

4 familles

Principaux antifongiques systémiques disponibles en 2004

	MACROLIDES NATURELS	ANALOGUE SYNTHÉTIQUE FLUORÉ DES PYRIMIDINE	TRIAZOLÉS SYNTHÉTIQUES	LIPOPEPTIDES
<u>Année d'introduction</u>	<u>Polyènes</u> iv	<u>Flucytosine</u>	<u>Azolés</u>	<u>Echinocandines</u> iv
1960	Amphotéricine (FUNGIZONE ^R)			
1967		Flucytosine (ANCOTIL ^R)		
1981			[Ketoconazole (NIZORAL ^R)]	
1990			■ Fluconazole (TRIFLUCAN ^R)	
1992			■ Itraconazole (SPORANOX ^R)	
1997	ABCD (AMPHOTEC)			
1998	ABLC (ABELCET ^R) L-AMB (AMBISOME ^R)			
2001				Caspofungine (CANCIDAS ^R)
2002			■ Voriconazole (VIFEND ^R)	
En développement	Nystatine liposomale (NYOTRAN ^R)		■ Posaconazole (Ravuconazole)	Anidulafungine Micafungine

CONFERENCE DE CONSENSUS : **prise en charge des candidoses et** **aspergilloses invasives** **(CI, AI) de l'adulte**

- **13 mai 2004**
- **SFAR, SPILF, SRLF (SFH, SFMM, SFGM)**
 - **Jury : infectieux (PC,GP)**
Microbio (VB, CP), A-réa (OM, TP)
Réa-med (LP, BR), Hémato (AB, MA)
Pharma (YB, PT), Pneumo (AT)

QUESTIONS POSEES AU JURY

- 1° - Quels moyens pour le diagnostic et le suivi des CI et AI ?**
- 2° - Quels sont les moyens thérapeutiques disponibles ? (ATF)**
- 3° - Quelle stratégie thérapeutique pour les C. systémiques ?**
- 4° - Quelle chimio-prophylaxie anti-fongique en réanimation et en hématologie ?**
- 5° - Quelle stratégie thérapeutique pour les AI ?**

METHODOLOGIE

- **NIVEAUX DE ROBUSTESSE / PREUVE DANS LA LITTERATURE**

A – études prospectives, contrôles, randomisées

B – comparaisons de cohortes

C – séries substantielles, revues générales, éditoriaux

- **NIVEAUX DES RECOMMANDATIONS**

1 – basée sur des preuves indiscutables

2 – arguments scientifiques convaincants et consensus des experts

3 – données scientifiques et opinion d'expert

INFECTIONS FONGIQUES INVASIVES (IFI)

- **Terminologie variable et source de confusion**
 - . **entités cliniques très variées**
(rôle de l'hôte)
 - . **difficultés diagnostiques**
(Se médiocre, Sp : colonisation)
- **Infections le plus souvent opportunistes :**
 - . **manifestations cliniques différentes**
 - . **critères diagnostics variables**

DEFINITIONS DES IFI (EORTC-NIH, CID 02)

- **Fongémie (≥ 1 hémoc.)**
invasive (1 site stérile)
disséminée (≥ 2 organes/ sites)
- **prouvée : fongémie et/ou profonde**
(cytologie OU histologie OU culture + lésion)
probable : critère « hôte » (PN, traitement, GVH,
fièvre ...)
ET critère « microbio. » (culture ou Ag. Aspergill.)
ET critère « clinique » (1 majeur : imagerie
ou 2 mineurs : imagerie, clinique)
- **possible : critère « hôte » ET critère « microbio. »**
OU critère « clinique »

TRAITEMENT DES IFI

- **Curatif :** IFI prouvée
- préemptif :** probable, prouvée
- empirique :** absence d'argument mycologique
- prophylaxie :** absence d'infection / patient à haut risque
(secondaire : persistance du risque après une infection « contrôlée »)
- **Schémas curatifs les mieux documentés :**
 - . API, neutropénique et allogreffe CSH
 - . candidémie (+/- CI sans hémoc.) du non neutropénique en oncologie, réanimation

QUESTION 1 : moyens diagnostics et de suivi des CI et AI

- réflexions du jury -

- rôle majeur de l'organisation du labo et de l'articulation avec les cliniciens, définition d'un protocole,
- la précocité et la qualité du diagnostic permettent l'amélioration du pronostic des IFI,
- besoin de référents en mycologie (examen direct, caractérisation et identification) et de contrôles de qualité (identification d'espèce, tests de sensibilité)

(recommandations de la BSMM, DW Denning, Lancet ID 2003)

QUESTION 1 (2)

- **Recherche systématique et spécifiée chez les patients à risque,**
- **Examen direct essentiel (microscopie-cytologie, histo-pathologie),**
 - . **plus Se que la culture (centrifug), réponse rapide,**
 - . **biologiste entraîné (Se et caractérisation)**
 - . **techniques spécifiques plus Se (PAS, Grocott, ag. clarifiants)**
- **cultures :**
 - . **hémocultures FAN aérobie ® Bact Alert**
Bactec Fungal Medium ®
positives dans 50 % des CI
1 seul hémoc. (Asp.sp. contamination)
 - . **autres prélèvements : Sabouraud (30°C, 21 jrs)**
(Cand. et Asp. , milieux usuels au delà 48 h)

QUESTION 1 (3)

- **identification d'espèce :**
 - . **systematique**
 - . **tests phénotypiques**
 - levures : tests rapides et spécifiques**
(gain de 24 – 72 h)

- **Prélèvement tissulaires / sites stériles : diagnostiques**
autres sites : selon le champignon / l'hôte
 - . **voies aériennes :**
 - . **Candida : non Sp B3**
 - . **Asp., neutropénique : Sp B2**
 - autres patients ?**

QUESTION 1 (4)

- Recherche d'antigènes et sérologie :
 - *A. fumigatus* – galactomannane (Platellia Aspergillus ®)
Se et Sp. pour API en hématologie : A1
(autres patients et suivi ? Sérologie NON)
 - *Candida sp* – mannane (Platellia Candida ®) couplé avec anticorps (anti-mannane) : prometteur ...
- Tests de sensibilité aux ATF :
 - choix des ATF : espèce isolée, épidémiologie locale,
 - en routine :
 - . Etest ®, corrélé avec méthode de référence NCCLS. B2
 - . Candida Sp. : CMI : FLUCO (8-64), ITRACO (0.125-1), 5 FC (4-32)
 - autres espèces et/ou en cas d'échec : centre spécialisé
intérêt ?

QUESTION 1 (5)

- **IMAGERIE :**
 - **API :**
 - . TDM-HR thorax (halo, croisant, ...)
 - . Se et Sp en hématologie
 - AI :**
 - . TDM sinus, IRM cérébrale
 - **CI :**
 - . Imagerie hépato-splénique
- **FO systématique au cours des CI**

QUESTION 2 :
moyens thérapeutiques disponibles ?

antifongiques

Spectre d'activité :

	Fungizone® amphotéricine- B désoxycholate	Ancotil ® flucytosine	Trifluca n® fluconazol e	Sporanox ® itraconazol e	Vfend® voriconazol e	Cancidas ® caspofungin e
<i>Candida sp</i>						
<i>albicans</i>	S	S/R	S	S	S	S
<i>glabrata</i>	S/I	S	SDD/R	SDD/R	S / ?	S
<i>parapsilosi</i> <i>s</i>	S	S	S	S	S	S / ?
<i>tropicalis</i>	S	S	S/SDD	S	S	S
<i>krusei</i>	S/I	I/R	R	SDD/R	S	S
<i>lusitaniae</i>	S/R	S	S	S	S	S

Spectre d'activité :

	Fungiz one® amphotérici ne-B désoxychola te	Ancotil ® flucytosin e	Triflucan ® fluconazol e	Sporanox ® itraconazol e	Vfend® voriconaz ole	Cancidas ® Caspofungi ne
--	--	---------------------------------	-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	-----------------------------------

Aspergillus sp

<i>fumigat us</i>	S	R	R	S/R	S	S/R*
<i>flavus</i>	S	R	R	S	S	S
<i>terreus</i>	S	R	R	S	S	S

	Voies d'administratio n IV	Principaux effets indésirables	
Fungizone® Amphotéricine B désoxycholate (AmB)	n IV	Hypokaliémie, hypomagnésémie, insuffisance rénale Fièvre, frissons lors de l'injection Cytopénie	
Ambisome® AmB liposomale (ABLp) Abelcet® AmB lipid complex (ABLC)	IV	Mêmes complications que la Fungizone® mais fréquence moindre. Tolérance supérieure pour l'Ambisome®	
Ancotil® flucytosine	IV/PO	Troubles digestifs, hématologiques et hépatiques dose-dépendants	
Sporanox®* itraconazole	IV/PO	Troubles digestifs, cytolysé hépatique, cholestase, réactions allergiques et cutanées	Insuffisance cardiaque congestive
Triflucan® fluconazole	IV/PO		
Vfend®* voriconazole	IV/PO		Troubles visuels réversibles
Cancidas® caspofungine	IV	Peu fréquents et bénins	

QUESTION 2 : suite

- Interactions médicamenteuses
 - nombreuses pour le voriconazole et l'itraconazole
 - médicaments néphrotoxiques et hypo-K avec l'AmB
 - pas d'interactions majeures pour le fluconazole, les AmB-lipidiques et la caspofongine
- Aspects médico-économiques
 - le coût des nouveaux ATF (500 à 650 €/j) contribue à maintenir l'emploi de l'AmB malgré ses effets indésirables

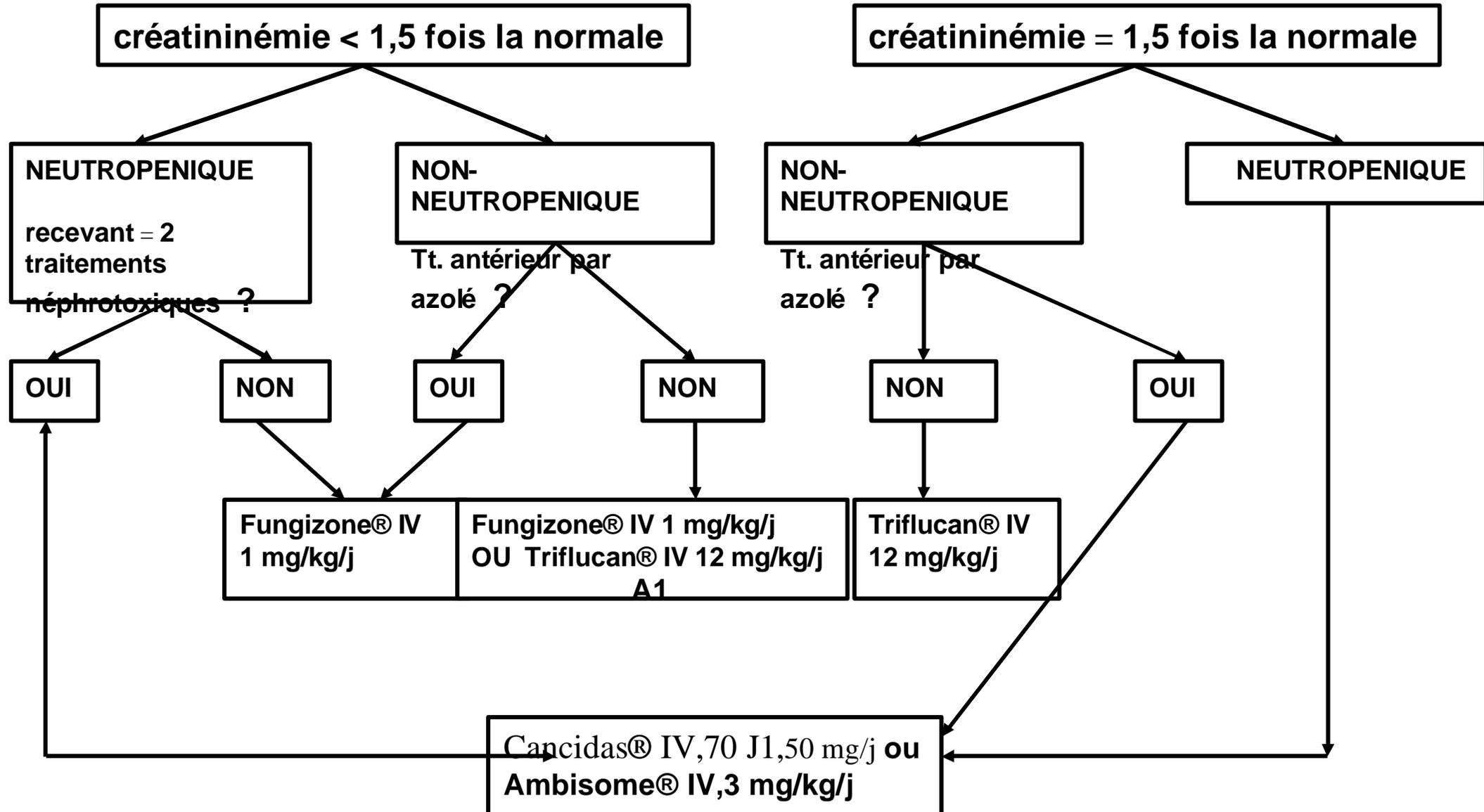
MOLECULES	Tarif AP-HP 2004 (en €)	
	Coût unitaire	Coût journalier (adulte de 70 kg)
- AmB Fungizone®: IV 50 mg	4.6	1 mg/kg = 9.2
- Flucytosine Ancotil®: cp 500 mg IV 2.5g	0.4 45	100 mg/kg = 5.6 100 mg/kg = 135
- Fluconazole Triflucan®: gél 100 mg IV 100 mg	6.15 10.8	400 mg = 24.60 400 mg = 43.2
- Itraconazole Sporanox®: caps 100 mg solution	5.8	400 mg = 22.2 400 mg = 56.2
- ABLC A belcet®: IV 100 mg	125	5 mg/kg = 500
- ABLp Ambisome®: IV 50 mg	152	3 mg/kg = 608
- Voriconazole Vfend®: cp 200 mg IV 200 mg	42.6 160.3	200mg = 42.6 6 mg/kg/12h = 640* 4 mg/kg/12h = 640*
- Caspofungine Cancidas®: IV 70 mg 50 mg	618 486	70 mg = 618 50 mg = 486

QUESTION 3 : Stratégie thérapeutique pour les candidoses systémiques ?

- critères de choix des ATF -

- **Tendance à l'augmentation des espèces non-albicans (*C. glabrata* et *C.krusei*), écologie locale,**
- **Identification de l'espèce,**
- **Terrain : neutropénie, insuffisance rénale, médicaments co-prescrits,**
- **Site de l'infection**
(patients instables ..., pas de droit à l'erreur, efficacité max immédiate ... Edwards, CID 97, ?)

Tt. des CI : après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce



Traitement des CI : après identification de l'espèce de *Candida* sp

Candida Triflucan®-S

Candida Triflucan®-R ou -SDD

créatininémie < 1,5 fois la normale

créatininémie ≥ 1,5 fois la normale

NEUTROPENIQUE OU NON

NON-NEUTROPENIQUE

NEUTROPENIQUE
recevant ≥ 2 traitements
néphrotoxiques ?

NEUTROPENIQUE OU NON

Fungizone® IV
1 mg/kg/j
A1

NO
N

OUI

Triflucan® IV 6 mg/kg/j
Relais per os dès que
possible A1

Cancidas® IV 50 mg/j
OU Ambisome® IV, 3 mg/kg/j
C3
OU, si *C.krusei* Vfend® 12- 6 mg/kg/j

Relais par Vfend® oral
si infection contrôlée

QUESTION 3 (4)

- **associations ATF ?? B3**
AmB - 5FC : localisations oculaire, méningée, cardiaque B3
- **ablation du cathéter B3**
- **péritonite (post-op, PAN) C3**
si DP, ablation du KT et «repose » après 2 semaines B3
- **durée : 2 semaines après négativation des Hc et disparition des symptômes C3**
candidose hépato-splénique : 6 mois
- **GCSF (neutropénie < 500) ? C3**

QUESTION 3 (5)

- Traitement préemptif en réanimation ? -

- **environ 1% de CI en réanimation**
mortalité : 35 – 60 %
- **difficulté d'identifier les patients les plus à risque**
(facteurs patients, index de colonisation)
- **diagnostic difficile (Hc dans 50 % des cas)**

→ Pas de validation, mais ...

sepsis sévère, non documenté, colonisation de plusieurs sites, facteurs de risque de CI ...

? Traitement préemptif justifié C 3

QUESTION 4 : prophylaxie ATF en réanimation et en hématologie ?

- **REANIMATION : NON A2**
- **HEMATOLOGIE : OUI A1**
 - . **allogreffe de CSH**
 - . **prophylaxie secondaire C3**

QUESTION 4 (2)

- en hématologie -

- **Le risque justifie une chimio-prophylaxie pour l'allogreffe de CSH A1, pas de bénéfice démontré pour les auto-greffes et AL (réduction des IFI ou mortalité)**
 - **CI des allogreffes de CSH :**
 - FLUCO A1**
 - mais « usage fréquent » de polyènes oraux ...**
 - (colonisation digestive, sélection C. non-albicans)**
 - **CI et AI (allogreffe de CSH)**
 - ITRACO A1**
 - mais biodisponibilité, tolérance, interactions ...**
 - ? Patient à haut risque d'AI (corticothérapie) C 3**
- (autres ATF : inefficaces ou non documentés)**

QUESTION 5 : stratégies thérapeutiques pour les aspergilloses invasives ?

- **La mortalité de l'API (50 – 90 %) a été récemment réduite par la prescription précoce de nouveaux ATF (plus actifs et mieux tolérés) et le recours éventuel à la chirurgie,**
- **La place des associations demeure incertaine. Leur évaluation en première ligne, est nécessaire,**
- **L'intérêt du GSF ne peut être évalué (logique pendant la phase de neutropénie ...)**
- **Chirurgie : urgence (risque hémorragique), de complément (non réponse au traitement, diagnostic), de propreté (avant nouvelle aplasie).**

QUESTION 5 (2)

- **VFEND en premier choix A1**
(6 mg/kg/12 h à J1, puis 4 mg/kg/12 h)
- **en deuxième ligne :**
AMBISOME (3 à 5 mg/kg/j)
OU CANCIDAS (70 mg à J1, puis 50 mg /j)
- **alternative : SPORANOX (IV/PO)**
(mais Vfend non comparé aux AmB-lipidiques, 1 seul essai vs. AmB, insuffisances rénale et hépatique, sirolimus, impact écologique ...)
- **réponse clinique : 2 à 6 sem; complète : 10 à 12 semaines C2**
relais oral (VORI, ITRACO) si contrôle de l'infection C3