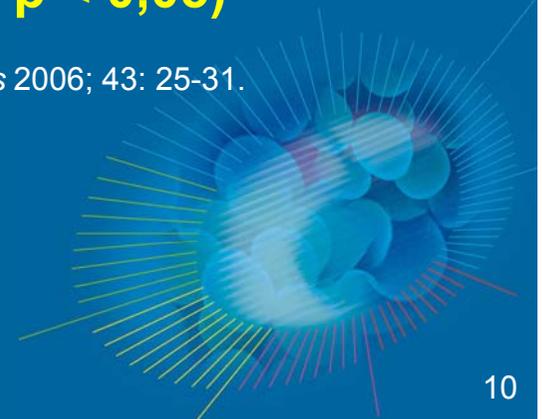
46 épisodes de candidémie

Les patients avec instauration précoce du traitement (≤ 48 h) ont une probabilité de survie supérieure à celle des patients traités tardivement (> 48 h)

Nolla-Salas et al. *Intensive Care Med* 1997.

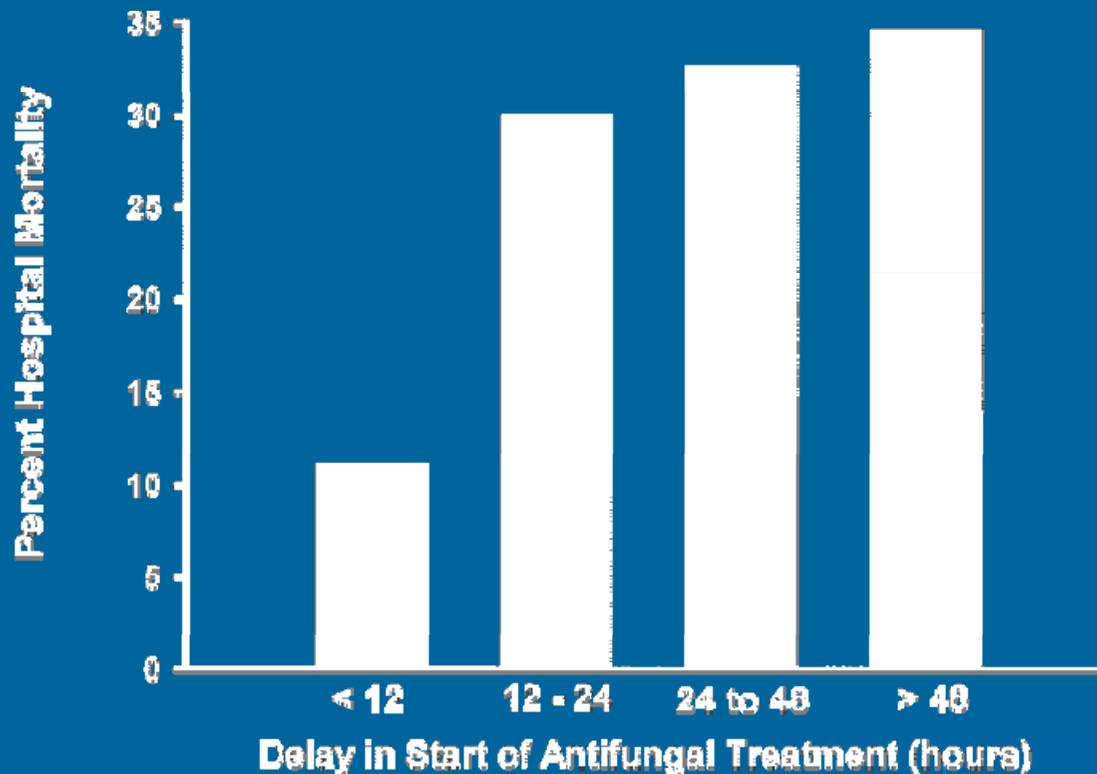
Le retard à l'instauration du traitement est un facteur prédictif indépendant de mortalité (odds ratio 1,52 ; $p < 0,05$)

Garey KW et al. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 25-31.



Délai entre la 1^{ère} hémoculture et le début des antifongiques

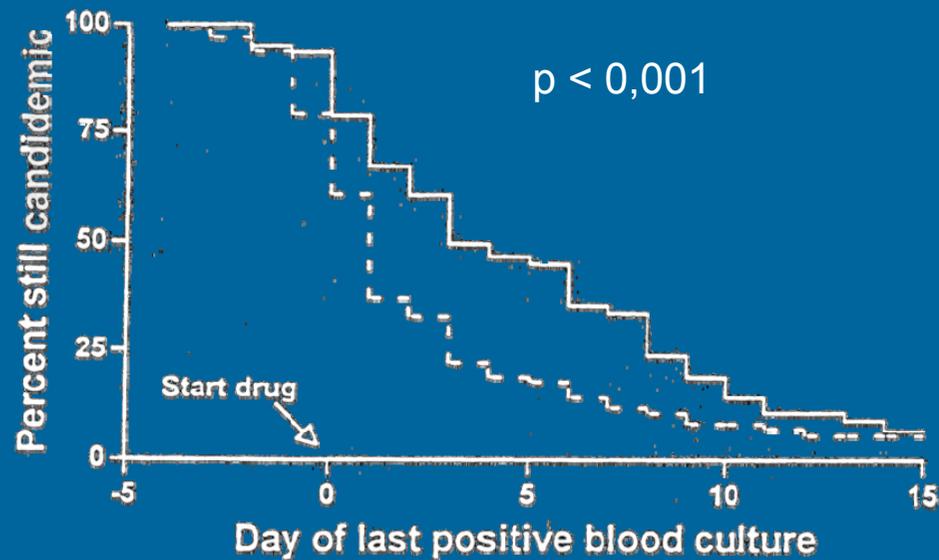
- n = 157 épisodes de candidémie



- 3 facteurs indépendants de mortalité :
 - Score Apache II
 - Antibiothérapie préalable
 - Retard au traitement antifongique : traitement préemptif ?

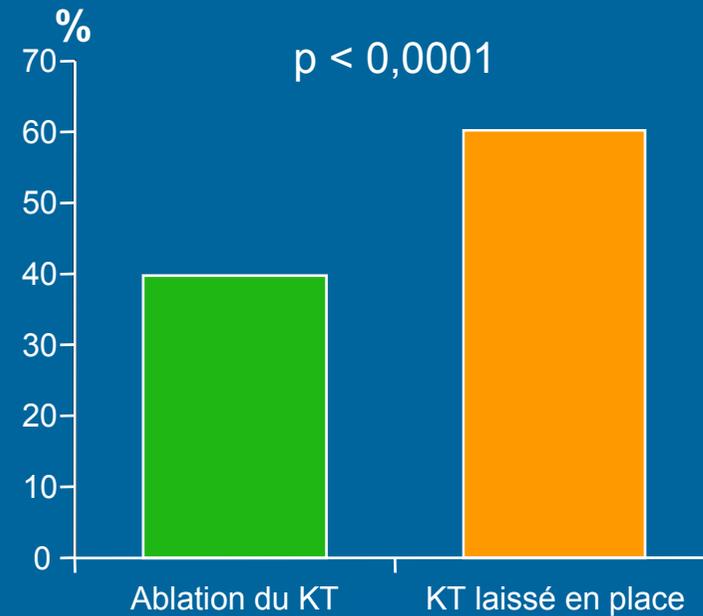
Faudrait-il retirer les cathéters en USI ?

206 épisodes de candidémie



Durée de fongémie diminuée

272 épisodes de candidémie

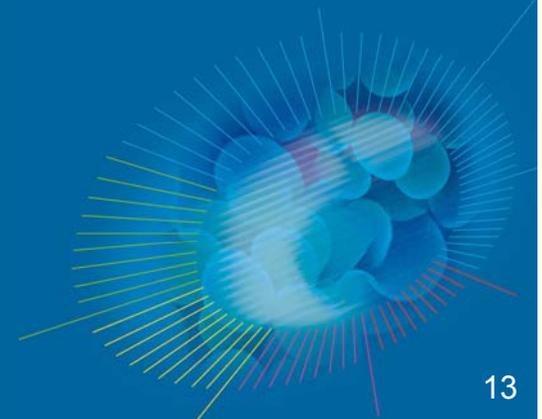
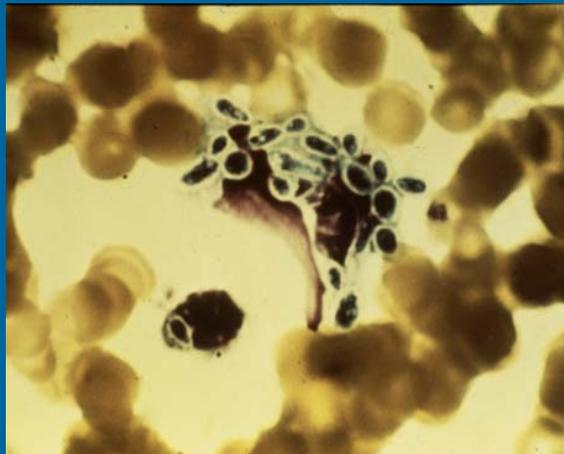


Mortalité

Mortalité diminuée

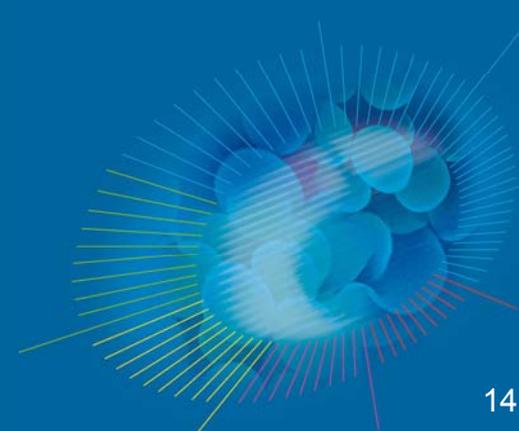
Traitement des candidoses systémiques

Systematique : ≥ 1 hémoculture



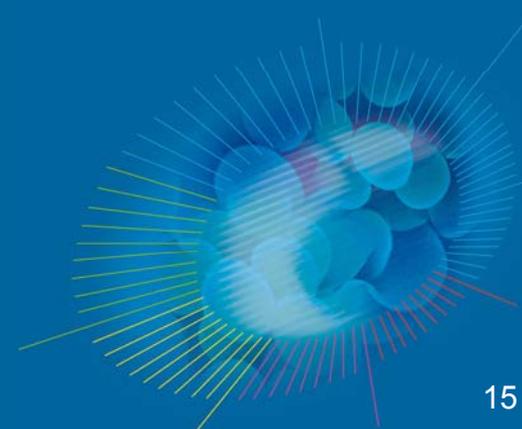
Recommandations IDSA 2008

1. Avant identification de l'espèce : soit fluconazole (800 mg à J1 puis 400 mg/j), soit une échinocandine : caspofungine (70 mg à J1 puis 50 mg/j), ou micafungine (100 mg/j), ou anidulafungine (200 mg à J1 puis 100 mg/j). **A1**
2. Une échinocandine est préférable pour les infections modérées à sévères et chez les patients récemment exposés à un antifongique azolé. **A3**



Recommandations IDSA 2008

3. Remplacer l'échinocandine par le fluconazole si le patient est stable et infecté par une espèce sensible
4. En cas de candidémie à *Candida glabrata*, une échinocandine est recommandée **B3**. Si le choix initial était un triazolé et que l'état du patient est satisfaisant, on peut ne pas modifier le traitement

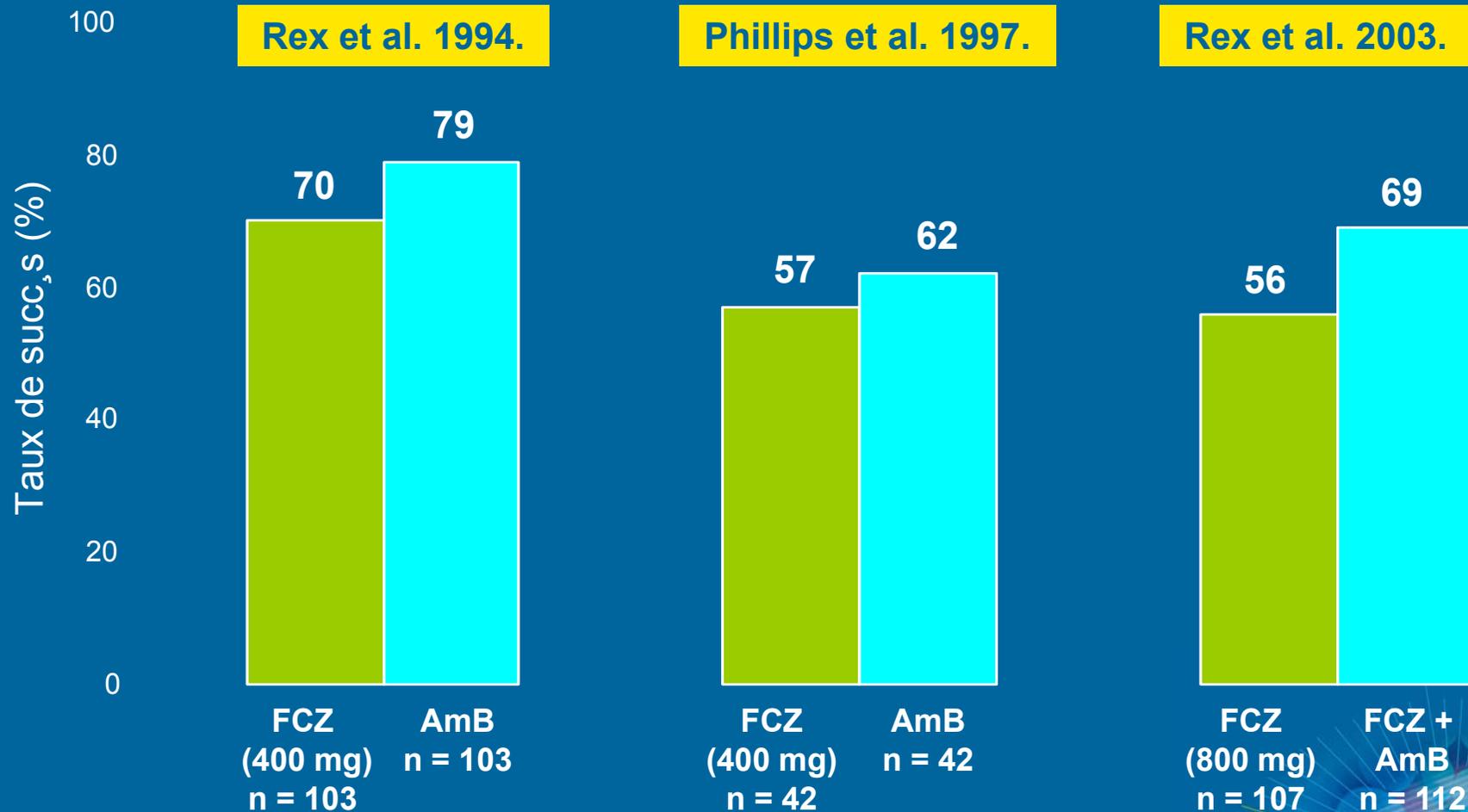


Recommandations IDSA 2008

5. En cas de candidémie à *C. parapsilosis*, le fluconazole est recommandé **B3**. Si le choix initial était une échinocandine et que l'état du patient est satisfaisant, on peut ne pas modifier le traitement
6. Dans les pays ou établissements où les échinocandines ne sont pas disponibles, le traitement initial peut être l'amphotéricine B chez les patients en état grave
7. Le voriconazole n'est pas recommandé comme traitement initial. Il peut être utilisé par voie orale après changement de traitement en cas de candidémie à *C. krusei* **B3**



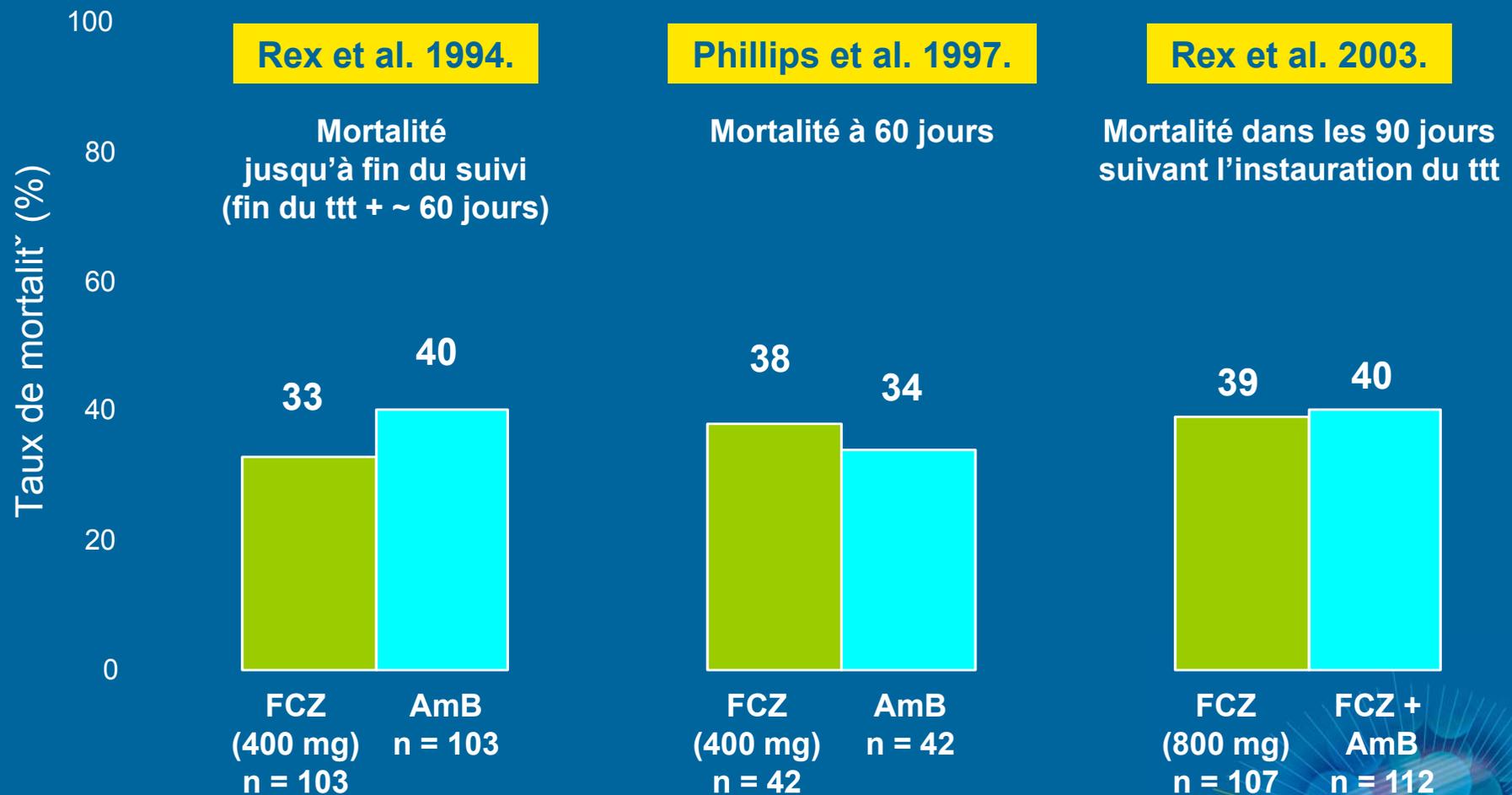
Réponse au fluconazole dans les essais cliniques



Les taux de réponse au fluconazole varient de 56 % à 70 %

Rex JH et al. *NEJM* 1994; 331: 1325-30. Phillips P et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 337-45.
Rex JH et al. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1221-8.

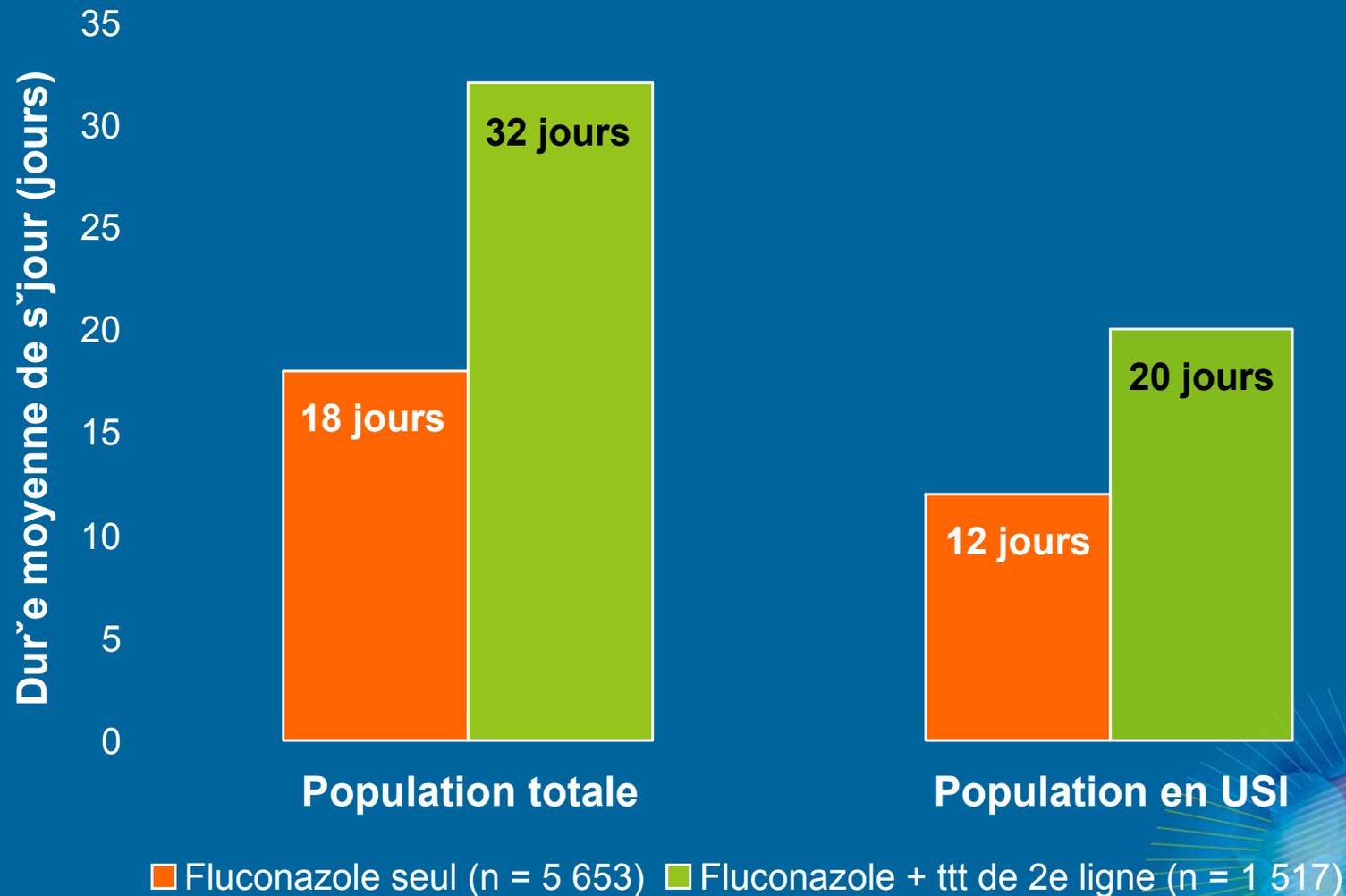
Mortalité sous fluconazole dans les essais cliniques



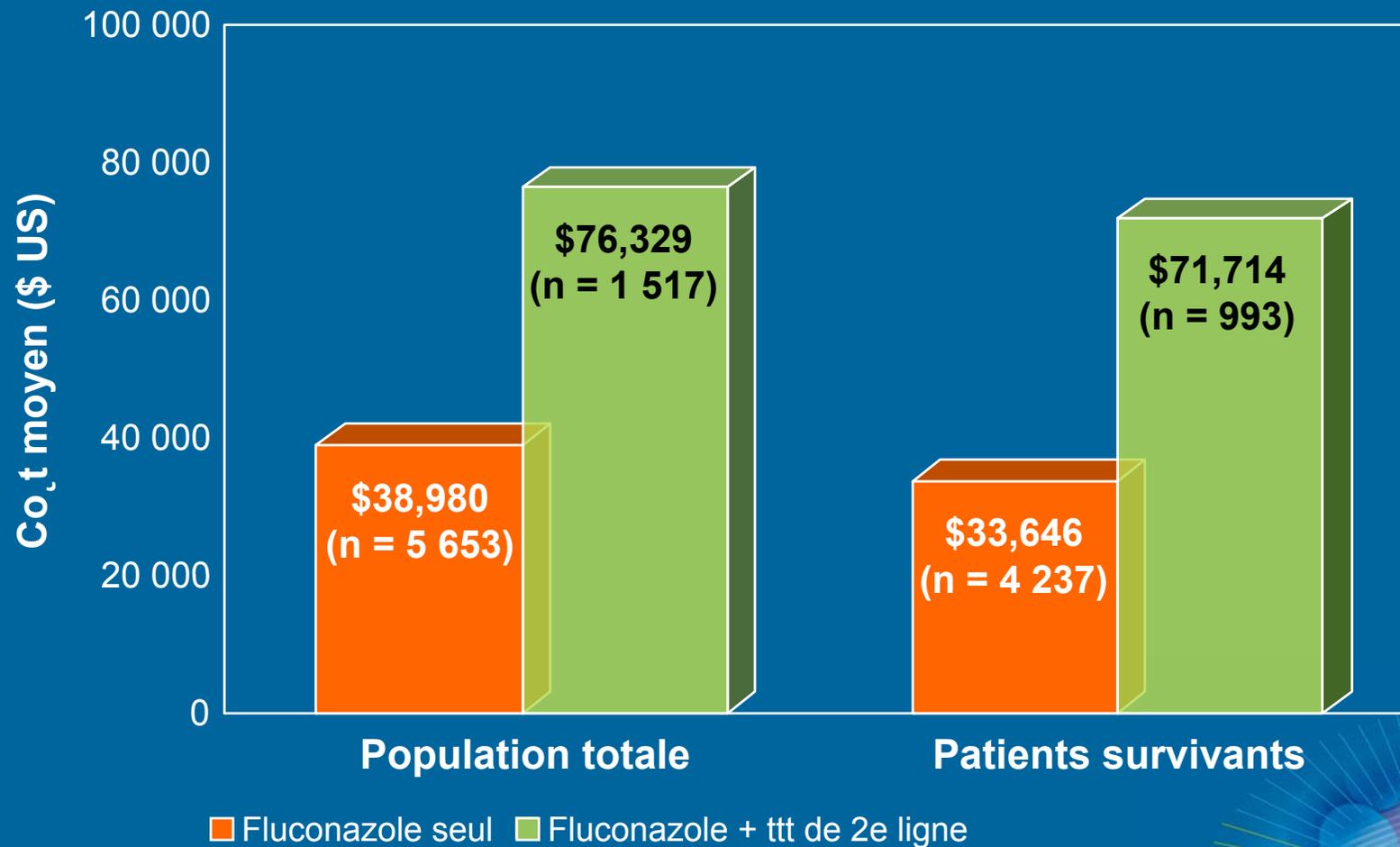
Les taux de mortalité sous fluconazole varient entre 33 % et 39 %

Rex JH et al. *NEJM* 1994; 331: 1325-30. Phillips P et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 337-45.
Rex JH et al. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1221-8.

L'échec au fluconazole est associé avec un allongement de la durée de séjour à l'hôpital et en USI



L'échec au fluconazole est associé avec une augmentation des coûts de traitement



Candidémie : FCZ + AmB ?

Pas d'antagonisme chez l'homme !

- FCZ 800 mg/j + placebo [107] vs FCZ + AmB (0,7 mg/kg/j) [112]
- Administration IV (AmB ou vit) : 5-6 j ; APACHE > dans le groupe FCZ
- 60 % de *C. albicans*

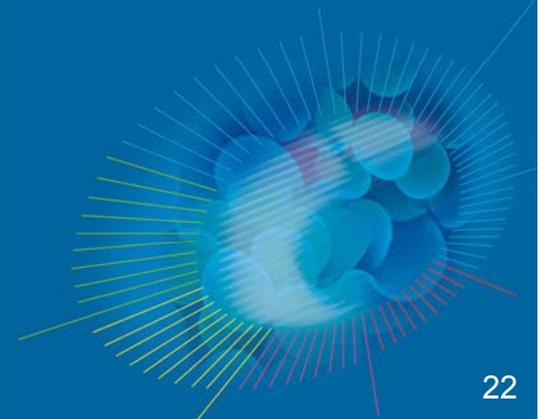
	FCZ	FCZ + AmB	p
Succès (modèle)	56 %	69 %	0,043
Echec/BC ⁺	17 %	6 %	0,02
Décès	39 %	40 %	NS

- Toxicité rénale significativement augmentée sous AmB
- Ablation du cathéter : disparition plus rapide de la fongémie
- Absence d'impact des CMI ou de la prise antérieure de FCZ



Formes lipidiques de l'amphotéricine B

- Risque de survenue d'insuffisance rénale sous AmB (Créat. > 220 $\mu\text{mol/l}$; ou Cl. Créat. < 25 ml/min ; ou insuffisance rénale préexistante)
- ABLC vs Amb : 5 mg/kg/j vs 0,6-1 mg/kg/j, 14 j
 - Efficacité : 65 vs 61 %
 - Aucune différence en termes de survie ni de récurrence
 - Toxicité rénale : 28 % vs 47 %

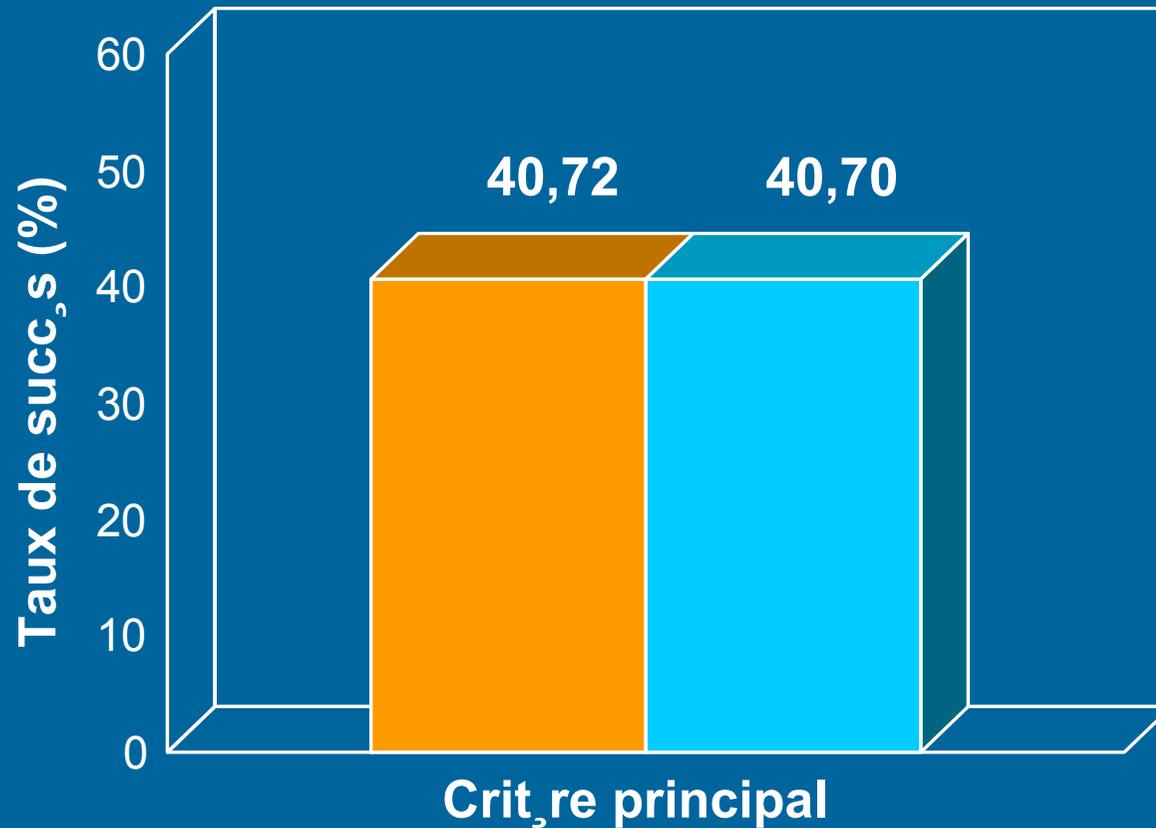


Voriconazole et candidémie

- Etude internationale, randomisée, ouverte, comparative, multicentrique pour **candidémie prouvée** à l'hémoculture
- **Voriconazole** (IV pendant ≥ 3 jours)
 - Dose de charge 6 mg/kg IV/12 h à J1, puis 3 mg/kg IV/12 h
 - Après 3 jours, switch autorisé vers la forme orale 200 mg/12 h
- **Amphotéricine B \rightarrow fluconazole**
 - Amphotéricine B IV à 0,7-1,0 mg/kg/jour
 - Après 3-7 jours, switch autorisé vers le fluconazole IV ou oral à 400 mg 1 fois/j
- Traitement poursuivi au moins 14 jours après disparition de la candidémie, pendant 8 semaines au maximum
- Critère principal : Succès maintenu (évalué par DRC) au temps de suivi **12 semaines** après la fin du traitement



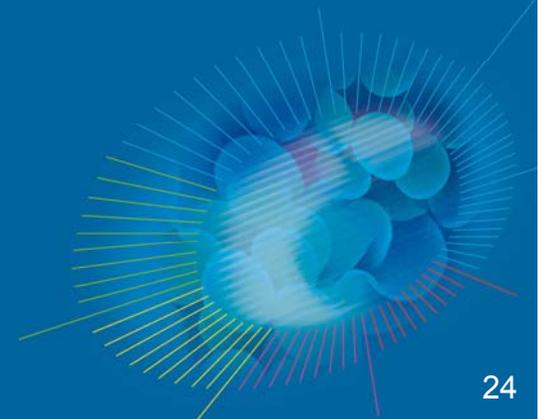
Voriconazole et candidémie (population ITTm)



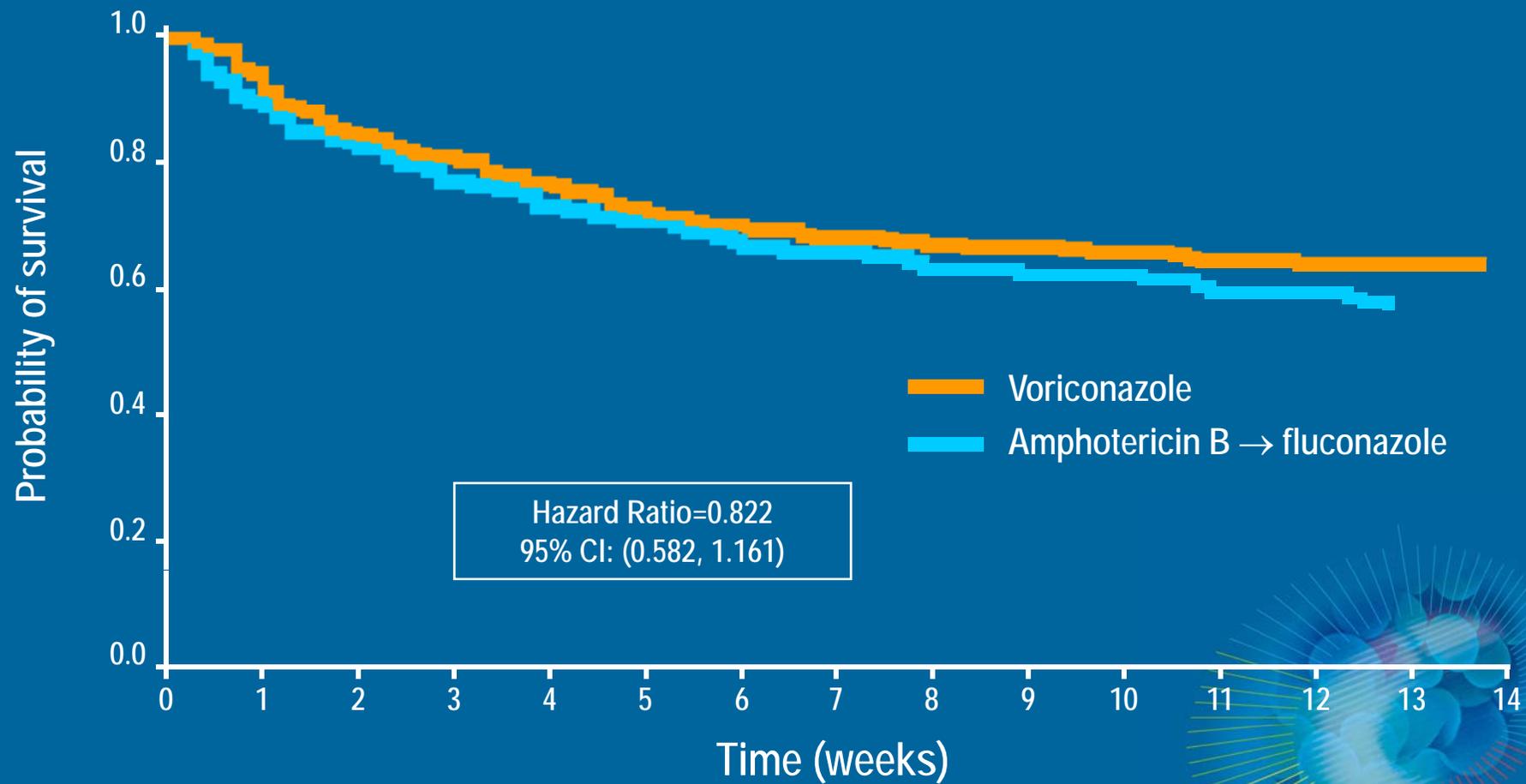
■ Voriconazole (n = 248)

■ Amphotéricine B / fluconazole (n = 122)

**Taux de succès établi par DRC
12 semaines après la fin du ttt**



Kaplan-Meier Survival (MITT Population)

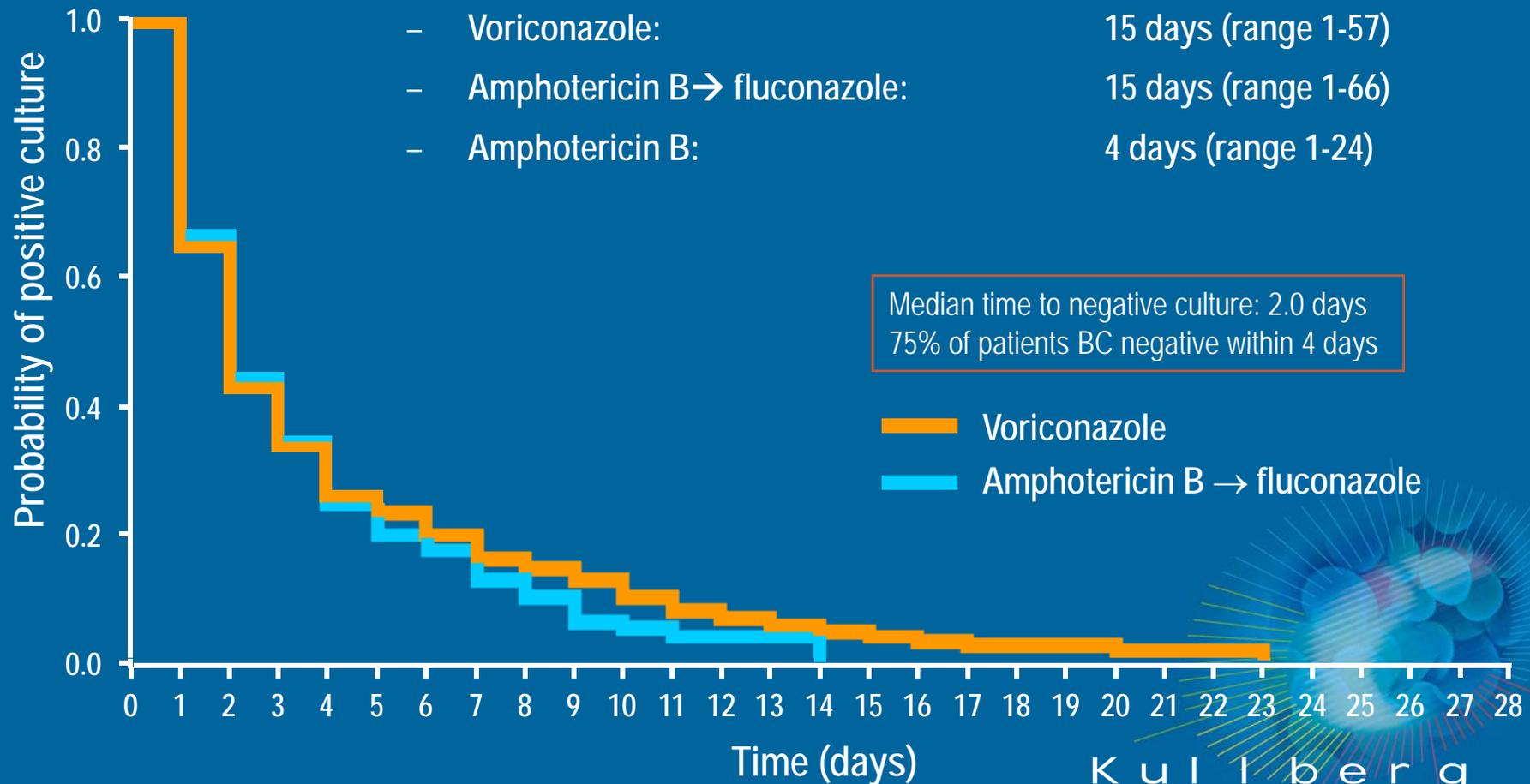


Note: the hazard ratio is stratified by region.

Délai d'obtention de la première hémoc négative (MITT Population avec hémoc + à J 1)

Total median duration of therapy:

- Voriconazole: 15 days (range 1-57)
- Amphotericin B → fluconazole: 15 days (range 1-66)
- Amphotericin B: 4 days (range 1-24)



Posaconazole : activité anti-*Candida in vitro*

	All isolates (n =1811)			Blood isolates (n = 1383)		
	n	MIC50/MIC90	Range	n	MIC50/MIC90	Range
<i>C. albicans</i>	808	0.06 / 0.125	² 0.015 Ğ8	658	0.03 / 0.125	² 0.015 Ğ8
<i>C. glabrata</i>	254	1 / ³ 8	0.125 Ğ ³ 8	211	1 / ³ 8	0.125 Ğ ³ 8
<i>C. parapsilosis</i>	186	0.125 / 0.25	0.03 Ğ0.5	177	0.125 / 0.25	0.03 Ğ0.5
<i>C. tropicalis</i>	140	0.125 / 0.25	² 0.01 5 Ğ ³ 8	125	0.125 / 0.50	² 0.01 5 Ğ ³ 8
<i>Cr. neoformans</i>	276	0.125 / 0.50	² 0.015 Ğ1	103	0.125 / 0.50	² 0.015 Ğ0.5
<i>C. krusei</i>	50	0.25 / 0.50	0.06 Ğ1	35	0.25 / 0.50	0.06 Ğ1
<i>C. kefyr</i>	30	0.125 / 0.25	0.03 Ğ0.50	30	0.125 / 0.50	0.03 Ğ0.50
<i>C. dubliniensis</i>	21	0.06 / 0.125	² 0.015 Ğ0.125	12	0.06 / 0.125	0.03 Ğ0.125
<i>C. guilliermondii</i>	30	0.25 / 0.5	0.125 Ğ1	18	0.25 / 1	0.125 Ğ1
<i>C. lusitaniae</i>	16	0.06 / 0.25	0.03 Ğ0.25	14	0.06 / 0.25	0.03 Ğ0.25

Caspofungine et candidémie

- Etude randomisée, multicentrique, en double aveugle
- Patients à la fois neutropéniques et non-neutropéniques

Réponse globale à la fin du traitement IV

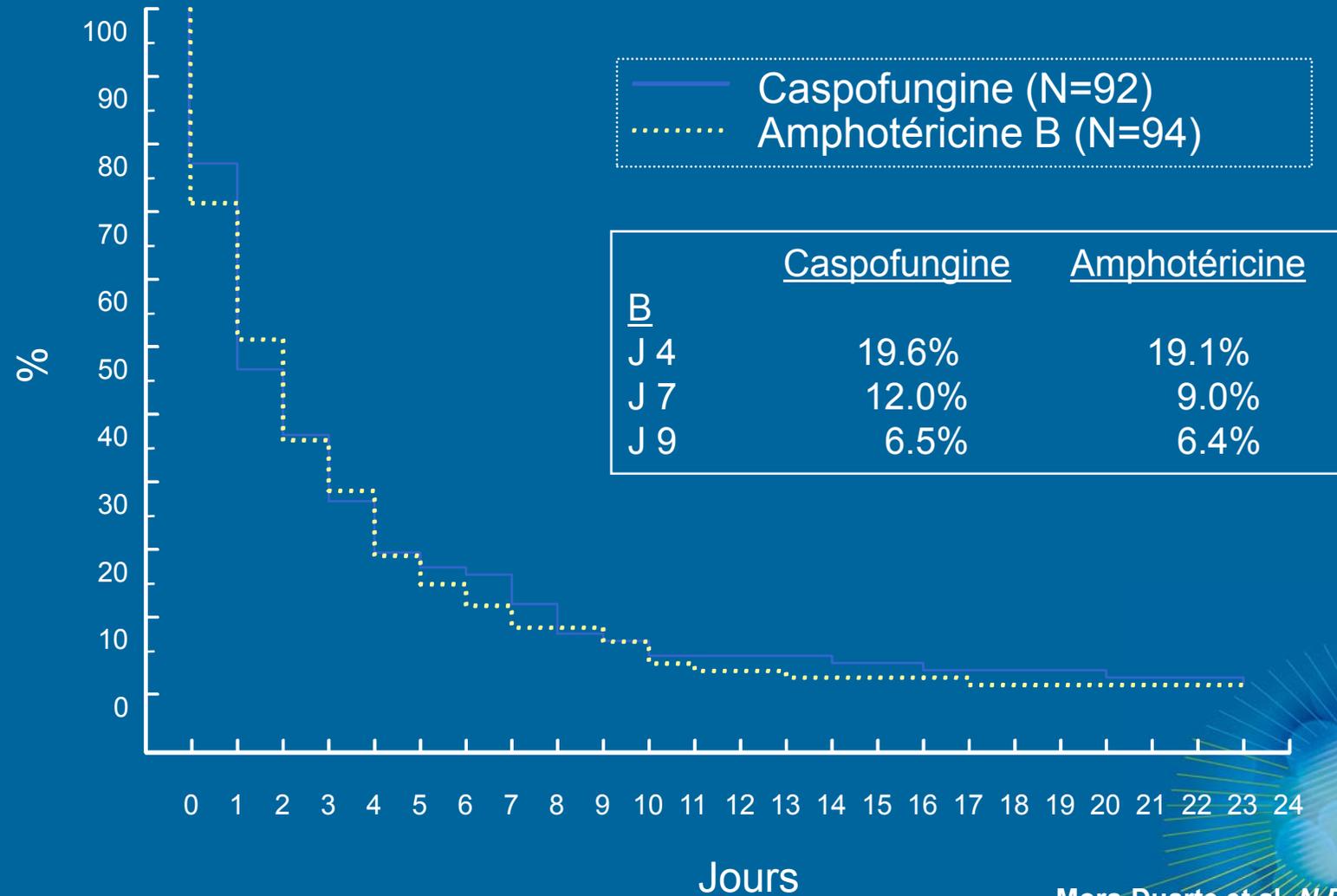
Analyse	Caspofungine 70/50 mg n/m (%)	Amphotéricine B 0,6-1,0 mg/kg n/m (%)	Différence estimée % (IC 95,6%)
ITTm (n = 224)	80/109 (73,4)	71/115 (61,7)	12,7 %* (- 0,7 ; 26,0)
Patients évaluables (n = 185)	71/88 (80,7)	63/97 (64,9)	15,4 %** (1,1 ; 29,7)

Aucune différence selon l'espèce

* p = 0,09. ** p = 0,03.

Mora-Duarte J et al. *NEJM* 2002; 347: 2020-9.

Délai de négativation des hémocultures



Caspofungine et candidémie

	Caspofungine 70/50 mg (n = 109)		Amphotéricine B 0,6-1,0 mg/kg (n = 115)	
	n	(%)	n	(%)
Echec (fin du ttt)	29	(27)	44	(38)
Cultures toujours (+)	9	(8)	10	(9)
Lésions métastatiques	4	(4)	5	(4)
Persistance de symptômes	6	(6)	5	(4)
Toxicité → changement de ttt *	3	(3)	19	(17)
Rechutes (6-8 semaines après ttt)	7	(6)	8	(7)
Infections à <i>Candida</i> documentées	5	(5)	2	(2)
Infections à <i>Candida</i> possibles	2	(2)	6	(5)

* p = 0,0277.

Mora-Duarte J et al. *NEJM* 2002; 347: 2020-9.

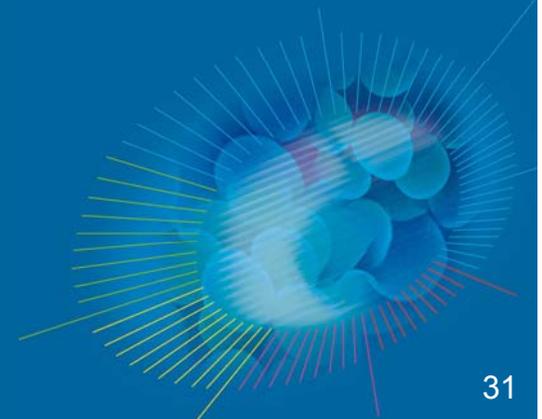
Et la flucytosine... ?

- **Test de sensibilité *in vitro* :**
C. albicans 97 % ; *C. glabrata* 99 % ; *C. krusei* 5 % (1)
- **Quand associer la flucytosine ? [+ AmB]**
 - Pour certaines localisations (méningite, endocardite, infection urinaire, ± oeil ± os) (2)
- **Rôle de la caspofungine + 5FC dans les candidoses sévères ? (péritonite, endocardite) (3)**

1) Pfaller MA et al. *AAC* 2002; 46: 3518-21.

2) Recommandations de l'IDSA ; Pappas PG et al. *CID* 2004; 38: 161-89.

3) Choukroun G et al. *Transplantation* 2006; 82: 1385-6. MYCENDO study France.





Conclusion : quel antifongique pour les candidémies/CI en 2007 ?

Paramètres	Amb	L- AMB	Fluco	Vorico	Candines
Spectre	++	++	±	++	++
Toxicité rénale	Oui	< Amb	Non	Non*	Non
Interactions médicament.	++ (néphrotox.)	± (néphrotox.)	±	++	±/-
Voie orale	Non	Non	Oui	Oui	Non

* : contre-indication à la voie IV en cas d'insuffisance rénale.





Conclusion

- Élargissement de l'arsenal anti-candidosique systémique
- Maintien de l'activité des "antifongiques anciens" sur *Candida albicans*
- Activité des nouveaux azolés sur souches FCZ R, mais...
- Surveiller l'épidémiologie de la co-résistance de *Candida sp.* aux azolés
- Activité fongicide des échinocandines *in vitro* et *in vivo*
- Redéfinir place de la flucytosine dans bithérapies "nouvelles"

