



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

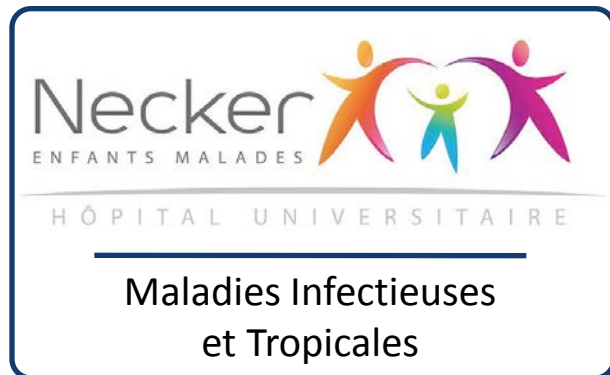
Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin

du mercredi 11 au
vendredi 13 juin 2014
Palais des congrès de Bordeaux



Candidémies, cathéters vasculaires et biofilm : plus de questions que de réponses

David Lebeaux
Symposium MSD





JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin

du mercredi 11 au
vendredi 13 juin 2014
Palais des congrès de Bordeaux



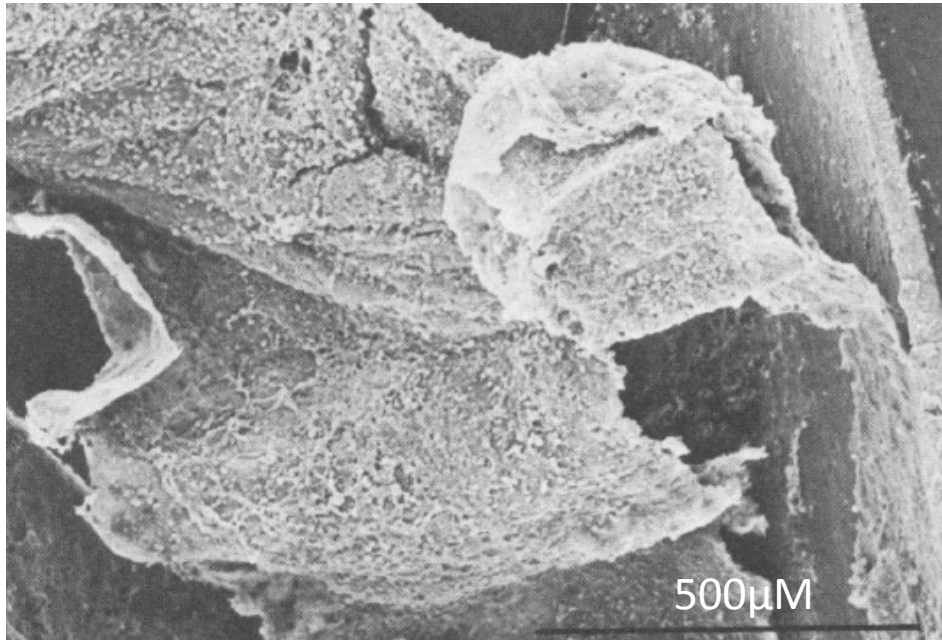
Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

- **Intérêts financiers : aucun**
- **Liens durables ou permanents :**
 - Bourse doctorale fond AXA pour la recherche (2010-2013)
- **Interventions ponctuelles :**
 - Orateur rémunéré par MSD France au cours des Journées de Formation en Infectiologie et Hématologie en juin 2013.
- **Intérêts indirects : aucun**

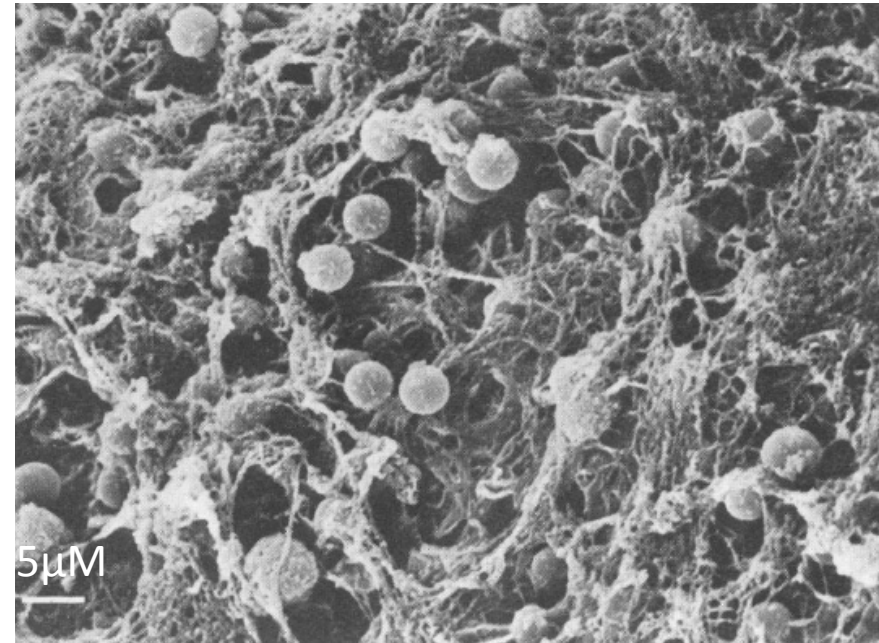


Candidémies et CVC : une vieille histoire

- En cas de candidémies : ~80% des patients ont ≥ 1 CVC
- Le CVC est la source de la candidémie dans 27 à 54% des cas
→ Formation de biofilm à la surface du CVC

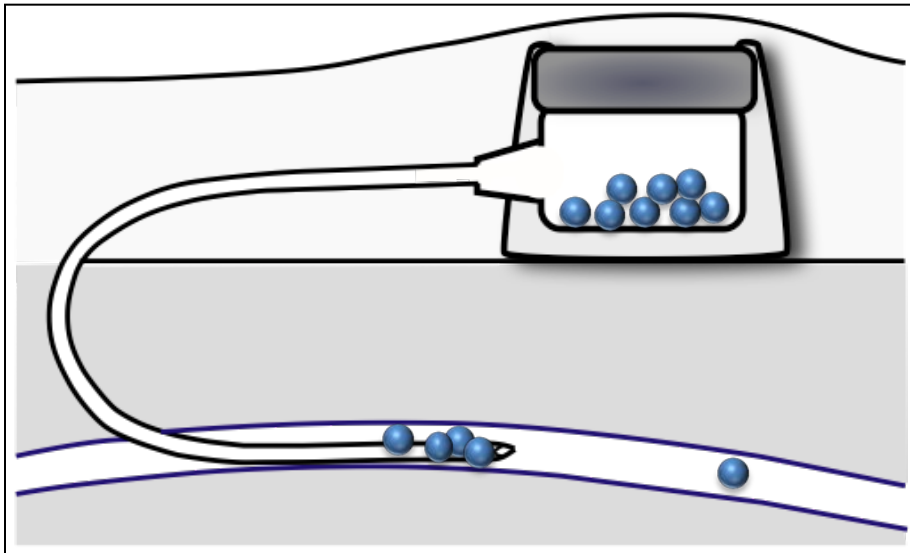
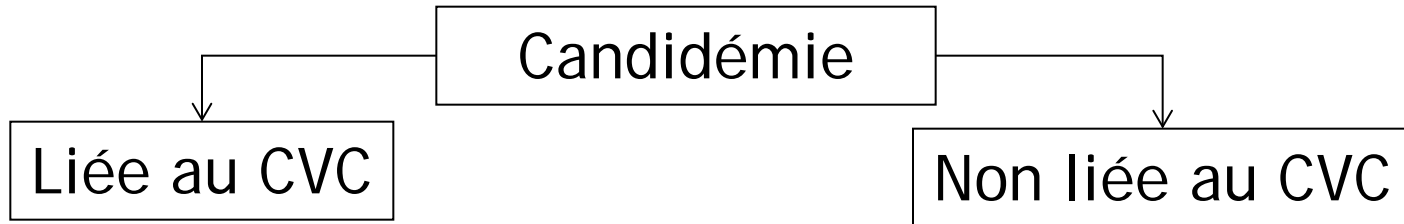


CVC pour nutrition parentérale
Culture du CVC positive à *C. parapsilosis*

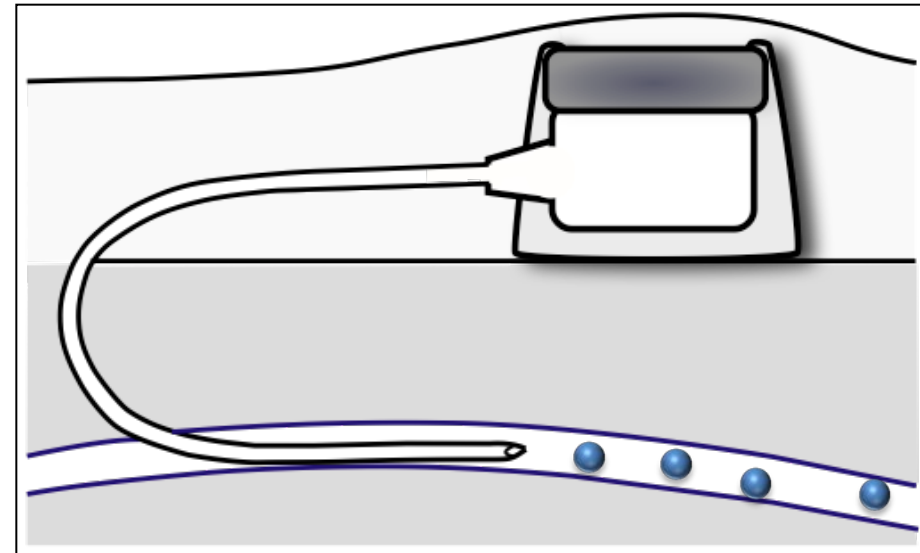


Marrie, T.J. and Costerton, J.W. 1984 J Clin Microbiol
Almirante, B. et al 2006 J Clin Microbiol
Raad, I. et al 2004 Clin Infect Dis
Rodriguez, D. et al 2007 Clin Microbiol Infect

Candidémies et CVC : la dichotomie



Le CVC est la source de la candidémie



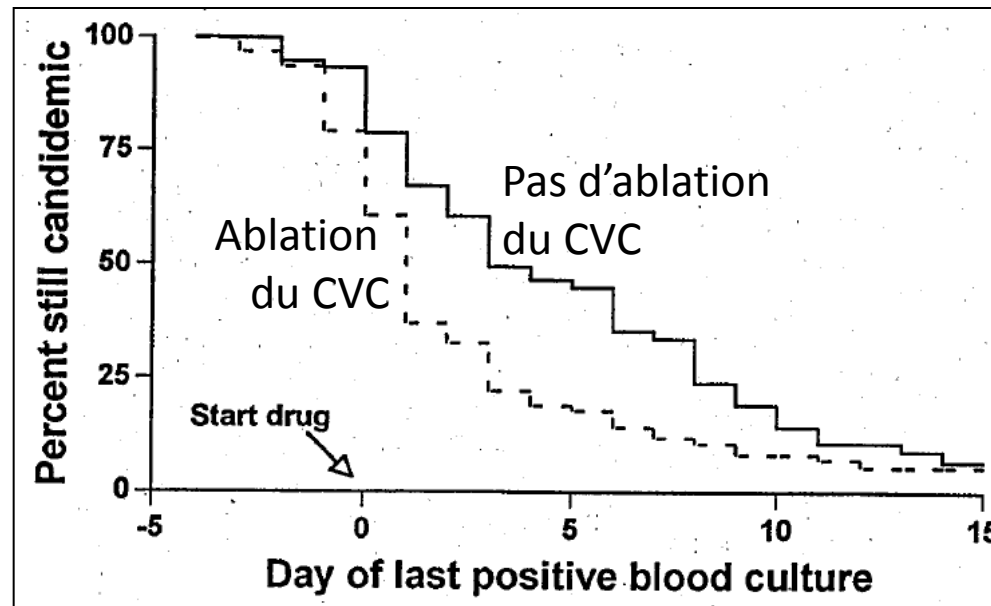
Le CVC n'est pas la source de la candidémie

Candidémies et CVC : quelle problématique ?

- Mortalité élevée des candidémies > 40% (36-59)
- L'ablation du cathéter veineux central a-t-elle un impact ?
 - Sur la durée de la candidémie ?
 - Sur la mortalité ?

Durée de candidémie et ablation du CVC

- Evaluation rétrospective d'une étude prospective (AmphoB VS fluco)
- 206 patients non neutropéniques



Durée de candidémie : 5,6 ($\pm 0,8$) versus 2,6 ($\pm 0,5$) jours si ablation du CVC. $p < 0,001$

Pas d'évaluation de la mortalité

Pas de distinction candidémie liée ou non au CVC

Mortalité et ablation du CVC

- Cohorte prospective : 145 candidémies
- 81% de CVC en place (117 patients) et 24% de neutropénique

| Variable | β | Standard Error of β | Regression Coefficient | OR | P |
|---|---------|---------------------------|------------------------|-------|--------|
| Analysis of 117 patients with a central venous catheter | | | | | |
| Catheter retention | 1.570 | 0.443 | 3.55 | 4.81 | <.0001 |
| Candidemia due to <i>Candida parapsilosis</i> | 21.305 | 0.544 | 22.40 | 0.27 | .005 |
| Older age | 0.016 | 0.007 | 2.20 | 1.02* | .02 |
| Analysis of 75 patients with a central venous catheter and the performance status evaluated | | | | | |
| Catheter retention | 2.331 | 0.553 | 4.22 | 10.3 | <.0001 |

Abbreviation: OR, odds ratio.
* The OR is the incremental increased risk for each additional year of life.

Surrisque de mortalité si maintien du cathéter (OR = 10,3)

Ablation du CVC : un consensus ?

IDSA GUIDELINES

Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David Andes,⁴ Daniel K. Benjamin, Jr.,⁵ Thierry F. Calandra,¹¹ John E. Edwards, Jr.,⁶ Scott G. Filler,⁶ John F. Fisher,⁷ Bart-Jan Kullberg,¹² Luis Ostrosky-Zeichner,⁸ Annette C. Reboli,⁹ John H. Rex,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁰ and Jack D. Sobel³

NONNEUTROPENIC PATIENTS

8. Intravenous catheter removal is strongly recommended for nonneutropenic patients with candidemia (A-II).

NEUTROPENIC PATIENTS

14. Intravenous catheter removal should be considered (B-III).

Ablation du CVC : un consensus ?

IDSA GUIDELINES

Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America

Leonard A. Mermel,¹ Michael Allon,² Emilio Bouza,⁹ Donald E. Craven,³ Patricia Flynn,⁴ Naomi P. O'Grady,⁵ Issam I. Raad,⁶ Bart J. A. Rijnders,¹⁰ Robert J. Sherertz,⁷ and David K. Warren⁸

Catheters should be removed in cases of CRBSI due to
Candida species

A-II

Controverses méthodologiques

- Consensus apparent, mais....
- Nombreuses critiques méthodologiques
 - Les CVC sont conservés chez les patients les plus graves
 - Résultats discordants, en fonction des études

Controverses méthodologiques

Nucci, M. and Anaissie, E.
2002 Clin Infect Dis

Etudes sur candidémies
(n=203)

Etudes évaluant l'ablation du CVC
sur le pronostic (n=14)

Analyse multivariée (n=7)

Etudes intégrant la sévérité de la maladie (n=4)

SAPS et APACHE III

Karnofsky

Karnofsky

McCabe

Effet modeste : $p=0,06$

Pas d'effet

Bénéfique seulement
si neutropénie

Effet bénéfique :
 $p=0,047$

Par contre :
APACHE II
Dissémination
Neutropénie
Traitement antifongique

Par contre :
Karnofsky bas
Neutropénie
Age plus élevé

Par contre :
Age plus élevé
C. parapsilosis

Par contre :
Durée candidémie
Soins en réanimation
Antifongiques adéquats

Anaissie, E.J. et al 1998
Am J Med

Nucci, M. et al 1998
Clin Infect Dis

Nucci, M. et al 1998
Infect control Hosp Epidemiol

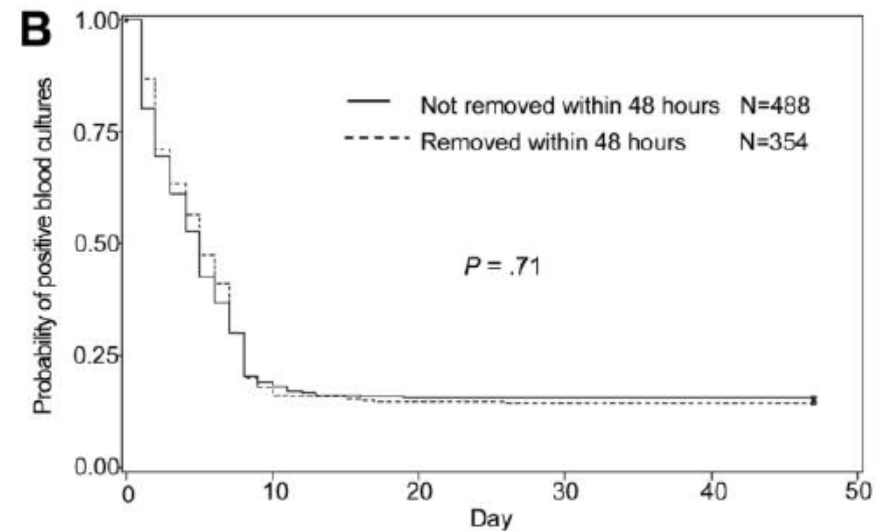
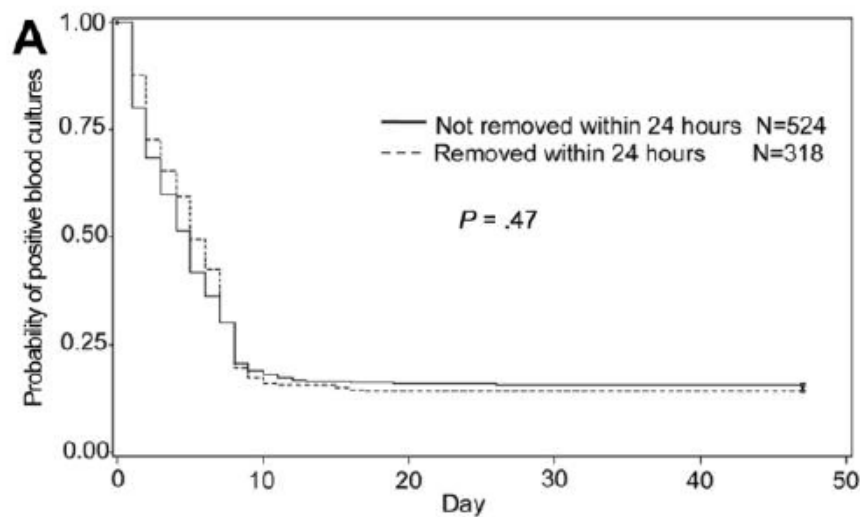
Luzzati, R. et al 2000
Eur j Clin Microbiol Infect Dis

Controverses méthodologiques

- Consensus apparent, mais....
- Nombreuses critiques méthodologiques
 - Les CVC sont conservés chez les patients les plus graves
 - Résultats discordants, en fonction des études
 - Inclusion de candidémies et d'autres candidoses invasives
 - Inclusion de patients sans cathéters

Controverses méthodologiques

- Analyse rétrospective de 2 essais comparatifs
- Population restreinte aux candidémies et aux patients avec CVC
- Evaluation standardisée des hémocultures et du devenir
- Score de sévérité disponibles pour tous les patients
- Analyse multivariée



Controverses méthodologiques

Table 5. Multivariate Analysis of the Effect of Early Removal of the Central Venous Catheter (CVC) on Treatment Success and Survival at 28 and 42 Days after Treatment Initiation in 842 Patients with Candidemia

| Variable | Treatment success | | Survival at 28 days | | Survival at 42 days | |
|---|-------------------------------|-----|-------------------------------|-----|-------------------------------|-------|
| | OR (95% CI) | P | OR (95% CI) | P | OR (95% CI) | P |
| CVC removal within 24 h after treatment initiation | | | | | | |
| CVC removal | NT | NT | 1.15 (0.79–1.67) | .45 | 1.19 (0.84–1.67) | .33 |
| Persistent neutropenia | | | | | 1.90 (1.03–3.51) | .03 |
| Higher APACHE II score | | | | | 1.13 (1.03–1.24) | <.001 |
| Liver failure | | | | | 1.18 (1.03–1.35) | NT |
| Surgery | | | | | 1.18 (1.03–1.35) | .005 |
| Older age | | | | | 1.09 (1.01–1.19) | .02 |
| CVC removal within 48 h after treatment initiation | | | | | | |
| CVC removal | 1.20 (0.86–1.69) | .26 | 1.23 (0.85–1.75) | .27 | 1.25 (0.88–1.75) | .20 |
| Receipt of corticosteroids | 0.91 (0.71–1.16) | .49 | 0.77 (0.51–1.16) | .21 | 0.79 (0.47–1.02) | .06 |
| Persistent neutropenia | | | | | 1.03 (0.83–1.28) | .03 |
| Higher APACHE II score | | | | | 1.19 (1.09–1.30) | <.001 |
| Liver failure | | | | | 1.18 (1.03–1.35) | NT |
| Surgery | | | | | 1.18 (1.03–1.35) | .006 |
| Older age | 0.99 ^a (0.98–1.01) | .31 | 0.98 ^a (0.97–0.99) | .02 | 0.98 ^a (0.97–0.99) | .02 |

En cas de candidémie, l'ablation **précoce** du CVC ne change pas le pronostic

Molécules actives contre les biofilms de *Candida* (ampho B liposomale ou échinocandines)

ET.... pas de distinction entre candidémies liées ou non au CVC

NT, not tested because this variable was not significant by univariate analysis; OR, odds ratio.

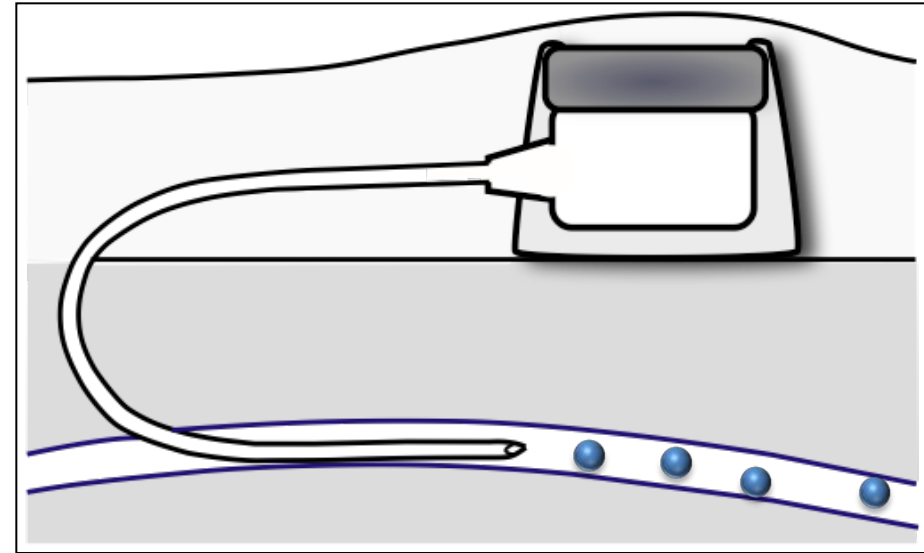
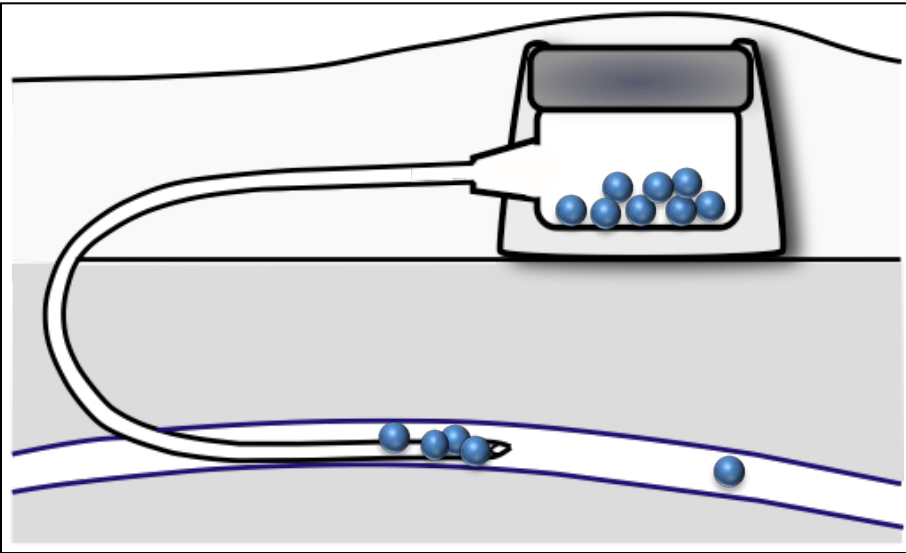
^a The OR is the incremental increased risk for each additional point in the scale.

Candidémies et CVC : la dichotomie

Candidémie

Liée au CVC

Non liée au CVC



Le CVC est la source de la candidémie

Le CVC n'est pas la source de la candidémie

Controverses méthodologiques

- Etude rétrospective : 404 candidémies dont 27% sont liées à un cathéter (hémocultures quantitatives couplées)

Table 3. Predictors of failure to respond to antifungal therapy determined by multiple regression analysis.

| Group, predictor | No. (%) of patients who responded | No. of patients who did not respond | OR (95% CI) | P |
|--|-----------------------------------|-------------------------------------|-----------------|-------|
| All patients with candidemia^a | | | | |
| All | 217 | 187 | | |
| Corticosteroid use | 51 (24) | 95 (51) | 2.1 (1.3–3.4) | .002 |
| Hematologic malignancy | 71 (33) | 125 (67) | 2.1 (1.2–3.5) | .01 |
| Intensive care unit | 87 (40) | 111 (59) | 2.1 (1.1–2.8) | .01 |
| Non- <i>parapsilosis</i> <i>Candida</i> | 160 (74) | 170 (10) | 1.9 (1.0–3.7) | .01 |
| Neutropenia | 76 (35) | 116 (62) | 1.7 (1.0–2.8) | <.001 |
| Patients with catheter-related candidemia^b | | | | |
| All | 82 | 29 | | |
| Corticosteroid use | 6 (7) | 10 (34) | 4.0 (1.1–14.7) | .04 |
| Central venous catheter retention >72 h | 24 (29) | 17 (59) | 3.9 (1.4–10.6) | .01 |
| Neutropenia | 8 (10) | 13 (45) | 5.6 (1.7–18.2) | .004 |
| Patients with secondary candidemia^c | | | | |
| All | 15 | 37 | | |
| Hematologic malignancy | 3 (20) | 29 (78) | 11.4 (1.8–45.5) | .004 |
| Intensive care unit stay | 4 (27) | 29 (78) | 9.1 (2.2–58.8) | .01 |

^a Data are for 404 patients.
^b Data are for 111 patients.
^c Data are for 52 patients.

Candidémies et CVC : la dichotomie

Candidémie

Liée au CVC

Non liée au CVC

Comment faire la distinction ?

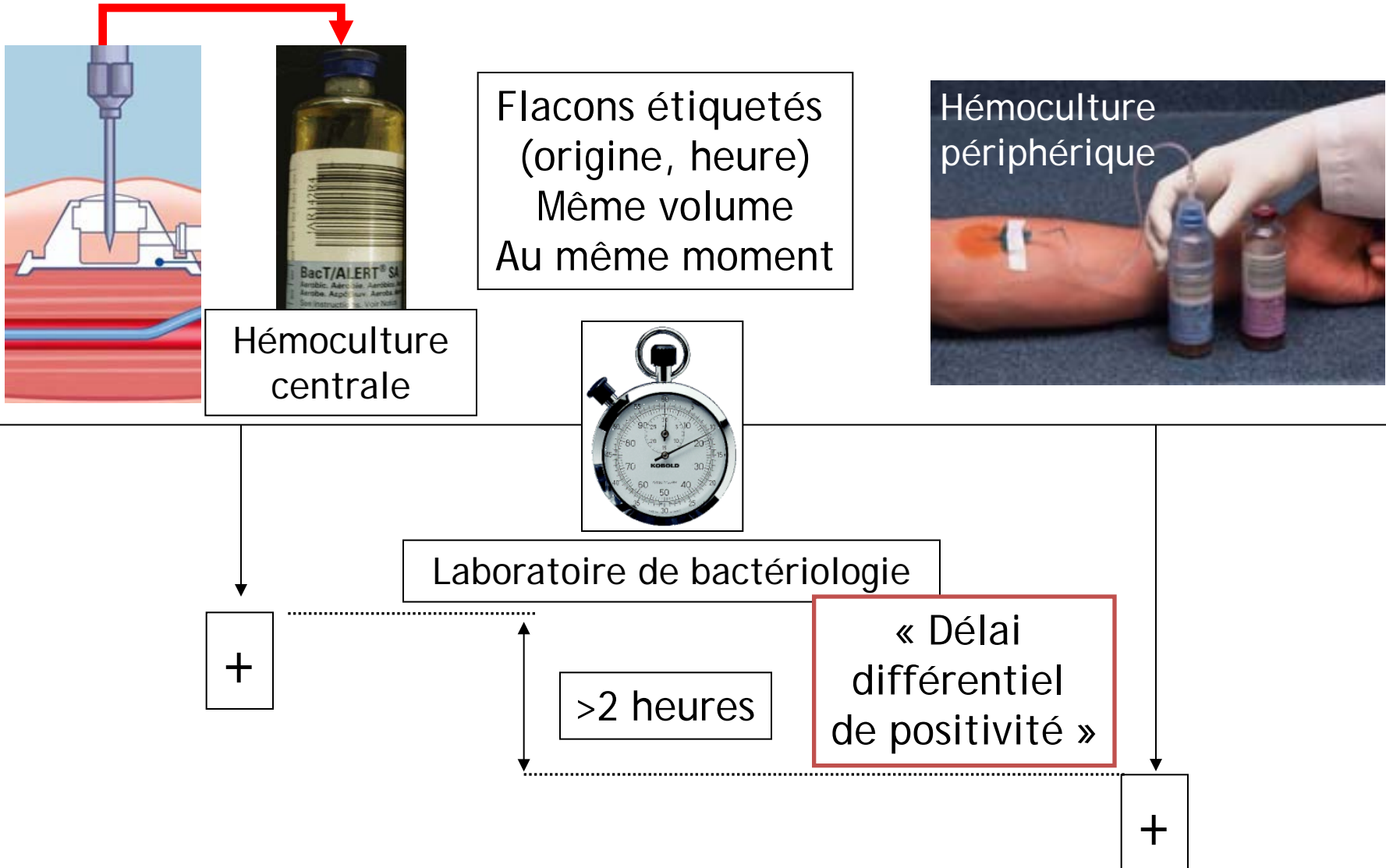
Le CVC est la source de la candidémie

Le CVC n'est pas la source de la candidémie

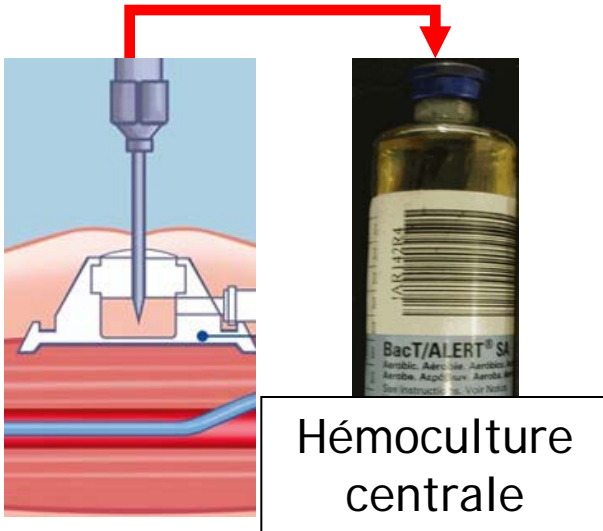
Preuve qu'une candidémie est liée à un CVC ?

- Rétrospectivement : culture de l'extrémité distale du CVC
- Diagnostic CVC en place ?

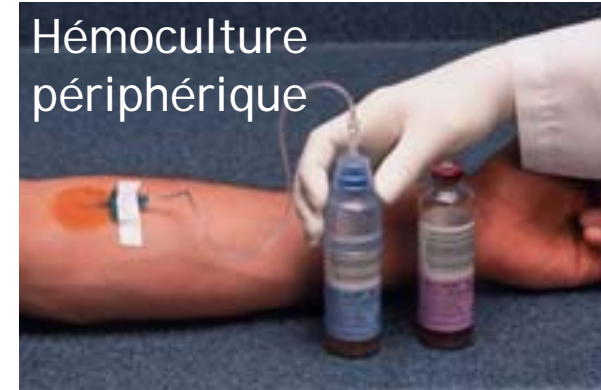
Les hémocultures quantitatives couplées



Les hémocultures quantitatives couplées



Flacons étiquetés
(origine, heure)
Même volume
Au même moment



- Peu de levures dans les études
- 0 candidémie dans les 2 études pivotales¹⁻²
- Dans une étude prospective : 6/29 sont des candidémies³

1-Blot, F. *et al* 1999 Lancet 354, 1071

2-Raad, I. *et al* 2004 Ann Intern Med

3-Bouza, E. *et al* 2007 Clin Infect Dis

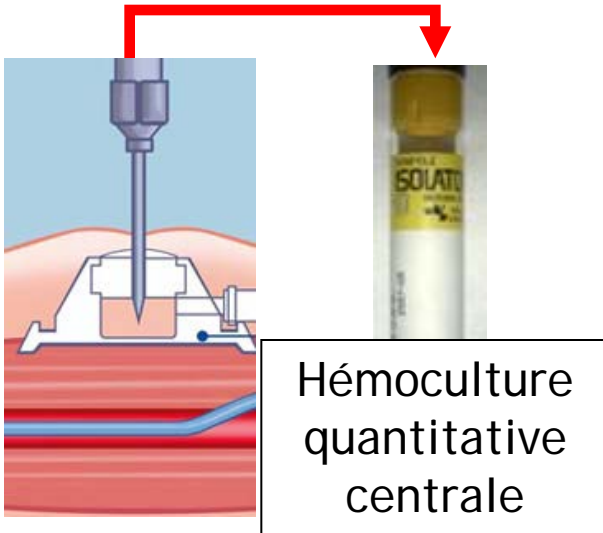
Les hémocultures quantitatives couplées

- 108 candidémies dont 67 liées à un CVC
- Etude rétrospective

| DTTP cut-off (hours) | Sensitivity % | Specificity % | PPV % | NPV % | Accuracy % |
|----------------------------|---------------|---------------|-------|-------|------------|
| >1 ^a | 100 | 20.0 | 82.6 | 100 | 83.3 |
| >2 ^{a,b} | 94.7 | 40.0 | 85.7 | 66.7 | 83.3 |
| >3 ^a | 94.7 | 40.0 | 85.7 | 66.7 | 83.3 |
| >4 | 89.5 | 40.0 | 85.0 | 50.0 | 79.2 |
| >5 ^a | 89.5 | 60.0 | 89.5 | 60.0 | 83.3 |
| >6 | 78.9 | 60.0 | 88.2 | 42.9 | 75.0 |

DTTP, differential time to positivity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.
^aCut-off with the best accuracy for candidaemia.
^bCut-off previously proposed for bacteraemia.

Les hémocultures quantitatives couplées



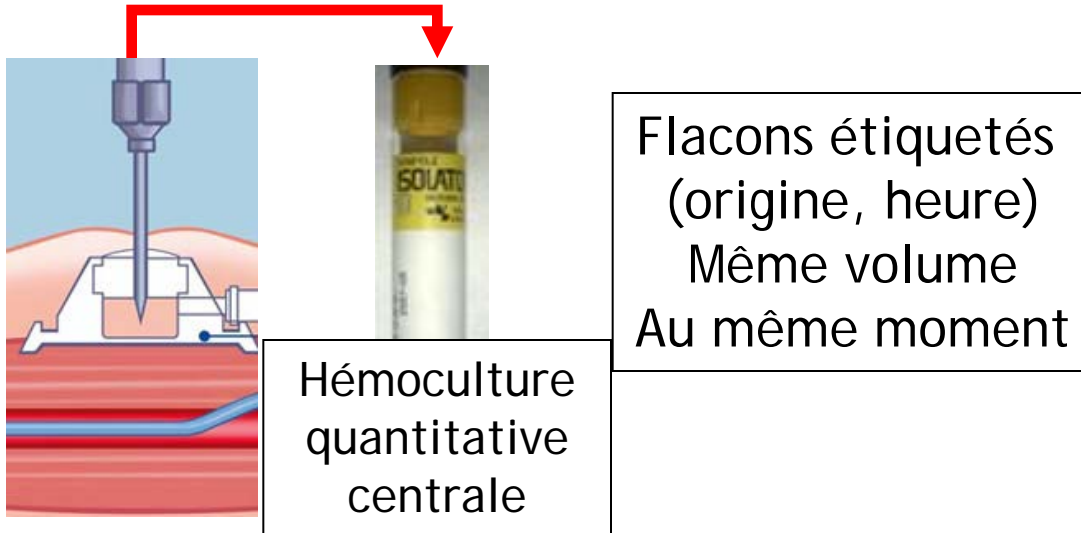
Flacons étiquetés
(origine, heure)
Même volume
Au même moment



Quantification des cultures périphérique et centrale

Ratio Central / Périphérie \geq 3:1 à 5:1

Les hémocultures quantitatives couplées



- Peu de levures dans les études
- $\geq 4:1$ (1/17 sont des candidémies)¹
- $\geq 2:1$ ou $5:1$ (3/116 sont des candidémies)²
- $\geq 5:1$ (6/29 sont candidémies)³

1-Capdevilla, J.A. *et al* 1992 Eur J Clin Microbiol Infect

2-Chatzinikolaou, I. *et al* 2004 Diag Microbiol Infect Dis

3-Bouza, E. *et al* 2007 Clin Infect Dis

Hémoculture quantitative périphérique



- 64 candidémies dont 13 liées à un CVC
- Hémoculture BacT/Alert
- Si candidémie **liée** au CVC :
 - délai moyen = $17,3 \pm 2$ heures
- Si candidémie **non liée** au CVC :
 - délai moyen = $37,7 \pm 5$ heures

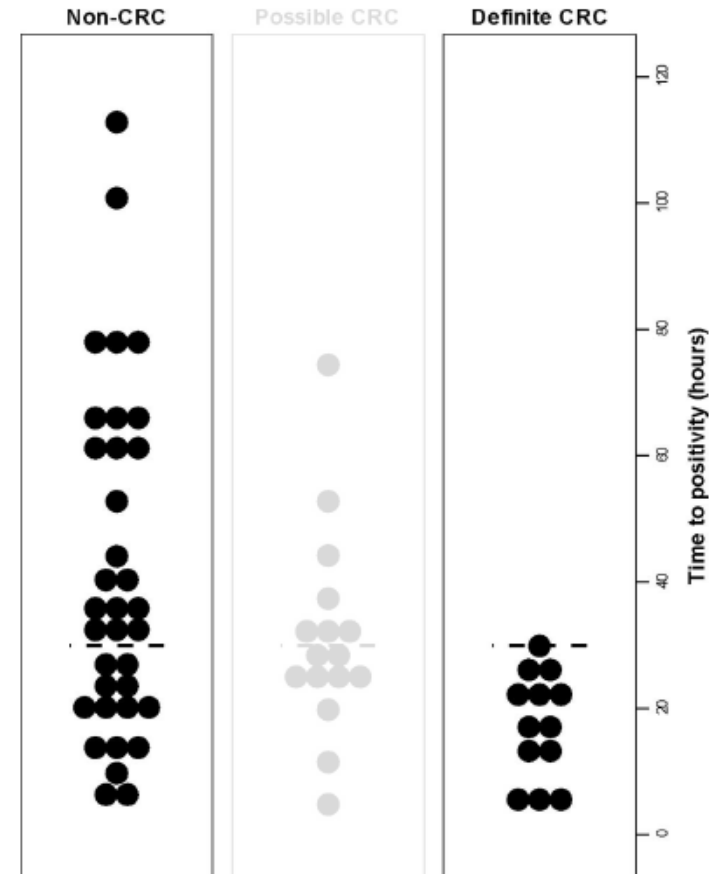


FIG. 1. Time to positivity among patient populations with different likelihoods of catheter-related candidemia. The short horizontal dashed lines mark the 30-h cutoff.

Les hémocultures quantitatives couplées

- 108 candidémies dont 67 liées à un CVC
- Etude rétrospective

| Cut-off (hours) | Sensitivity % | Specificity % | PPV % | NPV % | Accuracy % |
|------------------|---------------|---------------|-------|-------|------------|
| <15 | 3.6 | 96.4 | 66.7 | 33.3 | 34.5 |
| <20 | 25.0 | 92.8 | 88.2 | 38.8 | 48.8 |
| <25 | 33.9 | 82.1 | 76.0 | 45.8 | 54.8 |
| <30 ^a | 50.0 | 60.7 | 71.8 | 37.8 | 53.6 |
| <35 | 64.3 | 50.0 | 72.0 | 41.2 | 59.5 |
| <40 | 76.8 | 46.4 | 74.1 | 50.0 | 66.7 |
| <45 | 82.1 | 35.7 | 71.9 | 50.0 | 66.7 |
| <50 | 85.7 | 28.6 | 71.0 | 53.3 | 67.9 |
| <55 ^b | 89.3 | 28.6 | 71.8 | 61.5 | 70.2 |
| <60 | 91.1 | 21.4 | 70.3 | 60.0 | 69.0 |
| <65 | 92.9 | 21.4 | 70.3 | 60.0 | 69.0 |
| <70 | 96.4 | 24.3 | 69.2 | 66.7 | 69.0 |

PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.
^aCut-off previously proposed for candidaemia.
^bCut-off with the best accuracy for candidaemia.

Apport du microbiologiste

- 108 candidémies dont 67 liées à un CVC
- Etude rétrospective
- Nombre de flacons positifs en périphérie

| Number of BCs extracted | Candidaemia type (n) | Number of positive BCs | | Validity values (%) for a cut-off of ≥ 2 positive BCs for C-RC prediction | | | | | Validity values (%) for a cut-off of 3 positive BCs for C-RC prediction | | | | | |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--|------|------|------|------|---|------|------|------|------|------|
| | | 1/2 | 2/2 | S | SP | PPV | NPV | A | S | SP | PPV | NPV | A | |
| Two | C-RC (15) NC-RC (7) | 2 (13.3%) 3 (42.9%) p 0.274 | 13 (86.7%) 4 (57.1%) | 86.7 | 42.9 | 76.5 | 60.0 | 72.7 | Not applicable | | | | | |
| Three | C-RC (30) NC-RC (16) | 1 / 3 – 10 (62.5%) | 2/3 3 (10.0%) – p < 0.001 | 3/3 27 (90.0%) 6 (37.5%) | 100 | 62.5 | 83.3 | 100 | 87.0 | 90.0 | 62.5 | 81.8 | 76.9 | 80.4 |

BCs, blood cultures; S, sensitivity; SP, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; A, accuracy; C-RC, catheter-related candidaemia; NC-RC, non-catheter-related candidaemia.

Preuve qu'une candidémie est liée à un CVC ?

- Rétrospectivement : culture de l'extrémité distale du CVC
- Diagnostic CVC en place ?
 - Hémocultures couplées (délai de positivité/quantitative)
 - Hémoculture quantitative périphérique
 - Délai de positivité
 - Nombre de flacons périphériques positifs
- Critères « épidémiologiques »

Eléments épidémiologiques ?

- Sont associés à une culture positive de l'extrémité distale du CVC
 - Nutrition parentérale
 - *C. parapsilosis*
 - Absence de neutropénie lors de la candidémie
 - Absence de corticothérapie dans le mois passé
 - Absence de chimiothérapie dans le mois

Preuve qu'une candidémie est liée à un CVC ?

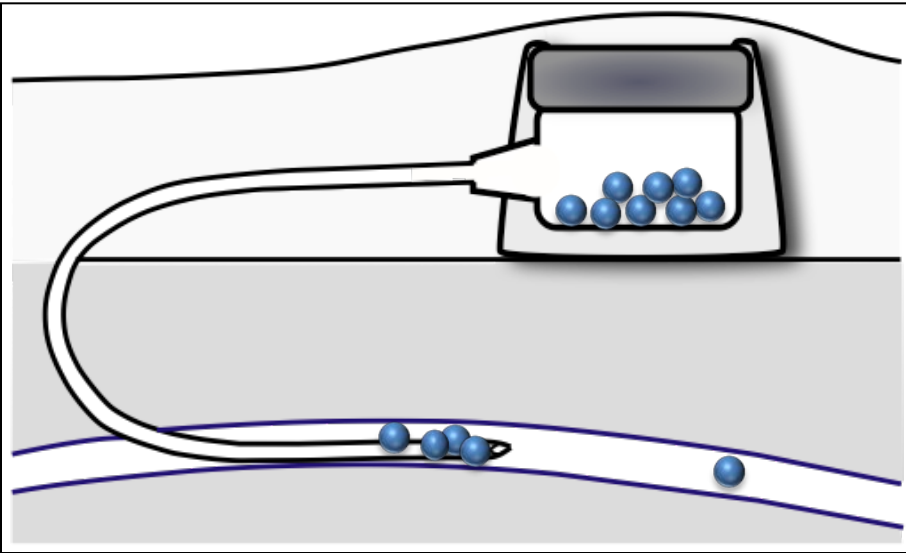
- Rétrospectivement : culture de l'extrémité distale du CVC
- Diagnostic CVC en place ?
 - Hémocultures couplées (délai de positivité/quantitative)
 - Hémoculture quantitative périphérique
 - Délai de positivité
 - Nombre de flacons périphériques positifs
- Critères « épidémiologiques »
 - **Aucun n'est suffisant, pris isolément**

Candidémies et CVC : la dichotomie

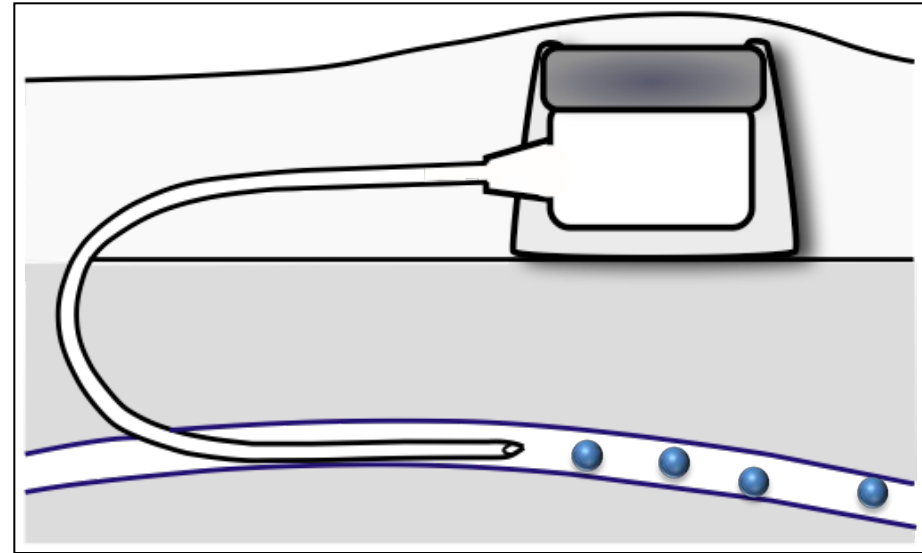
Candidémie

Liée au CVC

Non liée au CVC



Le CVC est la source de la candidémie

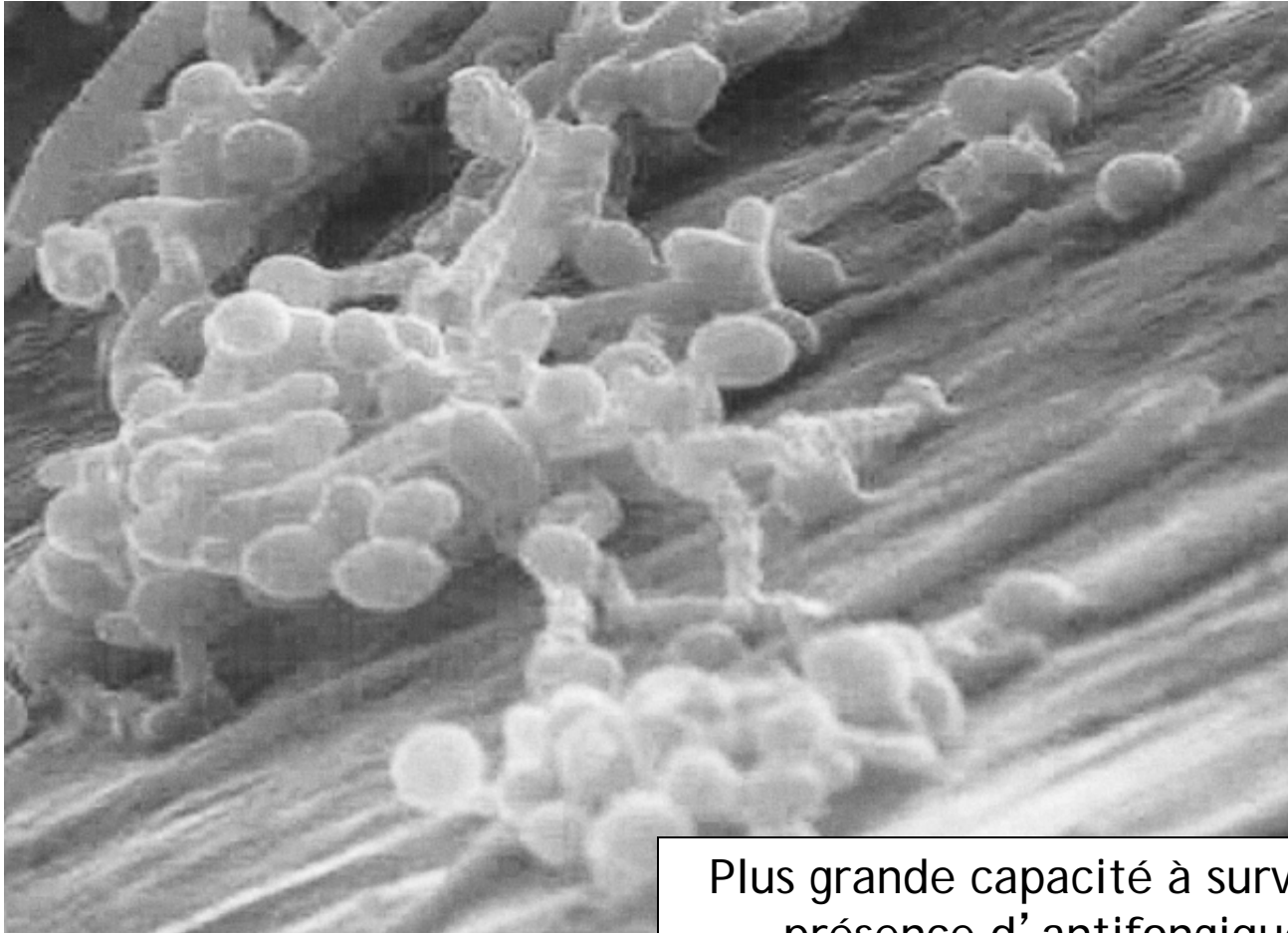


Le CVC n'est pas la source de la candidémie

En cas de candidémie liée à un CVC

- L'ablation du CVC est probablement bénéfique
- Mais pas toujours possible :
 - traitement conservateur parfois envisagé
- Comment augmenter son succès ?

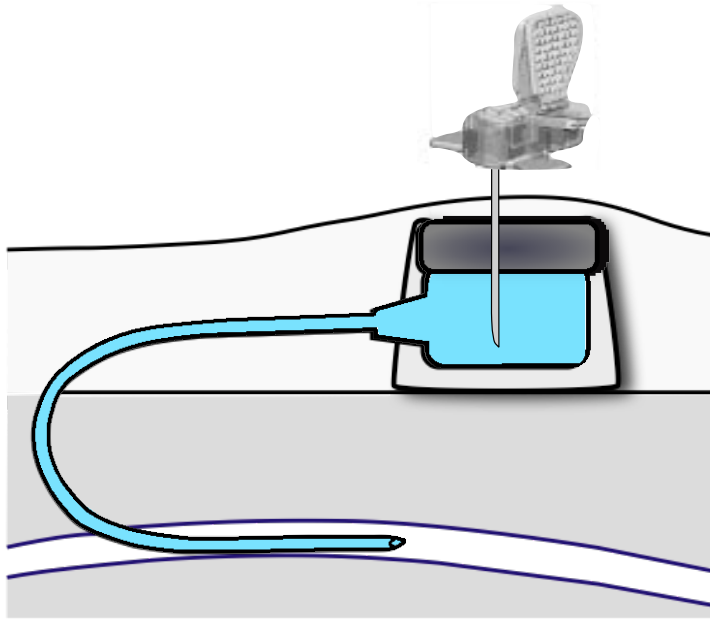
Candidémie, cathéter et biofilm



Culture du CVC positive à *C. albicans*

Plus grande capacité à survivre en
présence d'antifongiques =
Tolérance

Verrous d'antifongiques : principe



Contact prolongé : 12-24h

Concentration élevée d'antifongique

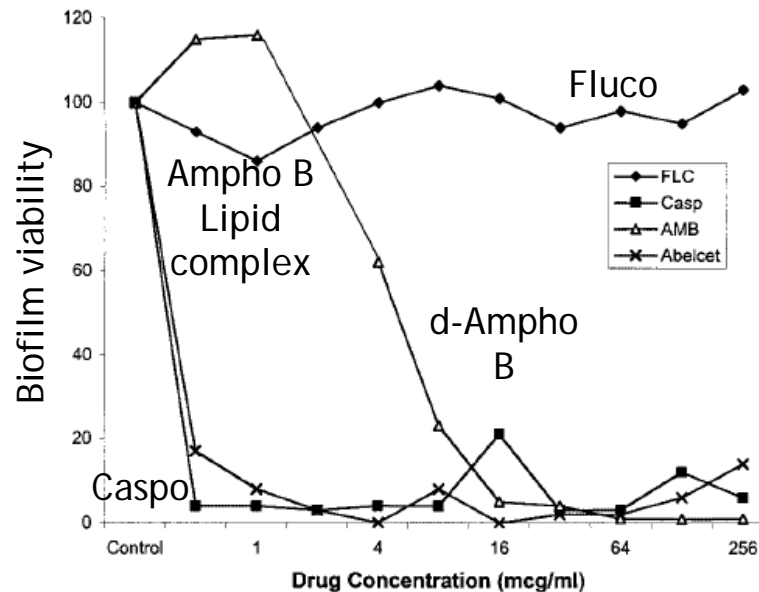
Objectif = lutte contre le biofilm

1-Quels antifongiques sont efficaces contre les biofilms de *Candida* ?

2-Permettent-ils de **guérir** des candidémies liées à un CVC sans ablation du CVC ?

Verrous antifongiques : données *in vitro*

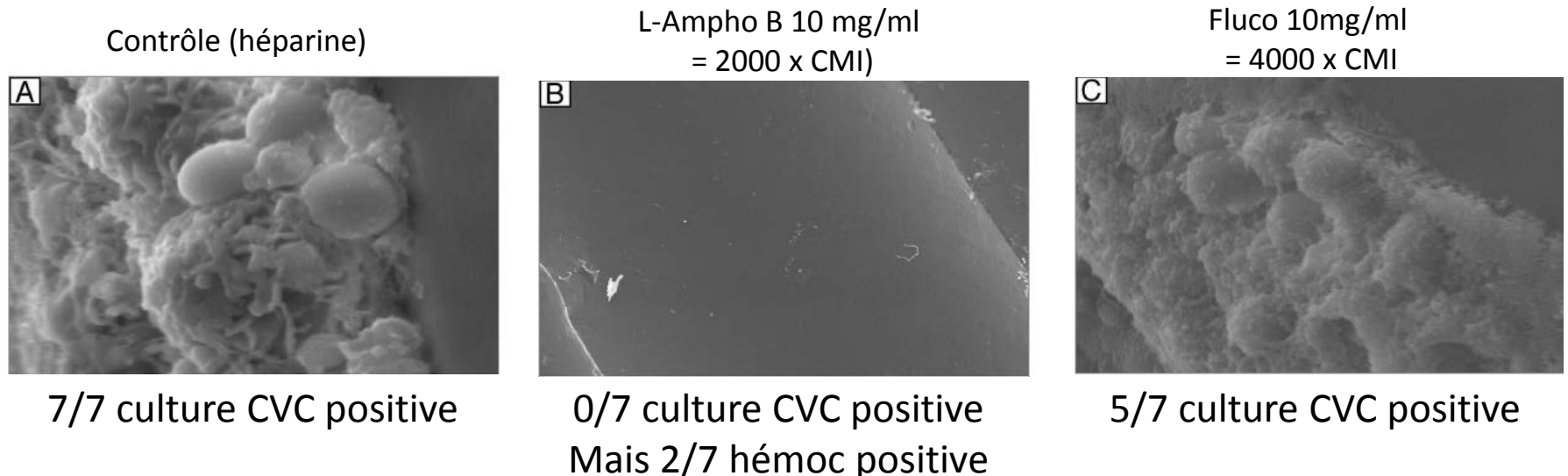
- Formulations lipidiques de l' amphi B (liposomale ou lipid complex) > Amphi B déoxycholate
- Azolés ont activité réduite contre les biofilms de *Candida*
- Echinocandines ont une bonne activité anti-biofilm. Anidula, Caspo et Mica semblent comparables



Walraven, C.J. and Lee, S.A. 2012 Antimicrob Agents Chemother
Kuhn, D.M. *et al* 2002 Antimicrob Agents Chemother
Ramage, G. *et al* 2013 Antimicrob Agents Chemother

Verrous antifongiques : données *in vivo*

- Modèle lapin (CVC jugulaire externe)
- *C. albicans*
- Lock ampho B liposomale vs fluco début J3 post-infection
- 8h/j durant 7j puis sacrifice (sans intervalle libre)
- Pas de traitement systémique



Verrous antifongiques : données *in vivo*

- *In vivo*, l'éradication de biofilm fongiques est possible
- En synthèse
 - Ampho B liposomale > fluco¹
 - Ampho B lipid complex active mais pas de comparateur³
 - Caspo > Ampho B deoxycholate mais ns³
 - Anidula > fluco

1-Schinabeck, M.K. *et al* 2004 Antimicrob Agents Chemother

2-Mukherjee, P.K. *et al* 2009 Int J Antimicrob Agents

3-Shuford, J.A. *et al* 2006 J Infect Dis

4-Kucharikova, S. *et al* 2010 Antimicrob Agents Chemother

Lazzelle, A.L. *et al* 2009 J Antimicrob Chemother

Walraven, C.J. and Lee, S.A. 2012 Antimicrob Agents Chemother

Verrous antifongiques : données cliniques

- Limitées à des case-report et séries de cas : environ 30 cas
- Biais de publication (échec moins publié)
- Méthodes diagnostiques parfois critiquables
- Critères de guérison variables et discutables
- Modalités de traitement très variables (8 à 12h/j – 14j [10-21])
- Succès global : $21/28 = 75\%$
 - d-Ampho B : 10/13 succès. Echecs si 0,33 mg/mL. Succès si 2 à 5 mg/mL.
 - Ampho B liposomale (2,67 mg/mL) : 3/5 succès
 - Caspo (3,33 mg/mL) : 1/1 succès
 - Ethanol (70%) : 7/9 succès (5 j de traitement possible)

Candidémie

*
Thrombophlébite
Endocardite
Choc septique
Complication cutanée locale

**
Courte durée (réa) *versus*
longue durée (hémato-onco)

Candidémie

Complication* ?

OUI

Ablation CVC
Antifongiques

Le CVC est-il retirable** ?

OUI

Ablation CVC
Antifongiques

NON

Est-elle liée à un CVC ?

Outils microbiologiques :
Hémocultures quantitatives couplées (différence $\geq 5:1$)
Délai différentiel de positivité
Délai de positivité hémoc périphérique
Nombre de flacons positifs

Paramètre cliniques et anamnestiques
Pas de chimio dans le mois
Pas de corticoïdes dans le mois
Nutrition parentérale
Pas de neutropénie
C. parapsilosis

Faisceau d'arguments

NON

Maintien du CVC
Antifongiques actifs sur biofilm
(échinocandine, ampho B liposomale)

OUI

Maintien du CVC
Antifongiques actifs sur biofilm
+
Verrous (éthanol ou antifongiques)

ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients

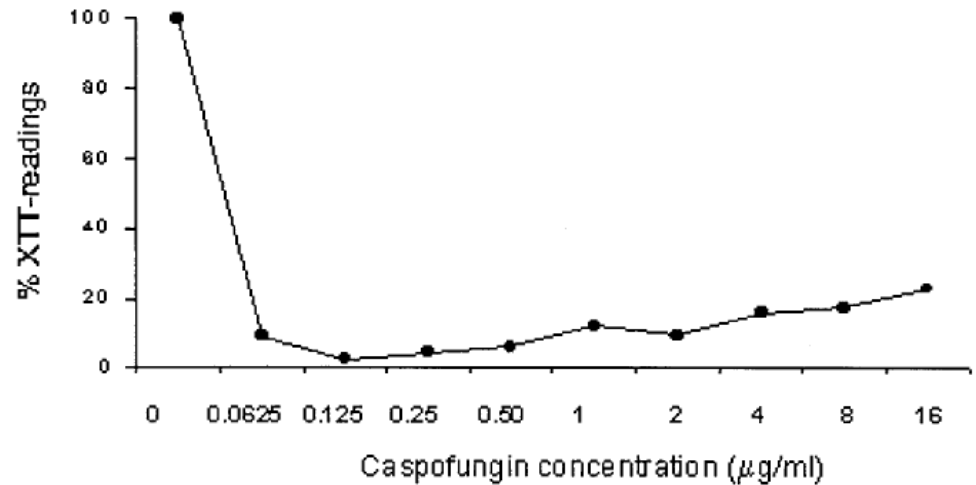
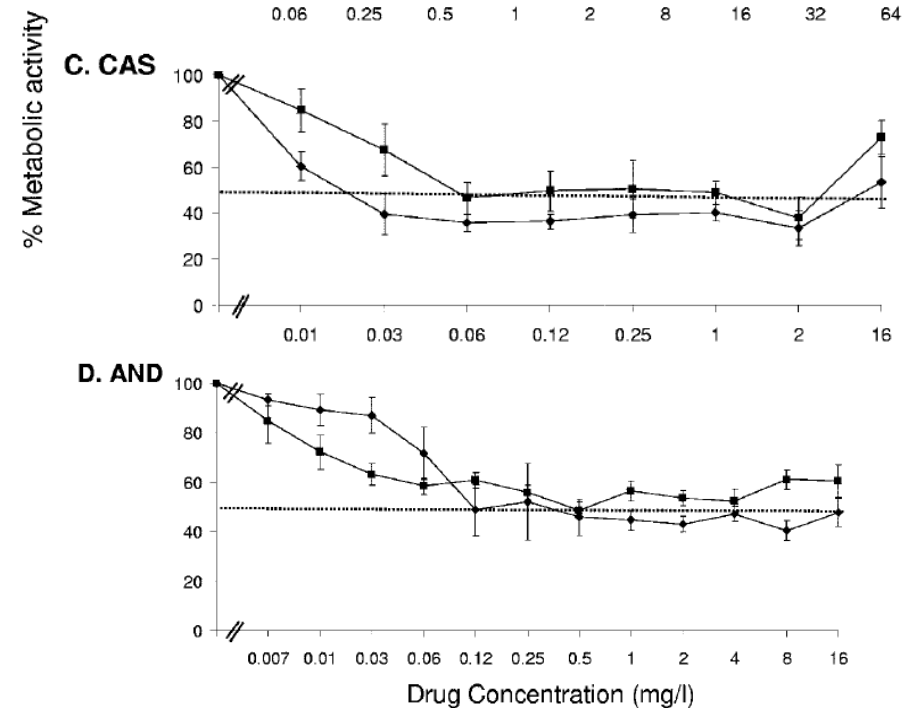
Recommendations. In candidaemia, removal of indwelling intravascular catheters is strongly recommended. When catheter removal is not possible, lipid-based amphotericin B formulation or an echinocandin is preferable. For detailed recommendations, refer to Table 7.

Conclusions

- Mortalité élevée des candidémies
- Nombre de patients exposés augmente (réa, onco, hémato)
- Distinction difficile entre candidémie liée ou non au CVC
 - Evaluation prospective d'un score composite (microbio-clinique)
- Impact pronostique de l'ablation du CVC débattu
 - Etude comparative ablation versus maintien CVC (hors candidémies liées au CVC)
- Place et modalités des verrous antifongiques à définir

Verrous antifongiques : données *in vitro*

- Effet paradoxal avec échinocandines
- Molécule et souche spécifiques
- Réduction de l'activité *in vitro* à forte concentration
- Implication *in vivo* inconnue : perte de fitness associée = moins virulente ?

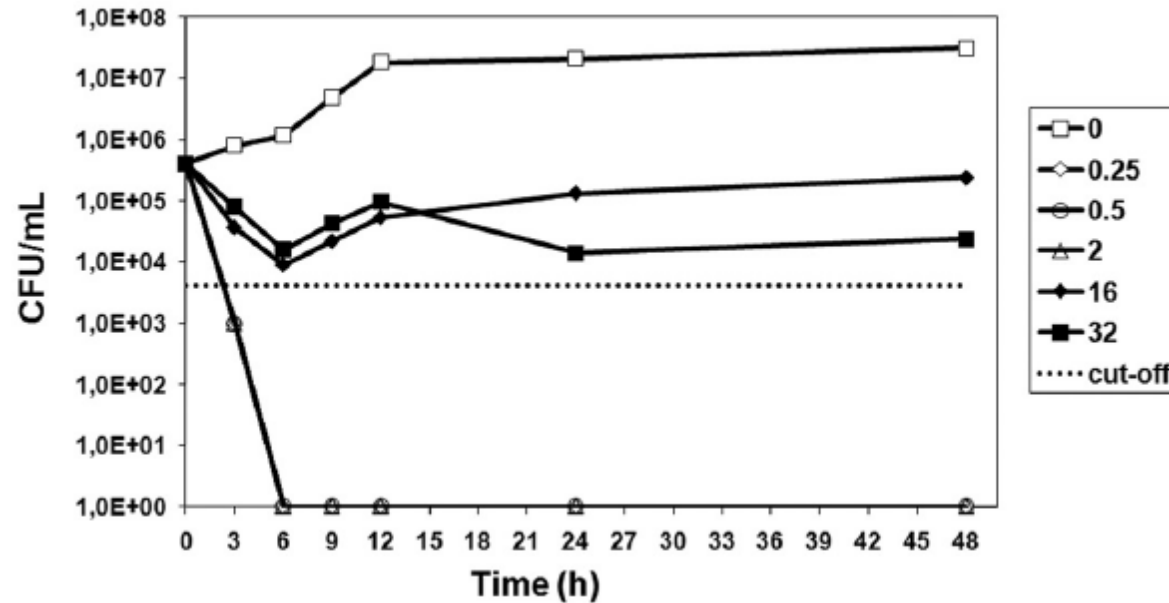


Walraven, C.J. and Lee, S.A. 2012 Antimicrob Agents Chemother
katragkou, A. et al 2008 Antimicrob Agents Chemother
Bachmann, S.P. et al 2008 Antimicrob Agents Chemother

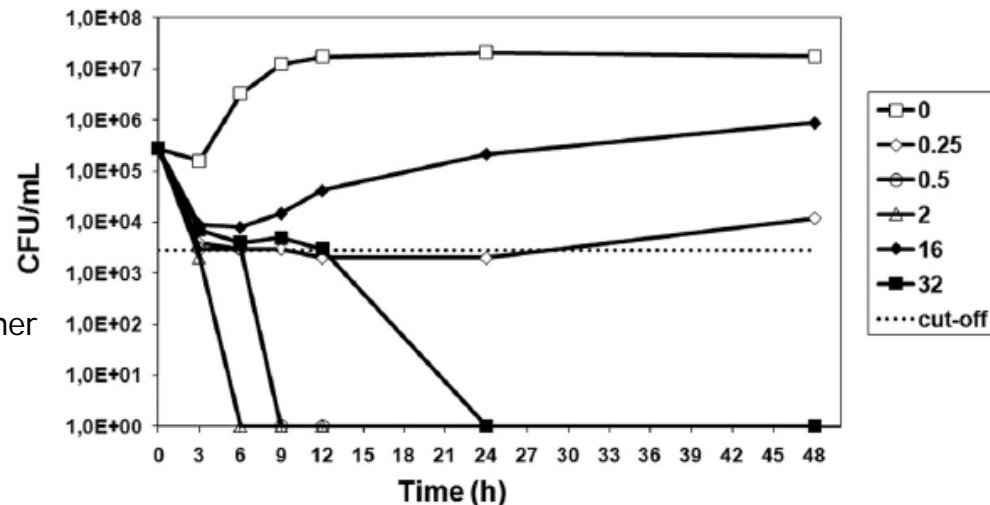
Verrous antifongiques : données *in vitro*

B

C. albicans - Isolate 1954

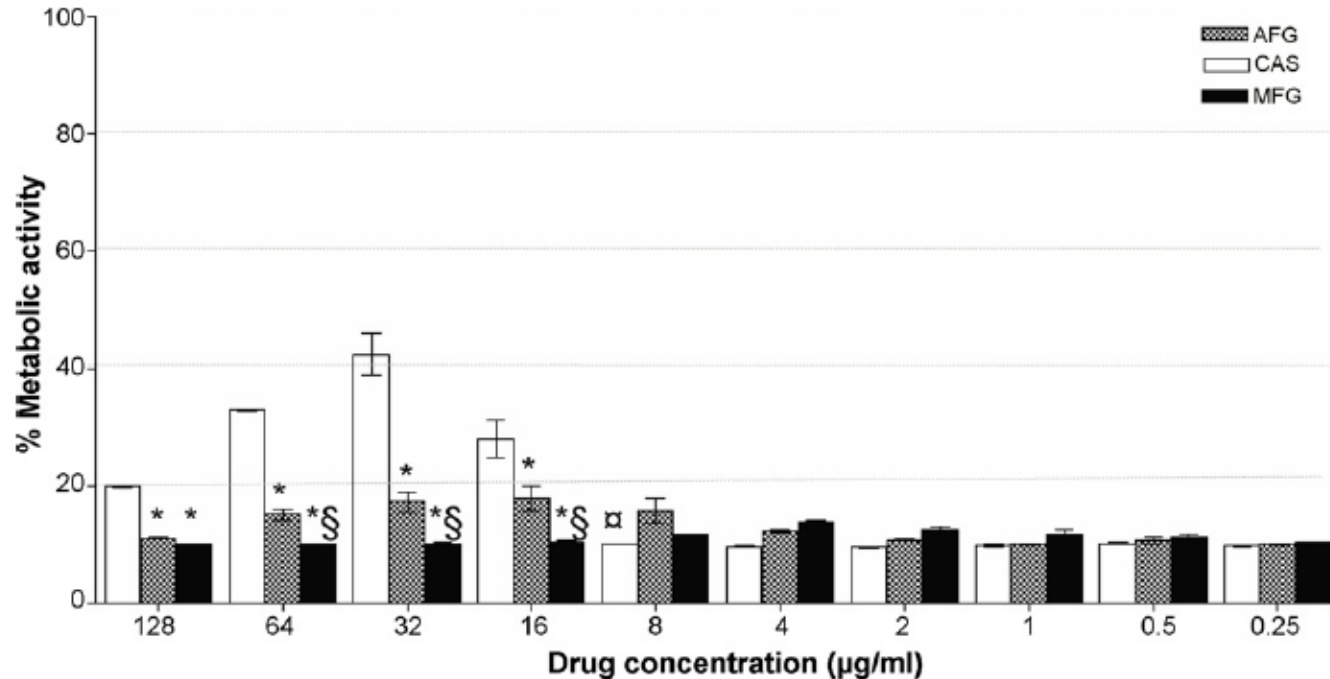


C. tropicalis - Isolate 1507



Walraven, C.J. and Lee, S.A. 2012 Antimicrob Agents Chemother
 katragkou, A. *et al* 2008 Antimicrob Agents Chemother
 Bachmann, S.P. *et al* 2008 Antimicrob Agents Chemother
 Miceli, M.H. *et al* 2009 Int J Antimicrob Agents
 Ku, T.S. *et al* 2011 JMM
 Bizerra, F.C. *et al* 2011 Antimicrob Agents Chemother

Verrous antifongiques : données *in vitro*

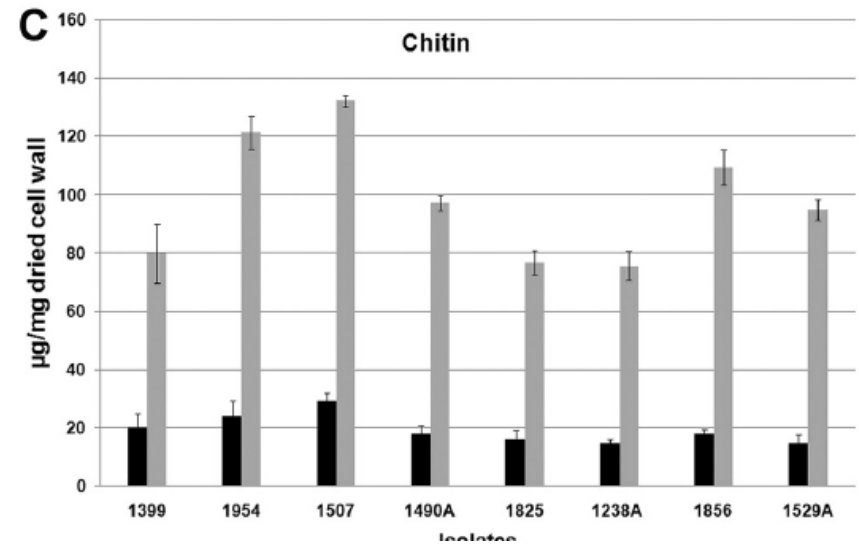
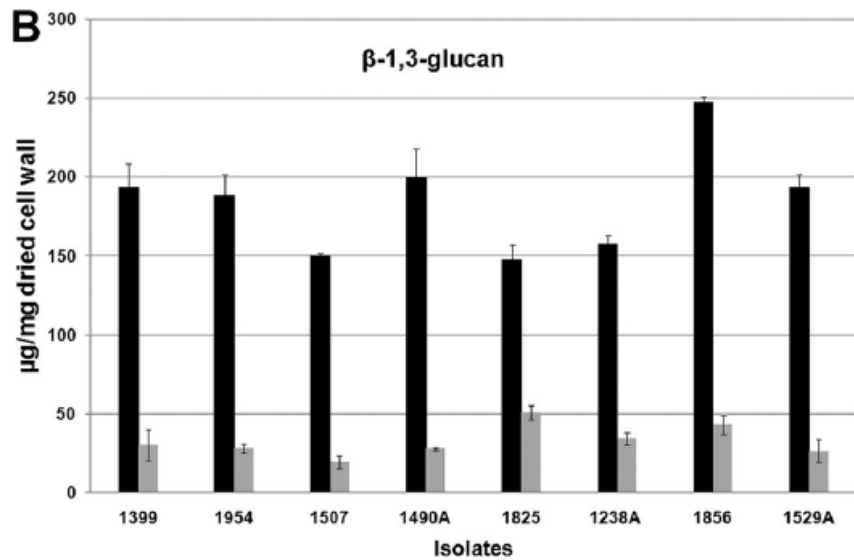


| | SMIC ₅₀ | | | | | SMIC ₈₀ | | | | | PE (drug concentration) | | | | |
|-----|--------------------|----------|------------|------------|-------------|--------------------|----------|------------|------------|-------------|-------------------------|----------|------------|------------|-------------|
| | Strain 44 | ATCC 750 | ATCC 44508 | ATCC 44509 | ATCC 200956 | Strain 44 | ATCC 750 | ATCC 44508 | ATCC 44509 | ATCC 200956 | Strain 44 | ATCC 750 | ATCC 44508 | ATCC 44509 | ATCC 200956 |
| AFG | <0.25 | <0.25 | <0.25 | <0.25 | <0.25 | 0.5 | <0.25 | <0.25 | 0.25 | <0.25 | * | * | * | * | ≥ 16 |
| CFG | 1 | 0.5 | <0.25 | <0.25 | 0.5 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | * | 32 | ≥ 16 | — | * |
| MFG | <0.25 | <0.25 | <0.25 | <0.25 | <0.25 | 4 | 0.25 | <0.25 | 0.25 | <0.25 | * | * | — | — | * |

*These strains did not meet our definition of a PE; however, biofilm metabolic activity increased at higher concentrations of the drug tested.

Katragkou, A. *et al* 2008 Antimicrob Agents Chemother
 Bachmann, S.P. *et al* 2008 Antimicrob Agents Chemother
 Miceli, M.H. *et al* 2009 Int J Antimicrob Agents
 Ku, T.S. *et al* 2011 JMM

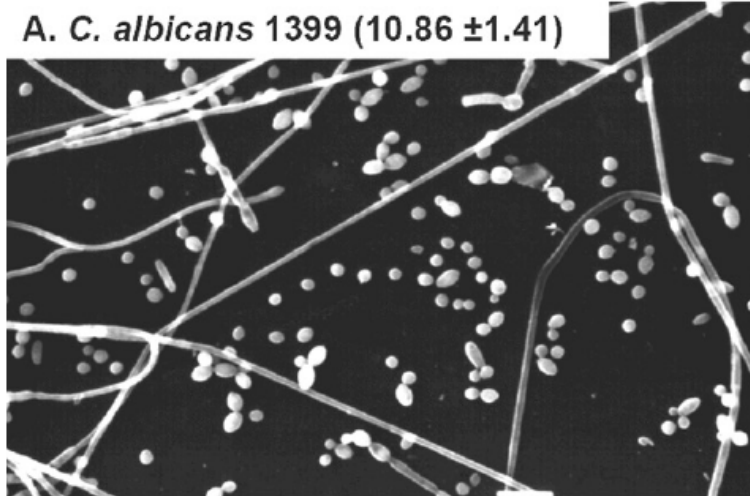
Verrous antifongiques : données *in vitro*



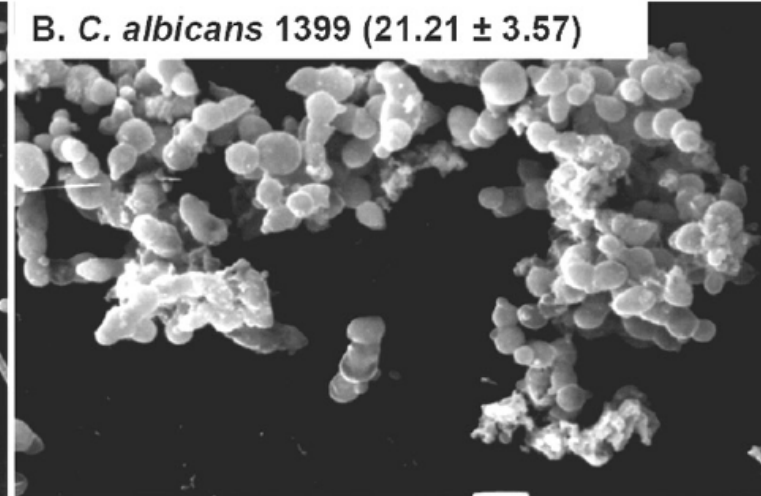
Control cells

PG cells (16 $\mu\text{g}/\text{mL}$)

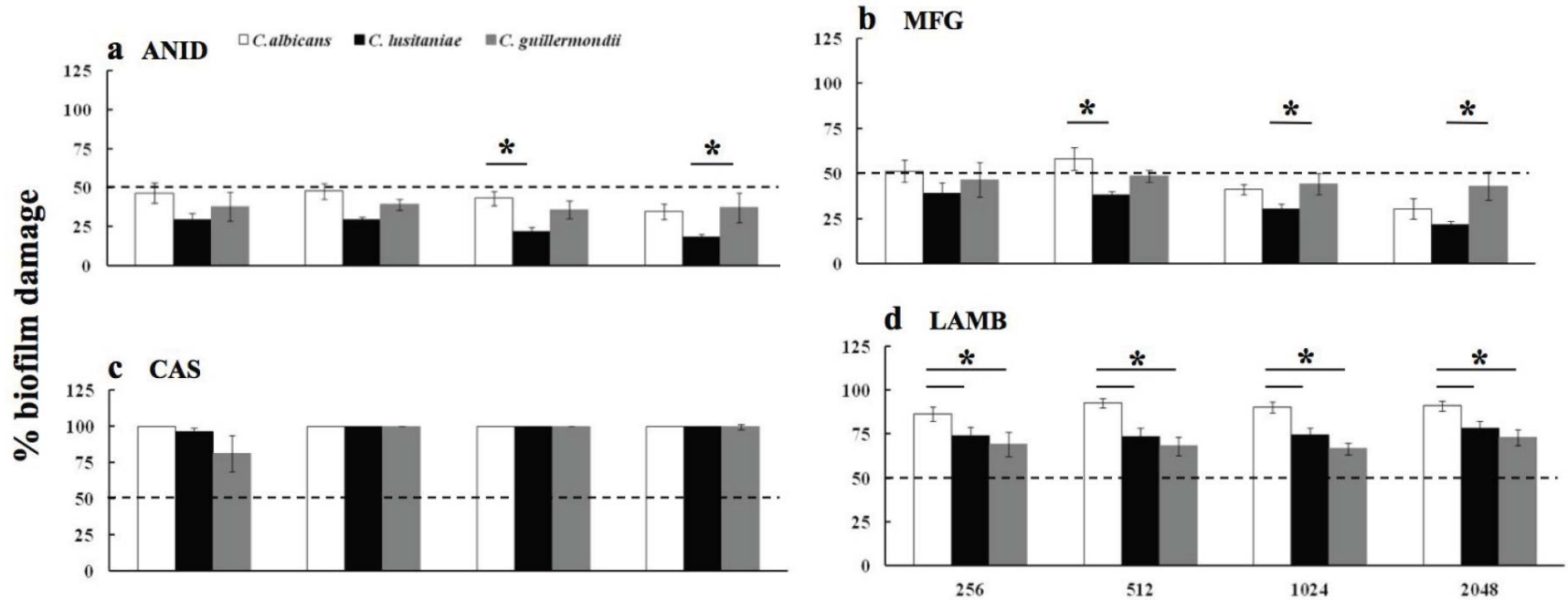
A. *C. albicans* 1399 (10.86 \pm 1.41)



B. *C. albicans* 1399 (21.21 \pm 3.57)



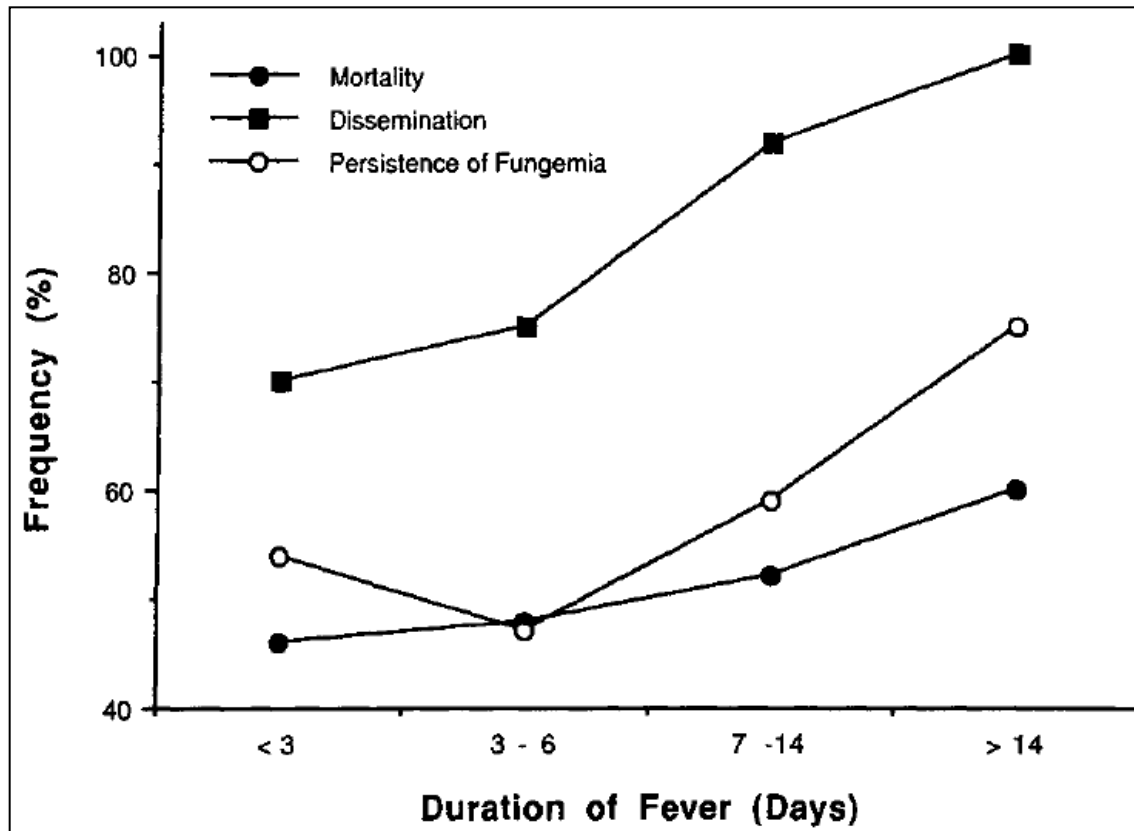
Verrous antifongiques : données *in vitro*



Traitement 24h
Puis rincage
XTT et CFU count

Mortalité et ablation du CVC

- Etude rétrospective : 155 candidémies (100% de CVC)
- Corrélation durée de la fièvre et évolution clinique
- Candidémie persistante associée à une dissémination (autopsie)



Controverses méthodologiques

Table 3. Significantly higher severity of illness scores for patients with candidemia who had a central venous catheter (CVC) retained in 3 studies that involved multivariate analyses.

| Reference, year | Method of evaluation | Severity of illness | | <i>P</i> |
|-----------------|----------------------------------|-----------------------------|----------|----------|
| | | Score ^a with CVC | | |
| | | Removed | Retained | |
| [9], 1998 | SAPS and APACHE III ^b | 45 ± 8 | 53 ± 16 | .001 |
| [10], 1998 | Karnofsky ^c | 70 | 30 | .002 |
| [5], 1998 | Karnofsky ^c | 40 | 30 | .004 |

NOTE. APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CVC, central venous catheter; SAPS, Simplified Acute Physiologic Score.

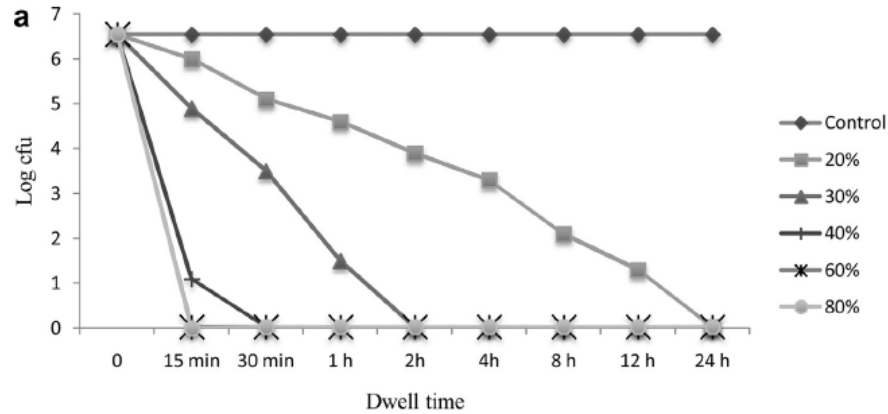
^a Data are mean score ± SD or median score.

^b A lower score is better.

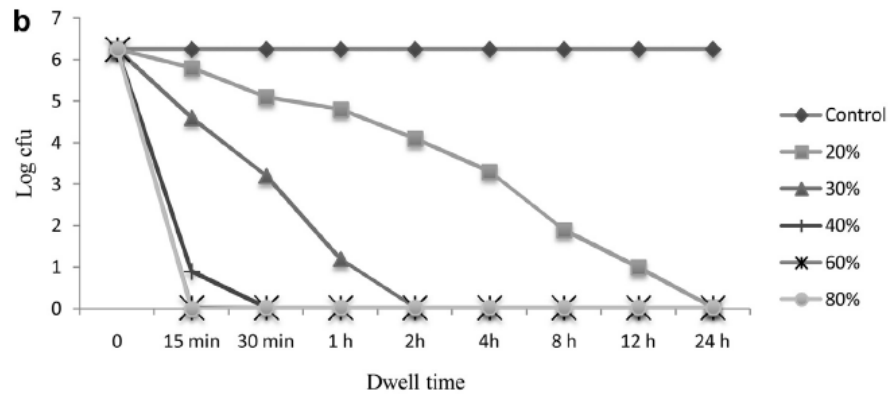
^c A higher score is better.

Verrous antifongiques : éthanol *in vitro*

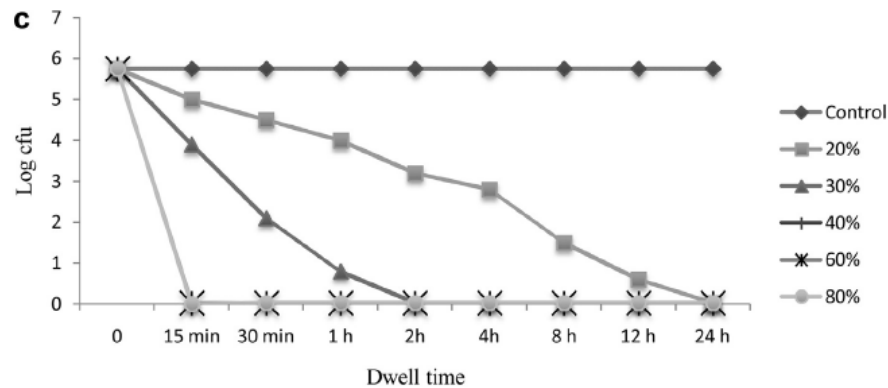
C. albicans



C. tropicalis

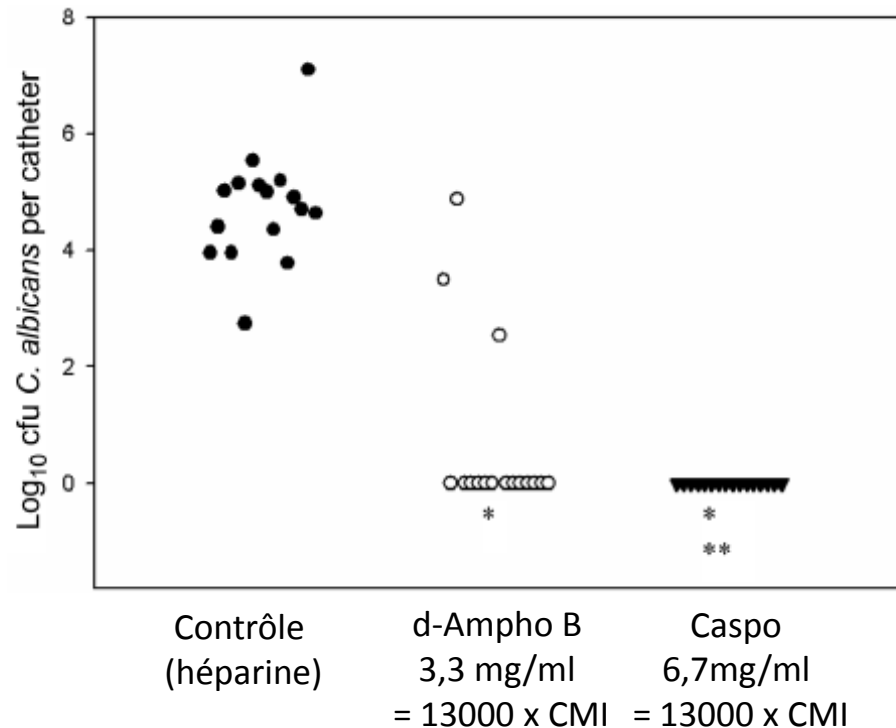


C. parapsilosis



Verrous antifongiques : données *in vivo*

- Modèles lapins
- *C. albicans*
- Lock ampho B deoxycholate vs caspo début J3 post-infection
- 24h/j durant 7j puis sacrifice (sans intervalle libre)
- Traitement systémique par caspo ou ampho B



Hémoculture quantitative périphérique



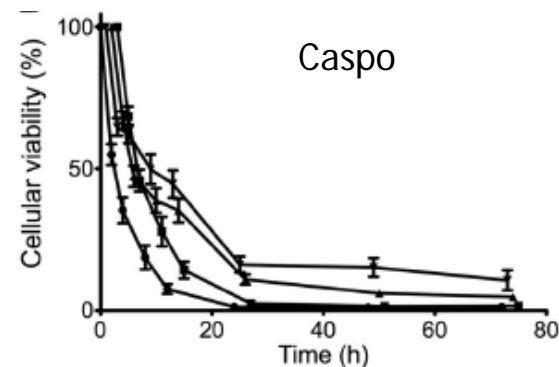
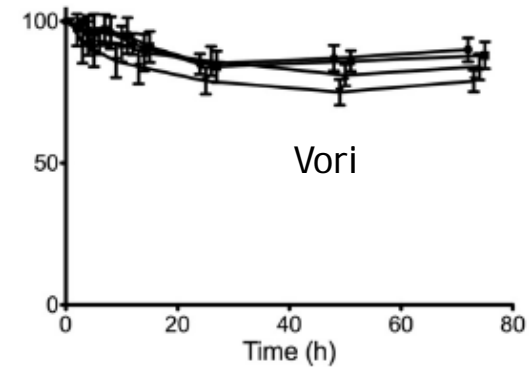
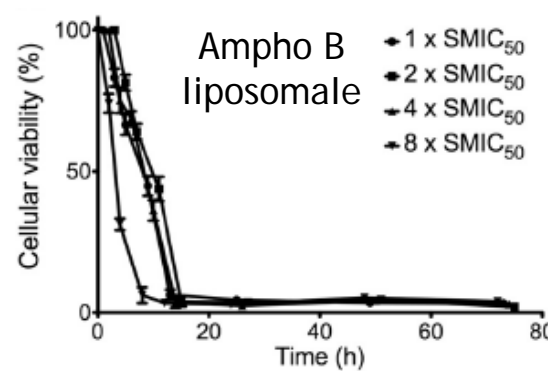
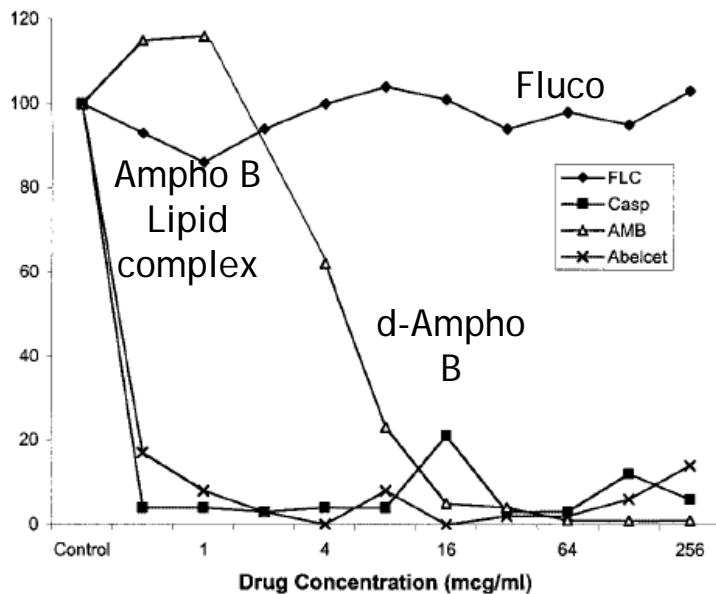
- Hémoculture périphérique quantitative
- Candidémie de « haut-grade » : ≥ 25 CFU/10ml
→ 43/48 (90%) sont **liées** au CVC
- Candidémie de « bas-grade » : ≤ 10 CFU/10 ml
→ 92/112 (82%) **non liées** au CVC

Éléments épidémiologiques ?

- Sont associés à une culture positive de l'extrémité distale du CVC
 - Nutrition parentérale (OR: 2,8 [1,7-4,5])
 - *C. parapsilosis* (OR: 2 [1,4-2,7])
 - Chimiothérapie dans les 30j (OR: 0,5 [0,3-0,9])
 - Neutropénie lors de la candidémie (OR: 0,5 [0,3-0,8])
 - Absence de corticothérapie dans le mois passé (OR : 3,5 [1,3-9,4])
 - Absence de chimiothérapie dans le mois (OR : 4,3 [1,5-12,3])
 - Infection non disséminée (OR : 9,7 [3,5-26,3])
 - Réponse aux antifongiques (OR : 2,9 [2,2-7,2]) définie par guérison clinique et stérilisation des hémocultures

Verrous antifongiques : données *in vitro*

- Formulations lipidiques de l' ampho B (liposomale ou lipid complex) > Ampho B déoxycholate
- Azolés ont activité réduite contre les biofilms de *Candida*
- Echinocandines ont une bonne activité anti-biofilm. Anidula, Caspo et Mica semblent comparables



Verrous antifongiques : données *in vivo*

- Modèles lapin, rat, souris

