

Nouvelles échinocandines

GERICCO 26/03/2010

Jean-Philippe Talarmin

CHU de Nantes

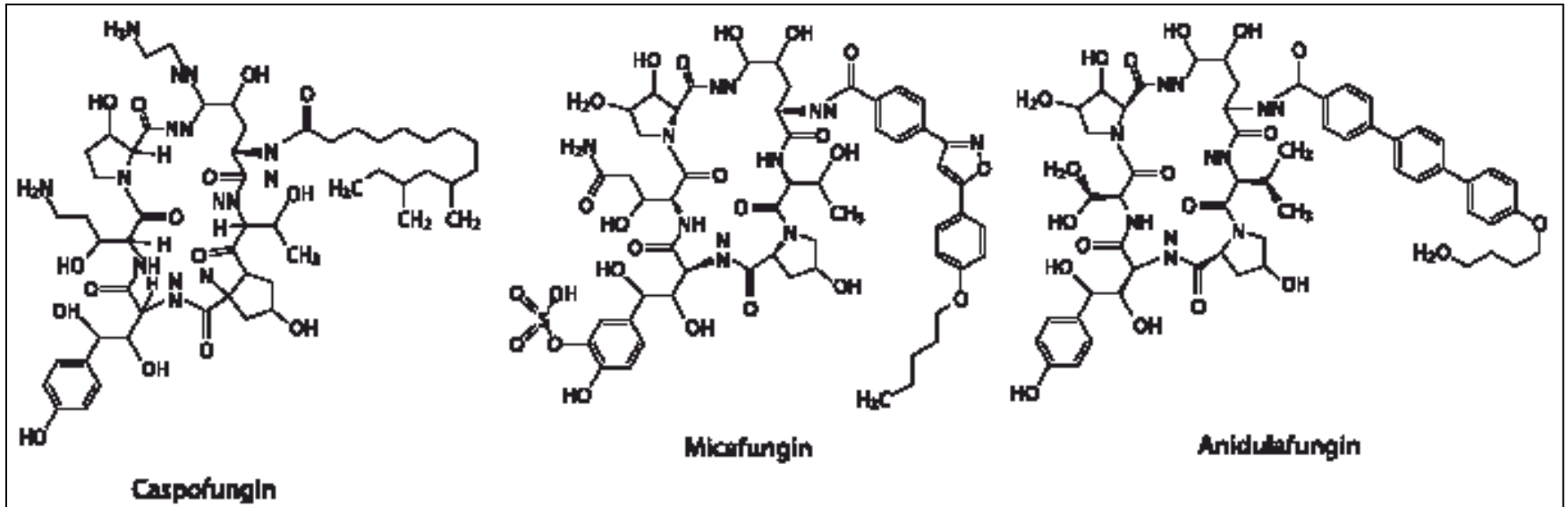


Structure

GERICCO 26/03/2010



Structure chimique



Masse molaire: 1213

1292

1140

Peptides cycliques de structure apparentée avec noyaux hexapeptides cycliques identiques, mais chaînes latérales différentes :

- Influence sur certaines propriétés des médicaments : activité antifongique, lipophilie, solubilité, toxicité
- Groupes hydroxy et méthyl des chaînes latérales de l'anidulafungine responsables de son insolubilité dans l'eau

Préparation et stabilité

	Caspofungine	Micafungine	Anidulafungine
Dilution	NaCl 0,9 % ou ringer-lactate	NaCl ou D-glucose	Eau PPI*/éthanol
Volume total de perfusion	250 ml**	100 ml	280 ml (100 mg) 560 ml (200 mg)
Incompatibilité	D-Glucose	Galactose	Fructose
Stockage (produit reconstitué)	48 heures 2 - 8°C	24 heures 2 - 8°C	24 heures 25°C
Autres		Protéger de la lumière	Contient 6 g d'alcool pour 100 mg d'anidula

Présence d'alcool dans le solvant (6-12 g) – Attention!

Enfants, religion, déficit en alcool DH, etc., Insuffisant Hépatique - Foie à surveiller chez tous les patients (surveiller ALAT, ASAT, bilirubine totale), Interactions médicamenteuses : anesthésiques, antalgiques, ATB, anticoagulants, antidépresseurs, sulfamides hypoglycémiantes, insuline, médicaments sédatifs (morphiniques, benzodiazépines)

PK/PD

GERICCO 26/03/2010

Pharmacocinétique

	caspofungine	micalfungine	anidulafungine
Dose (mg)	70	75	200
Pic sérique (µg/ml)	12	7.1	7.5
Métabolisme	Métabolisme hépatique par hydrolyse et N-acétylation Dégradation chimique non hépatique	Métabolisme hépatique par arylsulfatase et catechol-O-methyl-transferase	Dégradation chimique non hépatique
Élimination urinaire (%)	1.4	0.7	<0.1
½ vie sérique (h)	10	13	25.6
Liaison prot. plasmat. (%)	97	99.8	99
Vol. distribution (l)	9.5	14	33.4
Passage SNC (% plasma)	faible	faible	<0.1

Pharmacocinétique chez le sujet sain

- A l'équilibre

	Caspofungine ¹	Micafungine ²		Anidulafungine ³
Dose (mg)	50	100	150	100
Concentration moyenne (mg/l)	3,6	5,5	8,2	4,6
Concentration libre moyenne (mg/l)	0,11	0,011	0,016	0,74
CMI₉₀ <i>C. albicans</i>	0,5	0,03		0,03
CME₉₀ <i>A. fumigatus</i>	0,06	< 0,25		0,0075

Différences importantes de concentration libre moyenne plasmatique

Populations particulières

	Caspofungine ¹	Micafungine ^{2*}	Anidulafungine ^{3**}
Insuffisance hépatique	<ul style="list-style-type: none"> - Légère: pas d'ajustement - Modérée : 35 mg/j (après dose de charge:70mg/j) - Sévère : non documenté 	<ul style="list-style-type: none"> - Légère: pas d'ajustement - Modérée : pas d'ajustement - Sévère : non documenté 	<ul style="list-style-type: none"> - Légère: pas d'ajustement - Modérée et sévère : pas d'ajustement, mais précaution d'emploi (6 g d'alcool/100 mg d'anidulafungine)
Insuffisance rénale Dialyse	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement	Pas d'ajustement

- Caspofungine¹ : dose d'entretien de 70mg/j recommandée chez les patients de poids > 80kg
- * Micafungine²
 - Toxicité hépatique animale → arrêt de traitement chez les patients avec ↑ importante et persistante des enzymes hépatiques
- ** Anidulafungine³
 - Des cas d'élévation des enzymes hépatiques et d'anomalies hépatiques cliniquement significatives ⚠ surveillance des patients avec ↑ des enzymes hépatiques pendant le traitement
 - Teneur en alcool → prise en compte chez les patients avec hépatopathie

Interactions avec la ciclosporine

	Caspofungine	Micafungine	Anidulafungine
Dose de ciclosporine étudiée	4 mg/kg 1 fois/j ou 3 mg/kg 2 fois/j	Non spécifiée	1,25 mg/kg 2 fois/j
Impact sur la cinétique de la candine	ASC ↑ ~35% Pas d'adaptation	Aucun	ASC ↑ ~ 22% Pas d'adaptation
Impact sur la cinétique de la ciclosporine	Pas d'effet sur les concentrations plasmatiques	Aucun	Non spécifié

Autres interactions médicamenteuses

	Caspofungine	Micafungine	Anidulafungine
Tacrolimus	Baisse des concentrations : monitorage de tacrolimus	Pas de monitorage	Pas de monitorage
Efavirenz Nevirapine Rifampicine Dexamethasone Phénytoïne Carbamazépine	Pas de monitorage Dose de caspofungine 70 mg/j	Pas de monitorage	Pas de monitorage
Sirolimus Nifédipine Itraconazole	Pas de monitorage	Monitorage des concentrations de ces médicaments (risque d'augmentation)	Pas de monitorage

Métabolisme et interactions

	Caspofungine	Micafungine	Anidulafungine
Métabolisme hépatique	Oui	Oui	Non
Inhibition du CYP3A4	Non	Faible	Non
Adaptation de posologie	Oui (insuffisance hépatique modérée, inducteurs enzymatiques)	Non	Non
Interactions médicamenteuses	Oui (Ciclosporine, tacrolimus, rifampicine, efavirenz, névirapine, phénytoïne, dexaméthasone, carbamazépine)	Oui (Sirolimus, nifédipine)	Pas connue

Mises en garde, précautions, EI

micafungine	<ul style="list-style-type: none">▪ Développement de tumeurs hépatiques chez le rat▪ Atteinte hépatique;▪ Symptômes de type allergique : réactions anaphylactoïdes dont choc▪ Rares cas d'hémolyse y compris une hémolyse intravasculaire aiguë ou une anémie hémolytique▪ Atteinte fonction rénale voire insuffisance rénale aiguë▪ L'incidence de certaines réactions indésirables a été plus importante chez les enfants que chez les adultes : risque de lésion hépatique sup. chez l'enfant <1 an
anidulafungine	<ul style="list-style-type: none">➤ Atteinte hépatique; surveillance requise➤ Réactions liées à la perfusion: en cas de co-administration de produits anesthésiques
caspofungine	<ul style="list-style-type: none">➤ Adaptation posologique chez les patients adultes ayant une insuffisance hépatique légère et modérée (35 mg/j)▪ Prudence chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique grave et chez l'enfant quel que soit le degré d'insuffisance hépatique.

Mises en garde, précautions, EI

micafungine	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Développement de tumeurs hépatiques chez le rat ▪ A
anidulafungine	<ul style="list-style-type: none"> ➤ A ➤ an
caspofungine	<ul style="list-style-type: none"> ➤ A hé ▪ F et

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Effets hépatiques:
 Le développement de foyers d'altérations hépatocytaires (FHA) et de tumeurs hépatocellulaires après un traitement d'une durée de trois mois ou plus a été observé chez le rat. Le seuil présumé de développement de tumeurs chez le rat se situe approximativement dans la fourchette de l'exposition clinique. La pertinence de cette donnée lors de l'utilisation thérapeutique chez l'homme ne peut pas être écartée. La fonction hépatique doit faire l'objet d'une surveillance étroite au cours d'un traitement par micafungine. Afin de réduire les risques de régénération adaptative et de formation potentielle ultérieure de tumeur hépatique, l'interruption précoce du traitement est recommandée en présence d'une élévation importante et persistante des ALAT/ASAT. Le traitement par micafungine doit être conduit après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque, en particulier chez les patients ayant une altération sévère de la fonction hépatique ou des atteintes hépatiques chroniques connues comme pouvant correspondre à un stade précancéreux telles qu'une fibrose hépatique avancée, une cirrhose, une hépatite virale, des hépatopathies néonatales ou des déficits enzymatiques congénitaux ou en cas de traitement concomitant hépatotoxique et/ou génotoxique.

The hepatotoxic potential of micafungin is stressed by the majority of reports received for hepatic AEs (ca 25% of all AEs), including 20 fatal cases considered at least as possibly causal related to micafungin (1/3 of all fatal related AEs). Other AEs following in frequency belong to the SOCs 'blood

Micafungine et atteinte hépatique

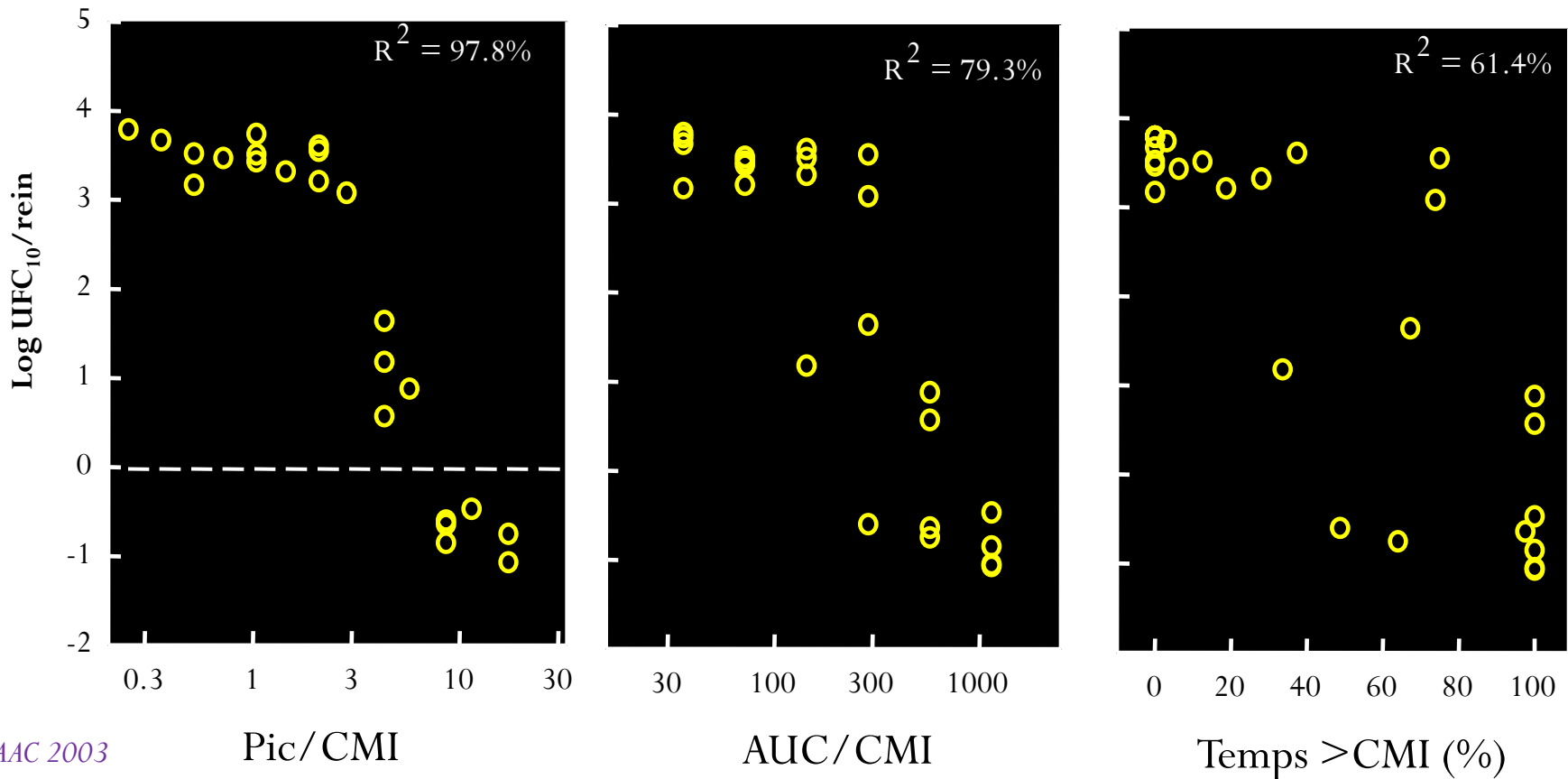
Indication traitement	Candidose invasive		Candidose invasive		Candidose œsophagienne		Prophylaxie	
	MICA	CASP	MICA	L-AmB	MICA	FLU	MICA	FLU
Posologie/j	100 mg	70/50 mg	100 mg	3 mg/kg	150 mg	200 mg	50 mg	400 mg
Patients, n	200	193	316	321	260	258	425	457
Effet indésirable								
Augmentation ASAT	0.5%	0.5%	2.2%	0.9%	0.8%	1.6%	0.7%	2.0%
Augmentation ALAT	0.5%	1.6%	1.6%	0.3%	0.4%	1.9%	0.9%	2.0%
Augmentation PA	3.5%	2.6%	1.9%	0.9%	1.5%	1.2%	0%	0.4%
Augmentation Bili	0%	0%	2.5%	2.8%	0%	0%	3.3%	3.1%
CASP: caspofungine; FLU: fluconazole; MICA: micafungine; L-Amb: amphotéricine B liposomale								

PK/PD

- Toutes les candines sont fongicides sur *Candida* sp.
 - Y compris sur les souches résistantes aux azolés ou à l'amphotéricine B
 - Bémol: *C. parapsilosis*
- Mode d'action concentration-dépendant
 - $C_{\max}/CMI > 4$
 - $AUC/CMI > 150$

PK/PD

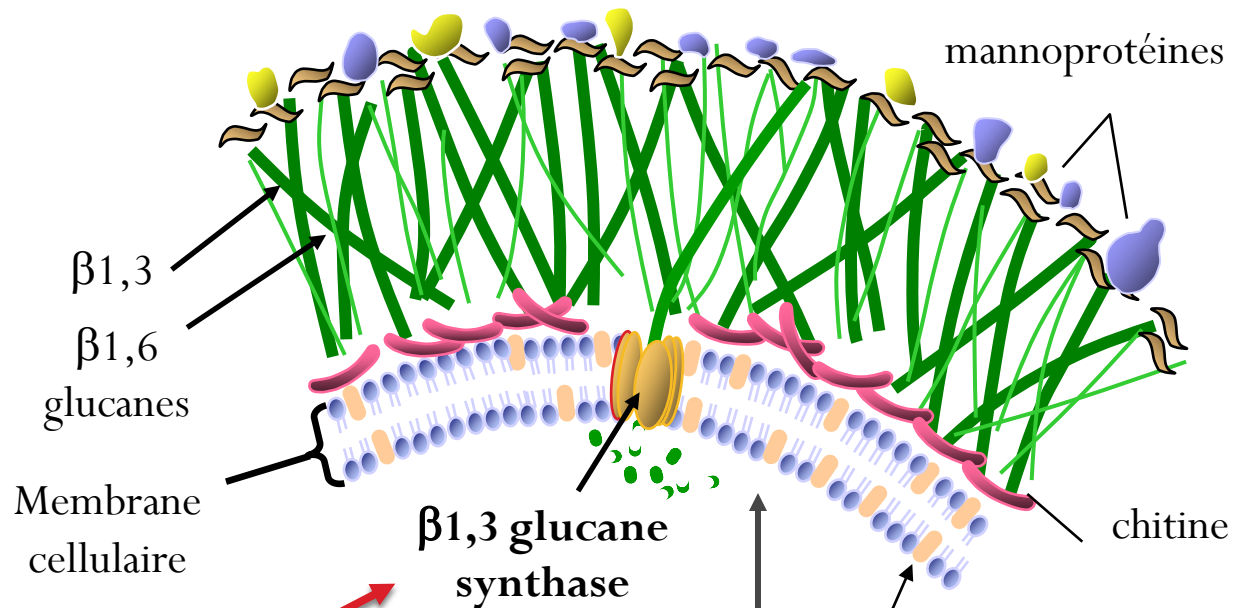
- Mode d'action concentration dépendant
- Meilleur paramètre prédictif d'efficacité: C_{max}/CMI



Activité in vitro

GERICCO 26/03/2010

Mode d'action



**Caspofungine
Micafungine
Anidulafungine**

Les polyènes se fixent sur l'ergosterol

CIBLE : MEMBRANE CELLULAIRE

Les azoles inhibent l'enzyme CYP-450 responsable de la synthèse de l'ergosterol

CIBLE : MEMBRANE CELLULAIRE

Activité in vitro sur *Candida* spp.

TABLE 1. Comparative in vitro activity of three echinocandin antifungal agents against bloodstream isolates of *Candida* species^a

Species	No. of isolates tested	Results for: ^b					
		ANID		CASP		MICA	
		MIC ₉₀	% ≤ 2	MIC ₉₀	% ≤ 2	MIC ₉₀	% ≤ 2
<i>C. albicans</i>	2,869	0.06	100	0.06	100	0.03	100
<i>C. glabrata</i>	747	0.12	99.9	0.06	99.9	0.015	100
<i>C. tropicalis</i>	625	0.06	100	0.06	99.8	0.06	100
<i>C. krusei</i>	136	0.06	100	0.25	100	0.12	100
<i>C. parapsilosis</i>	759	2	92.5	1	99.9	2	100
<i>C. guilliermondii</i>	61	2	90.2	1	95.1	1	100
All <i>Candida</i> spp.	5,346	2	98.8	0.25	99.9	1	100

^a MICs were determined in RPMI broth with 24-h incubation and prominent-inhibition endpoint. Data were compiled from reference 55.

^b % ≤ 2, percentage of isolates for which the MIC was 2 µg/ml or less. Abbreviations: ANID, anidulafungin; CASP, caspofungin; MICA, micafungin.

Bonne activité des trois échinocandines, avec CMI du même ordre de grandeur

Pfaller, Correlation of MIC with Outcome for Candida Species Tested against Caspofungin, Anidulafungin, and Micafungin: Analysis and Proposal for Interpretive MIC Breakpoints .JCM, Aug. 2008, p. 2620–2629

Activité in vitro sur *Candida* spp.

TABLE 1. In vitro activities of caspofungin and micafungin against 1,038 yeast isolates in France (2005-2006)

Species (<i>n</i> ^b)	MIC (μg/ml) ^a of:							
	Caspofungin				Micafungin			
	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	GMIC	Range	MIC ₅₀	MIC ₉₀	GMIC
<i>C. albicans</i> (404)	0.125–4	0.5	0.5	0.38	0.015–1	0.03	0.06	0.03
<i>C. glabrata</i> (157)	0.25–8	0.5	1	0.51	0.015–8	0.03	0.06	0.03
<i>C. parapsilosis</i> (109)	0.5–4	2	2	1.57	0.25–2	2	2	1.47
<i>C. tropicalis</i> (62)	0.25–2	0.5	1	0.60	0.03–2	0.06	0.125	0.08
<i>C. guilliermondii</i> (27)	0.06–2	2	2	1.32	0.5–2	1	2	1.00
<i>C. krusei</i> (21)	0.5–8	1	2	1.10	0.125–4	0.25	0.25	0.27
<i>C. kefyr</i> (21)	0.125–0.5	0.25	0.5	0.27	0.06–0.5	0.125	0.25	0.12
<i>C. haemulonii</i> (12)	0.25–8	1	2	0.89	0.06–0.25	0.25	0.25	0.18
<i>C. lusitaniae</i> (12)	1–2	1	1	1.06	0.06–0.5	0.25	0.5	0.23
<i>C. fermentati</i> (10)	1–2	1	2	1.41	0.25–1	1	1	0.66
Other <i>Candida</i> spp. ^c (27)	0.125–2	0.5	1	0.68	0.03–1	0.06	1	0.09
Other <i>Ascomycota</i> yeasts ^d (13)	0.25–16	1	16	1.38	0.03–16	0.25	16	0.29
<i>C. neoformans</i> (158)	1–16	8	16	9.59	2–16	16	16	11.31
Other <i>Basidiomycota</i> yeasts ^e (5)	8–16	16	ND	ND	8–16	16	ND	ND

TABLE 2. In vitro susceptibilities of 5,346 clinical isolates of *Candida* spp. to anidulafungin, caspofungin, and micafungin

Organism	No. of isolates tested	Antifungal agent	Cumulative % of isolates susceptible at a MIC ($\mu\text{g/ml}$) of ^a :										
			0.007	0.015	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	≥ 8
<i>C. albicans</i>	2,869	Anidulafungin	6.2	33.5	69.5	92.4	99.1	99.5	99.5	99.6	100.0		
		Caspofungin	1.7	26.7	74.2	97.1	99.3	99.9	100.0				
		Micafungin	11.9	80.6	96.4	99.3	99.4	99.5	99.6	100.0			
<i>C. parapsilosis</i>	759	Anidulafungin			0.3	0.3	0.3	1.4	4.7	27.9	92.5	100.0	
		Caspofungin		0.1	0.5	3.3	10.7	52.2	89.5	98.6	99.9	100.0	
		Micafungin		0.1	0.3	0.3	0.5	6.1	24.4	79.3	100.0		
<i>C. glabrata</i>	747	Anidulafungin		0.4	7.8	62.4	93.6	99.4	99.7	99.9	99.9	100.0	
		Caspofungin		7.0	65.2	95.3	98.4	99.2	99.7	99.9	99.9	99.9	100.0
		Micafungin	13.7	91.4	97.9	98.9	99.5	99.9	99.9	100.0			
<i>C. tropicalis</i>	625	Anidulafungin	3.2	24.2	75.7	95.0	98.4	99.4	99.5	99.5	100.0		
		Caspofungin	1.3	31.0	79.7	97.3	99.0	99.7	99.7	99.8	99.8	99.8	100.0
		Micafungin	4.0	39.5	77.6	96.3	98.6	99.5	99.7	100.0			
<i>C. krusei</i>	136	Anidulafungin		2.9	47.1	90.4	99.3	99.3	100.0				
		Caspofungin		0.7	0.7	41.9	75.7	94.9	99.3	100.0			
		Micafungin		2.2	13.2	85.3	96.3	100.0					
<i>C. guilliermondii</i>	61	Anidulafungin					3.3	6.6	13.1	57.4	90.2	100.0	
		Caspofungin			1.6	4.9	11.5	39.3	80.3	95.1	95.1	95.1	100.0
		Micafungin		3.3	3.3	6.6	11.5	21.3	65.6	98.4	100.0		
<i>C. lusitaniae</i>	58	Anidulafungin				1.7	13.8	43.1	96.6	100.0			
		Caspofungin			3.4	6.9	44.8	89.7	96.6	100.0			
		Micafungin			1.7	8.6	63.8	96.6	98.3	100.0			
<i>C. kefyr</i>	37	Anidulafungin		2.7	10.8	56.8	100.0						
		Caspofungin	13.5	97.3	100.0								
		Micafungin		5.4	40.5	100.0							
<i>C. famata</i>	24	Anidulafungin		4.2	16.7	20.8	20.8	20.8	25.0	50.0	100.0		
		Caspofungin		4.2	12.5	20.8	37.5	70.8	70.8	95.8	100.0		
		Micafungin		4.2	16.7	16.7	20.8	33.3	75.0	91.7	100.0		
<i>Candida</i> spp.	30	Anidulafungin	3.3	30.0	50.0	63.3	63.3	73.3	86.7	93.3	96.7	96.7	100.0
		Caspofungin		16.7	43.3	63.3	73.3	96.7	100.0				
		Micafungin		20.0	53.3	66.7	66.7	86.7	100.0				
Total	5,346	Anidulafungin	3.7	21.1	48.9	72.6	82.0	83.4	84.7	88.7	98.8	99.9	100.0
		Caspofungin	1.2	19.7	59.4	79.6	84.0	91.9	98.1	99.7	99.9	99.9	100.0
		Micafungin	8.8	60.9	75.6	81.9	83.3	85.0	88.5	97.0	100.0		

^a Values corresponding to MICs at which at least 90% of isolates are inhibited are listed in bold type.

	Anidulafungine		Micafungine		Caspofungine	
Espèce de <i>Candida</i>	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)	CMI ₅₀ (µg/ml)	CMI ₉₀ (µg/ml)
<i>albicans</i>	0.03	0.03	0.015-0.03	0.03	0.03-0.5	0.06-1
<i>glabrata</i>	0.03	0.13	0.015-0.03	0.015-0.06	0.03-1	0.06-2
<i>tropicalis</i>	0.03	0.13	0.03	0.06	0.12-0.5	0.25-1
<i>dublinsiensis</i>	0.03	0.06	0.03	0.033	0.25-0.5	0.5
<i>krusei</i>	0.06	0.13	0.06-0.13	0.06-0.25	0.12-2	0.25-2
<i>lusitaniae</i>	0.06	0.25	0.06	2	0.5-1	1-2
<i>parapsilosis</i>	2	2	1	2	1-2	1-4
<i>guilliermondii</i>	ND	1	ND	0.5	2 -> 8	2 -> 8

Les CMI des autres candines sont-elles inférieures à celles de la caspofungine?

- Les données in vitro le suggèrent
 - Cela signifie-t-il que l'anidulafungine soit plus puissante que la caspofungine?
- Certaines études montrent qu'en présence de sérum les CMI de l'anidulafungine augmentent plus que celles de la caspofungine

Turner et al. Expert Opin Emerg Drugs. 2006;11(2):231–250.

Theuretzbacher. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23:805–812.

Ernst et al. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(12):3846–3853.

Zhanel et al. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45(7):2018–2022.

Effet du sérum sur l'activité des candines

Variation de l'activité des candines sur *C. albicans* (n=47)

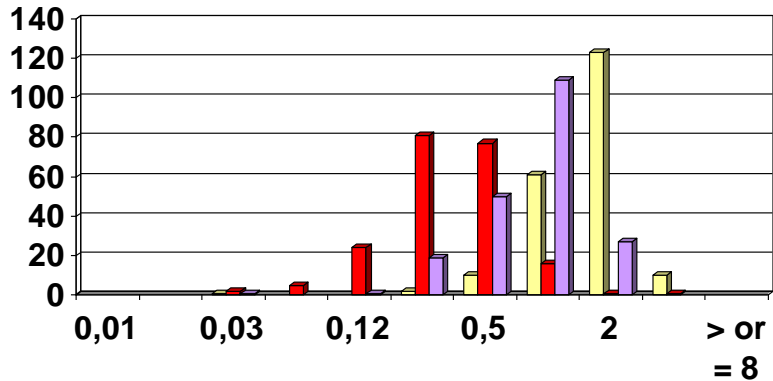
En présence de 50% de sérum	Caspofungine	Micafungine	Anidulafungine
Augmentation de la CMI	x 2 (1 – 16)	x 16 (8 – 256)	x 64 (32 – 128)
Augmentation de la CI ₅₀	x 5,2	x 4,9	x 10,5

Effet du sérum sur l'activité des candines

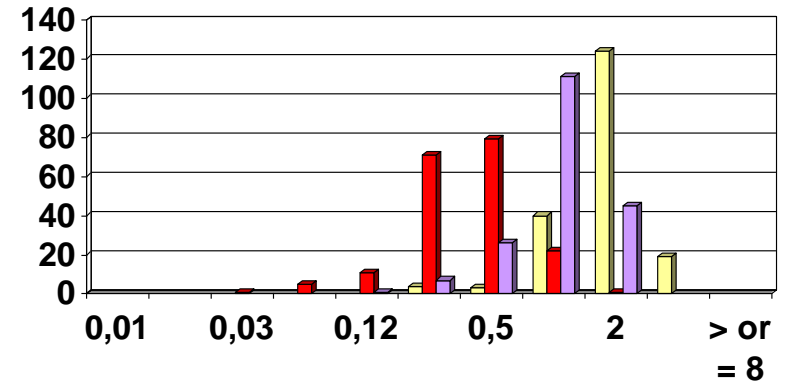
<i>Candida</i> spp	CASPOFUNGIN			ANIDULAFUNGIN			MICA FUNGIN		
	MIC ₅₀ - serum	MIC ₅₀ + 50% serum	Fold Change	MIC ₅₀ - serum	MIC ₅₀ + 50% serum	Fold Change	MIC ₅₀ -serum	MIC ₅₀ + 50% serum	Fold Change
<i>C. albicans</i> (n=47)	≤0.25 (0.0156-0.5)	0.5 (0.03-2)	2 (1-16)	0.0156 (0.0156)	0.25 (0.125-4.0)	16 (8-256)	0.0156 (0.0156)	1 (0.5-2.0)	64 (32-128)
<i>C. glabrata</i> (n=7)	0.5 (0.25-0.5)	1 (1.0-2.0)	4 (2-4)	0.0156 (0.0156- 0.125)	1 (0.5-2)	64 (16-64)	0.0156 (0.015)	1 (1)	64 (64)
<i>C. krusei</i> (n=10)	≤1 (0.25-2)	8 (0.5-16.0)	8 (2-16)	0.25 (0.0156- 0.25)	8 (2.0-16.0)	32 (16-256)	0.06 (0.015- 0.06)	8 (2.0-16.0)	133 (8-267)
<i>C. parapsilosis</i> (n=10)	1 (0.06-2)	2 (0.125-16.0)	4 (1-8)	0.0156 (0.015-4.0)	8 (0.25-16.0)	32 (4-32)	0.0156 (0.015-2.0)	8 (0.5-16.0)	64 (4-256)
<i>C. tropicalis</i> (n=10)	0.125 (0.0150-0.25)	0.5 (0.125-0.5)	4 (1-33)	0.0156 (0.0156- 0.031)	2 (0.125-2.0)	128 (1.0-4.0)	0.0156 (0.0156)	2 (0.5-4.0)	128 (8-256)

Candines et *C. parapsilosis*

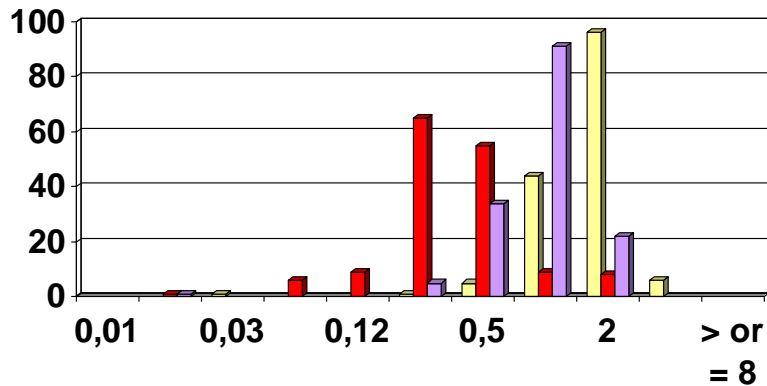
***C. parapsilosis* Latin America n= 533**



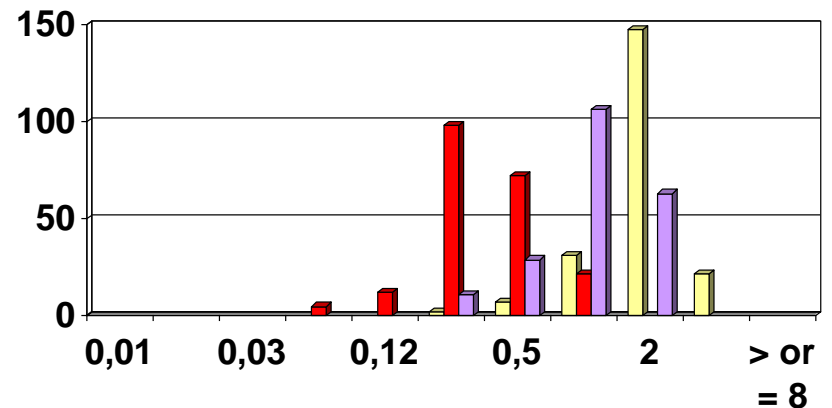
***C. parapsilosis* Europe n= 190**



***C. parapsilosis* Asia-Pacific n=153**



***C. parapsilosis* N. America n= 209**



Legend: Anidulafungin (Yellow), Caspofungin (Red), Micafungin (Purple)

Legend: Anidulafungin (Yellow), Caspofungin (Red), Micafungin (Purple)

Legend: Anidulafungin (Yellow), Caspofungin (Red), Micafungin (Purple)

Legend: Anidulafungin (Yellow), Caspofungin (Red), Micafungin (Purple)

Candines et *C. parapsilosis*

- « *C. parapsilosis* » récemment démembré en *C. metapsilosis* (1,8%), *C. orthopsilosis* (6,1%) et *C. parapsilosis*
- CMI de *C. metapsilosis* et *C. orthopsilosis* plus basses
- Aucune candine fongicide sur *C. parapsilosis*

Species	Isolate	MIC (mg/l) of indicated agent ¹ :		
		CAS	MCF	AND
<i>C. orthopsilosis</i>	CP-131	2	0.25	0.25
	CP-150	0.5	0.25	0.25
	CP-151	0.5	0.25	0.5
	ATC-194	0.5	0.5	0.12
	GM²	0.71	0.3	0.25
<i>C. metapsilosis</i>	CP-132	0.25	0.5	0.06
	CP-133	0.5	0.12	0.06
	ATC-193	0.12	0.25	0.03
	GM²	0.25	0.25	0.05
<i>C. parapsilosis</i>	CP-300	2	0.25	0.5
	CP-301	2	1	1
	CP-302	2	1	1
	ATCC-22019	1	0.5	1
	GM²	1.68	0.59	0.84

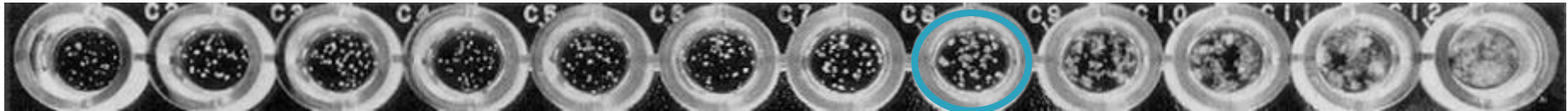
Candines et *C. parapsilosis*

Caspo/amphoB (Mora Duarte, NEJM 2002)	Anidula/fluco (Reboli, NEJM 2007)	Mica/AmpL (Kuse, Lancet 2007)	Mica/Caspo (Pappas, CID 2007)	CanHido (Betts, CID 2009)
Réponse globale en FDT-IV (ITTm)	Réponse globale en FDT-IV (ITTm)	Efficacité en FDT (PP)	Succès en FDT-IV (ITTm)	Réponse favorable en FDT (toute pop.)
14/20 (70%) 13/20 (65%)	7/11 – 64% 10/12 – 83%	33/37 – 89% 26/30 – 86%	22/29- 76% (mica 100) 15/21 – 71% (mica 150) 27/42 – 64% (caspo)	11/18 – 61% (Caspo 70/50) 17/21 – 81% (caspo 150)

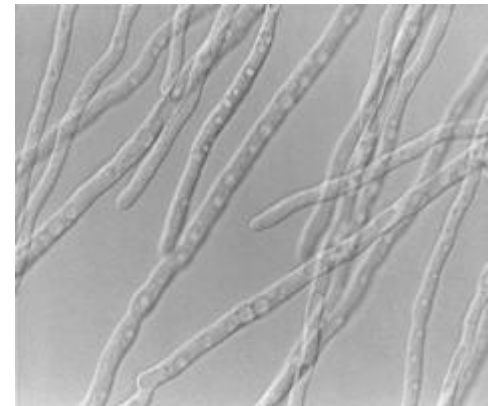
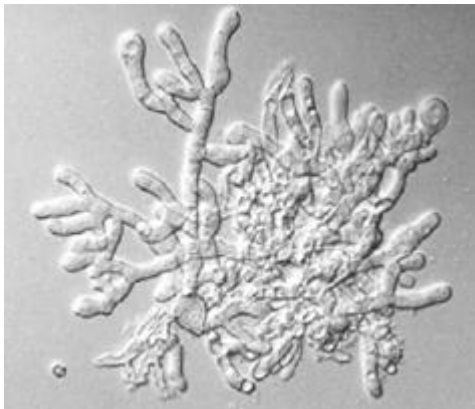
Activité sur les filamenteux

- CMI peu fiable
- CME (concentration minimale effective):
Caspofungine ($\mu\text{g/mL}$)

32 16 8 4 2 1 0.5 0.25 0.13 0.06 0.03 No



MEC



Caspofungine et *Aspergillus* spp.

- Effet fongistatique
 - Pas de réduction du nombre de colonies
- Chez *Aspergillus* le complexe 1,3- β -D-glucane synthase est situé à l'apex des hyphes en croissance
 - Caspofungine → changement de morphologie, croissance, structure de la paroi
 - Diminue la capacité angio-invasive
- Efficacité in vitro sur *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. terreus*

Micafungine et *Aspergillus* spp.

Espèce	Nombre d'isolats	CMI($\mu\text{g/ml}$)
<i>A. fumigatus</i>	35	$\leq 0.01-0.03$
<i>A. niger</i>	20	≤ 0.01
<i>A. flavus</i>	18	≤ 0.01
<i>A. terreus</i>	12	≤ 0.01
<i>A. nidulans</i>	3	≤ 0.01
<i>A. versicolor</i>	3	≤ 0.01
<i>A. clavatus</i>	1	≤ 0.01
<i>A. japonicus</i>	1	≤ 0.01
<i>A. oryzae</i>	1	< 0.01

Candines et *Aspergillus* spp.

	CMI-CME ($\mu\text{g/ml}$)*			
	n	Ani	Caspo	Mica
<i>A. fumigatus</i> ¹	256	ND	0,015-2	ND
<i>A. fumigatus</i> ²	12	0,004-0,12	0,06-0,12	ND
<i>A. fumigatus</i> ³	29	ND	ND	0,008-0,03

Effet du sérum sur l'activité des candines

	CASPOFUNGIN			ANIDULAFUNGIN			MICAUFUNGIN		
	MIC ₅₀ -serum	MIC ₅₀ + 50% serum	Fold Change	MIC ₅₀ - serum	MIC ₅₀ + 50% serum	Fold Change	MIC ₅₀ -serum	MIC ₅₀ + 50% serum	Fold Change
<i>Aspergillus</i> spp.									
<i>A. fumigatus</i> (n=10)	<0.25 (0.016- 0.25)	1 (0.5-2.0)	11 (2-67)	0.0156 (0.016)	0.5 (0.25-2.0)	32 (32-128)	0.0156 (0.0156)	1 (0.5-2.0)	64 (32-133)
<i>A. flavus</i> (n=7)	0.03 (0.016 - 0.06)	0.5 (0.125 -0.5)	8 (4-17)	0.0156 (0.016)	0.5 (0.125 -1.0)	32 (16-64)	0.0156 (0.0156)	0.5 (0.5-2.0)	33 (17-33)
<i>A. niger</i> (n=8)	0.06 (0.06 -0.25)	1.0 (0.5-1.0)	8 (4-17)	0.0156 (0.0156)	0.5 (0.25-0.5)	32 (16-32)	0.0156 (0.0156)	2 (0.5-2.0)	133 (33-133)
<i>A. terreus</i> (n=9)	0.125 (0.03 -0.5)	0.5 (0.25 -0.5)	4 (1-8)	0.0156 (0.0156)	0.25 (0.125 - 0.25)	16 (8-16)	0.0156 (0.0156)	0.5 (0.125-0.5)	32 (4-32)

Autres champignons

- Activité très limitée des candines sur *Fusarium*, *Scedosporium*, *Coccidioides*, *Blastomyces*, *Histoplasma*
- Résistance de *Cryptococcus*, *Trichosporon*, zygomycètes

Antifungal Susceptibility of *Candida* Biofilms: Unique Efficacy of Amphotericin B Lipid Formulations and Echinocandins

D. M. Kuhn,^{1,2} T. George,² J. Chandra,² P. K. Mukherjee,² and M. A. Ghannoum^{2*}

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, June 2002.

- La caspofungine et la micafungine ont démontré une activité spécifique sur les biofilms à *C. albicans* et *C. glabrata*.
 - Résistance des biofilms à *C. parapsilosis* et *C. tropicalis*
- L'anidulafungine a démontré une activité in vitro sur les biofilms à *C. albicans*
- Efficacité de caspofungine et micafungine dans un modèle in vitro de biofilm sur cathéter en silicone

Breakpoints – résistance

GERICCO 26/03/2010

Correlation of MIC with Outcome for *Candida* Species Tested against Caspofungin, Anidulafungin, and Micafungin: Analysis and Proposal for Interpretive MIC Breakpoints[▽]

M. A. Pfaller,^{1*} D. J. Diekema,¹ L. Ostrosky-Zeichner,² J. H. Rex,³ B. D. Alexander,⁴
D. Andes,⁵ S. D. Brown,⁶ V. Chaturvedi,⁷ M. A. Ghannoum,⁸ C. C. Knapp,⁹
D. J. Sheehan,¹⁰ and T. J. Walsh¹¹

- Conclusions du CLSI:
 - Souche sensible si CMI ≤ 2 mg/l
 - Si CMI > 2 mg/l → ?
- Pas assez de souches avec des CMI > 2 mg/l pour définir une CMI prédictive d'échec

Caspofungin Susceptibility Testing of Isolates from Patients with Esophageal Candidiasis or Invasive Candidiasis: Relationship of MIC to Treatment Outcome

Nicholas Kartsonis,* John Killar, Lori Mixson, Chao-Min Hoe, Carole Sable, Kenneth Bartizal, and Mary Motyl

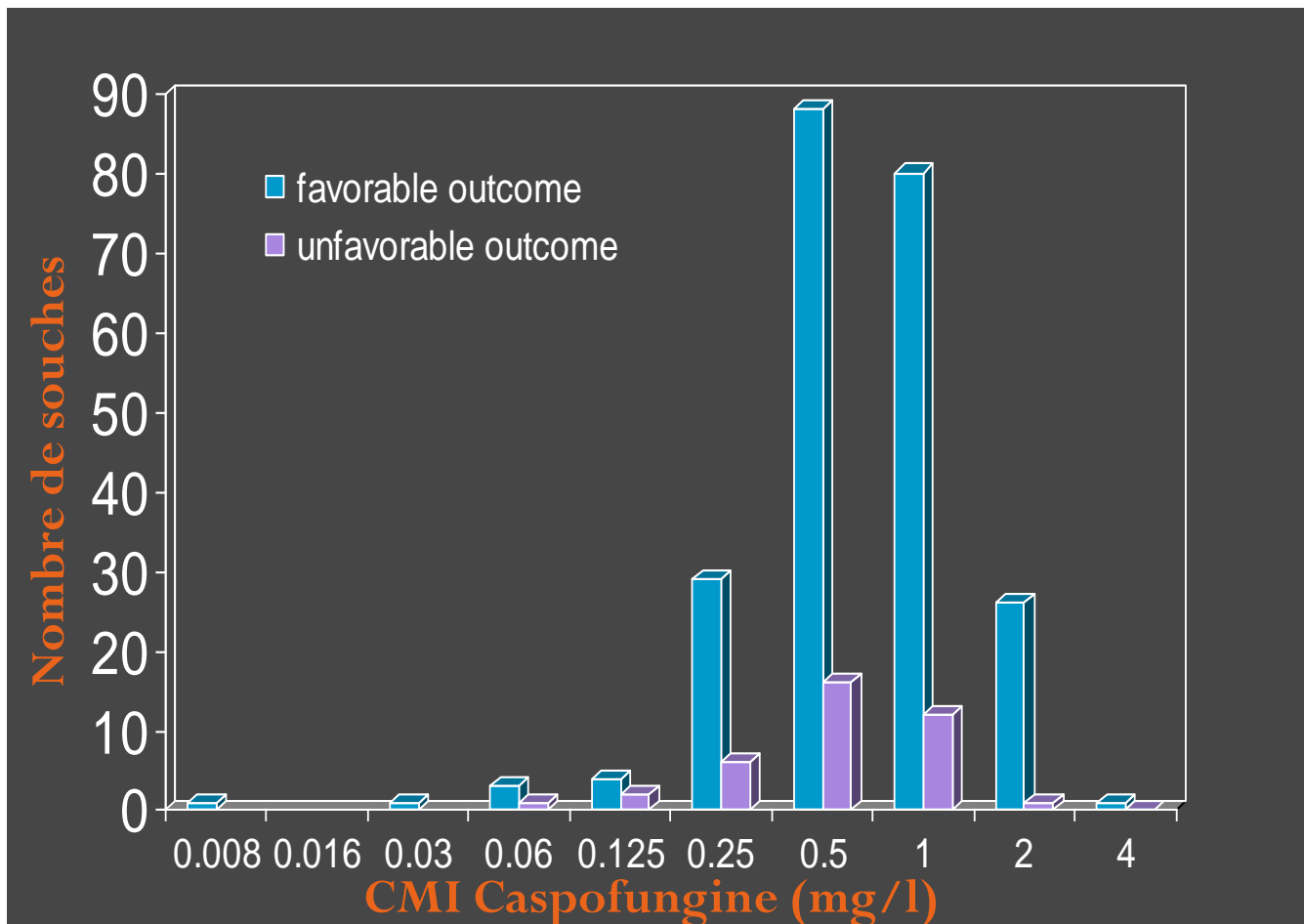
Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania

Received 12 April 2005/Returned for modification 16 May 2005/Accepted 28 June 2005

The caspofungin clinical trial database offers an opportunity to assess susceptibility results for *Candida* pathogens obtained from patients with candidiasis and allows for correlations between efficacy outcomes and MICs. *Candida* isolates have been identified from patients enrolled in four studies of esophageal candidiasis and two studies of invasive candidiasis. The MICs of caspofungin for all baseline isolates were measured at a central laboratory using NCCLS criteria (document M-27A); MICs for caspofungin were defined as the lowest concentration inhibiting prominent growth at 24 h. MICs were then compared to clinical and microbiological outcomes across the two diseases. Susceptibility testing for caspofungin was performed on 515 unique baseline isolates of *Candida* spp. obtained from patients with esophageal candidiasis. MICs for caspofungin ranged from 0.008 to 4 µg/ml; the MICs for caspofungin were also performed on 231 unique invasive candidiasis isolates. The majority (~96%) of MICs were ≤2.0 µg/ml, respectively. Outcomes for patients with either esophageal or invasive candidiasis were highest (>2 µg/ml) had better outcomes than patients with isolates for which the MICs were lower (<1 µg/ml). Additionally, no correlation between MIC and outcome was identified for specific *Candida* species.

"Patients with isolates for which the MICs were highest (>2 µg/mL) had better outcomes than patients with isolates for which the MICs were lower (<1 µg/mL). Additionally, no correlation between MIC and outcome was identified for specific *Candida* species."

Corrélation CMI/évolution



CMI	Evolution défavorable
0.008	-
0.016	-
0.03	-
0.06	-
0.125	33%
0.25	35%
0.5	20%
1	32%
2	13%
4	0%
8	0%

Corrélation CMI/réponse in vivo

- La CMI n'est pas une mesure absolue
 - Elle peut varier en fonction du milieu de culture, de la température et la durée d'incubation, de l'inoculum, etc.
- La corrélation *in vivo* – *in vitro* pour les ATF est pauvre
 - “S” ne prédit pas nécessairement le succès clinique
 - “R” ne prédit pas nécessairement l'échec clinique
- Les facteurs d'hôte (statut immunitaire, terrain) jouent un rôle crucial dans l'évolution clinique

Rex et al. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):643–658.

Rex et al. *Clin Infect Dis.* 2002;35:982–989.

Pfaller. *Curr Drug Targets.* 2005;6:929–943.

Corrélation CMI/réponse in vivo

- L'identification de l'espèce fongique est probablement plus importante que la détermination des CMI
 - S'agit-il ou non de *C. glabrata*?
- Le choix de l'ATF repose sur cette identification d'espèce

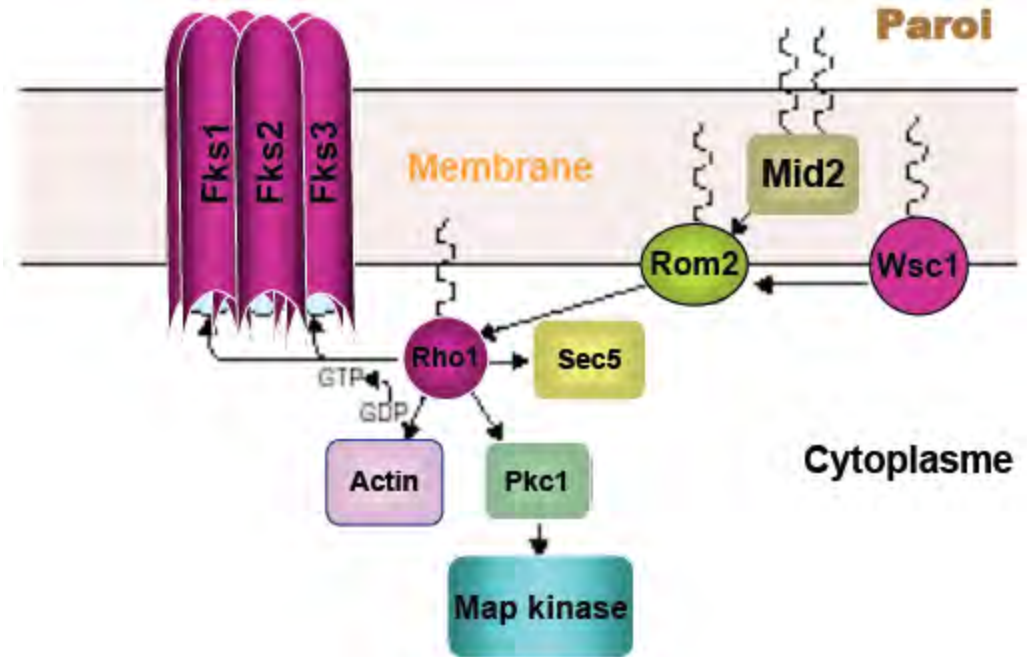
Rex et al. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14(4):643–658.

Rex et al. *Clin Infect Dis.* 2002;35:982–989.

Mécanismes de résistance

Complexe glucane synthase

- Sous-unités membranaires Fks1, Fks2, Fks3
- Sous-unité cytoplasmique Rho1



Résistance

- Mutation gène codant pour la sous-unité Fks1 (*fks1*Δ résistant)
- Surexpression de glucane synthase via Mid2-Rho1-MAP kinase cascade
- Surexpression Sbe2p (trafic vésiculaire), délétions *vps*Δ

Résistance aux candines

- Mutations du complexe glucane synthase rapportées sous traitement
- Mais phénomène rare +++

Effet paradoxal

- Comparable à l'effet Eagle pour les antibiotiques
- Décrit surtout pour la caspofungine sur *Candida albicans*
 - Touche 16 à 18% des isolats
 - Reprise d'une croissance fongique à des concentrations élevées de caspofungine malgré des CMI très basses
 - Plus fréquent en cas de biofilm
- Rare pour les autres candines et pour d'autres espèces fongiques
 - Décrit également pour la micafungine et la caspofungine sur *C. dubliniensis*
 - Pas pour l'anidulafungine
- Non démontré in vivo
- Mécanisme possible: \searrow du β 1-3 glucane et \nearrow chitine

Activité clinique

GERICCO 26/03/2010

Candidoses invasives: Points clés

- Etudes de méthodologie comparable : non-infériorité, randomisées, en double aveugle, multicentriques
- Populations étudiées : assez comparables
 - Faible pourcentage de patients neutropéniques
 - Faible pourcentage de candidoses invasives sans candidémie
- Efficacité
 - Anidulafungine a été étudié essentiellement chez des patients présentant une candidémie
 - La moins bonne efficacité théorique in vitro des échinocandines sur *Candida parapsilosis* ne semble pas avoir d'impact clinique

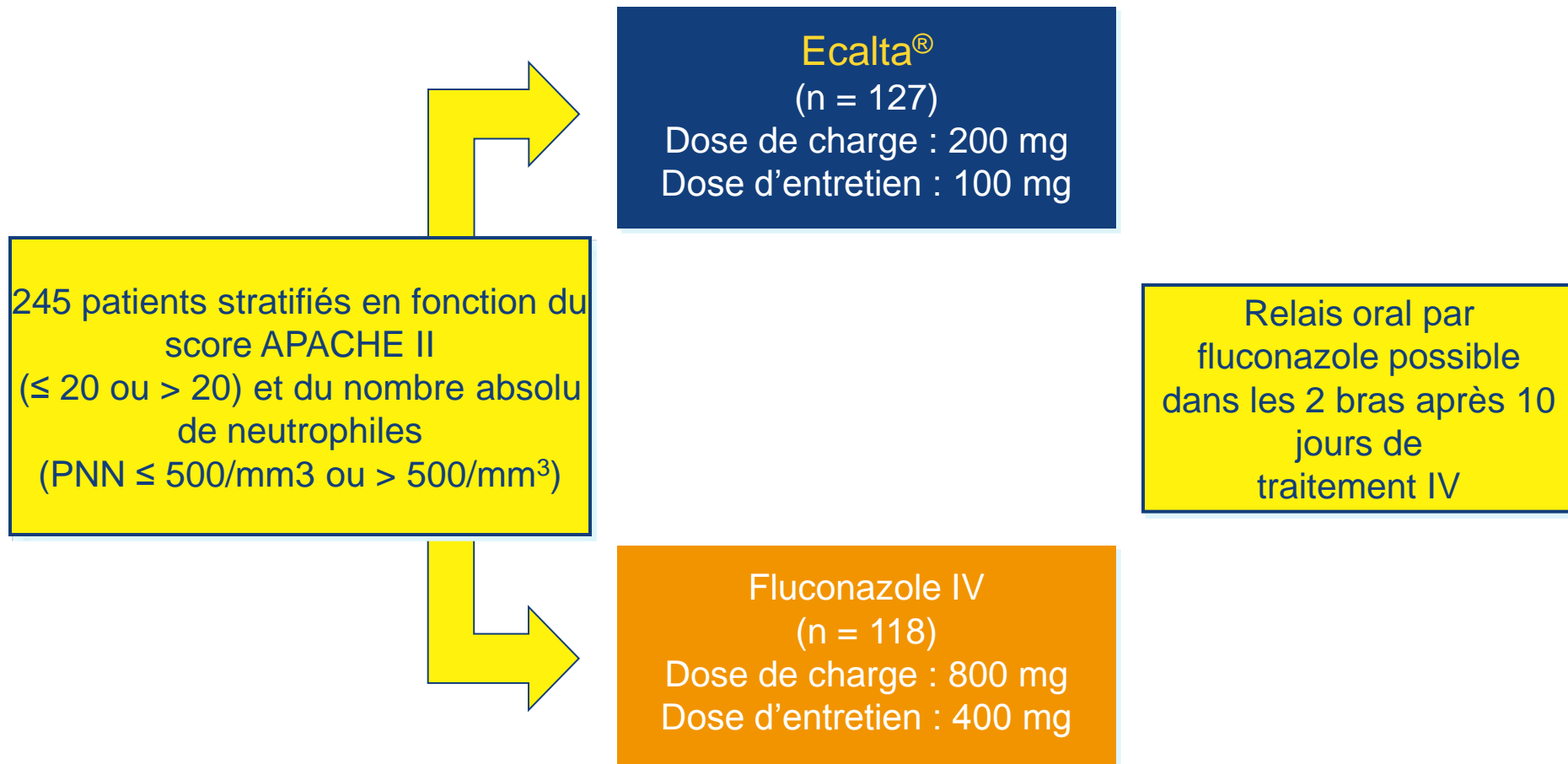
1 Mora Duarte J. NEJM 2002 ; 347 : 2020-9.

2 Kuse Lancet 2007 ; 369 : 1519-27.

3 Reboli NEJM 2007 ; 356 : 2472-82.

4 Pappas PG. CID 2007 ; 45 : 883-93.

Candidémies: anidulafungine



Durée de traitement : au moins 14 jours en ne dépassant pas 42 jours

Table 1. Characteristics of the Modified Intention-to-Treat Population.*

Characteristic	Anidulafungin Group (N = 127)	Fluconazole Group (N = 118)	P Value
Risk factors for invasive candidiasis — no. (%)			
Central venous catheter	99 (78)	92 (78)	1.00
Broad-spectrum antibiotics	88 (69)	82 (70)	1.00
Recent surgery	53 (42)	51 (43)	0.90
Recent hyperalimentation	31 (24)	31 (26)	0.77
Immunosuppressive therapy	18 (14)	27 (23)	0.10
Prior azole prophylaxis [§]	7 (6)	2 (2)	0.17
Apache II score			
≤20 — no. (%)	101 (80)	98 (83)	0.52
>20 — no. (%)	26 (21)	20 (17)	0.51
Mean (median)	15.0±7.7 (14)	14.4±6.8 (13)	
Range	2–42	3–36	
Absolute neutrophil count — no. (%)			
>500/mm ³	124 (98)	114 (97)	0.71
≤500/mm ³	3 (2)	4 (3)	
Site of infection — no. (%)			
Blood only	116 (91)	103 (87)	0.41
Other sterile site only [¶]	7 (6)	11 (9)	0.33
Both	4 (3)	4 (3)	1.00
Duration of intravenous treatment — days			
Mean (median)	13.5 (14)	12.1 (11)	0.10
Range	1–33	1–37	
Switch to oral fluconazole — no. (%)**	33 (26)	33 (28)	0.77

Candidémies : Anidulafungine

- Candidoses invasives:
 - Taux de réponse clinique
 - **Anidula: 75% vs fluco 60% (p=0.01)**
 - Mais:
 - Effet centre marqué (si 1 centre enlevé, pas de supériorité)
 - Différence de mortalité non significative (23 vs 33%, p=0.13)

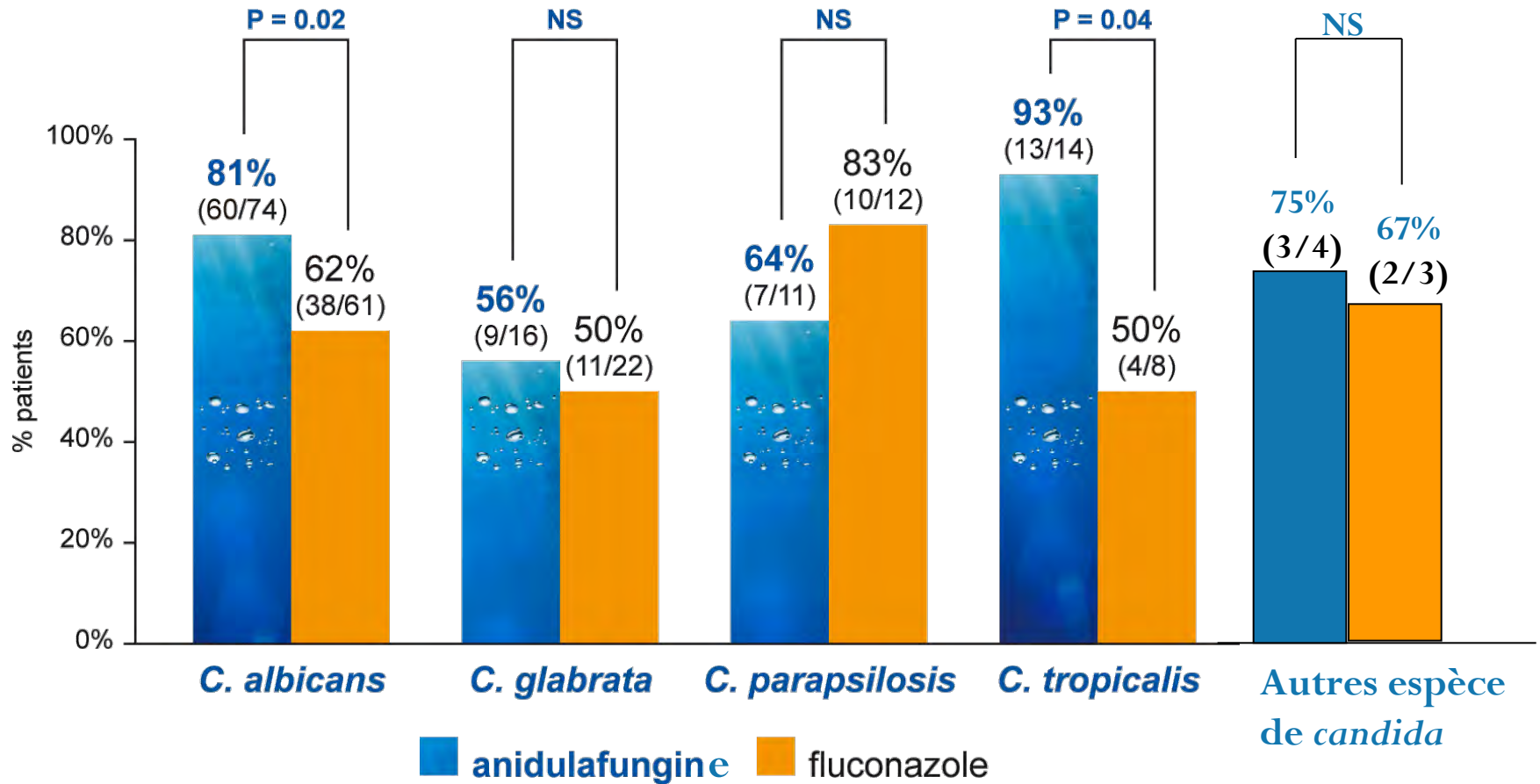
	Critère d'évaluation	Succès global n (%)		Différence absolue (%) entre les traitements (IC _{95%})
		Groupe fluconazole (n = 118)	Groupe anidulafungine (n = 127)	
Critère primaire	Fin du traitement intraveineux	71 (60,2)	96 (75,6)	15,4 (3,9 à 27,0)
Critères secondaires	Fin de tout traitement	67 (56,8)	94 (74,0)	17,2 (5,5 à 29,0)
	Suivi à deux semaines	58 (49,2)	82 (64,6)	15,4 (3,1 à 27,7)
	Suivi à six semaines	52 (44,1)	71 (55,9)	11,8 (-0,6 à 24,3)

-30 -20 -10 0 10 20 30

← Fluconazole supérieur Anidulafungine supérieure →

Reboli et al. N Engl J Med. 2007;356:2472-82

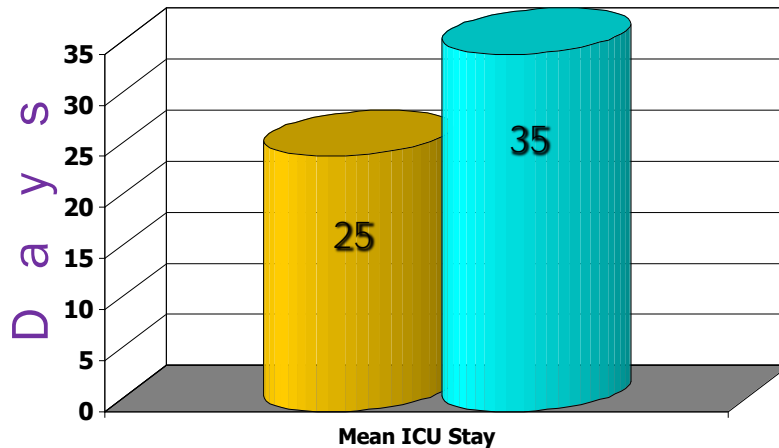
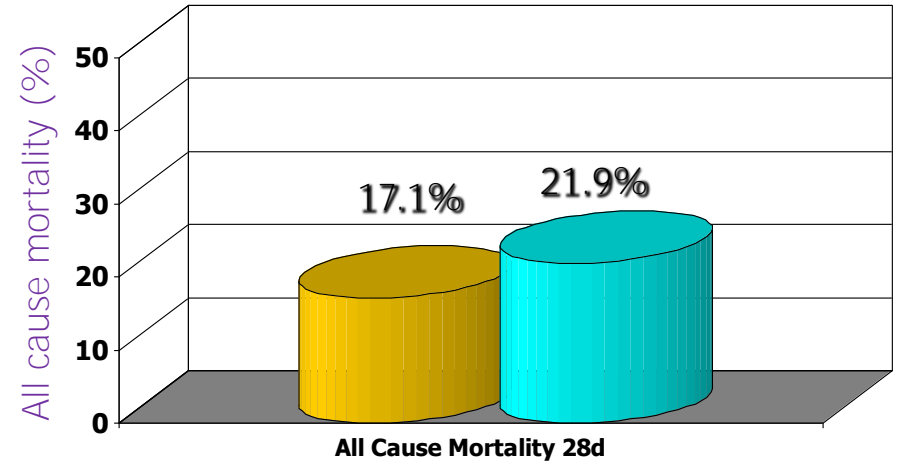
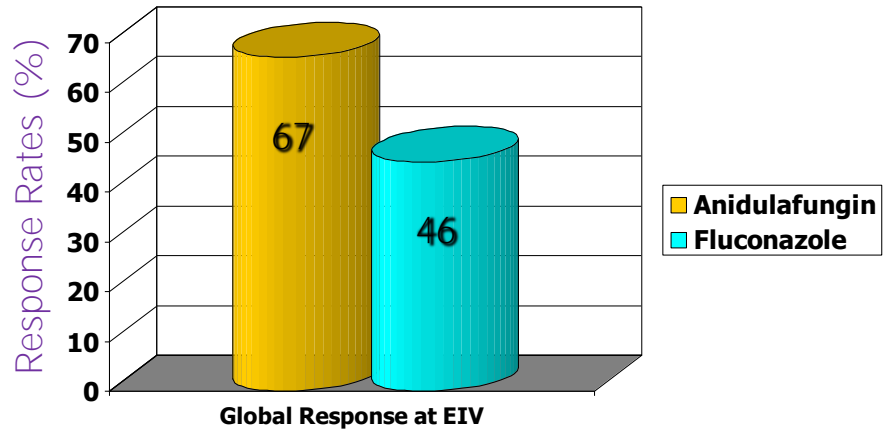
Succès par pathogène



Succès microbiologique fin IV

Candida Pathogen	Successful Microbiologic Response		
	Anidulafungin Group	Fluconazole Group	P Value
	<i>no. of isolates/total no. (%)</i>		
<i>Candida albicans</i>	77/81 (95)	57/70 (81)	0.01
<i>C. glabrata</i>	15/20 (75)	18/30 (60)	0.37
<i>C. parapsilosis</i>	9/13 (69)	14/16 (88)	0.36
<i>C. tropicalis</i>	13/15 (87)	7/11 (64)	0.35
Other candida species	5/6 (83)	3/3 (100)	1.00
All candida species	119/135 (88)	99/130 (76)	0.02

Anidulafungine vs. Fluconazole chez 63 patients de réanimation



Candidémies : Micafungine

- Contre ambisome 3 mg/kg/j
 - MITT: 183/247 (**74,1%**) vs 172/247 (69,6%)

Kuse et al. Lancet 2007;369:1519-27

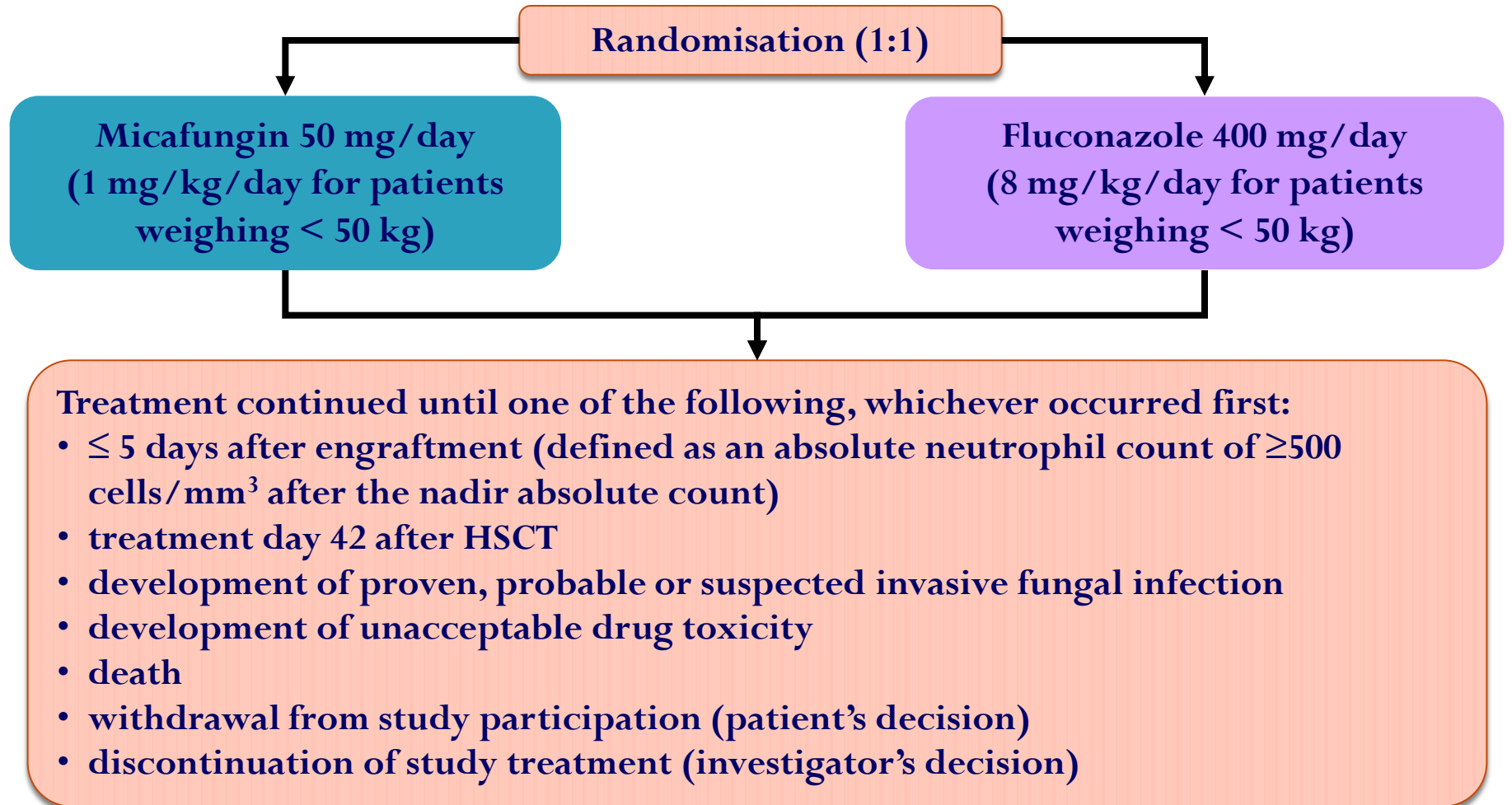
- Contre caspofungine 50 mg/j

Traitement	Nb	Succès (%)
Micafungine 100	191	76,4
Micafungine 150	199	71,4
Caspofungine	188	72,3

Pappas et al. Clin Infect Dis 2007;45 : 883-93

Pas de différences: mortalité ou rechute

Micafungine: prophylaxie



Micafungine: prophylaxie

- Inclusion

- Receveur de:
 - Allo HSCT
 - Auto HSCT pour hémopathie
- Age \geq 6 mois
- Absence d'IFI
- Pas d'ATF depuis 72h
- Pas d'hépatopathie

- Exclusion

- Autogreffe pour autre cause
- Allergie aux azolés ou aux candines

Micafungine: prophylaxie

- Critère principal:
 - Succès = absence d'IFI prouvée, probable ou possible à la fin de la prophylaxie
 - Et: absence d'IFI prouvée ou probable jusqu'à 4 semaines post traitement
- Succès: 80% bras micafungine, 73,5% bras fluconazole
 - $p = 0,03$

Caspofungine et candidémie

Réponse globale à la fin du traitement IV

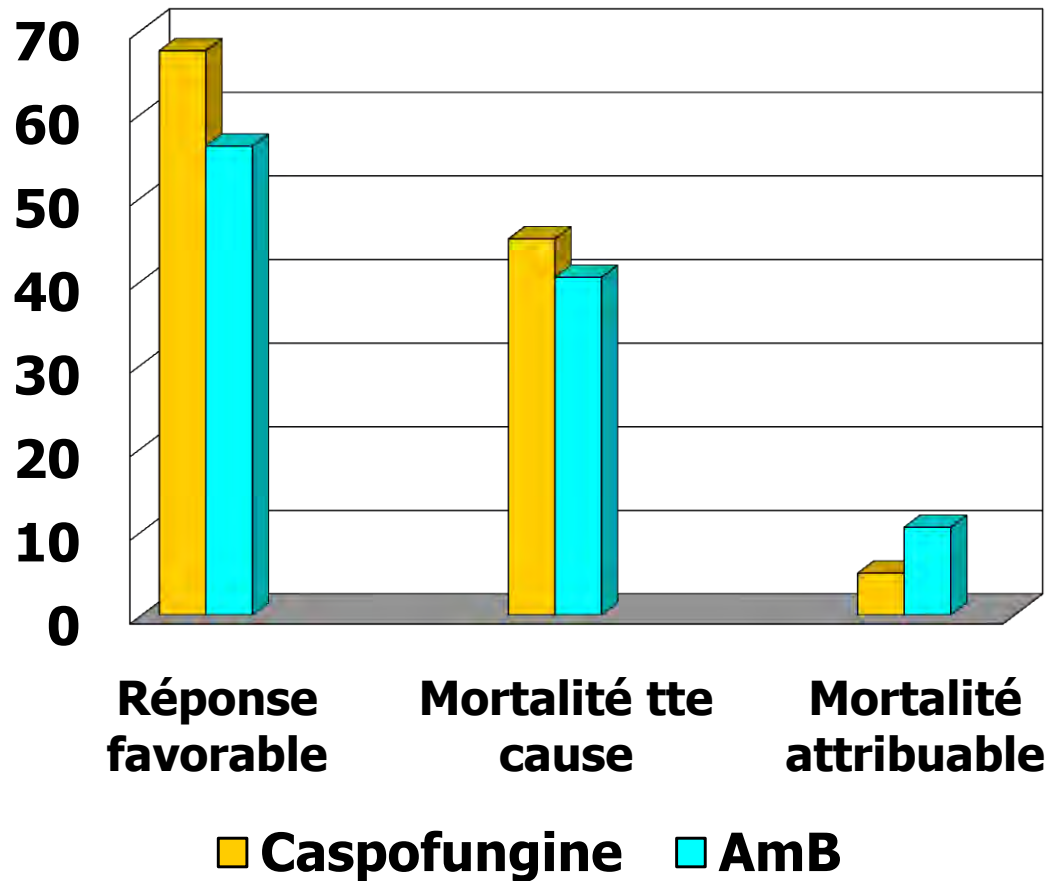
Analyse	Caspofungine 70/50 mg n/m (%)	Amphotericine B 0,6-1.0 mg/kg n/m (%)	Différence % (95.6% CI)
MITT (n=224)	80/109 (73.4)	71/115 (61.7)	12.7% * (-0,7, 26,0)
Patients évaluables (n=185)	71/88 (80.7)	63/97 (64.9)	15.4% ** (1.1, 29.7)

* P = 0.09

** P = 0.03

Pas de différence suivant l'espèce

Caspofungine Vs AmB en réanimation



N = 97

Pédiatrie: micafungine

- Sous étude micafungine versus ambisome
 - 106 patients
 - Succès global en ITT: 69% micafungine, 74% L-AmB
- Micafungine versus fluconazole
 - 84 patients
 - Succès 69,2% micafungine, 53,3% fluconazole

Indications pédiatriques

	Caspofungine approbation aux US et EMEA	Micafungine*	Anidulafungine
Traitement des candidoses invasives	✓	✓	
Traitement Empirique des infections fongiques présumées chez les patients neutropéniques fébriles	✓		
Traitement des Aspergilloses Invasives chez les patients réfractaires ou intolérants aux trt standard (ex, amphotericine B, formulations lipidiques de amphotericine B, et/ou itraconazole)	✓		
Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez HSCT patients		✓	

Traitement empirique

	Caspofungine (1)	Micafungine (2)	anidulafungine
Design	Multicentrique, prospective, randomisée, double aveugle, non infériorité	Monocentrique, ouverte, prospective, non randomisée	Pas de données
Traitement	Empirique	Empirique	
Posologie	caspo 70 mg/j, 50 mg/j (n=556) Vs ABLp* 3 mg/kg/j (n=539)	mica 50 à 150 mg/j (n=18)	
Population	Hémopathie, allogreffe, rechute de leucémie aiguë	LAM,LAL, fièvre persistante après 5 jrs d'ABT	
Critère de jugement	Succès thérapeutique : score composite (ITT-m)	Taux de succès (défervescence pendant la neutropénie)	
Résultats	réponse favorable 33,9 % vs 33,7 % ampho B liposomale	78% Délai moyen 3 jrs	
AMM	Étude pivotale d'AMM	Méthodologie insuffisante; pas d'AMM	

¹ Walsh T. N Engl J Med 2004 ; 351 : 1391-402. ² Yanada M. Internal Medicine 2006; 45 : 259-64.

Candines et AI

	Caspofungine	Micafungine	Anidulafungine
Prophylaxie	OUI	OUI	NON
Empirique	OUI	NON	NON
Curatif 1^{ère} ligne	OUI	NON	NON
Curatif 2^e ligne	OUI	NON	NON

AI: traitement de première ligne

	Caspofungine Candoni, <i>EurJ Haematol</i> 2005	Caspofungine Viscoli, TIMM 2007	Caspofungine Herbrech, ICAAC 2008	Caspofungine Betts <i>Cancer</i> 2006
Design	Monocentrique, ouverte, non comparative			
Traitement	Curatif 1 ^{ère} ligne	Curatif 1 ^{ère} ligne	Curatif 1 ^{ère} ligne	1 ^{ère} ligne et Sauvetage
Population (n)	Leucémie aiguë (myéloïde, lymphoïde) (n=32)	N=61 (HM)	N=24 (allogreffe)	Neutropéniques N= 12 et 29
Posologie	Caspo : 70 mg J1, puis 50 mg/j			
Critères de jugement	Réponse complète ou partielle (ITTm)			
Résultats	56 % réponse favorable	33%	42%	42% 38%
AMM	Données encourageantes; difficiles à interpréter en l'absence de groupe contrôle			

An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients

- 61 patients avec AI probable ou prouvée
 - Traités par caspofungine en première ligne
- Survie à S6: 66% (40/61)
- Survie à S12: 53% (32/60)
- Taux de réponse à la fin du traitement:

Table 2. Response to treatment at EOT in the MITT population

Response	MITT population (N=61)	
	n	% (95% CI)
Complete	1	2 (0–9)
Partial	19	31 (20–44)
Stable disease	9	15 (7–26)
Disease progression	31	51 (38–64)
Not evaluable ^a	1	2 (0–9)

Pour mémoire...

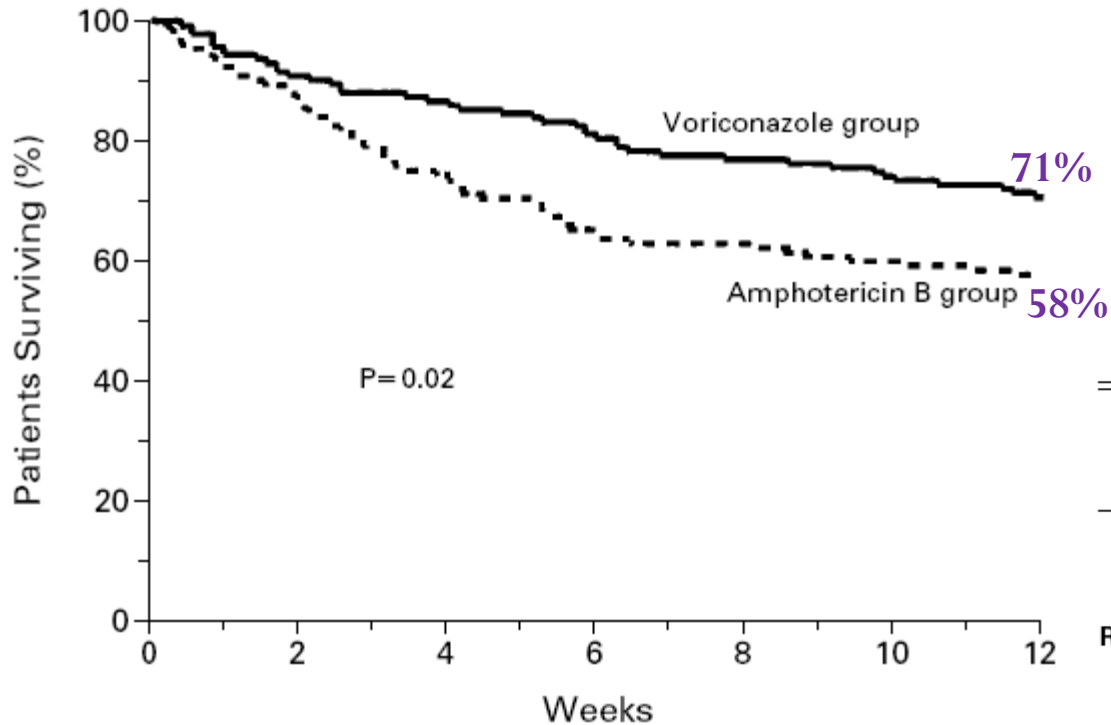


TABLE 3. RESPONSE RATE AT WEEK 12 IN THE MODIFIED INTENTION-TO-TREAT POPULATION.

RESPONSE	VORICONAZOLE	AMPHOTERICIN B
	GROUP (N= 144)	GROUP (N= 133)
	no. (%)	
Successful outcome*	76 (52.8)	42 (31.6)
Complete response	30 (20.8)	22 (16.5)
Partial response	46 (31.9)	20 (15.0)
Unsuccessful outcome	68 (47.2)	91 (68.4)
Stable disease	8 (5.6)	8 (6.0)
Failure of therapy	55 (38.2)	78 (58.6)
Indeterminate	5 (3.5)	5 (3.8)

Indications et posologies chez l'adulte

	Caspofungine	Micafungine	Anidulafungine
Candidoses invasives et candidémies	70 mg dose de charge 50 mg dose entretien	100mg/j <i>Candidose oesophagienne si ttt IV requis (150mg/j)</i>	200 mg charge; 100 mg /J <i>Patients neutropéniques insuffisants dans les études. Non évalué dans les C. krusei</i>
Traitement empirique dans les Infections fongiques présumées chez le patient neutropénique fébrile	70 mg dose de charge 50 mg dose entretien		
Traitement des aspergilloses Invasives chez les patients réfractaires ou intolérants aux trt standard	70 mg dose de charge 50 mg dose entretien		
Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez HSCT patients		50 mg/j	

Posologies pédiatriques

- Caspofungine:
 - 50 mg/m²

- Micafungine:
 - Enfants: 2–4 mg/kg/j
 - Nouveaux-nés: 10–12 mg/kg/j

- Anidulafungine (enfants 2–17 ans):
 - 1,5 mg/kg/j

AMM des échinocandines

- Caspofungine (Cancidas[®], MSD)
 - Traitement empirique des IF présumées chez le patient neutropénique fébrile (A/P)
 - Traitement de la candidose invasive (A/P)
 - Traitement de l'aspergillose invasive en 2e ligne (A/P)
- Anidulafungine (Ecalta[®], Pfizer)
 - Candidose invasive chez l'adulte non neutropénique
- Micafungine (Mycamine[®], Astellas)
 - Candidose invasive (A/P)
 - Prophylaxie candidose (A/P)

La décision d'utiliser Mycamine doit tenir compte du risque potentiel de développement de tumeurs hépatiques (voir rubrique 4.4). Ainsi, Mycamine ne doit être utilisée que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée.

Principales différences entre échinocandines

	caspofungine	micafungine	anidulafungine
Structure chimique	Chaines latérales déterminantes pour la lipophilie, la solubilité, l'activité antifongique, la toxicité		
microbiologie	Augmentation CMI réduite sous l'effet du sérum vs mica/anidula Action in vitro sur la formation du biofilm par <i>C. albicans</i>	Activité <i>in vitro</i> sur les biofilms à <i>C. albicans</i> et <i>C. glabrata</i> .	Pas de données sur <i>aspergillus</i> sp.
PK/PD	Différences importantes de concentration libre moyenne plasmatique		
	Posologie unique pour toutes les indications, sans adaptation selon l'âge, le sexe, la race, la fonction rénale Adaptation si insuff. hépatique modérée: 35mg/kg/j	Posologie variable selon le poids du patient et l'indication ; monitorage si association avec Sirolimus, Nifedipine, Itraconazole	Pas d'adaptation poso. si insuff. hépatique modérée à sévère et si association avec la ciclosporine ; Peu d'interactions médicamenteuses
AMM	Candidose invasive neutropénique et non neutropénique Ttt empirique Aspergillose 2 ^e ligne Indications idem chez l'enfant	Prophylaxie; Données en néonatalogie	Candidose invasive non neutropénique
Efficacité clinique	Données chez le patient à risque (neutropénique, hémato-oncologie, suspicion d'aspergillose)		Pas de données / <i>C. krusei</i> .
Précautions d'emploi		Toxicité hépatique Protéger de la lumière	Solvant alcoolique

Recommandations de l'IDSA

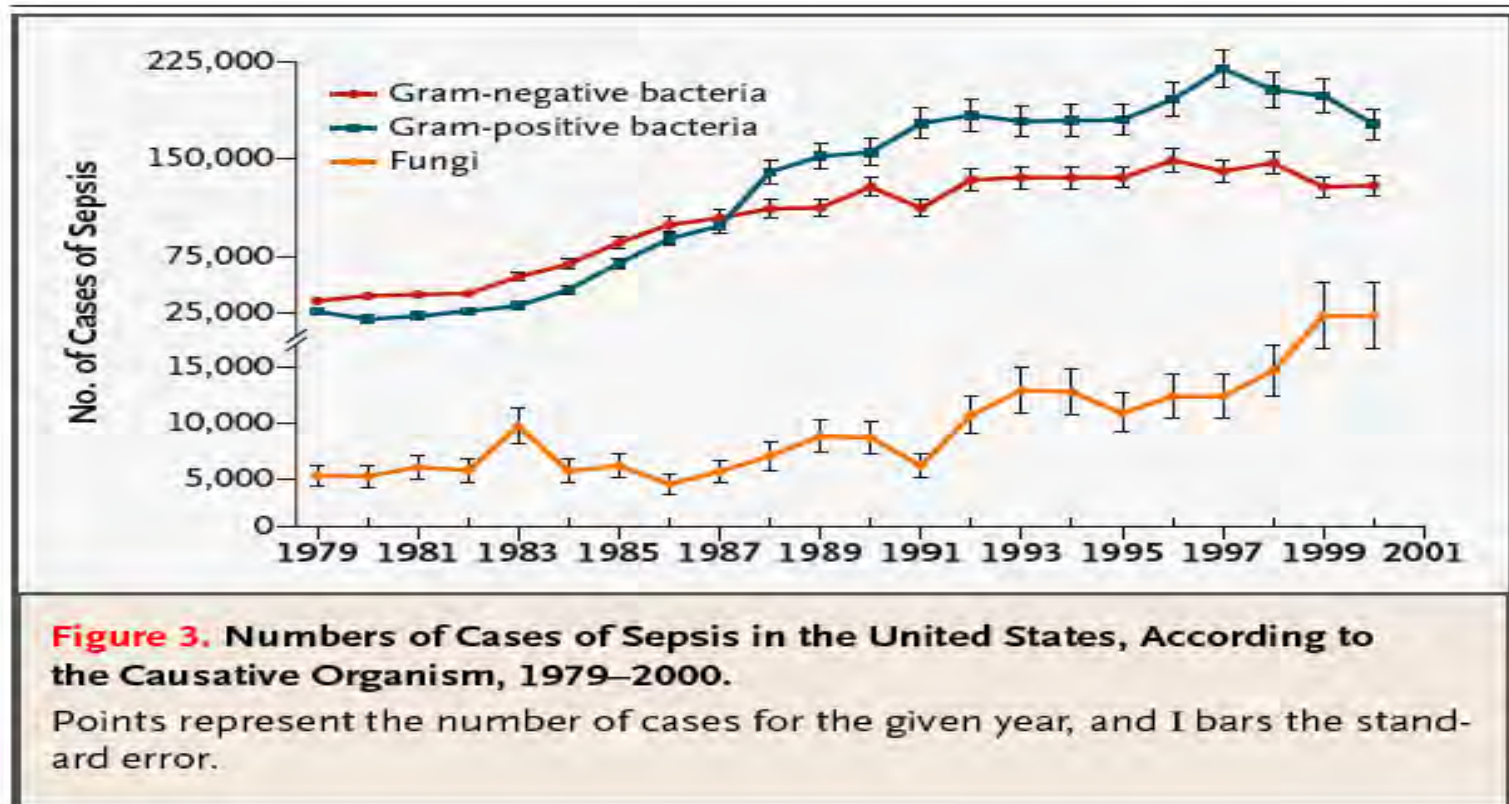
GERICCO 26/03/2010

Jean-Philippe Talarmin

CHU de Nantes

Généralités

- Candidoses invasives: IFI les plus fréquemment rencontrées à l'hôpital

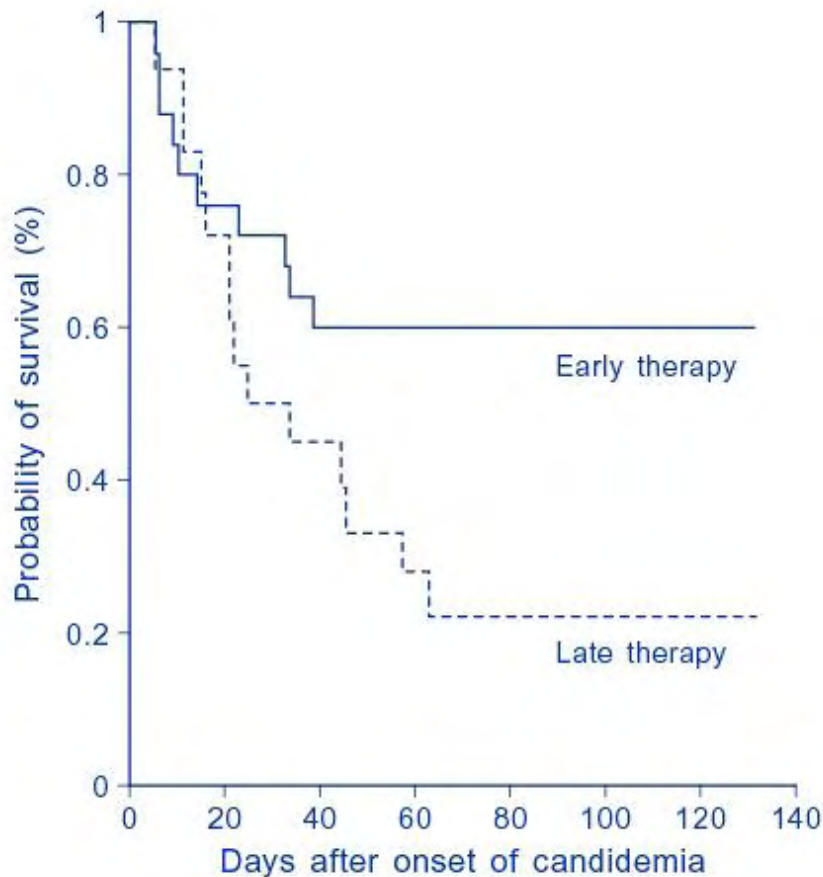


Actuellement l'incidence semble se stabiliser

Mortalité

Référence	Antifongique	Taux de mortalité
Rex J et al. NEJM 1994;331:1325-30	Amphotéricine B vs. Fluconazole	40% 33%
Phillips P et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:337-45	Amphotéricine B vs. Fluconazole	43% 46%
Rex J et al. CID 2003;36:1221-28	Amphotéricine B + Fluconazole vs. Fluconazole	40% 39%
Mora-Duarte J et al. NEJM 2002;347:2020-29	Amphotéricine B vs. Caspofungine	30.4% 34.2%
Kullberg BJ et al. Lancet 2005;366:1435-42	Amphotéricine B vs. Voriconazole	42% 36%
Reboli A, Rotstein C, Pappas P et al. NEJM 2007;356:2472-82	Anidulafungine vs. Fluconazole	22.8% 31.4%
Kuse E-R et al. Lancet 2007;369:1519-27	Micafungine Vs. Amphotéricine B liposomale	40% 40%
Pappas P, Rotstein C, Betts RF et al. CID 2007;45:883-93	Micafungine 100 vs. Micafungine 150 vs. Caspofungine	29% 33.2% 26.4%

Candidémies: délai de traitement



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 J et al. Intensive Care Med 1997; 23: 23-30.

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.

Candidémie et délai de TT

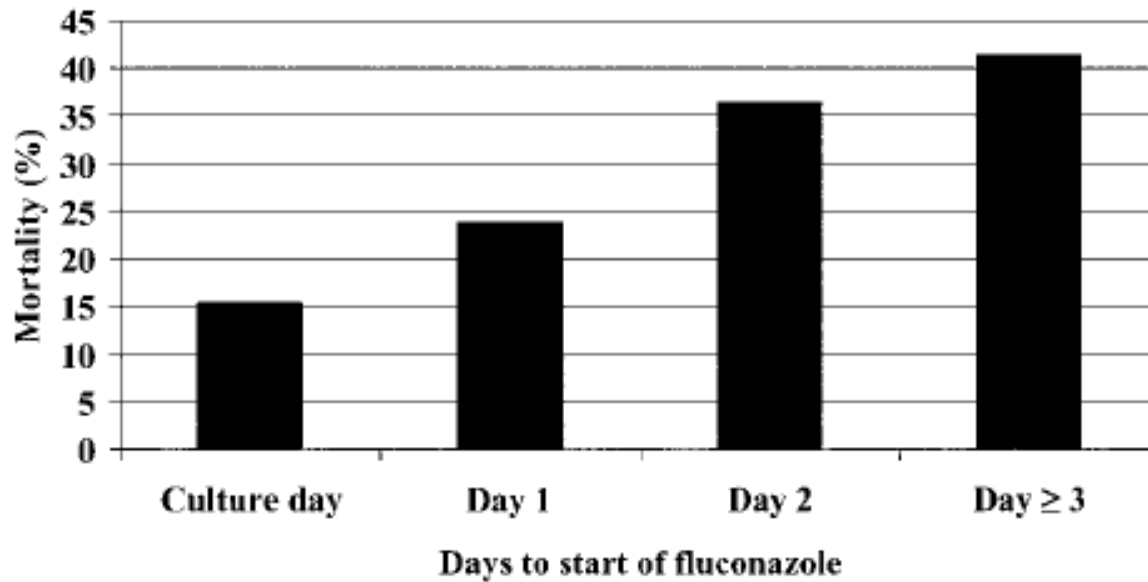
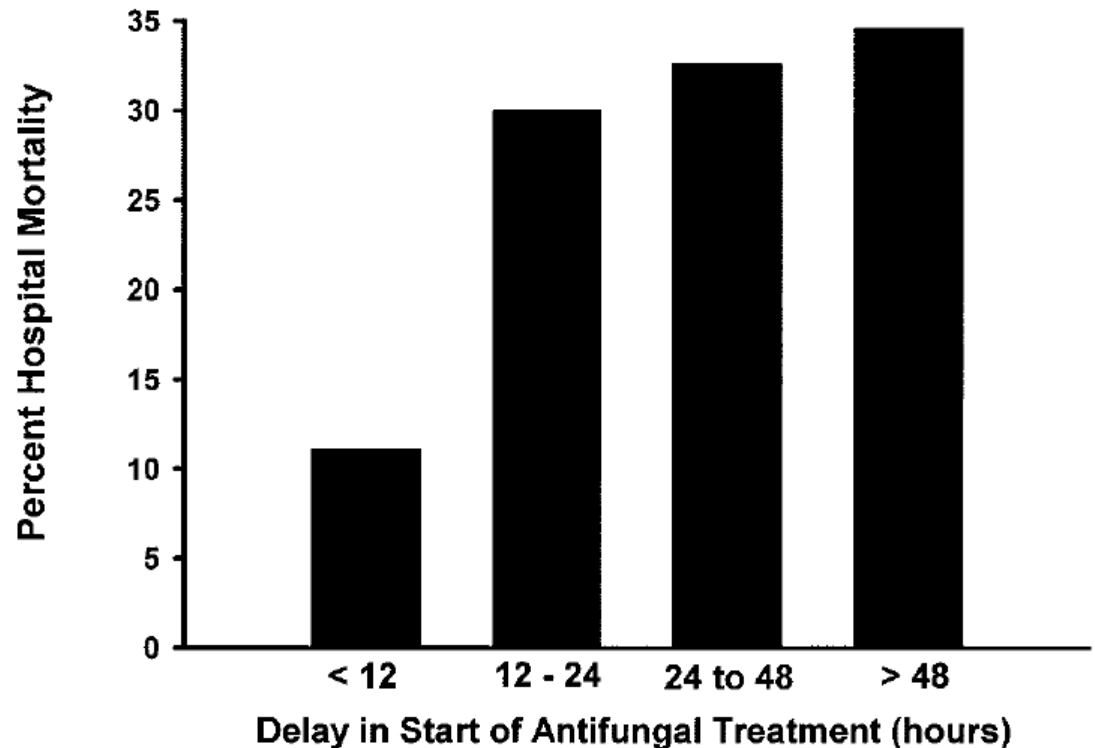


Table 3. Multivariate model of independent risk factors for hospital mortality.

Variable	Adjusted OR (95% CI)	P
Time from culture date to start of fluconazole therapy, days	1.50 (1.09–2.09)	.0138
APACHE II score, 1-point increments	1.13 (1.08–1.18)	<.001

Délai entre la 1^{ère} hémoculture et le traitement

- n = 157 épisodes de candidémie
- 3 facteurs indépendants de mortalité :
 - Score Apache II
 - Antibiothérapie préalable
 - Retard au traitement antifongique



Rappel

organisée conjointement par
la SFAR, la SPILF et la SRLF

Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte

avec la participation de la Société Française d'Hématologie,
de la Société Française de Mycologie Médicale
et de la Société Française de Greffe de Moelle



13 mai 2004
Paris, Institut Pasteur

1^{ère} Etape

APRES isolement d'une levure et AVANT identification de l'espèce de *Candida* sp.

Créatininémie

< 1,5 fois
la normale

≥ 1,5 fois
la normale

Neutropénique

Recevant ≥ 2 traitements
néphrotoxiques ?

Non-Neutropénique

Traitement antérieur
par un azolé ?

Non-Neutropénique

Traitement antérieur
par un azolé ?

Neutropénique

OUI

NON

OUI

NON

NON

OUI

AmB IV
(1 mg/kg/j)

AmB IV (1 mg/kg/j)
OU
fluconazole IV (12 mg/kg/j)

fluconazole IV
(12 mg/kg/j)

caspofungine IV (70 mg J1 puis 50 mg/j)
OU

ABLp IV (3mg/kg/j)

AmB = amphotéricine B désoxycholate
ABLp = amphotéricine B liposomale

2^{ème} Etape

APRES isolement d'une levure et APRES identification de l'espèce de *Candida* sp.

Candida fluconazole - S

Neutropénique
ou
non

fluconazole IV
(6 mg/kg/j)
Relais *per os*
dès que possible

AmB = amphotéricine B désoxycholate
ABLp = amphotéricine B liposomale

Candida fluconazole - R ou - SDD

Créatininémie
< 1,5 fois la normale

Créatininémie
≥ 1,5 fois la normale

Non- Neutropénique

Neutropénique
recevant ≥ 2 traitements
néphrotoxiques ?

Neutropénique
ou
non

NON

OUI

AmB IV
(1 mg/kg/ j)

caspofungine IV (70 mg J1 puis 50 mg/j)
OU ABLp IV (3 mg/kg/j)
OU si *C. krusei*
voriconazole (12 mg/kg J1 puis 8 mg/kg/j)

Relais par **voriconazole oral** si infection contrôlée

IDSA 2009

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

Candidémie: tt initial (non neutropénique)

Evaluation clinique du patient

Peu sévère

Modérément sévère ou sévère

Pré-exposition aux azolés

Non

Oui

Fluconazole

Echinocandine ou LFAmB si
neutropénie

Traitement initial (non neutropénique)

Pas de signes de sévérité.
Pas d'exposition récente aux azolés.



Fluconazole :
Dose charge 12 mg/kg (800 mg)
Puis 6 mg/kg/j (400 mg)

Signes de sévérité.
Exposition récente aux azolés.



Echinocandine :
Caspofungine : 70 mg, puis 50 mg/j.
Micafungine : 100 mg/j.
Anidulafungine : 200 mg, puis 100 mg/j.

A-III

Candidémie – non neutropénique

- Relais par fluconazole si cliniquement stable **et** fluco-S A-II

- *C. glabrata*: échinocandine
 - Si azolé initial, à poursuivre si cliniquement stable et stérilisation des prélèvements B-III

- *C. parapsilosis*: fluconazole
 - Si candine initiale, à poursuivre si cliniquement stable et stérilisation des prélèvements B-III

Candidémie – non neutropénique

- Am B ou formulation lipidique: alternative si intolérance
 - Relais par fluconazole si cliniquement stable et fluco-S
- Voriconazole: peu d'avantage par rapport au fluconazole
 - Seulement en relais pour *C. krusei* et *C. glabrata* vorico-S

A-I

B-III

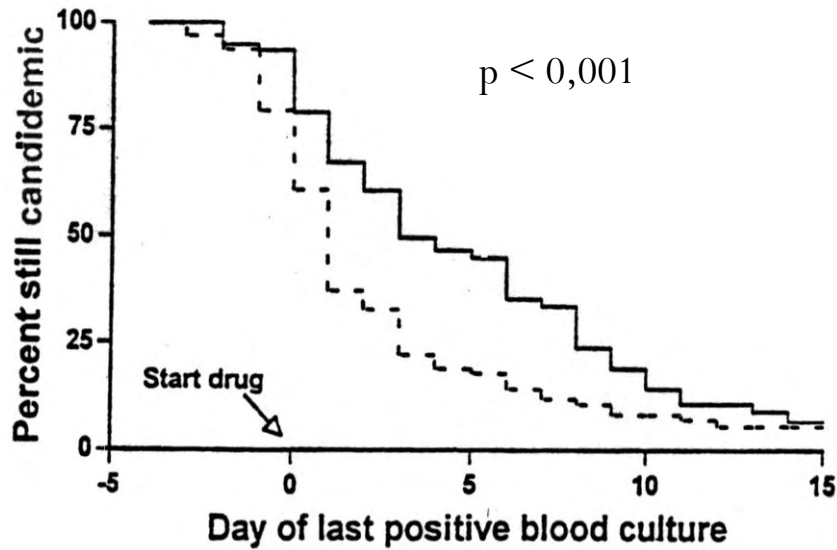
Candidémie – non neutropénique

- Faire un fond d'œil dans les 7 jours
- Surveiller stérilisation des hémocultures
- Durée ATF:
 - Si pas de localisation métastatique: 2 semaines après première hémoculture négative et régression des signes infectieux
- Ablation du cathéter fortement recommandée

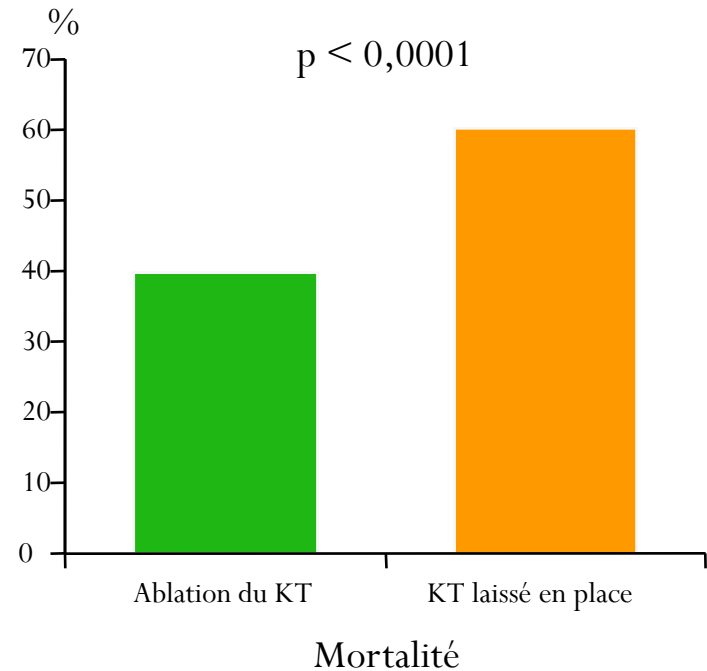
Retrait des cathéters en réanimation

206 épisodes de candidémie

272 épisodes de candidémie



Durée de fongémie diminuée



Mortalité diminuée

Rex RH et al. Clin Infect Dis 1995;21:994-6.

Weinberger M et al. J Hosp Infect 2005;61:146-54.

FDR de mortalité: analyse multivariée

	OR ajusté	IC95%	P
Âge	1,03	1,01 – 1,05	0,004
Choc septique	4,36	2,13 – 8,92	< 0,001
KTC présent laissé en place (référence)	1		
Ablation VS référence	0,24	0,10 – 0,57	0,001
Pas de KTC VS référence	0,39	0,15 – 0,98	0,046

Candidémies – neutropénique

- Echinocandine ou LFAmB
- Si pas de gravité **ET** pas d'exposition récente aux azolés:
fluconazole possible
 - (ou voriconazole si traitement anti-filamenteux souhaité)

Candidémie – neutropénique

- *C. glabrata*: échinocandine
 - Si azolé initial, à poursuivre si cliniquement stable et stérilisation des prélèvements
- *C. parapsilosis*: fluconazole ou LFAmB
 - Si candine initiale, à poursuivre si cliniquement stable et stérilisation des prélèvements
- *C. krusei*: candine ou LFAmB ou voriconazole

Traitement curatif des candidémies chez le neutropénique : résumé

■ Avant identification

- ❑ Candines **A2 (caspo/mica) A3 (anidula)**
- ❑ Ampho B lipidique **A2**
- ❑ Fluconazole **B3** (Peu sévère et pas d'expo)
- ❑ Voriconazole **B3** (id & besoin couvrir moisissures)

■ Après identification

- ❑ *C. glabrata*:
candine: **B3**
Ampho B lipidique 2^{ème} choix **B3**
Si tt initial efficace par azolés: continuer: **B3**
- ❑ *C. parapsilosis*:
Fluconazole: **B3**
Ampho B lipidique **B3**
Si tt initial efficace par candines: continuer: **B3**
- ❑ *C. krusei*:
Candine, ampho B lipidique ou vorico **B3**

Candidémie – neutropénique

- Durée ATF:
 - Si pas de localisation métastatique: 2 semaines après stérilisation des hémocultures et régression des signes infectieux et résolution de la neutropénie
- Ablation du cathéter à envisager

Tt empirique – non neutropénique

- A envisager en USI, avec FDR de candidose invasive, pas d'autre cause de fièvre
- L'importance de la colonisation a une faible VPP
- Fluconazole ou candine
 - Candine si exposition récente aux azolés, infection modérée à sévère, ou haut risque de *C. glabrata* ou *C. krusei*
 - Alternative: AmB ou LFAmB

Candidose en réanimation

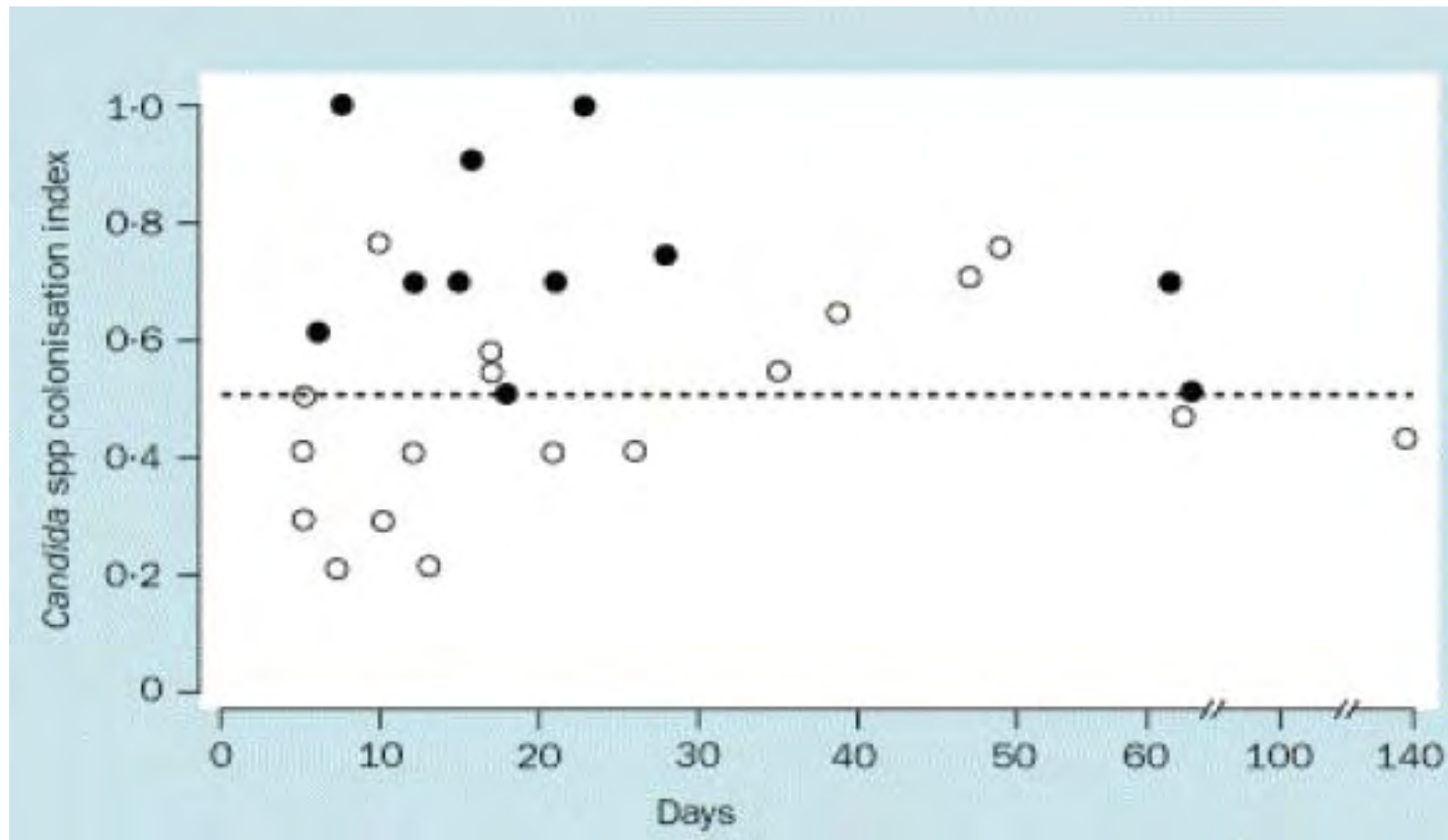
- Pic d'incidence à partir de J8-J10 de séjour

Table 1. Risk factors for invasive candidiasis in the intensive care setting

Adult Intensive Care Patients	Neonatal and Pediatric Intensive Care Patients
Prolonged length of stay	In addition to the adult risk factors
High acuity	Prematurity
Diabetes	Low APGAR score
Renal failure	Congenital malformations
Hemodialysis	
Broad-spectrum antibiotics	
Central venous catheter	
Parenteral nutrition	
Immunosuppressive drugs	
Cancer and chemotherapy	
Severe acute pancreatitis	
<i>Candida</i> colonization at multiple sites	
Surgery	
Transplantation	

Index de colonisation

- 29 patients de réanimation chirurgicale



Index de colonisation

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN
≥ 2 sites	100	22	44	100
≥ 3 sites	45	72	50	68
IC > 0,5	100	69	66	100

Index de colonisation corrigé: nombre de sites $\geq 10^5$ UFC.ml⁻¹ / nombre de sites prélevés

Candidose en réanimation

A bedside scoring system (“Candida score”) for early antifungal treatment in nonneutropenic critically ill patients with *Candida* colonization*

Variable	AOR	Coefficient
Chirurgie	2,71	0,997
Colonisation multifocale	3,04	1,112
Sepsis sévère	7,68	2,038
Nutrition parentérale	2,48	0,908

Si score > 2,5 → sensibilité 81% et spécificité 74% pour le diagnostic de candidose invasive

Empirical Fluconazole versus Placebo for Intensive Care Unit Patients

A Randomized Trial

Mindy G. Schuster, MD; John E. Edwards Jr., MD; Jack D. Sobel, MD; Rabih O. Daroulche, MD; Adolf W. Karchmer, MD; Susan Hadley, MD; Gus Slotman, MD; Helene Panzer, PhD; Pinaki Biswas, PhD; and John H. Rex, MD

Ann Intern Med. 2008;149:83-90.
For author affiliations, see end of text.

- Critère principal: critère composite
 - Résolution de la fièvre
 - Absence d'IFI
 - Absence d'arrêt pour toxicité
 - Pas d'autre traitement ATF

*Table 3. Outcomes during the Primary Observation Period**

Outcomes	Fluconazole Recipients (n = 122), n (%)	Placebo Recipients (n = 127), n (%)	Relative Risk (95% CI)	P Value
Primary analysis†‡				
Success	44 (36)	48 (38)	0.95 (0.69–1.32)	0.78
Failure	78 (64)	79 (62)	–	–

Tt empirique – neutropénique

- LFAmB, caspofungine (A-I), ou voriconazole (B-I)
 - Alternative: fluconazole, itraconazole (B-I)
 - Pas d'azolés si prophylaxie par azolé

Candidose néonatale

- AmB-d recommandée (A-II)
 - Si pas d'atteinte urinaire: LFAmB
 - Alternative: fluconazole
 - Durée 3 semaines
- PL et FO
- Imagerie abdo-pelvienne à envisager
- Candines: seulement si résistance ou toxicité
- Ablation KTC
- Si fréquence candidose élevée: prophylaxie possible si poids < 1 kg

Femme enceinte

- Amphotéricine B : traitement de choix
- La plupart des azolés (dont fluconazole, itraconazole, et posaconazole) doivent être évités
- Peu de data concernant les candidines → à utiliser avec précaution
- Flucytosine et voriconazole: contre indiqués

Prophylaxie

- SOT: fluconazole ou L-AmB 7 à 14 jours
 - Foie (A-I), pancréas (B-II), intestin grêle (B-III)
- ICU: fluconazole si haut risque et incidence élevée
- Neutropénie post-chimio (LA+++): fluconazole (A-I), posaconazole (A-I), ou caspofungine (B-II)
 - Pendant induction, toute la durée de neutropénie
- Neutropénie post HSCT: fluconazole, posaconazole ou micafungine, pendant la période de neutropénie (A-I)

ATF et urines

- Azolés: seul le fluconazole a des concentrations urinaires satisfaisantes
- 5FC: bonne diffusion urinaire
- LFAmB: faible concentration dans le parenchyme rénal
- Candines: faible diffusion urinaire

Infections ostéo-articulaires

- Ostéite
 - Fluconazole 400 mg/j 6 à 12 mois
 - Éventuellement avec LFAmB ou candine ou AmB pendant les 2 premières semaines
 - Chirurgie à envisager (B-III)
- Arthrites
 - Fluconazole 400 mg/j pendant au moins 6 semaines
 - Éventuellement avec LFAmB ou candine ou AmB pendant les 2 premières semaines
 - Chirurgie indispensable (A-III)

Infections ostéo-articulaires

- Infection sur matériel
 - Ablation du matériel
 - Traitement au moins 6 semaines par FCZ, LFAmB, candine, ou AmB
 - Si pas d'ablation du matériel: traitement par FCZ au long cours

Candidoses du SNC

- LFAmB \pm 5FC pendant plusieurs semaines
- Puis relais par FCZ 400 – 800 mg/j
 - Jusqu'à guérison (clinique, imagerie, LCR)
- Candines: NON
- Ablation du matériel infecté

Diffusion neuroméningée des ATF

- Bonne diffusion de L-AmB (> ABLC et AmB-d)
- Flucytosine: excellente diffusion dans le LCR
- Fluconazole: excellente diffusion dans LCR et tissu cérébral
- Voriconazole: bonne diffusion LCR
- Posaconazole: faible diffusion LCR
- Candines: diffusion quasi nulle

Endophtalmies

- AmB + 5FC si sévère (notamment atteinte maculaire)
- FCZ si moins sévère
- Durée 4 à 6 semaines si évolution favorable
- Alternatives (si intolérance ou échec): LFAmB, voriconazole
 - Candine (mais attention diffusion médiocre)
- Voie intra-vitréenne utilisable (AmB-d), parfois vitrectomie

Candidose cardio-vasculaire

- Endocardite
 - LFAmB \pm 5FC
 - Ou AmB \pm 5FC
 - Ou candine à forte dose
 - Desescalade par fluconazole si fluco-S, stérilisation des hémocultures, stabilité clinique
 - Remplacement valvulaire recommandé
 - Durée ATF \geq 6 semaines post-op
 - Si pas de remplacement: FCZ au long cours (6-12 mg/kg)

Candidose cardio-vasculaire

- Péricardite
 - LFAmB, AmB, candine forte dose ou fluconazole
 - Pendant plusieurs mois
 - Et chirurgie (drainage, péricardectomie)
 - Possible relais par fluconazole si bonne évolution
- Myocardite
 - Idem endocardite

Candidose cardio-vasculaire

- Thrombophlébite septique
 - Ablation du cathéter
 - Incision et drainage ou résection de la veine (B-III)
 - LFAmB, AmB, fluconazole ou échinocandine forte dose pendant au moins 15 jours après stérilisation des hémocultures
 - Relais par fluconazole si bonne évolution
 - Durée ATF: jusqu'à disparition du thrombus

Candidose cardio-vasculaire

- Infection de PM ou défibrillateur
 - Ablation du matériel
 - LFAmB \pm 5FC, AmB \pm 5FC, ou échinocandine forte dose
 - Relais possible par fluconazole
 - Stérilisation des hémocultures et *Candida* fluco-S
 - Durée
 - 4 semaines post-op si infection de loge
 - \geq 6 semaines post-op si infection des sondes
 - Si pas d'ablation: fluconazole au long cours

A Multicenter, Double-Blind Trial of a High-Dose Caspofungin Treatment Regimen versus a Standard Caspofungin Treatment Regimen for Adult Patients with Invasive Candidiasis

- Caspofungine dose standard Vs Caspofungine 150 mg/j

Outcome	Caspofungin 70/50-mg group (n = 104)	Caspofungin 150-mg group (n = 100)	Observed difference, ^a % (95% confidence interval)
Drug-related adverse events ^b			
Significant ^c	2 (1.9) [0.2–6.8]	3 (3.0) [0.6–8.5]	1.1 (–4.1 to 6.8)
Serious	0 (0.0) [0.0–3.5]	3 (3.0) [0.6–8.5]	3.0 (–0.6 to 8.5)
Leading to discontinuation of caspofungin therapy	2 (1.9) [0.2–6.8]	2 (2.0) [0.2–7.0]	0.1 (–5.0 to 5.3)
All	20 (19.2) [12.2–28.1]	19 (19.0) [11.8–28.1]	–0.2 (–11.1 to 10.8)
Most common			
Phlebitis	4 (3.8)	2 (2.0)	...
Alkaline phosphatase increased	7/101 (6.9)	2/98 (2.0)	...
AST increased	4/101 (4.0)	2/99 (2.0)	...
ALT increased	2/101 (2.0)	2/99 (2.0)	...
Adverse events irrespective of investigator-determined causality			
Clinical	83 (79.8)	80 (80.0)	...
Serious clinical	46 (44.2)	44 (44.0)	...
Laboratory	29 (28.4)	35 (35.4)	...
Serious laboratory	1 (1.0)	1 (1.0)	...

**MERCI POUR VOTRE
ATTENTION**