

# Place/intérêt d'une nouvelle candine dans la candidose invasive chez les patients non neutropéniques.



Le point de vue du mycologue

**C. HENNEQUIN**



ASSISTANCE  
PUBLIQUE  HÔPITAUX  
DE PARIS

Laboratoire de Parasitologie-Mycologie  
Hôpital St Antoine



faculté de médecine

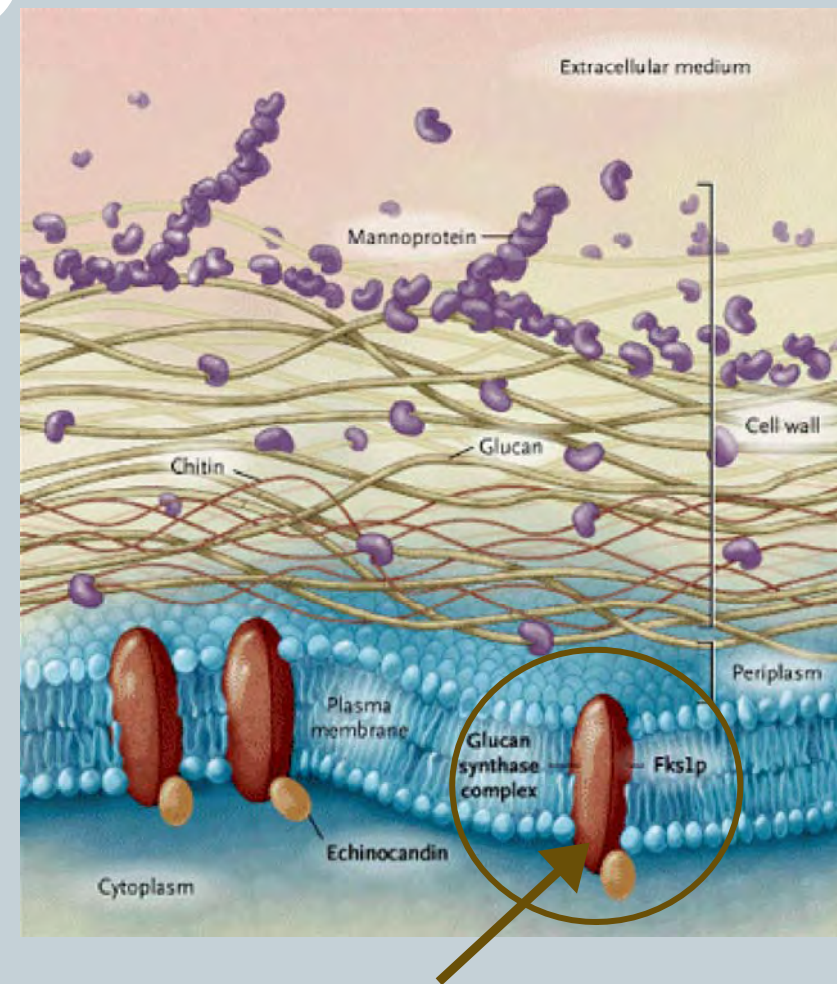
 Pierre et Marie CURIE



Laboratoire de Parasitologie-Mycologie  
Faculté de Médecine Pierre & Marie Curie  
(UPMC Paris 6)

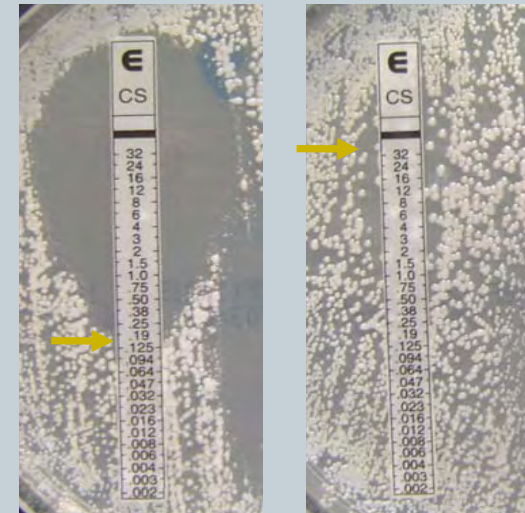
# Mécanisme d'action des échinocandines

- Inhibiteurs non compétitifs de la  $\beta$ -1,3-glucan synthase
  - Glucanes : polysaccharidique essentiel de la paroi fongique
  - Anomalies de structure, instabilité osmotique et mort cellulaire => **fongicide**
  - Pas de résistance croisée avec les autres classes d'antifongiques
- $\beta$  Glucan synthase : complexe enzymatique membranaire
  - 2 sous-unités catalytiques (FKS1, FKS2)
  - Très conservée dans le monde fongique => **spectre large**
  - Pas d'homologue mammifère => **très bonne tolérance**



# Etude de l'activité *in vitro*

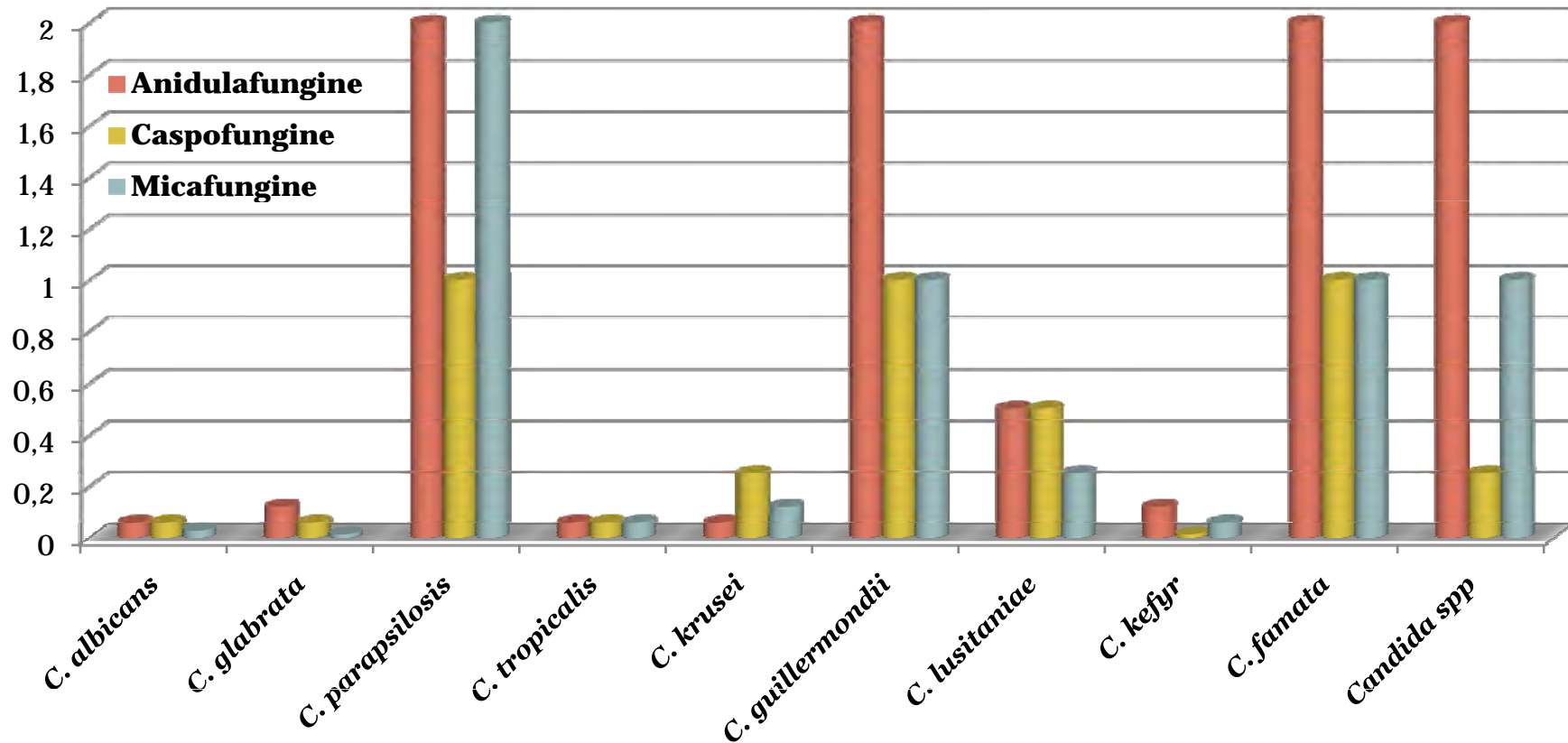
- Molécules complexes à étudier *in vitro* :
  - Influence des conditions de culture ++
  - Effet paradoxal : repousse à forte concentration
  - Rôle du serum
- En routine au laboratoire
  - Référence CLSI : «Excellent agreement »
    - ✦ **Etest**® (AB Biodisk)
- Concentrations critiques difficile à valider
  - ➔ Sensible si  $CMI \leq 2 \mu\text{g/mL}$
  - ➔ Non sensible si  $CMI > 2 \mu\text{g/mL}$



# Trois agents dans la classe

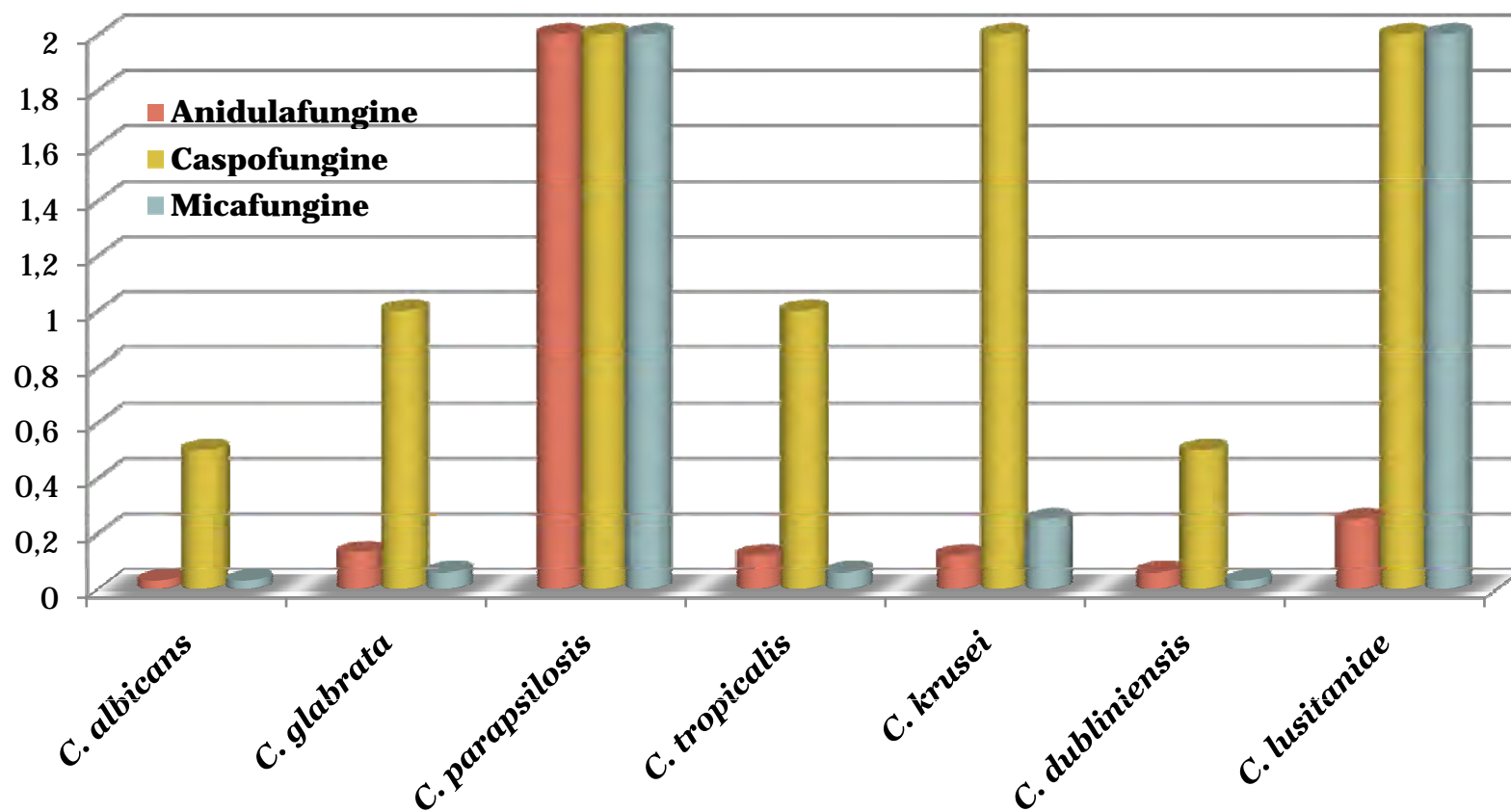


# Activité des échinocandines sur *Candida* (1)



5346 souches, 90 centres hospitaliers, 6 ans, intercontinental, CLSI M27-A2

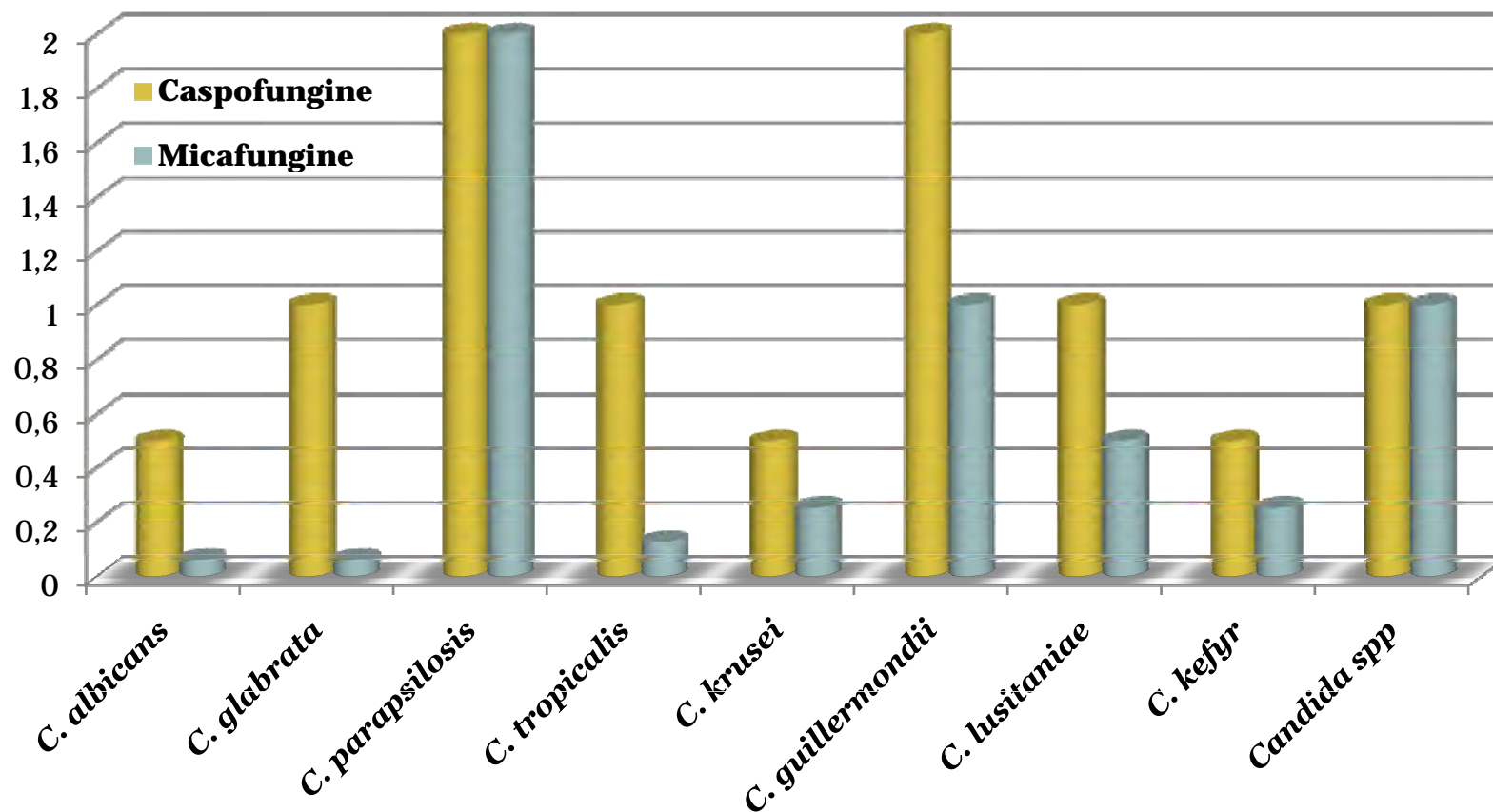
## Activité des échinocandines sur *Candida* (2)



2000 souches, CLSI M27-A2



# Activité des échinocandines sur *Candida* (3)

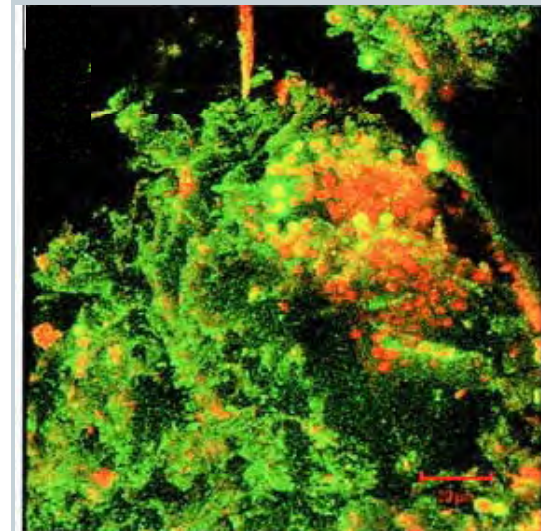


862 souches, AFST-EUCAST vs 7.2

# Activité antifongique et biofilms



Drug	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) in:							
	Planktonically grown cells for strain:				Biofilm at 48 h for strain:			
	M61	GDH	P/A71	P92	M61	GDH	P/A71	P92
AMB	0.5	0.25	0.25	0.5	4	4	8	8
NYT	2	1	0.5	2	16	16	16	64
Chlor	8	8	8	8	32	8	16	64
TRB	32	32	4	1	128	128	*	128
FLC	1	0.25	8	1	>256	>256	>256	>256
VRC	0.5	8	0.125	0.03	>256	>256	128	256
Ravu	0.1	0.06	0.125	0.1	128	128	*	128
Lip-AMB	0.5	0.06	0.06	0.5	0.25	0.25	1	*
Lip-NYT	0.5	0.06	0.5	0.5	8	16	32	*
ABLC	0.25	0.06	0.06	0.25	0.25	0.25	0.25	*
Casp	0.125	0.125	1	1	0.25	0.5	0.125	4
Mica	0.001	0.001	0.25	0.5	0.25	0.5	0.125	2





# Activité des échinocandines sur les biofilms

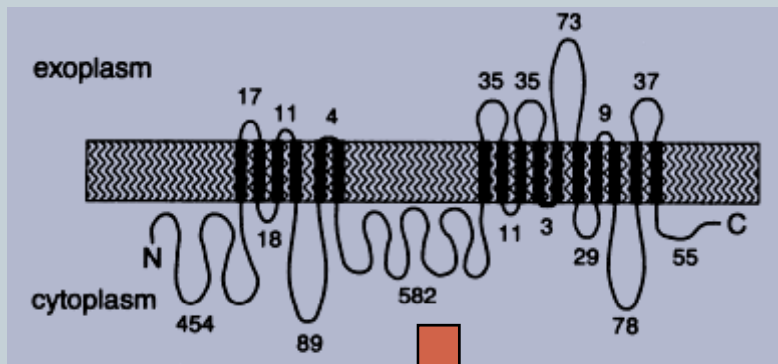
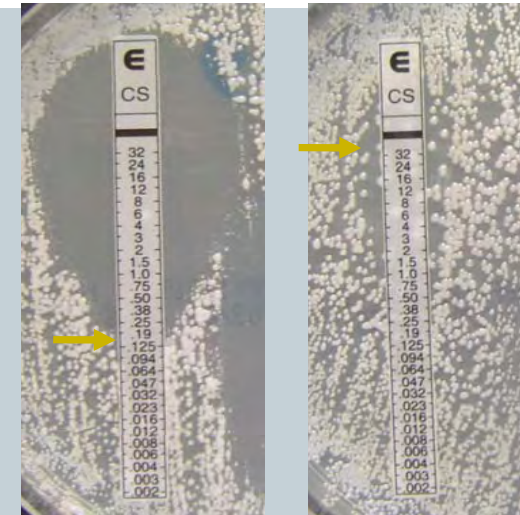


			AMB	AMB-L	FLZ	VRZ	PCZ	ANI	CAS	MICA
<b>C. albicans</b>	Planctonique Biofilm	Adhésion	+	+	+	+	+	+	+	+
		Formation	¿?	¿?	¿?	+	¿?	¿?	¿?	+
		Eradication	¿?	¿?	¿?	+	¿?	+	+	+
			-	+	-(+)	-(+)	-(+)	+	+	+
<b>C. glabrata</b>	Planctonique Biofilm	Eradication	+	-(+)	-(+)	-(+)	+	+	+	+
			¿?	-(+)	-(+)	-(+)	¿?	¿?	+	+
<b>C. krusei</b>	Planctonique Biofilm	Eradication	+	+	-	+	+	+	+	+
			¿?	-(+)	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	+
<b>C. parapsilosis</b>	Planctonique Biofilm	Eradication	+	+	+	+	+	+	+	+
			¿?	-(+)	¿?	-(+)	¿?	¿?	-(+)	-(+)
<b>C. tropicalis</b>	Planctonique Biofilm	Eradication	+	-(+)	-(+)	-(+)	+	+	+	+
			¿?	-(+)	-(+)	-(+)	¿?	-(+)	-(+)	-(+)
<b>Candida spp</b>	Planctonique Biofilm	Adhésion	¿?	¿?	+	+	¿?	¿?	¿?	+
		Formation	¿?	¿?	+	+	¿?	+	¿?	+
			-	+	-	-(+)	-(+)	+	+	+

# Echec thérapeutique

## Résistance microbiologique

- 2001-2006 : 5 346 souches cliniques  
=> pas d'émergence de résistance
- Une trentaine d'observations rapportées
  - *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*
- Corrélation microbiologique avec CMI >8 µg/ml
- Mutation ponctuelle gène FKS1/FKS2



### *C. glabrata*

WT/SOL/SL1-4	1972-TTCTTCTTGATTTTGTCT	FFLILS
SL5-6	TTCTTCTTGATTTTGCCT	FFLILP
ODL626	TTCTACTTGATTTTGTCT	FYLILS
ODL647/SOLR	TTCT---TGATTTTGTCT	F-LILS
Katiyar AAC 2006	TTCTGCTTGATTTTGTCT	FVLILS

# Résistance aux échinocandines



Echinocandin cross-resistance in clinical isolates of *Candida albicans*<sup>a</sup>

Strain	Mutation	Caspofungin MIC (µg/ml)	Fold change	Micafungin MIC (µg/ml)	Fold change	Anidulafungin MIC (µg/ml)	Fold change
<i>C. albicans</i> ATCC90028 (WT)	wt	0.125	1	0.016	1	0.016	1
<i>C. albicans</i> M85	S645F	4.0	32	2.0	125	0.5	31
<i>C. albicans</i> M86	S645P	16.0	128	2.0	125	0.3	16
<i>C. albicans</i> M89	S645Y	16.0	128	2.0	125	0.5	31
<i>C. albicans</i> NR3	S645Y	16.0	128	2.0	125	0.5	31
<i>C. albicans</i> M195	S645F	4.0	32	1.0	31	0.5	31
<i>C. albicans</i> M196	S645F	4.0	32	1.0	31	0.5	31
<i>C. albicans</i> C31	S645P	16.0	128	16.0	1000	2.0	125
<i>C. albicans</i> C41	S645P	16.0	128	16.0	1000	2.0	125

<sup>a</sup> Susceptibility testing performed as per CLSI protocol M27A2.

# Résistance aux échinocandines

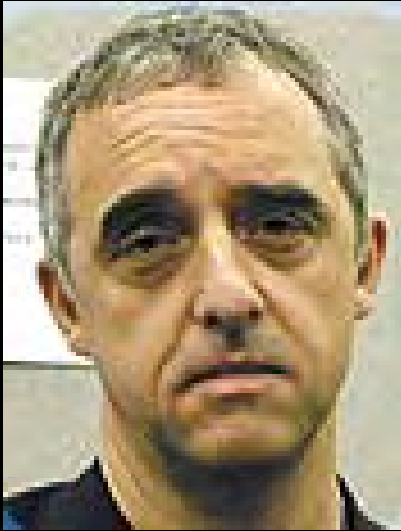


Isolate	Anidulafungin			Caspofungin		
	MIC2	MIC0	MFC	MIC2	MIC0	MFC
1	0,25	0,5	0,5	1	2	4
3	0,125	0,25	0,25	1	2	4
6	1	2	4	2	2	128
12	0,125	0,25	0,5	1	1	4
16	1	2	4	4	8	64
17	2	4	8	64	64	>128
18	0,5	4	8	2	64	64

Drug and serum present	MIC <sub>2</sub> /MIC <sub>0</sub> (µg/ml) with or without mouse serum		MIC <sub>2</sub> /MIC <sub>0</sub> (µg/ml) with or without human serum	
	05-761	05-62	05-761	05-62
Anidulafungin				
No serum	0.06/0.125	0.5/0.5	0.06/0.06	0.25/0.25
5% serum	0.5/0.5	4/4	0.5/0.5	2/2
50% serum	1/1	8/8	1/2	8/16
Caspofungin				
No serum	1/2	2/>32	1/2	2/>32
5% serum	1/1	4/>32	0.25/0.5	2/>32
50% serum	2/2	8/>32	1/1	4/>32

*Candida glabrata*, CLSI M27-A2

Cota et al *AAC* 2006 Wiederhold et al *AAC* 2007



Le choix d'une échinocandine repose sur

**A:** L'espèce en cause

**D:** La pharmaco-  
dynamie -cinétique

**B:** Terrain

**E:** Le prix

**C:** Tolérance



**Merci**



# Une activité fongicide sur *Candida*



	MIC90 µg/ml	MFC µg/ml
<i>C. albicans</i>	0,25	0,03-0,05
<i>C. krusei</i>	0,12	0,06-0,5
<i>C. glabrata</i>	0,12	0,2-2
<i>C. tropicalis</i>	0,12	0,2-0,5

239 souches, NCCLS

*Arevalo et al JAC 2003*



Susceptibility of *C. parapsilosis*, *C. orthopsilosis*, and *C. metapsilosis* to FLC, ANI, and CAS

Species	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )											
	No. <sup>a</sup>	FLC			No. <sup>a</sup>	ANI			No. <sup>a</sup>	CAS		
		Range	Median	GM		Range	Median	GM		Range	Median	GM
<i>C. parapsilosis</i>	53	$\leq 0.5$ to 64	1	1.07	15	1-4	2	2	19	$\leq 0.39$ to 1.6	$\leq 0.39$	0.54
<i>C. orthopsilosis</i>	30	$\leq 0.5$ to 64	2	2	28	$\leq 0.05$ to 4	0.38	0.38	29	$\leq 0.39$	$\leq 0.39$	$\leq 0.39$
<i>C. metapsilosis</i>	12	2-8	4	3.36	12	0.13-0.5	0.25	0.30	12	$\leq 0.39$	$\leq 0.39$	$\leq 0.39$

GM = geometric mean.

<sup>a</sup> Number of isolates tested.

*Van Asbeck et al Diag Microbiol  
Infect Dis 2008*

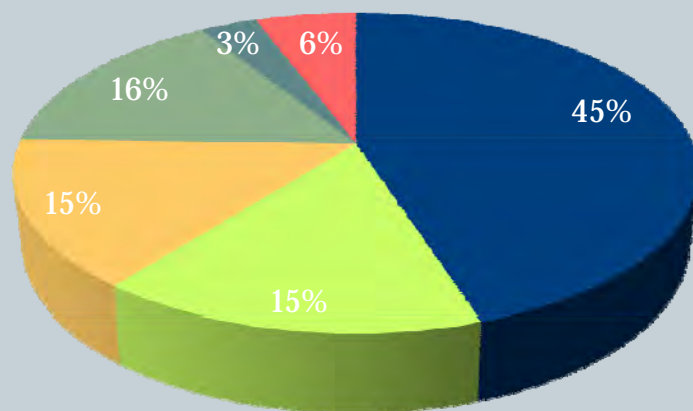
# Modification de l'épidémiologie ?



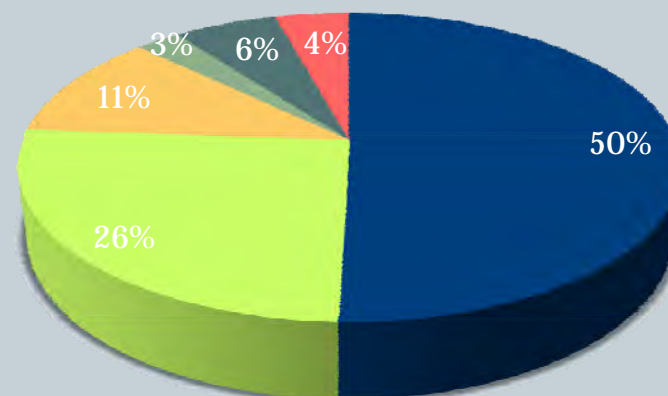
- **Top 5**
  - *C. albicans*
  - *C. glabrata*
  - *C. parapsilosis*
  - *C. tropicalis*
  - *C. krusei*
- **Tendances (134,715 candidoses invasives, 1997-2003)**
  - *C. albicans* ↘ 10%
  - *C. glabrata*, *C. krusei* →
  - *C. tropicalis* ↗ 4,6-7,5%
  - *C. parapsilosis* ↗ 4,2-7,3%
  - Espèces "rares" ↗ x 2-10
  - Variations
    - ✦ Tranche d'âge
    - ✦ Géographiques

# Quel antifongique pour quelles candidoses?

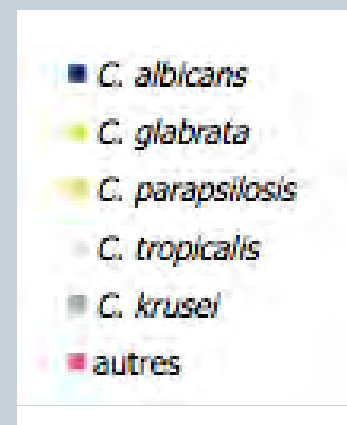
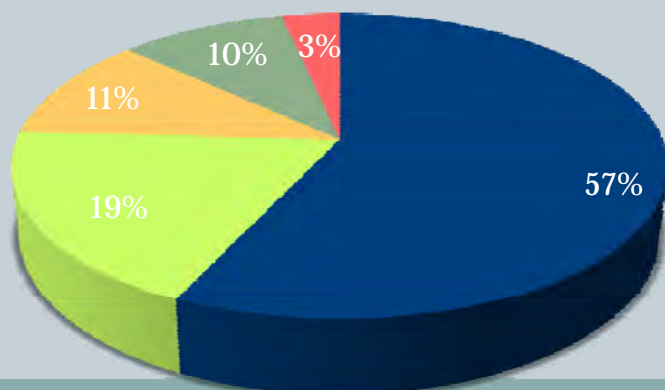
**Pappas et al CID 2007 n= 615**



**St Antoine 2007-2009 n=117**



**Reboli et al NEJM 2007 n= 265**



# Sensibilité des principales levures aux antifongiques

	amphotéricine	flucytosine	fluconazole	itraconazole	voriconazole	posaconazole	echinocandines
<i>Candida albicans</i>	●	●	●	●	●	●	●
<i>Candida glabrata</i>	●	●	●	●	●	●	●
<i>Candida parapsilosis</i>	●	●	●	●	●	●	●
<i>Candida tropicalis</i>	●	●	●	●	●	●	●
<i>Candida krusei</i>	●	?	●	●	●	●	●

# Antifongiques à visée systémique



Voriconazole  
Caspofungine  
Posaconazole  
Micafungine  
Anidulafungine

Fluconazole  
Itraconazole  
ABLC  
L-Amb  
Terbinafine

Miconazole  
Ketoconazole

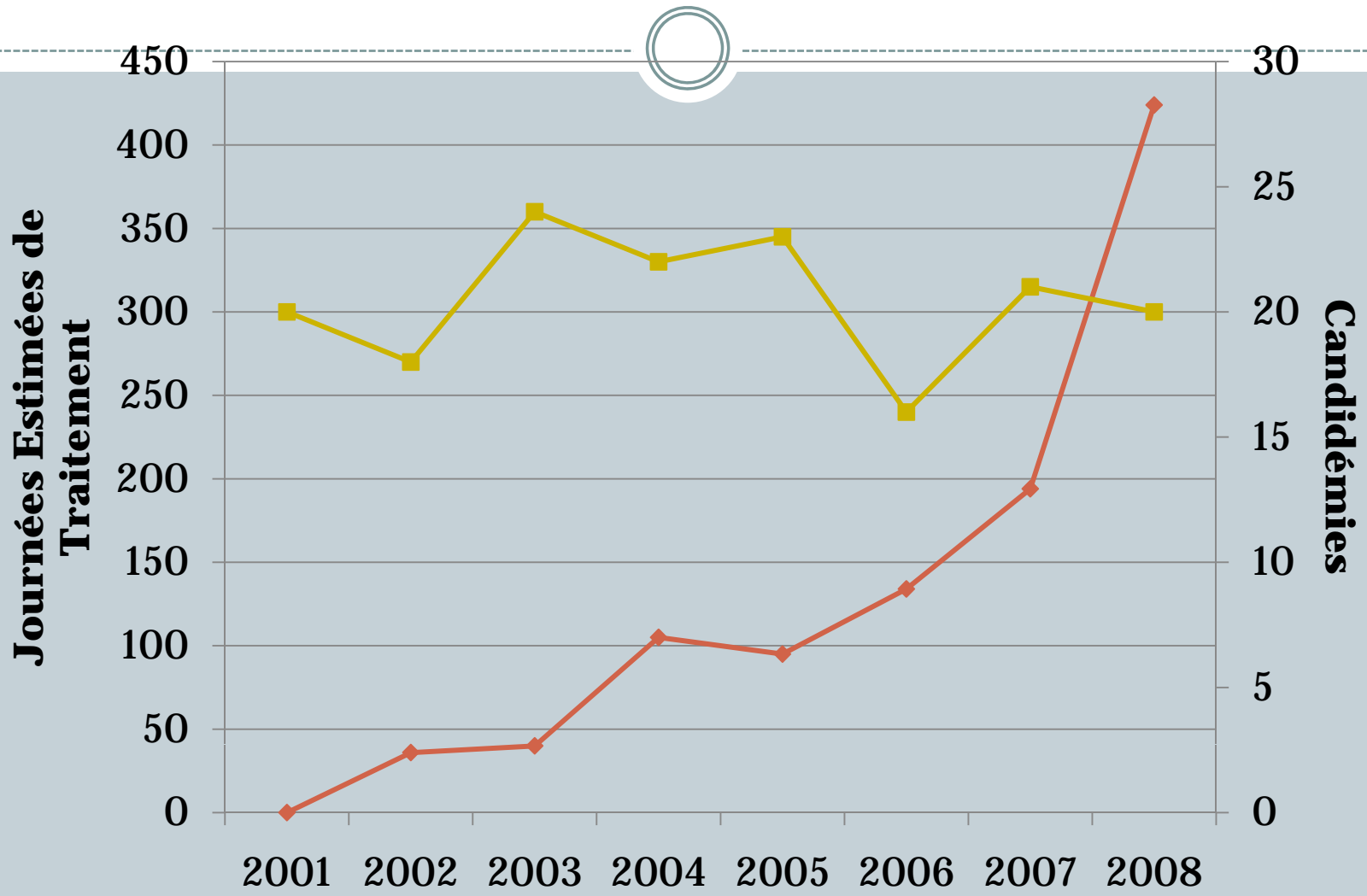
Amphotéricine B  
Flucytosine



# Conclusions



- **Les candidoses invasives un problème d'actualité**
  - Epidémiologie variable
  - Difficultés diagnostiques
- **Les échinocandines**
  - Spectre large d'activité sur les *Candida*
    - ✦ Y compris sur les souches ou espèces Fluconazole résistantes
  - Effet fongicide sur la majorité des espèces de *Candida*
- **Perspectives**
  - Définition des concentrations critiques
  - Emergence de résistance à surveiller ?
  - Etude de synergie avec d'autres molécules



# Hospitalisation : dépenses /sous-classes



Rang	Libellé sous classe (rang 2006)	Hospi 2007 (M€)	Hospi 2006 (M€)	Variation (M€)	% évolution
1	Antifongiques (1)	18,09	17,53	0,55	3,15
2	Antibactériens (2)	16,22	16,49	-0,28	-1,67
3	Antiviraux (3)	8,25	8,41	-0,16	-1,89
4	Antiparasitaires (sauf nitro-imidazolés) (4)	0,62	0,52	0,10	19,18
5	Antituberculeux et antilépreux (5)	0,32	0,34	-0,01	-4,21
6	Nitro-imidazolés (6)	0,16	0,13	0,03	21,63
	Total anti-infectieux	43,65	43,42	0,23	0,53

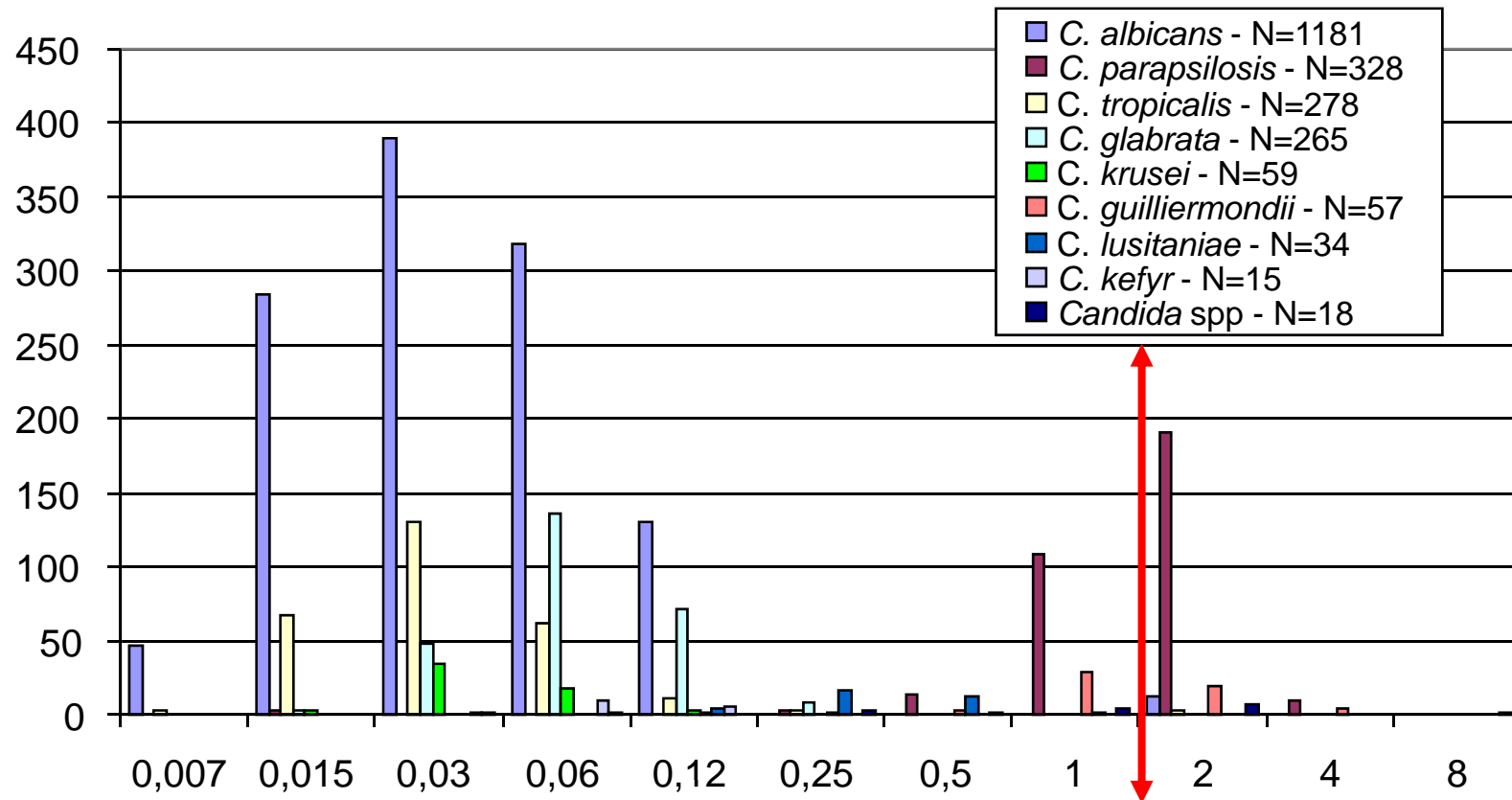
# Données cliniques

## Etudes princeps



<b>Anidulafungine</b>	<b>Caspofungine</b>	<b>Micafungine</b>
Reboli et al NEJM 2007	Mora-Duarte et al NEJM 2002	Pappas et al Clin Infect Dis 2007
		Kuse et al Lancet 2007

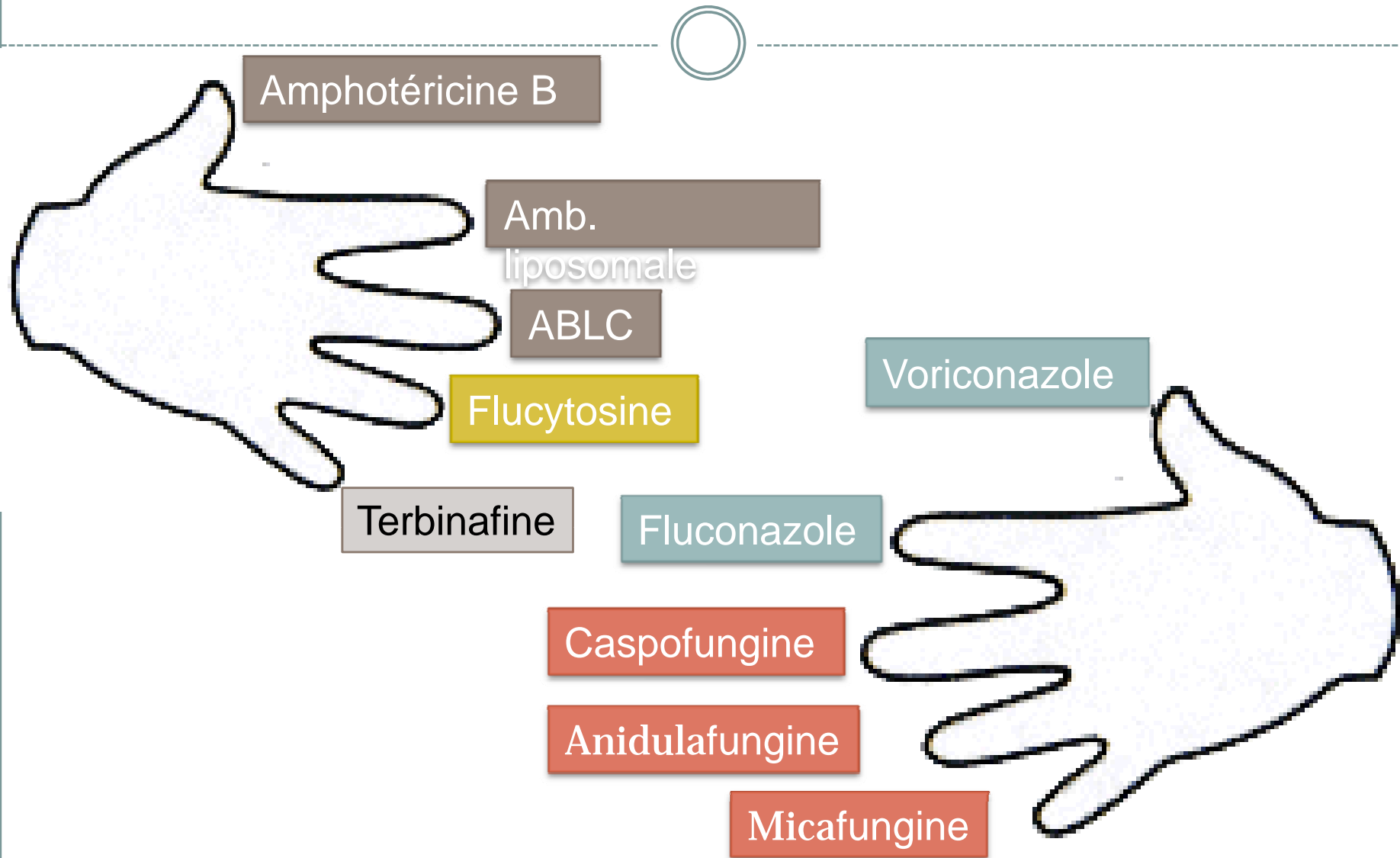
# Spectre d'activité *in vitro* de l'anidulafungine sur *Candida* (2)



*C. glabrata*, *C. krusei* : 100% des souches inhibées par [AND] ≤ 0,25 µg/ml

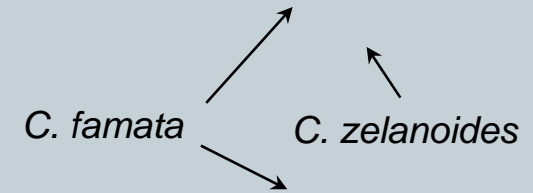
*C. albicans* Fluco-R : 99% des souches inhibées par [AND] ≤ 1 µg/ml

# Les anti-candidosiques systémiques





# Quid des espèces rares ?



Caspofungine E-test® 74 souches



% de souches sensibles		
	Amb (CMI ≤1 µg/ml)	Fluco (CMI ≤8 µg/ml)
<i>C. krusei</i>	7	5
<i>C. lusitaniae</i>	98	96
<i>C. guilliermondii</i>	97	85
<i>C. dublinensis</i>	100	100
<i>C. famata</i>	100	60
<i>C. kefyr</i>	40	100
<i>C. pelliculosa</i>	100	100
<i>C. norvegensis</i>	100	0
<i>C. lipolytica</i>	100	0
<i>C. inconspicua</i>	0	33
<i>C. rugosa</i>	60	80
<i>C. sake</i>	50	50

# Résistance aux échinocandines



Isolate	Anidulafungin			Caspofungin		
	MIC2	MIC0	MFC	MIC2	MIC0	MFC
1	0,25	0,5	0,5	1	2	4
2	0,125	0,25	0,25	1	1	2
3	0,125	0,25	0,25	1	2	4
4	0,125	0,25	0,25	1	2	2
5	0,125	0,25	0,25	1	2	2
6	1	2	4	2	2	128
7	0,125	0,25	0,5	1	1	2
8	0,25	0,25	0,5	1	1	2
9	0,25	0,5	0,5	1	1	2
10	0,125	0,25	1	1	1	2
11	0,125	0,25	4	1	1	1
12	0,125	0,25	0,5	1	1	4
13	0,25	0,25	1	1	1	2
14	0,125	0,125	1	1	1	2
15	0,125	0,125	1	1	1	2
16	1	2	4	4	8	64
17	2	4	8	64	64	>128
18	0,5	4	8	2	64	64

*Candida glabrata*, CLSI M27-A2

*Cota et al AAC 2006*



### CMI<sub>90</sub> (µg/mL)

Espèces (isolats)	Anidulafungine	Caspofungine	Micafungine
<i>C. albicans</i> (733)	0,03	0,5	0,03
<i>C. glabrata</i> (458)	0,13	1	0,06
<i>C. parapsilosis</i> (391)	2	2	2
<i>C. tropicalis</i> (307)	0,13	1	0,06
<i>C. krusei</i> (50)	0,13	2	0,25
<i>C. lusitaniæ</i> (20)	0,25	2	2
<i>C. dubliniensis</i> (18)	0,06	0,5	0,03

# Choix d'un antifongique

Sensibilité in vitro  
supposée  
biofilms ?  
émergence de  
résistance ?

Prix

Pharmacodynamie  
Pharmacocinétique  
diffusion  
interactions  
médicamenteuses  
ajustement  
thérapeutique

Tolérance



Distribution des espèces dans 2089 cas de candidémies

