

Arguments du choix du/des traitement/s antifongique/s au cours des neutropénies fébriles

sans les prophylaxies ni l'aspergillose

P Chavanet

Dijon

DESC Maladies Infectieuses

Paris

14 janvier 2004

Causes de fièvre persistante chez neutropénique Corey L, NEJM 2002;346:222

Infections fongiques « sensibles »	40%
Infections fongiques « résistantes »	5%
Infections bactériennes	10%
Divers: <small>Toxo, mycobactéries, légionelle, mycoplasme, C.pneumoniae, bartonella</small>	5%
Infections virales <small>herpes V..., ParaInfluenzae, VRS, Influenzae</small>	5%
GVH	10%
autres: toxic, allergie ...	25%

Leonardo faisant les autopsies

Infections fongiques invasives Autopsies

Groll *Journal of Infection* (1996) 33, 23-32

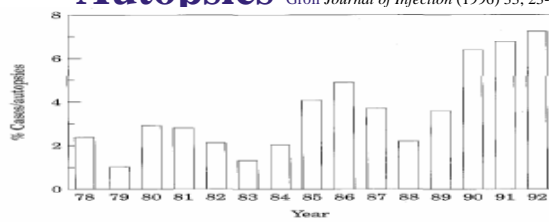


Figure 1. Annual prevalence of invasive fungal infections related to the number of autopsies.

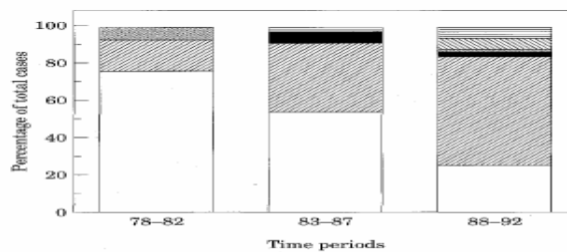


Figure 2. Spectrum of fungal pathogens over time. (□) candida; (▨) aspergillus; (■) cryptococcus; (▤) mucor; (▩) mixed infections; (▧) unclassified.

Autopsies: Évolution et répartition selon le terrain

Groll Journal of Infection (1996) 33, 23-32

Disease group /autopsies (%)	<u>1978-82</u>	<u>1983-87</u>	<u>1988-92</u>	
<u>toutes les infections fongiques</u>				
Haematol. malignancies	12	17	22	s
Solid turnouts	2	2	1	ns
<u>Infection à Candida</u>				
Haematol. malignancies	10	12	07	ns
Solid turnouts	1	<1	0	ns
<u>Infection à Aspergillus</u>				
Haematol. malignancies	<1	5	17	s
Solid turnouts	<1	<1	<1	ns

Plus fréquent si leucémie > lymphom (H et n-H) (Groll qs; Pfaffenbac B Med Klin 1994;89:299-304)

Associés à la cause du décès : 13% Chang HY, Medicine 1976;55:259-68

Diminution par rapport aux années 1950-70: 20-30%

Les organes infectés

Table VII. Organ involvement in invasive *Candida* and *Aspergillus* infections.

	No. of patients (%)			
	<i>Candida</i> (n = 129)		<i>Aspergillus</i> (n = 119)	
GIT only	29 ¹ (22)	Lung only	49 (41)	
Lung only	22 (17)	Lower airways only	05 (04)	
Kidney only	04 (03)	CNS only	02 (02)	
Lower airways only	03 (02)			
Heart only	03 (02)			
Liver/Spleen only	02 (02)			
Disseminated	66 (51)	Disseminated	63 (53)	
—GIT	44 ² (67)*	—lung	58 (92)*	
—lung	40 (61)	—CNS	26 (41)	
—kidney	28 (42)	—kidney	22 (35)	
—liver	22 (33)	—heart	18 (29)	
—heart	20 (30)	—GIT	11 (17)	
—spleen	13 (20)	—spleen	6 (10)	
—CNS	11 (17)	—liver	4 (06)	

* Percentage of cases with disseminated disease.

¹ Oesophageal involvement, n = 25 (oesophagus only: 9/25).

² Oesophageal involvement, n = 24 (oesophagus only: 4/24).

GIT, gastrointestinal tract including oesophagus; CNS, central nervous system.

**Les infections fongiques (candida)
c'est quand
chez qui
avec combien de poly
gravité**

2eme épisode

	%	mortalité
Infection fongique	67	52
BGN	55	
mix BGN+fongi	33	
C+	17	

F.risque de superinfection chez neutropénique

	OR
durée neutropénie	1.26
pas de FQ	0.06
cathéter	5.47

Nucci CID 1997;24:575

Les Candida des candidoses invasives Cancer solides vs leucémies

Viscoli C CID 1999;28:1071

%	C.solides	leucémie
C.albicans	70	36
C.glabrata	4	13
C.tropicalis	7	14
C.parapsilosis	9	13
C.krusei	2	13
autres non-albicans	8	12

Episode fébrile et neutrophile

✓ **1 : à combien - y a combien ?** Bodey Cancer 1978;41:1610

Neutro	% infection
▪ <100	49
▪ 100-500	22
▪ 500-1000	9
▪ >	5

✓ **2 ça monte ou non: % réponse au TT si neutro <100**

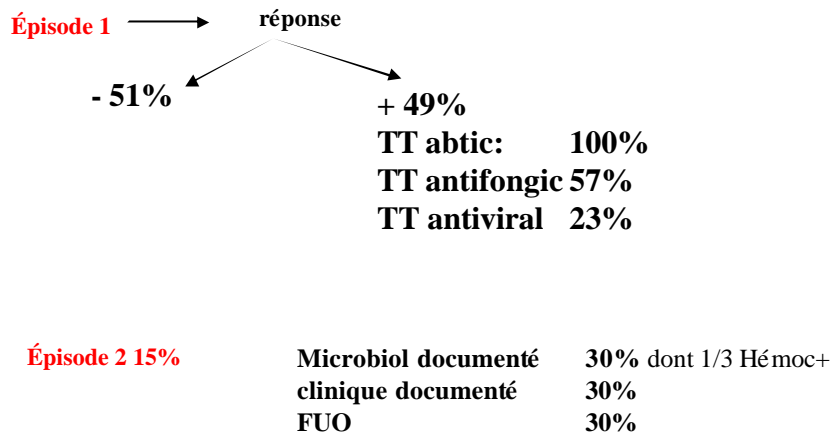
Fainstein AAC 1987;31:11

▪ stable	41
▪ augmente	76

AkovaCID 2005;10

Episodes de neutropénie fébrile: le sketch 1

M Akova CID 2005;40 (15 jan)



Episodes de neutropénie fébrile: le sketch 2

Facteurs associés à J4 M Akova CID 2005;40 (15 jan)

Facteurs associés à J4

- ✓ Si neutropénie

< 100	23%
>100	8%
- ✓ neutrophile
 - augmente 6%
 - stable 19.1%
 - diminue 25.5%
- ✓ type d'infection
 - cliniquement documentée 9.3%
 - divers 17.7%
 - microbiologiquement documentée 20.6%
 - FUO 16.6%

Episodes de neutropénie fébrile les infections microbiologiquement documentées (septicémie + inf. locales) M Akova CID 2005;40 (15 jan)

Hémoculture

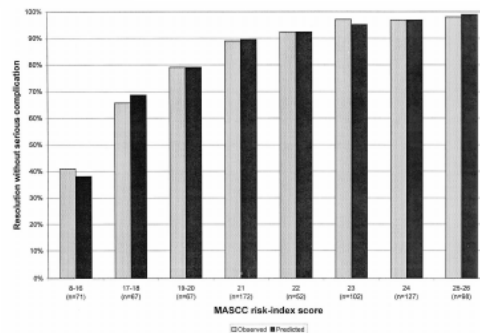
	+	-
infections fongiques:	28%	46%
candida	100%	50%
majorité non albicans		

Table 6. Scoring System

Characteristic	Weight
Burden of illness: no or mild symptoms	5
No hypotension	5
No chronic obstructive pulmonary disease	4
Solid tumor or no previous fungal infection	4
No dehydration	3
Burden of illness: moderate symptoms	3
Outpatient status	3
Age < 60 years	2

NOTE. Points attributed to the variable "burden of illness" are not cumulative. The maximum theoretical score is therefore 26.

Un score de risque ?

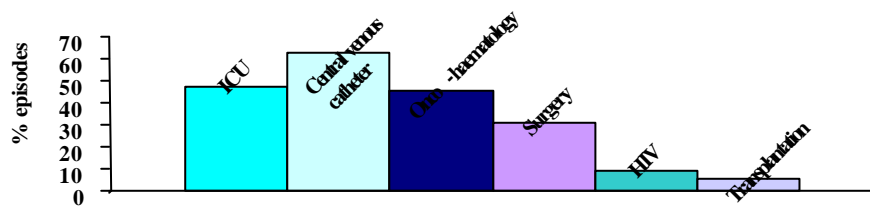


Observed and predicted rates of fever resolution without serious medical complication development for several values of the scoring system.

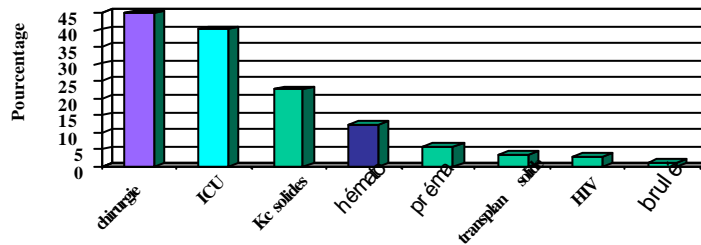
Klastersky, J J Clin Oncol 18:3038-3051. © 2000

Epidémiologie

Major risk factors for fungemia in the population studied

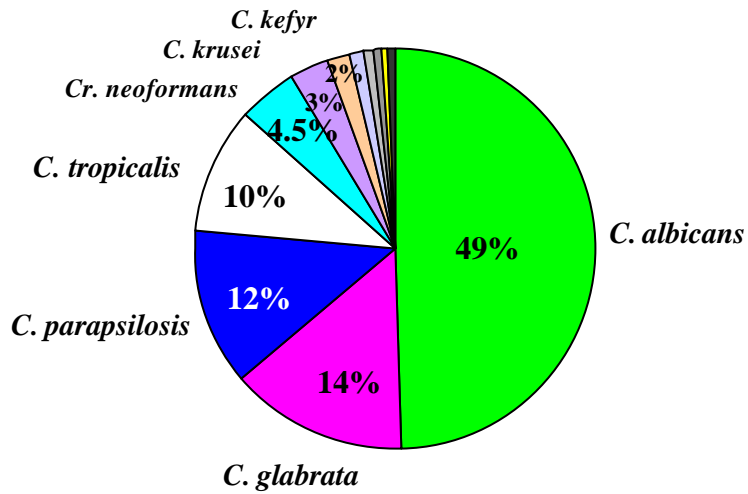


Dromer F 2004



Tortorano AM Euro J Clin Microbiol Infect Dis 2004, 23:317-22

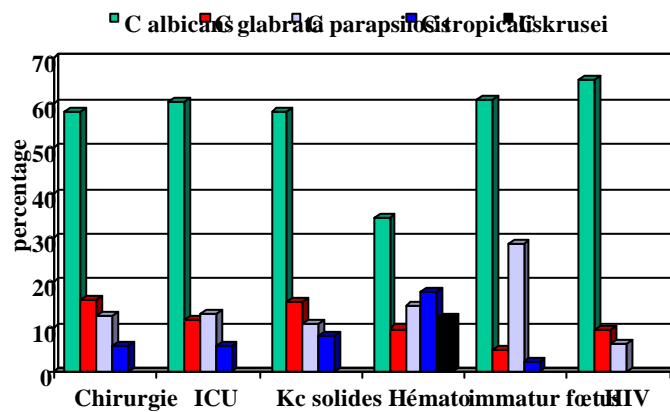
> 650 yeasts recovered from blood cultures over 24 months (2002 -2004)



Dromer F 2004

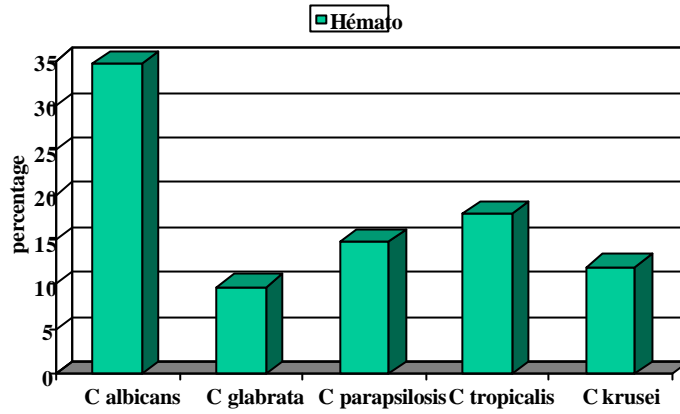
Candidémies en Europe répartition

Tortorano AM Euro J Clin Microbiol Infect Dis 2004, 23:317-22

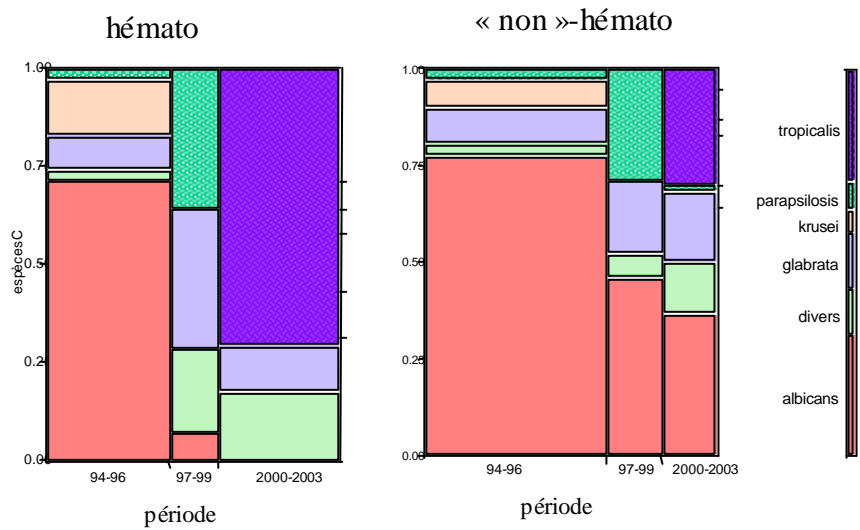


Candidémies en hémato Europe répartition

Tortorano AM Euro J Clin Microbiol Infect Dis 2004, 23:317-22

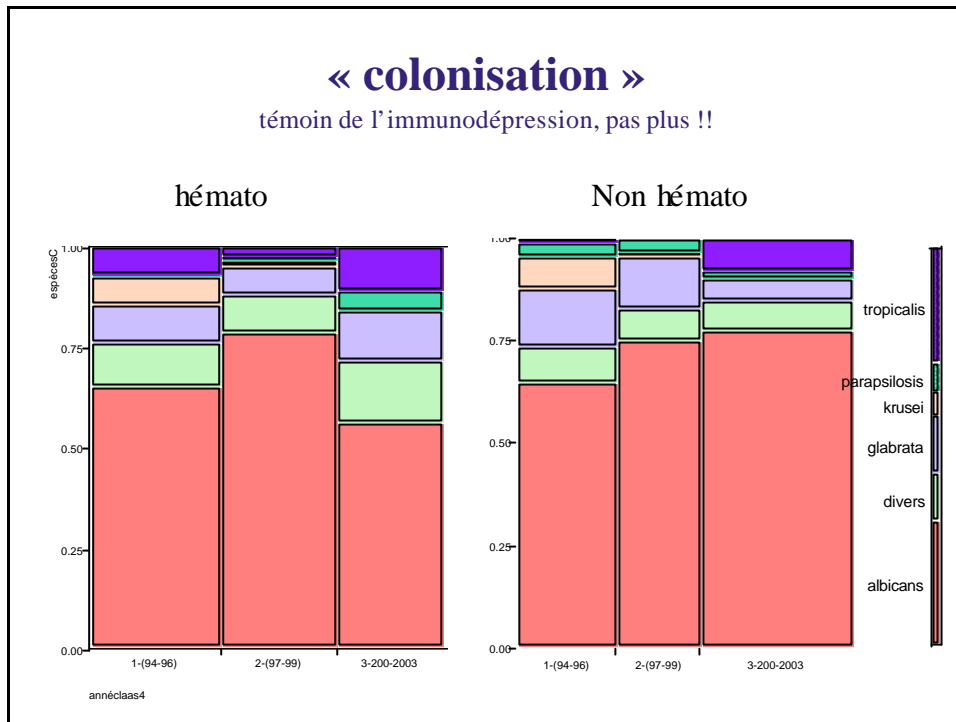


Hémoculture 1994-2003 Dijon répartition des espèces



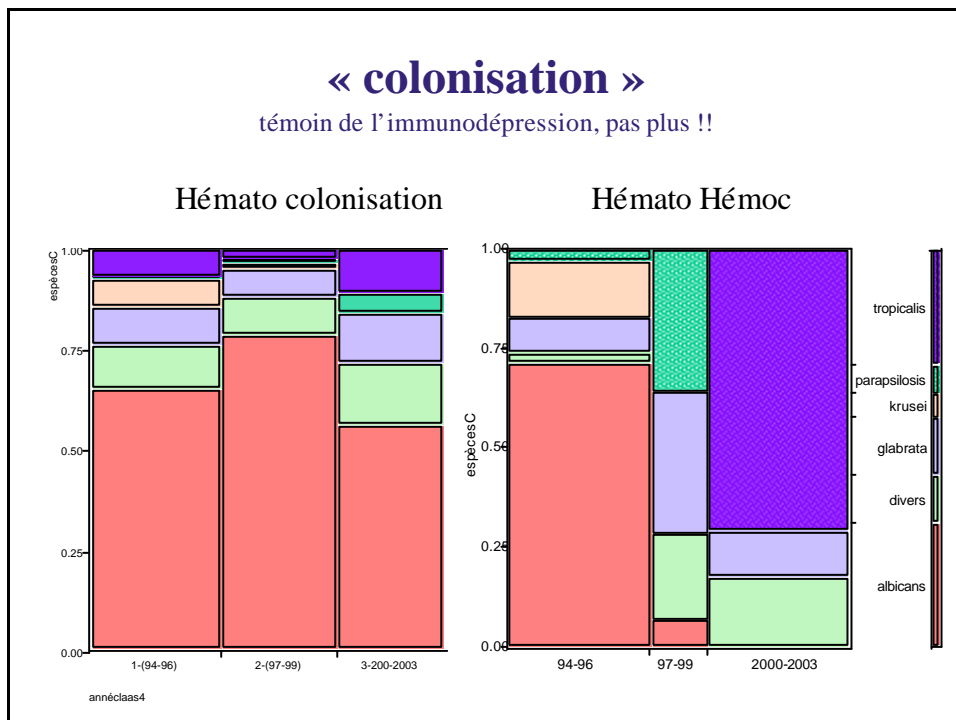
« colonisation »

témoin de l'immunodépression, pas plus !!



« colonisation »

témoin de l'immunodépression, pas plus !!



Et les tests in vitro

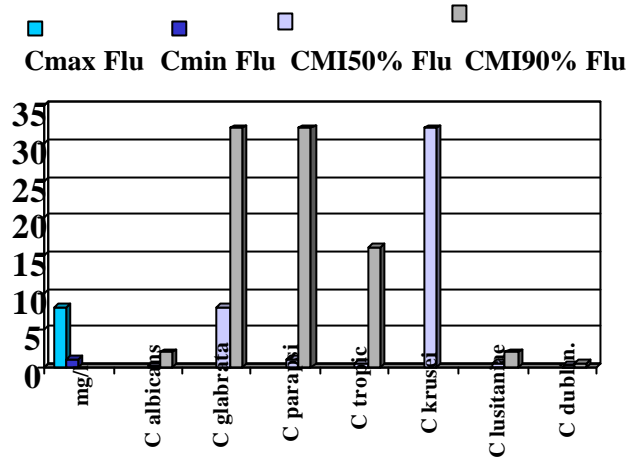
Breakpoints?

- ✓ Defined for a few antifungal drugs
- ✓ Based on data obtained w NCCLS and mostly *C. albicans* isolates recovered from OPC
 - R-FCZ : = 64 µg/ml
 - R-ITZ and "R"-VRZ = 1 µg/ml (Pfaller et al. 2004)
 - R-5FC : = 32 µg/ml
- Extrapolation with:
 - EUCAST
 - Fungemia
 - Non *albicans* species
- better speak about "unusual MIC" rather than "resistance"

Dromer F 2004

Fluco vs « tous » candida

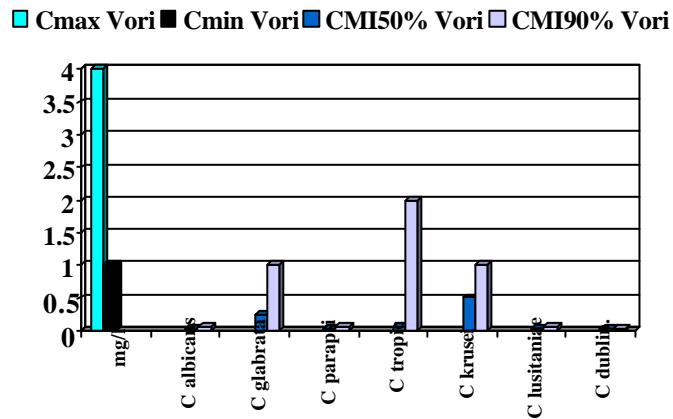
Concentrations sériques in vivo vs sensibilité in vitro



Ostrosky-Zeichner L, AAC 2003,47:3149

Vori vs « tous » candida

Concentrations sériques in vivo vs sensibilité in vitro

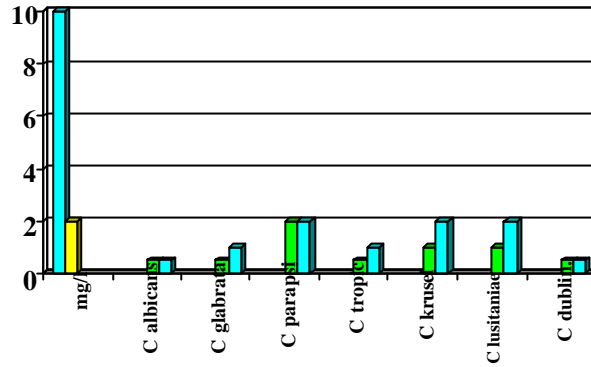


Ostrosky-Zeichner L, AAC 2003,47:3149

Caspo vs « tous » candida

Concentrations sériques in vivo vs sensibilité in vitro

■ Cmax Caspo ■ Cmin Caspo ■ CMI50% Caspo ■ CMI 90% Caspo

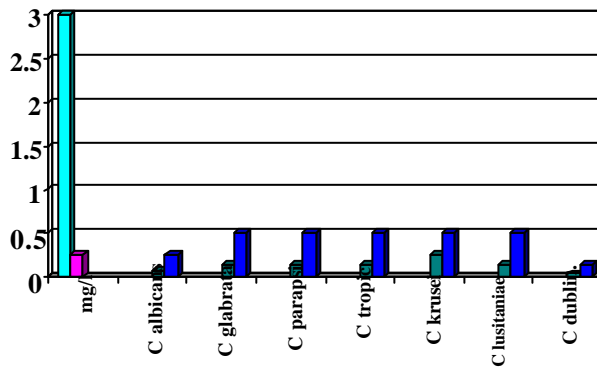


Ostrosky -Zeichner L, AAC 2003,47:3149

AmB-G vs « tous » candida

Concentrations sériques in vivo vs sensibilité in vitro

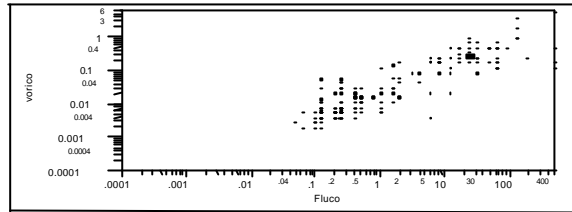
■ Cmax AmB-G ■ Cmin AmB-G ■ CMI50% AmBg ■ CMI90% AmBg



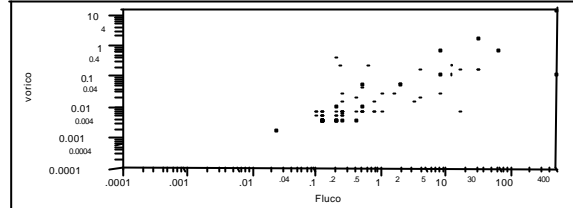
Ostrosky -Zeichner L, AAC 2003,47:3149

Co-résistance fluco-vorico

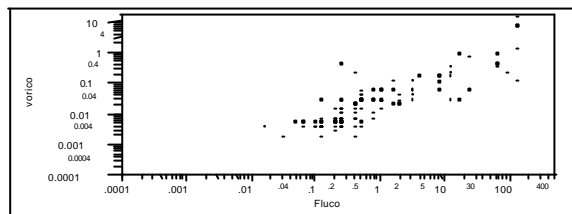
Année 94-96



Année 97-99



Année 2000-2003



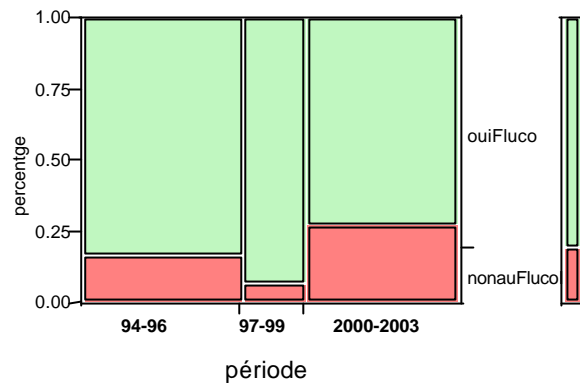
Summary on diminished susceptibility to azoles among the 625 blood isolates tested

	FCZ = 64 µg/ml	VRZ = 1 µg/ml	5FC = 32 µg/ml	CAS = 2 µg/ml
<i>C. albicans</i> (n=327)	2%	2.5%	1%	2%
<i>C. glabrata</i> (n=97)	25%	27%	2%	2%
<i>C. krusei</i> (n=19)	47%	5%	5%	5%
<i>C. tropicalis</i> (n=69)	3%	7%	27%	3%
<i>C. parapsilosis</i> (n=83)	-	-	-	91%
<i>Cr. neoformans</i> (n=30)	-	-	-	100%

No isolate w with unusual susceptibility profile to AMB

Dromer F 2004

En hémato
sensibilité Fluco toutes espèces candida confondues
(hémocultures)



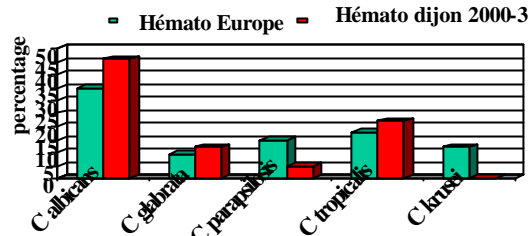
TT présomptif au fluco ??
C glabrata

Si les tests in vitro étaient prédictifs !!
On dirait que:....

Choix du TT présumptif des Candidémies en hémato Europe - dijon 2000-2003

« odysée de l'espèce »

Tortorano AM Euro J Clin Microbiol Infect Dis 2004, 23:317-22



	C. albicans	C. glabrata	C. parapsilosis	C. tropicalis	C. krusei
Caspo	+	+	-	+	+
Fluco	+	-	+	±	-
Vorico	+	-	+	±	+
Amb	+	+	+	+	+

Les tests in vitro sont-ils prédictifs de la réponse clinique ?

Traitement empirique des infections fongiques « neutropénies fébriles » ¹ Klatersky NEJM 2004

	AmB	L-AmB	vorico	caspo
N pts	344	343,422,539	415	556
succès (%)	49.4	30-50	26	33.9
succès sur inf.fongi initiale	72.7	25-81.8	46.2	51.9
« breakthrough fongiq. »	10.8	9-5	1.9	5.2
survie à 7 jours	89.5	89-94.1	92	92.6
arrêt pour efft II	18.6	15-7	9.9	11.3

Traitement empirique des infections fongiques « neutropénies fébriles » 2

	AmB	L-AmB	vorico	caspo	kéto	fluco	ABLc
N pts	344	343,422,539	415	556	75	158-52	78
succès (%)	49.4	30-50	26	33.9	53	68-56	33
succès sur inf fongi initiale	72.7	25-81.8	46.2	51.9			
« breakthrough fongiq »	10.8	9-5	1.9	5.2		8	
survie à 7 jours	89.5	89-94.1	92	92.6			
arrêt pour efft II	18.6	15-7	9.9	11.3		1	

J Klatsersky NEJM 2004 et Internat J Antimicrob Agents 2004;23:105-112
 Keto: Fainstein V AAC 1987;31:11
 vorico: Jordan WM, AAC 1979;16:792
 Fluco: Winston DJ, Am J Med 2000;108:282
 Fluco: Malik IA, Am J Med 1998;105:478

infections fongiques « neutropénies fébriles » au cours d'un TT antifongique (breakthrough)

%	AmB	L-AmB	vorico/itra	caspo
« breakthrough fongiq »	6.2	4.3	2.2	5.2
Candida	14	9	4	2.8
				MIC 0.5-8
Aspergillus	15	19	7	1.7
Zygomycetes	1	0	0	0.3

J Klatsersky, Internat J Antimicrob Agents 2004;23:105-112
 Caspo: Walsh TJ NEJM 2004

Pré-exposition
azolé(s)

Résumé Candidose « consensus »

		Neutropénie	
		non	oui
Fonction rénale	correcte	Amb-g Fluco AmB-g	AmB-g AmB-g
	altérée ou riq. altération	Fluco Caspo AmB-l	Fluco Caspo AmB-l

Pré-exposition
azolé(s)

Résumé Candidose « consensus » - coût/j (70Kg)

		Neutropénie	
		non	oui
Fonction rénale	correcte	Amb-g: 9.2 Fluco: 86 AmB-g: 9.2	AmB-g: 9.2 AmB-g: 9.2
	altérée ou riq. altération	Fluco: 86 Caspo: 600 AmB-l: 610	Fluco: 86 Caspo: 600 AmB-l: 610

Pré-exposition azolé(s) Candidose possibilités ??

		Neutropénie	
		non	oui
Fonction rénale	correcte	Amb-g Fluco vorico caspo AmB-1	Amb-g Fluco vorico caspo AmB-1
	altérée ou riq. altération	AmB-g caspo AmB-1	AmB-g caspo AmB-1
		Fluco vorico po caspo AmB-1	Fluco vorico po caspo AmB-1
		Caspo AmB-1	Caspo AmB-1

Médicaments néphrotoxiques deux réflexions

✓ Infections fongiques:

- « 2eme épisode »
 - Reco: aminoside + vanco
- Infiltration rénale très fréquente (qs autopsie)
 - Amélioration sous traitement par AmB

Pré-exposition aux azolés

- ✓ **Théoriquement**
 - **Induit une sélection**
 - Glabrata, ...krusei (diminution relative de C albicans)
 - Voire aspergillus (fluco)
 - **Induit des résistances**
 - En fait rare,
 - En fait chez VIH surtout (muqueuse)
- ✓ **Mais quelles sont les circonstances avec réel impact ?**
 - **Prophylaxie !!**
 - Et en plus, la réponse au TT est alors moins bonne
 - **Persistance (++) de l'immunodépression « locale »**
 - Neutropénie + antibactériens

Ampho B

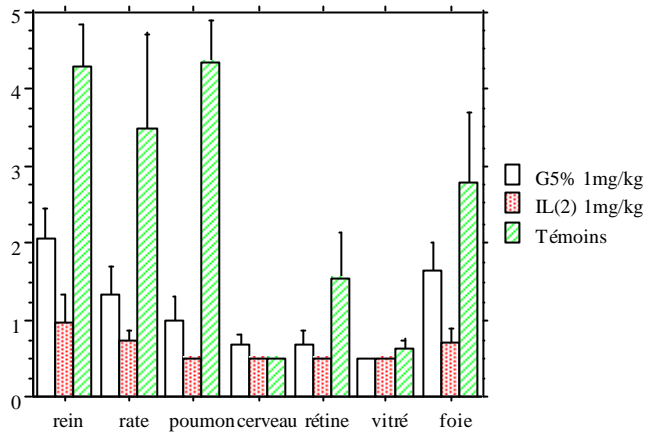
- ✓ **Quelque soit la forme: toujours néphrotoxique (tôt ou tard)**
 - **Kurie, Kpénie, (Mg, Ca)**
 - **Cl. Créat**
 - **TT préventif:**
 - Hydratation (2 litres dans le baquet)
 - K+ anticiper ++, Bicarsurveillance = dépistage et prévention
 - **Signes d'intolérance immédiate**
 - Paracetamol, Ohcortisone,dexa
- ✓ **Tolérance globale**

L-AmB > ABLC > AmB-g
- ✓ **Mais**

AmB-IL > AmB-g

AmB Intralipide

Lapin
neutropénique+candidose+TT



Chavanet P, JAC

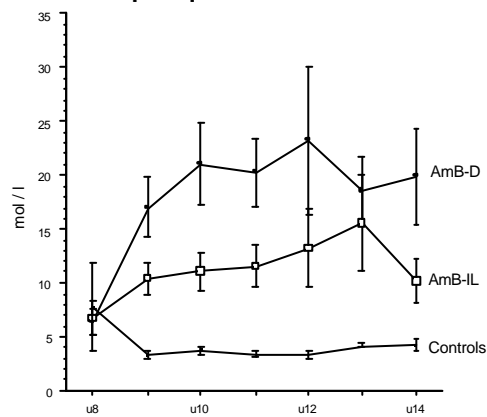
AmB Intralipide fonction rénale

Lapin
neutropénique+candidose+TT

Chez l'homme

« tout est diminué et retardé »

Mais pas annulé !!



Chavanet
Caillot
Millepied
Et d'autres

Conclusion: tentative

	AmB	L-AmB	vorico	caspo
N pts	344	343,422,539	415	556
succès (%)	49.4	30-50	26	33.9
succès sur inf.fongi initiale	72.7	25-81.8	46.2	51.9
« breakthrough fongiq. »	10.8	9-5	1.9	5.2
survie à 7 jours	89.5	89-94.1	92	92.6
arrêt pour efft II	18.6	15-7	9.9	11.3

L'ampho-B reste le moins mauvais compromis – en 1ere intention TT présomptif

Conclusion: tentative

- **L'ampho-B reste le moins mauvais compromis – en 1ere intention TT présomptif**
 - *Les présomptions sont bp plus fréquentes que les documentations*
 - *AmB-IL....c'est pratique et pas cher*
- ✓ **Des niches**
 - Pour le vorico**
 - C.krusei
 - Mais résistance: 5%
 - Aspergillose
 - Pour la caspo
- ✓ **Des écueils à éviter**
 - Caspo:
 - C.parapsilosis (théoriquement)
 - Coût (sauf si)
 - Vorico
 - Co-résistance
 - Prophylaxies en dehors de protocole