



Indications des antifongiques,  
place des associations.

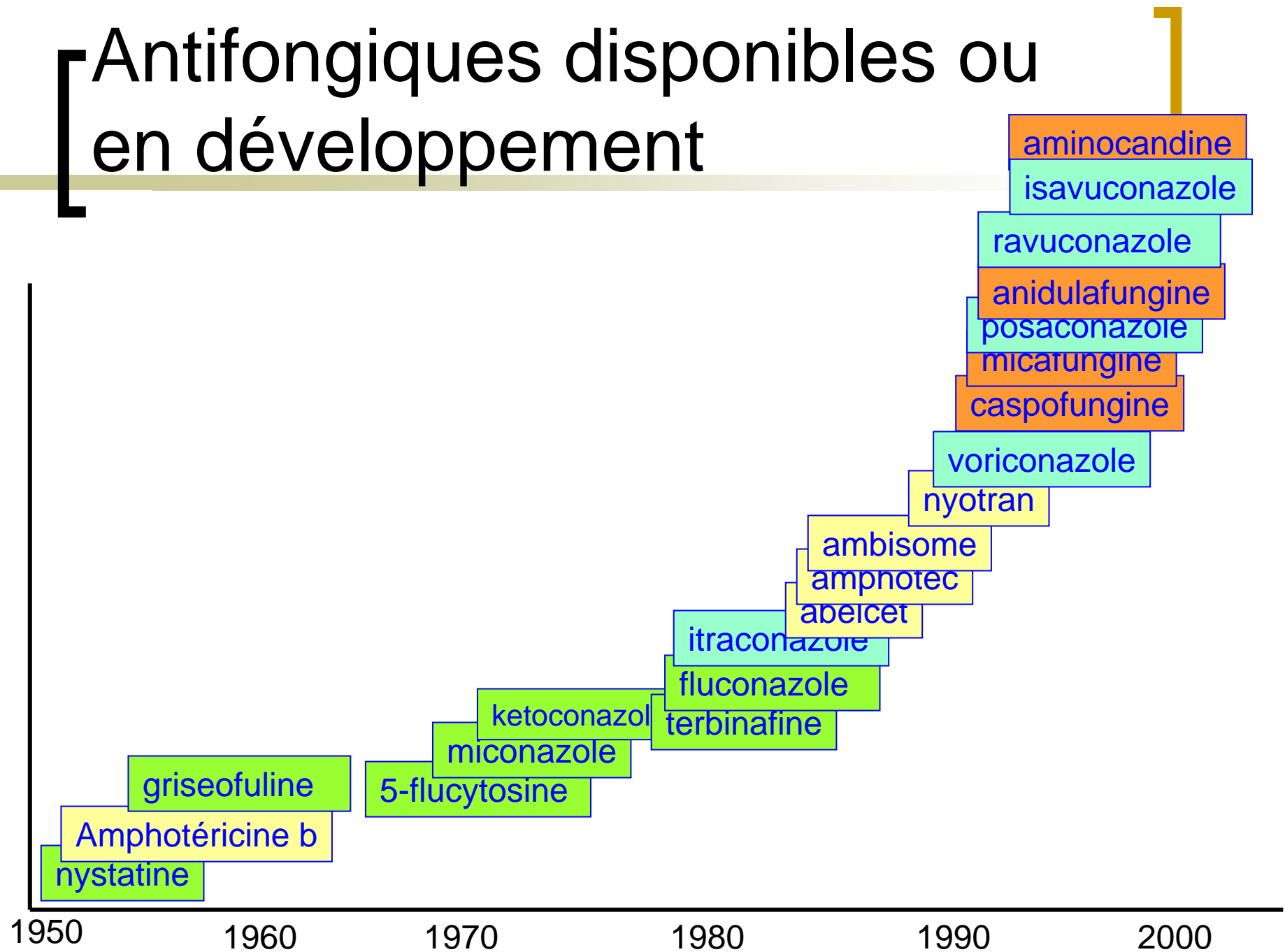
## Infections à Candida

2<sup>ème</sup> Journées des référents antibiotiques  
Journées Nationales d'Infectiologie 2007

Dr S. Alfandari

[www.infectio-lille.com](http://www.infectio-lille.com)

# Antifongiques disponibles ou en développement



# [ Spectre antifongique ]

	Polyènes	Fluco	Itra	Vorico	Posaco	Candines
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+
<i>C. krusei</i>	+	-	+/-	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	+/-	+/-	+	+	+
Cryptocoque	+	+	+	+	+	-
<i>Aspergillus</i> spp	+	-	+	+	+	+
<i>Zygomycetes</i> spp	+	-	-	-	+	-
<i>Fusarium</i> spp	+	-	-	+/-	+/-	-

# Activité des azolés sur différentes espèces de *Candida* (n = 2047)

% S	Fluconazole	Voriconazole	Posaconazole	Ravuconazole
<i>C. albicans</i> (1114)	98-100	98-100	98-100	98-100
<i>C. glabrata</i> (334)	63-75	90-100	88-100	89-100
<i>C. parapsilosis</i> (301)	100	100	100	100
<i>C. tropicalis</i> (209)	96-100	97-100	99-100	97-100
<i>C. krusei</i> (39)	9-20	100	100	95-100
<i>C. lusitaniae</i> (18)	67-100	100	100	67-100

# CMI de 2000 *Candida* et échinocandines

	Caspofungine		Micafungine		Anidulafungine	
	50 %	90 %	50 %	90 %	50 %	90 %
<i>C. albicans</i> (733)	0,5	0,5	0,03	0,03	0,03	0,03
<i>C. glabrata</i> (458)	0,5	1	0,03	0,06	0,03	0,13
<i>C. parapsilosis</i> (391)	2	2	1	2	2	2
<i>C. tropicalis</i> (307)	0,5	1	0,03	0,06	0,03	0,13
<i>C. krusei</i> (50)	1	2	0,13	0,25	0,06	0,13
<i>C. lusitaniae</i> (20)	1	2	0,06	2	0,06	0,25

# *Candida sp*: corrélations in vitro/in vivo

Antifongique	Sensible	SDD	Interm.	Résistant
Fluconazole	$\leq 8$	16-32		$\geq 64$
Itraconazole	$\leq 0.125$	0.25-0.5		$\geq 1$
Voriconazole	$< 1$			$> 4$
Caspofungine	$< 1$			$> 4$
Fluorocytosine	$\leq 4$		8-16	$\geq 32$

Valeurs des CMI en  $\mu\text{g/ml}$

SDD : sensibilité dose-dépendante

[www.clsi.org](http://www.clsi.org)

# [ Question 1 ]

---

- Patient de 28 ans
  - Grêle court sur Crohn
  - Nutrition parentérale à demeure
  - 6<sup>ème</sup> accès central posé en 3 ans
- Hospitalisé pour un pic fébrile
  - Mis sous TT antistaph => apyrexie en 36h
  - 1 hémoculture à *C. albicans* rendue à h48
- CAT ?

# [ Infections à Candida ]

---

- Candidémies
- Candidoses viscérales
- Candidose hépato-splénique
- Candidoses oesophagiennes



# FdR de candidose viscérale et/ou candidémie

Facteurs de risque	OR des facteurs indépendants en analyse multivariée
Neutropénie*	
Immunodépression	
Diabète	
Corticothérapie	
Cathéters veineux centraux*	OR = 7,23
Cathéters urinaires	
Transfusion sanguine massive	
Antibiothérapie à large spectre*	OR = 1,73 / ATB
Hémodialyse*	OR = 18,13
Ventilation mécanique	
Durée de séjour en réanimation	
Alimentation parentérale	

# Candidémies en CHG

- Hôpitaux non universitaires
  - 2013 bactériémies dont
    - 46 (2,3%) candidémies (7ème pathogène)
  - 20% communautaires: 0,7%
  - 20% nosocomiales: 4,5% (5ème rang)
- Espèces
  - *C. albicans* (50 %) dont 4% R au fluconazole
  - *C. glabrata* (28,3 %) dont 8% R et 23% SDD
  - *C. tropicalis* (10,9 %)
  - *C. parapsilosis* (6,5 %), *C. krusei* (2,2 %),  
*C. kefyr* (2,2 %)

# [ Candidémies au CHU de Lille ]

- 1993-2003: 430 candidémies (~0,04% des admissions)
- 0,1% des hémocultures (vs 11% pour les bactériémies)
- Origine:
  - Réanimation (36%)
  - Chirurgie (20%)
  - Oncologie (13%)
  - HGE (6%)
  - Hématologie (6%)
  - Pédiatrie (5%)

- Espèces

	Ensemble CHRU	Onco-hémato
<i>C. albicans</i> :	61%	32%
<i>C. glabrata</i> :	15%	16%
<i>C. tropicalis</i> :	9%	24%
<i>C. krusei</i>	<4%	12%

# Risque de CI nosocomiale en réanimation

- 2,890 patients – 9 hôpitaux
- Incidence candidose invasive: 3% (88 cases).
- Meilleur algorithme:
  - Un ATB systémique (j 1-3) OU un CVC (j 1-3)
  - ET
  - Au moins 2 des suivants
    - Nutrition parentérale totale (j 1-3)
    - Dialyse (j 1-3)
    - Chirurgie importante (j -7-0)
    - Pancreatite (j -7-0)
    - Corticoides (j -7-3), ou autre immunosuppresseurs (j -7-0).
- Alors, incidence = 9.9%, (34% des cas des unités)
- Risque relatif: 4.36
- Sensibilité 34%, spécificité 90%, VPP 1%, VPN 97%.

**Ostrosky-Zeichner et al. EJCMID 2007 (avril)**

# [ Incertitudes et controverses ]

- Traitement prophylactique
  - Populations
    - Réa: chir – dialysés – ventilés – NP - colonisés
  - Molécules
    - Topiques - systémiques
- Traitement probabiliste
- Traitement précoce
  - Valeurs des sérologies

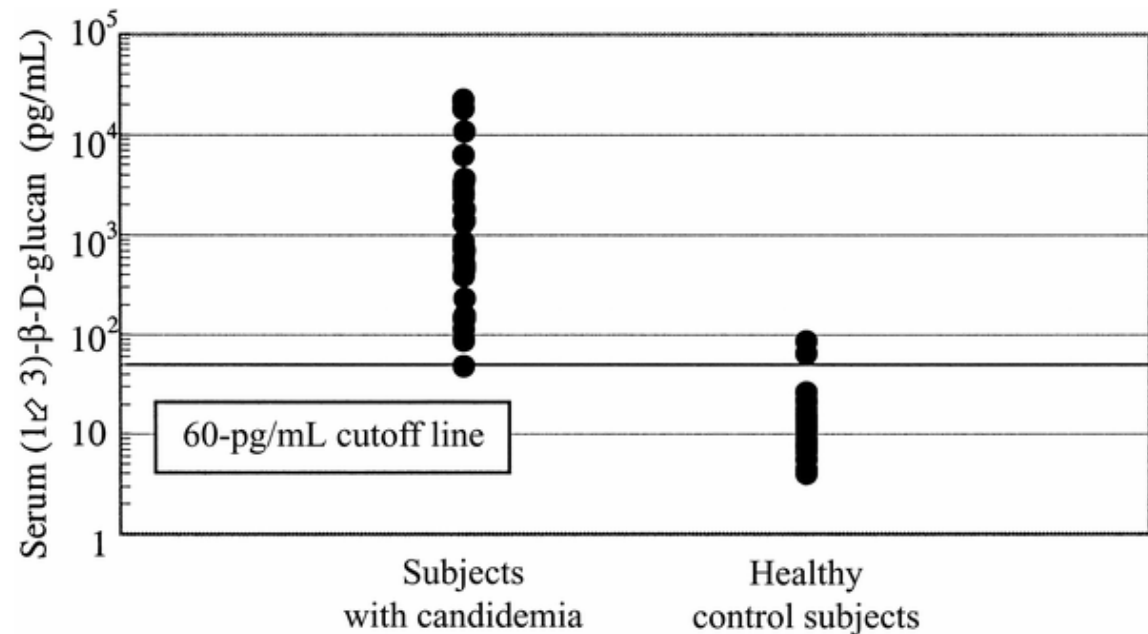
# [ Diagnostic des candidémies ]

- Galacto-mannane
  - Antigène: sensibilité: 53% (24/45)
  - Anticorps: 44%
  - 2 tests combinés: 69%.
  - Mais si limitation à ceux prélevés avant la première hémoculture positive:
    - 18/45 positifs, soit “sensibilité” = 40%.

# [ Diagnostic des candidémies ]

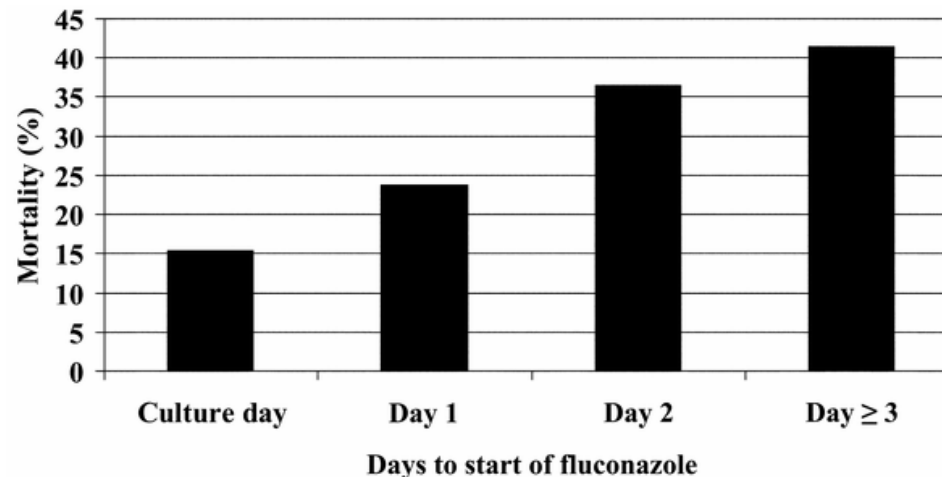
## ■ $\beta$ -D-Glucan

- Candidémies (non neutropénique):
  - Sens: 97% - spec: 93%
- Toutes IFI (neutropénique)
  - VPN: 100%



# Delai de mise en route du traitement et mortalité

- 230 candidémies (analysées en retrospectif) traitées par fluconazole



Variables significatives en multivarié	OR ajusté (95% CI)	<i>P</i>
Temps (jours) entre hémoculture et initiation du traitement	1.50 (1.09–2.09)	.0138
score APACHE II, par point	1.13 (1.08–1.18)	<.001



# [ Vorico vs Amb-D puis fluco ]

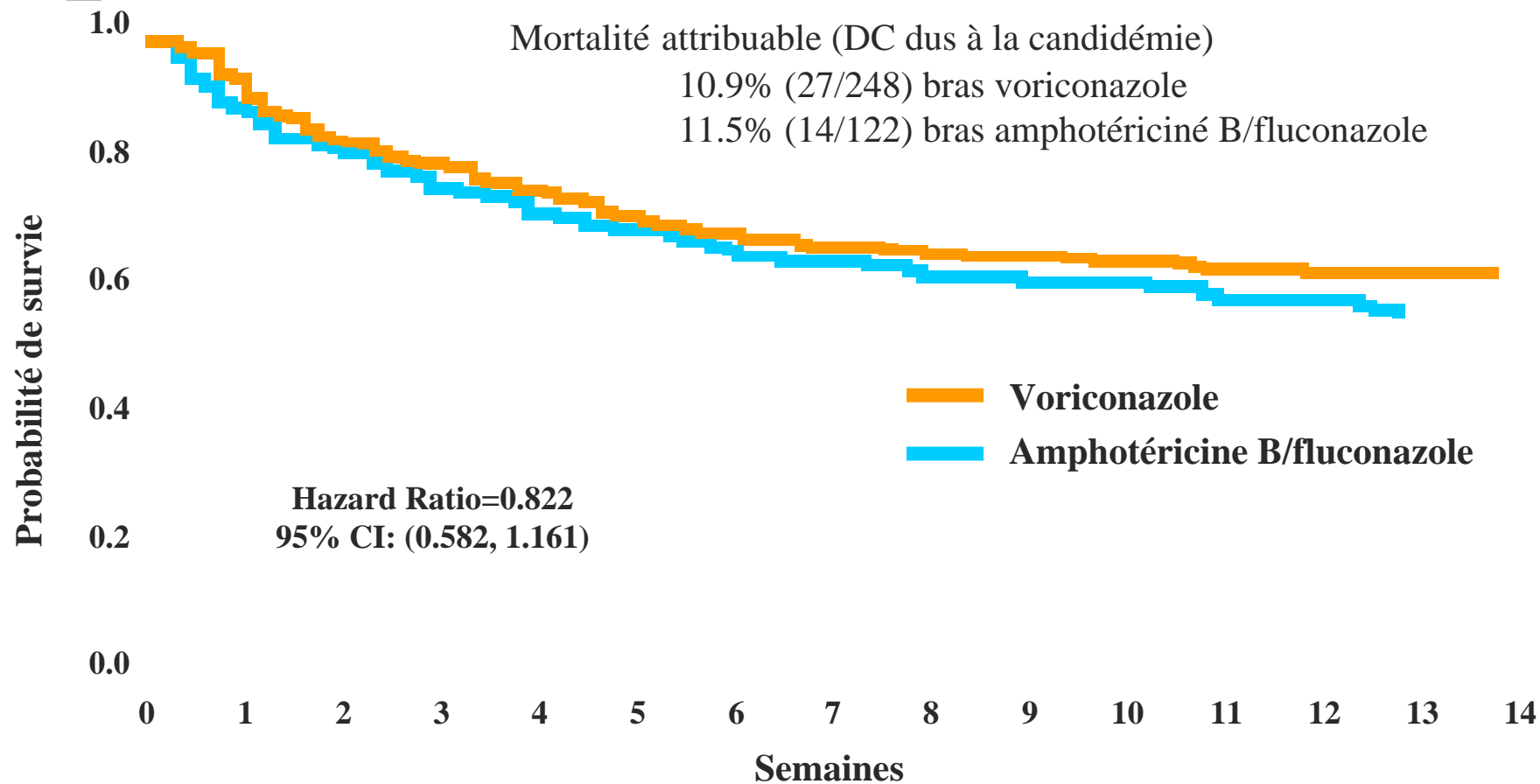
- Candidémies non neutropéniques

- 370 pts en MITT

	Vorico (n=248)	AmB/fluco (n=122)	p
Succès primaire	101 (41%)	50 (41%)	0.96
<i>C. albicans</i>	46/107 (43%)	30/63 (48%)	
<i>C. glabrata</i>	12/36 (33%)	7/21 (33%)	
<i>C. tropicalis</i>	17/53 (32%)	1/16 (6%)	0.032
<i>C. krusei</i>	1/4 (25%)	0/1	
Succes en fin de TT	173 (70%)	90 (74%)	0.42
Succes à S6 de la fin de TT	110 (44%)	56 (46%)	0.78
Mortalité toute cause à S14	88 (36%)	51 (42%)	0.23

**Kullberg et al. Lancet 2005 (octobre)**

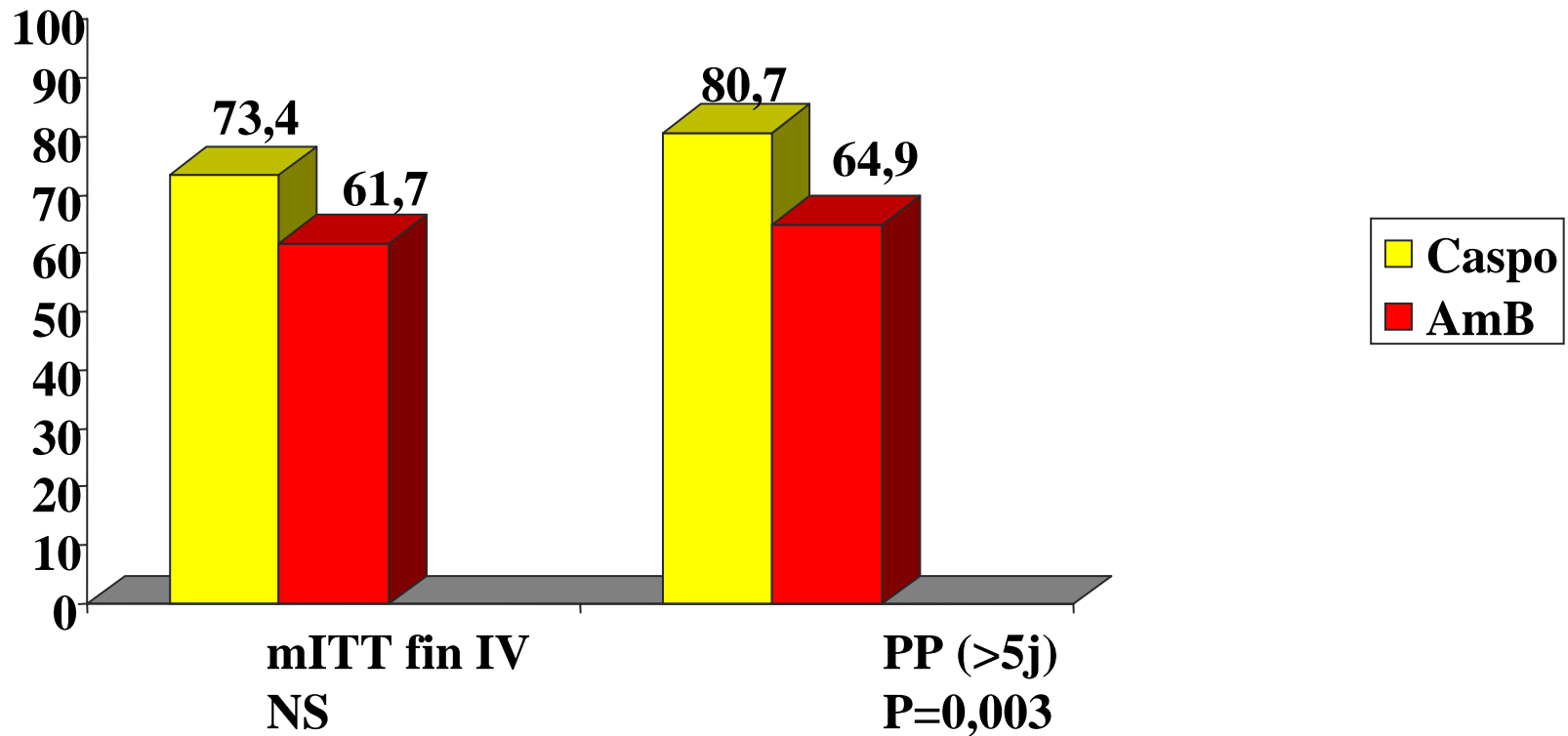
# Vorico vs Amb-D puis fluco



Kullberg et al. Lancet 2005 (octobre)

# [ Candidémies et caspofungine ]

## ■ Caspofungine vs amphotéricine B

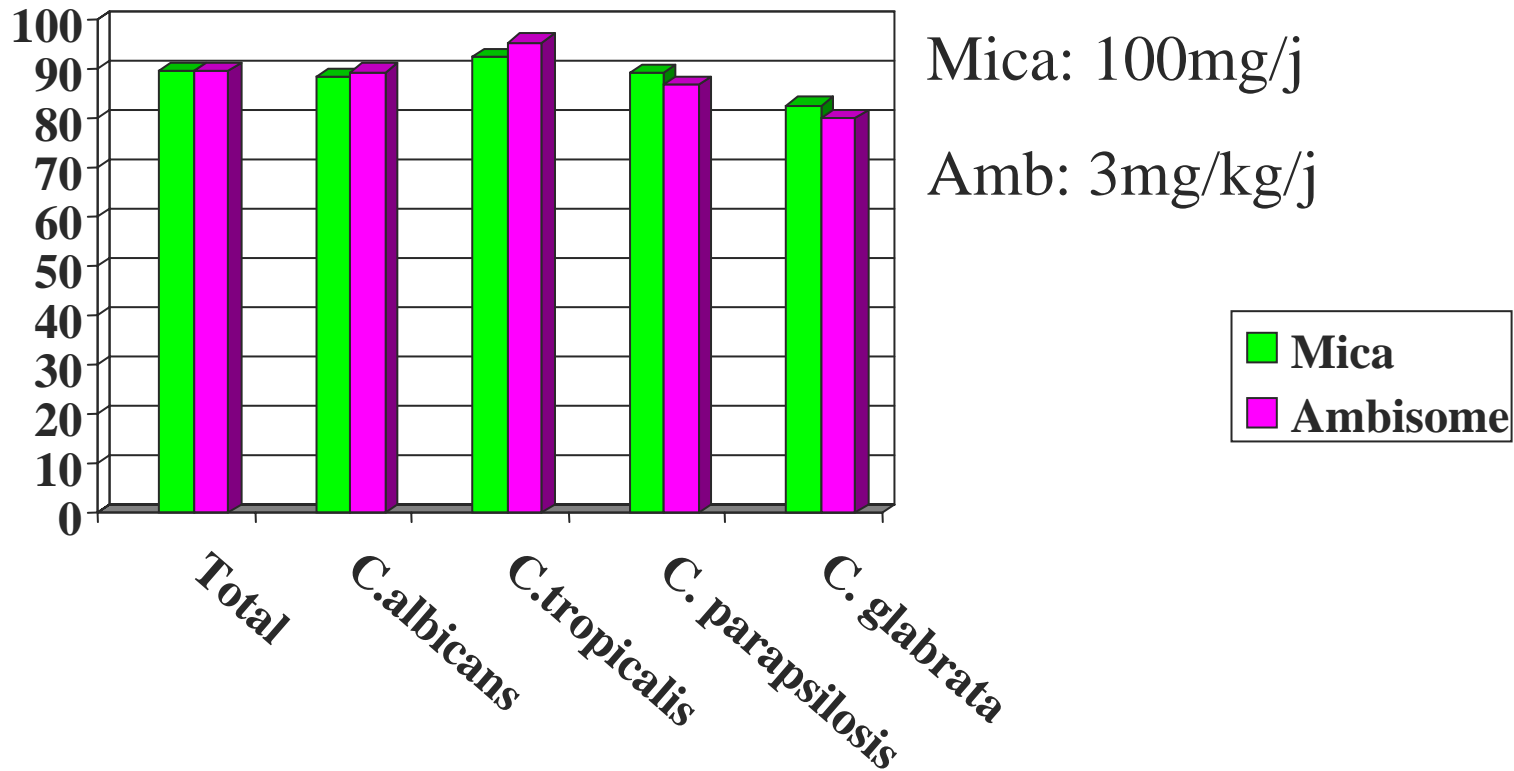


# Candidoses invasives: Micafungine

- Etude ouverte
  - 50 mg si CA, 100 si C non A (n=119)
  - 83% succès [Ostrosky-Zeichner et al. EJCMID 05](#)
- Comparaisons (essais randomisés contrôlés)
  - Vs caspofungine (n=596)
    - 100 ou 150 mg/j
    - 71-74% succès  
[Betts et al. ICAAC 06](#)
  - Vs Amphotéricine B- L (3mg/kg/j)
    - 100 mg/j  
[Ruhnke et al. ICAAC 05](#)

# Candidoses invasives: Micafungine (n=202) vs Ambisome (n=190)

% succès



# Candidoses invasives: Anidulafungine

- Première ligne vs fluconazole (n=245)  
Essai randomisé contrôlé
  - 200 mg j1 puis 100 mg/j
  - Taux de réponse clinique: 75 vs 60%  
(significatif)
  - Pas de différence significative de mortalité (26 vs 31%)

Reboli et al. ICAAC 05

# [ Succès en fin de TT IV (mITT) ]

<b>Pathogène</b>	<b>Anidula n/N (%)</b>	<b>Fluco n/N (%)</b>
<i>C. albicans</i>	60/74 (81.1)	38/61 (62.3)
<i>C. glabrata</i>	9/16 (56.3)	11/22 (50)
<i>C. tropicalis</i>	13/14 (92.9)	4/8 (50)
<i>C. parapsilosis</i>	7/11 (63.6)	10/12 (83.3)
Autre	3/4 (75)	2/3 (66.6)

# [ Question 2 ]

---

- Patiente de 42 ans
  - Pas d'antécédants
- Hospitalisée en réanimation pour pneumonie avec choc septique
- LBA à l'admission
  - Pas de bactéries
  - Nombreuses levures à l'examen direct
- CAT ?



# [ Isolement de *Candida sp.* au niveau de l'arbre respiratoire inférieur ]

- Pneumonie primitive à *Candida sp.* exceptionnelle (sur études autopsiques <sup>a)</sup>
- Isolement de candida témoin <sup>b</sup>
  - D'une vraie pneumonie au cours d'une candidémie
  - D'une simple colonisation trachéo-bronchique
- Affirmer la pneumonie à *Candida sp.* sans HC+ ou confirmation histologique = erreur (BIII) <sup>c</sup>

(a) El-Ebiary et al. AJRCCM 1997

(b) Azoulay et al. Réanimation 2001

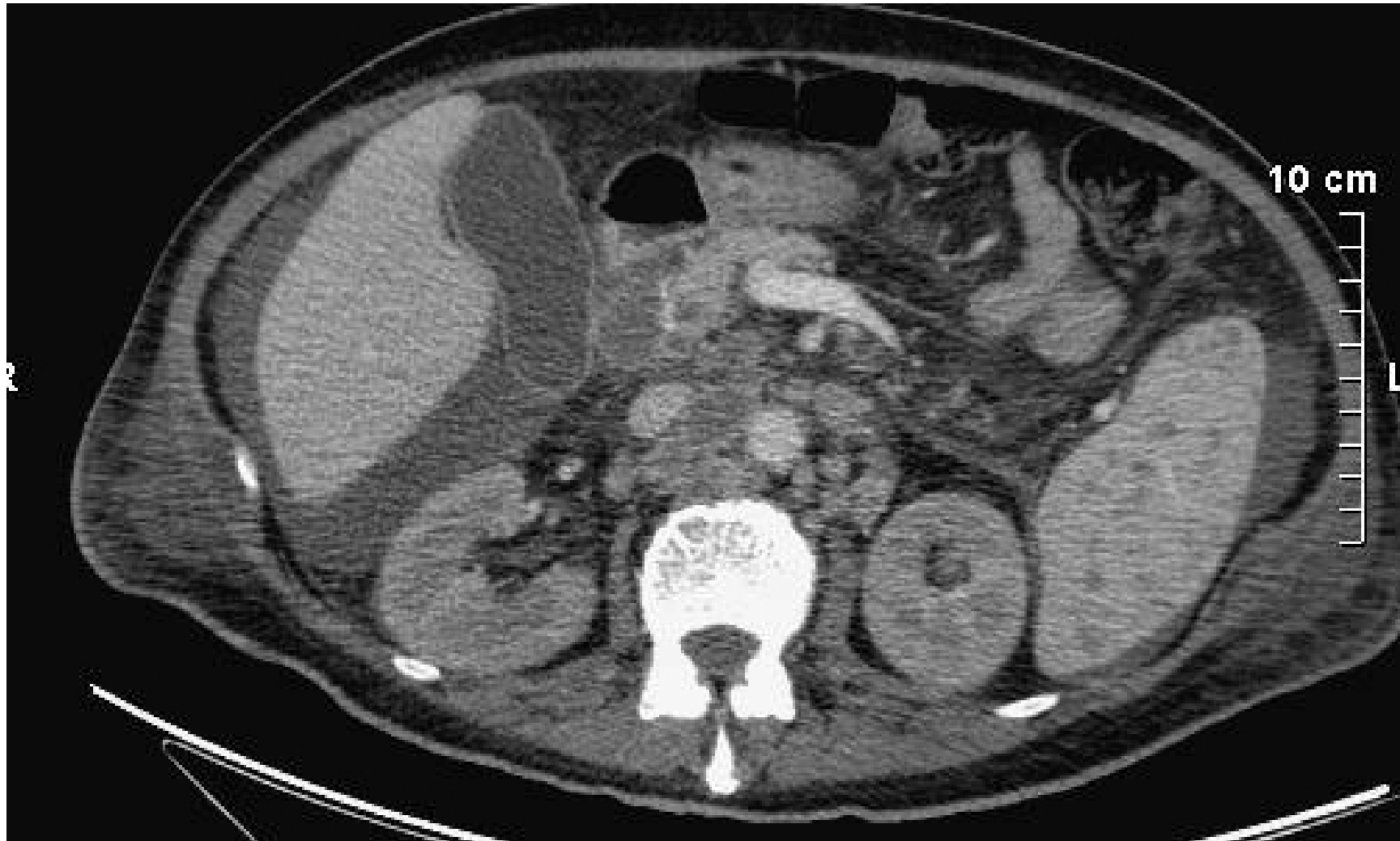
(c) Rex et al. Clin Infect Dis 2000

# Question 3

- Patient de 48 ans
  - LAM en induction
  - En cours d'aplasie:
    - 1 Bactériémie à *E. coli* amox-S à J9 apyrétique en 48h
    - 1 épisode fébrile non documenté de J14 à J19
      - TDM thoracique normal
      - ATB (poursuivie) et Antifongique (ambisome arrêté à 72h)
      - Apyrexie en 72h
  - Sortie d'aplasie à J27
    - Fièvre depuis 48h: 38°5-39°5 (sous ATB initié à J14)
    - Pas de point d'appel clinique
    - Sd inflammatoire: fibrinogène: 7g/l, CRP 100 mg/l
    - PAL: 1500 UI/ml – gGT: 500 UI/ml
    - Hémocultures négatives
- Hypothèses diagnostiques et CAT ?

■ Imagerie

Multiples lésions hypodenses de la rate



# [ Evolution ]

---

- Diagnostic de candidose hépato-splénique
- Mis sous:
  - Antifongique: voriconazole PO
    - Jusqu'à disparition/calcifaction des lésions
  - Corticoïdes: 1 mg/kg/j décroissant / 3 semaines
- Apyrexie rapide (corticoïdes ?)
- Diminution syndrome inflammatoire et cholestase la première semaine
- Persistance lésions splénique à S3

# Candidose hépatosplénique Candidose disséminée chronique

- Diagnostic difficile et rarement évoqué
- Rare
  - Allemagne (1992-2006): 40/2000 LA (2%)  
**Karthaus et al. Haematologica 2006**
- Patients neutropéniques à la sortie d'aplasie
- Clinique :
  - Fièvre inexpliquée persistante autour de la sortie de neutropénie
  - Rarement: douleur HCD, hépato ou splénomégalie
  - élévation des phosphatases alcalines
- 30 % de diagnostic autopsique

# Candidoses hépatospléniques

- Imagerie
  - RMN et scanner > échographie. Atteinte foie et/ou rate.
  - Lésions hypodenses
  - Parfois lésions résiduelles ± calcifications
- Diagnostic
  - Pas de méthode satisfaisante
    - Critères EORTC/MSG: terrain+imagerie+PAL
  - Biopsie pour diagnostics différentiels: Néo/métas/BK/Autres mycoses
  - Laparoscopie: Nodules blancs évocateurs

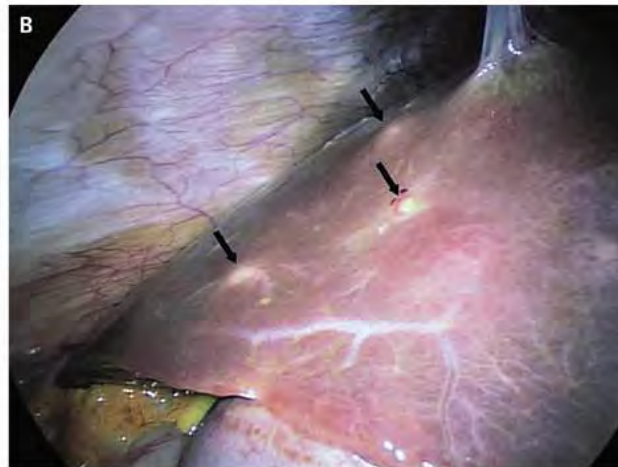


Image:

Halkik, NEJM 2007;356:e4

# Candidoses hépatospléniques

- Documentation mycologique difficile mais, NON nécessaire au diagnostic
  - Hémocultures généralement négatives
  - Biopsie/histologie
  - Couple Ag/Ac d'interprétation délicate chez patients sortant d'aplasie
- Pas de données sur les traitements hors recos d'experts
  - Durée prolongée (6 mois !)
  - Intérêt d'une corticothérapie initiale ? (reconstitution immune)
  - Fluconazole souvent recommandé (mais sans tenir compte d'une exposition antérieure, fréquente sur ce terrain)

# Candidoses oesophagiennes

- Micafungine 100 ou 150 mg/j vs fluconazole 200 mg (n=245) - **ERC**
  - 83 vs 87% de **Wet et al. CID 04**
  - 88 vs 88 % guérison endoscopique ou 94 vs 95% guérison clinique (n=523) **de Wet et al. APT 05**
- Anidulafungine 50 vs fluconazole 100 mg (n=601) – **ERC Krause et al. CID 04**
  - 97 vs 99% d'amélioration
  - 87 vs 91 guérison mycologique
  - 36 vs 10% rechutes à S2



# Synthèse nouvelles molécules et candidoses invasives

## ■ Candines

### ○ Avantages

- Moins (mica) ou pas (anidula) d'interactions méd
- Pas de dose de charge (mica)
- Plus efficace sur candidémies (anidula)
- Efficace sur souches de Candira R aux autres candines (anidula)

### ○ Limites

- Pas de gain de mortalité
- Pas de PO
- Moindre activité sur *C. parapsilosis*
- Cout

## ■ Azolés

### ○ Avantages

- IV/PO (vorico)
- Spectre

### ○ Limites

- Pas de gain de mortalité
- Pas de données prospectives (posa)
- Interactions med
- Cout



Quels traitements proposer

## Practice Guidelines for the Treatment of Candidiasis

John H. Rex,<sup>1</sup> Thomas J. Walsh,<sup>2</sup> Jack D. Sobel,<sup>3</sup>  
Scott G. Filler,<sup>4</sup> Peter G. Pappas,<sup>5</sup>  
William E. Dismukes,<sup>5</sup> John E. Edwards<sup>4</sup>

*From the <sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Center for the Study of Emerging and Re-emerging Pathogens, University of Texas Medical School, Houston; <sup>2</sup>Infectious Diseases Section, Pediatric Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland; <sup>3</sup>Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan; <sup>4</sup>Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California; <sup>5</sup>Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham*

CID 2000; 30: 662

IDSA GUIDELINES

CID 2004;38:161

## Guidelines for Treatment of Candidiasis

**Peter G. Pappas,<sup>1</sup> John H. Rex,<sup>2</sup> Jack D. Sobel,<sup>3</sup> Scott G. Filler,<sup>4</sup> William E. Dismukes,<sup>1</sup> Thomas J. Walsh,<sup>5</sup>  
and John E. Edwards<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, University of Alabama at Birmingham, Alabama; <sup>2</sup>AstraZeneca Pharmaceuticals, Manchester, Great Britain;  
<sup>3</sup>Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan; <sup>4</sup>Harbor–University of California–Los Angeles Medical Center, Torrance, California;  
and <sup>5</sup>Immunocompromised Host Section, Pediatric Oncology Branch, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland

---

# Traitement probabiliste: Patients à risque de candidose

- Recos CHRU Lille 2003-2004
- Absence de TT antérieur par azolé
  - Fluconazole 800 mg J1, puis 400 mg/j
- Antécédents de TT antérieur par azolé
  - Fonction rénale normale et 0 molécule néphrotoxique et absence de greffe médullaire programmé
    - AmB 0,6 mg/kg/j (1mg/kg/j si *C. glabrata* ou *krusey*)
  - Atteinte rénale préexistante ou > 1 mol néphrotoxique ou greffe médullaire programmée:
    - Dérivé lipidique de l'Amb: AmB-L 3mg/kg/j, ABLC 5mg/kg/j
    - Caspofungine



Conférence de consensus commune

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

2004



**A F A R**  
annales  
françaises  
d'ANESTHÉSIE  
ET DE RÉANIMATION  
LE JOURNAL DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ANESTHÉSIE ET DE RÉANIMATION

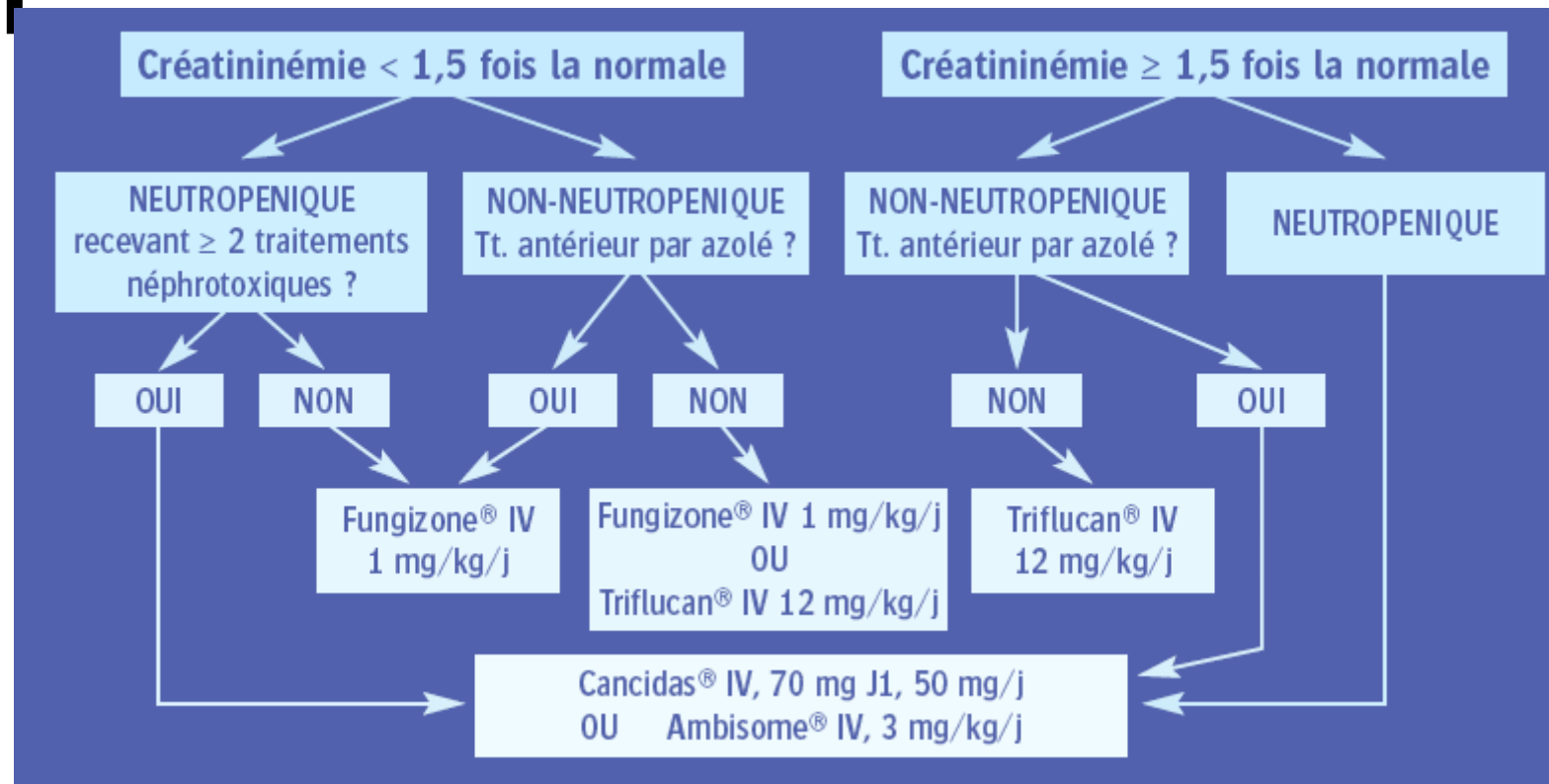
Médecine et  
maladies infectieuses



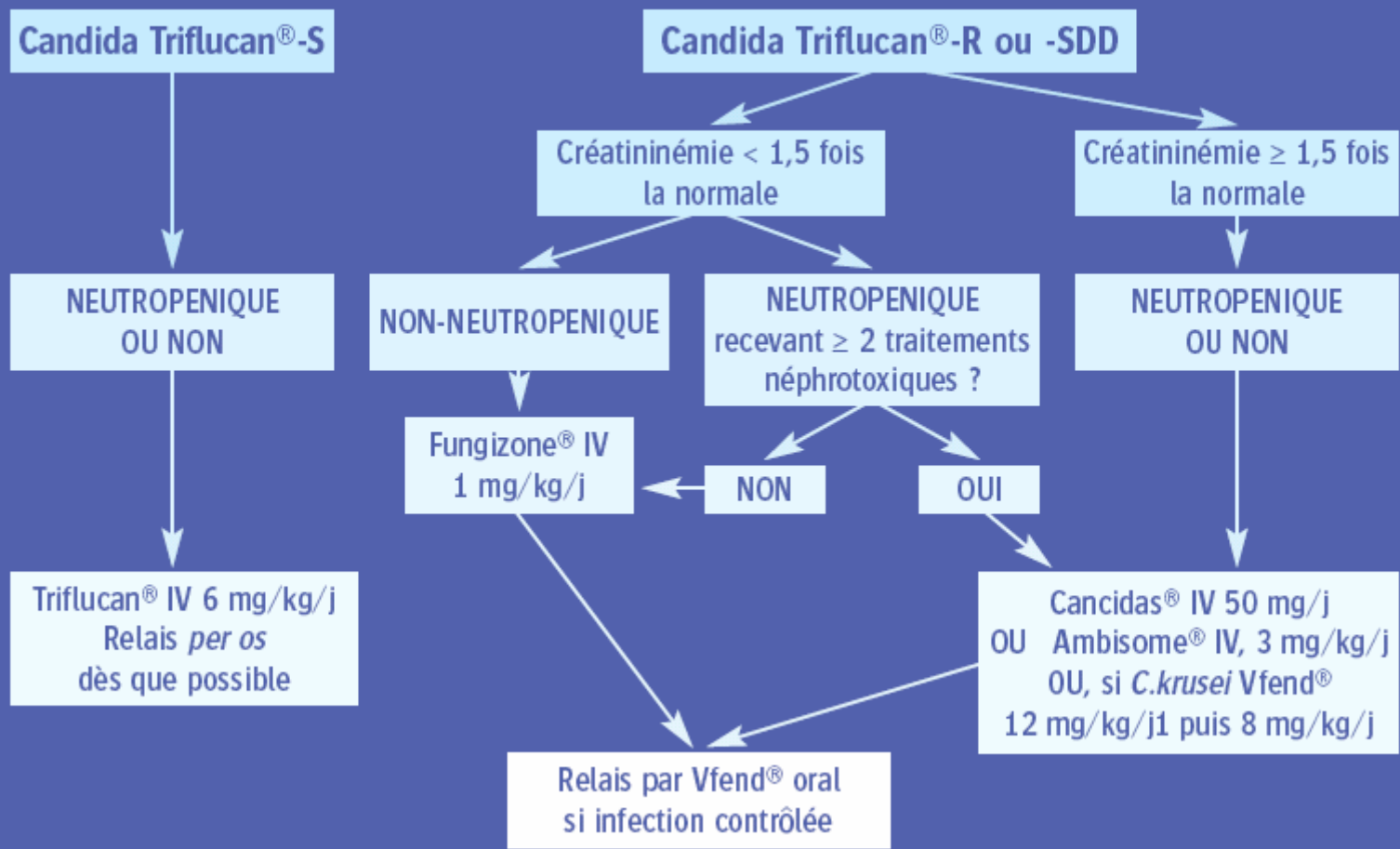
avec la participation de la Société française d'hématologie  
de la Société française de mycologie médicale  
et de la Société française de greffe de moelle

### 1.1.1 - Après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce (A1)

L'augmentation de l'incidence des *Candida* sp. de sensibilité diminuée ou résistants aux azolés, une neutropénie, une insuffisance rénale et les médicaments co-prescrits (néphrotoxicité, interactions) interviennent dans les choix.



1.1.2 - Après identification de l'espèce de *Candida* sp. (A1)



## 1.2 - Selon les localisations

### 1.2.1 - Candidémie

- Il n'y a pas d'argument pour une association (B3) (sauf certaines localisations - cf. 1.2.3).
- La durée de traitement est de 2 semaines après la dernière hémoculture positive et la disparition des symptômes (C3) ou au moins 7 jours après la correction de la neutropénie.
- Le retrait du cathéter intravasculaire est recommandé (B3).

### 1.2.2 - Candidose hépto-splénique (chronique disséminée)

La durée du traitement est de 6 mois en moyenne

### 1.2.3 - Autres localisations, associées ou non à une candidémie

Les mêmes schémas thérapeutiques sont utilisés, cependant l'association AmB et flucytosine est proposée dans les localisations oculaires, méningées et cardiaques (B3). Les durées de traitement sont souvent plus prolongées.

## 2 - Traitement préemptif en réanimation

Malgré l'absence de validation, un tableau septique préoccupant, sans autre documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par *Candida* sp. et des facteurs de risques de CI, autorise un traitement préemptif (idem schémas page précédente) (C3).



# Labilité des informations/recommandations

- 2004, c'est loin
  - Nouvelles molécules
  - Nouveaux essais



# ***Candidoses et associations***

# [ Bénéfice / risque ]

## ■ Pour

- Synergie anti-fongique
  - Action à des niveaux différents
  - Potentialisation
- Complémentarité pharmacocinétique
- Réponse clinique plus rapide et plus complète

## ■ Contre

- Risque financier
- Toxicité accrue
- Antagonisme anti-fongique
  - Modification des cibles
  - Réponse clinique inférieure

# Le concept est validé dans les infections fongiques

- Cryptococcose neuro-méningée
  - Ampho B +/- 5FC relayé par fluco ou itra

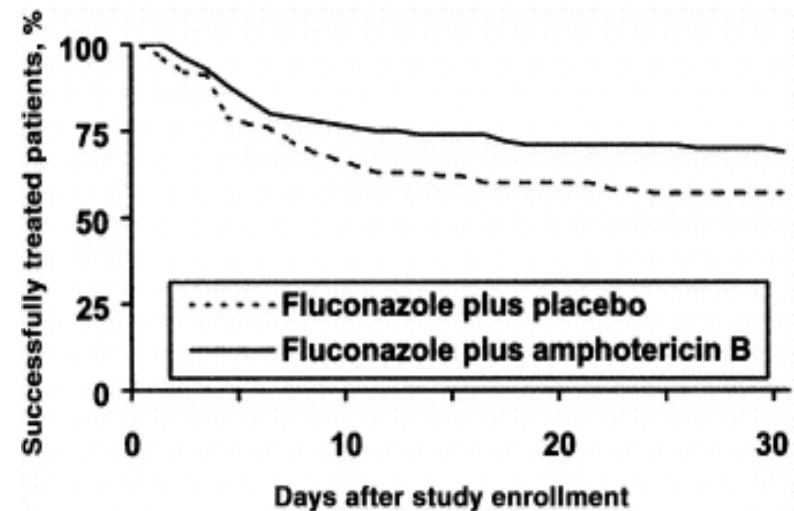
**TABLE 5. MULTIVARIATE ANALYSIS OF BASE-LINE CHARACTERISTICS ASSOCIATED WITH NEGATIVE CEREBROSPINAL FLUID CULTURES AT 2 AND 10 WEEKS.**

CHARACTERISTIC	ODDS RATIO (95% CI)*	P VALUE
Negative culture at 2 weeks†		
Presence of fever	2.03 (1.31–2.44)	0.02
Elevated serum creatinine level	2.38 (1.03–5.52)	0.04
Negative blood culture for <i>C. neoformans</i>	2.41 (1.42–4.10)	0.001
Treatment with amphotericin B and flucytosine	1.92 (1.15–3.22)	0.01

Cependant, pas de différence de mortalité

# [ Ampho B + fluconazole ]

- 219 Candidémies non neutropéniques
  - Fluco + Ampho B: 69% succès
  - Fluco + placebo: 56% succès
    - Mais, pas de différence de mortalité



# [ Infections à Candida sp. ]

- AmB + Flucytosine
  - In vitro: S ou I
  - Modèle: Améliore survie
  - En clinique: Amélioration avec négativation plus rapide des cultures
  - Recommandé pour endocardite/neuro-men/oculaires: (IDSA/CC Fr)
- Azolés + Flucytosine
  - In vitro: : S, I ou A
  - Modèle: Améliore survie
  - En clinique: Pas de données
  - Evoqué en alternative pour endophtalmie par IDSA
- Azolés + AmB
  - In vitro: A
  - Modèle: Améliore ou diminue survie
  - En clinique: Amélioration du pronostic
  - Recommandé comme possibilité/candidémie par IDSA
- Candines + Azolés
  - In vitro: I
  - En clinique : Pas de données
  - Assez tentant sur localisations difficiles !