

Symposium
vendredi 11 juin 2010
de 10 h 15 à 11 h 30
Auditorium Pasteur

Infections fongiques invasives : Stratégies thérapeutiques précoces

Modérateurs :

Pr J. Reynes (*Infectiologie - Montpellier*)

Pr J-P. Gangneux (*Laboratoire de parasito-mycologie - Rennes*)

- **Evolution de la biodiversité fongique et impact thérapeutique**
J-P. Gangneux
(*Laboratoire de parasito-mycologie, Rennes*)
- **Propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des échinocandines : un argument de choix ?**
D. Breilh
(*Pharmacie, Hôpital Haut-Lévêque, Bordeaux*)
- **Traitement empirique des neutropénies fébriles en hématologie**
B. Gachot
(*Réanimation - Soins intensifs de chirurgie - Infectiologie, Villejuif*)
- **Stratégies thérapeutiques des candidoses invasives en réanimation**
O. Leroy
(*Réanimation polyvalente et Maladies infectieuses, Tourcoing*)

Evolution de la biodiversité fongique et impact thérapeutique

Pr Jean-Pierre Gangneux

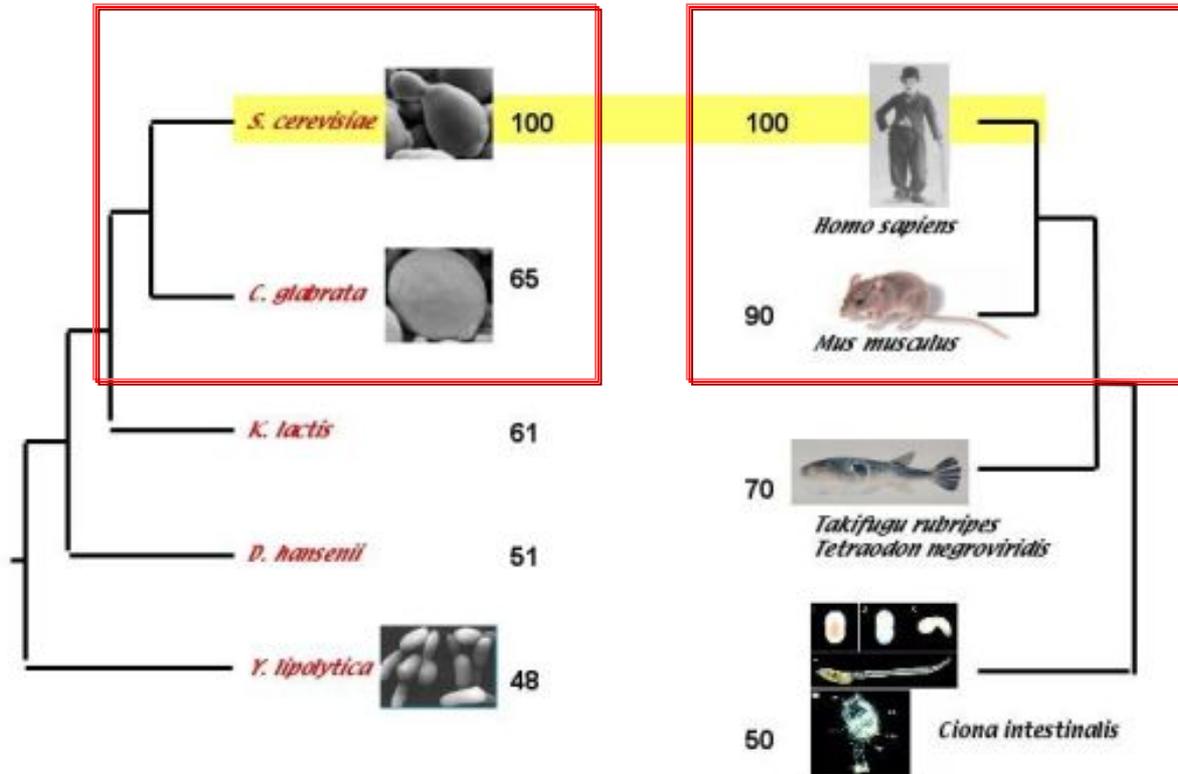
Parasitologie-Mycologie, CHU de Rennes

EA 4427 Signalisation et réponse aux agents infectieux et chimiques,

IRSET – Institut de Recherche Santé Environnement Travail – IFR 140, Université Rennes 1



2010 *Année Internationale de la Diversité Biologique*

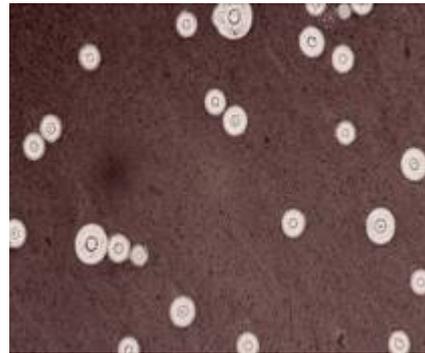


Comparaison des échelles évolutives des levures Hemiascomycètes et des Chordés. Les nombres indiquent le pourcentage d'identité entre protéines homologues en prenant comme référence *Saccharomyces cerevisiae* pour les levures (données Génolevures) et l'Homme pour l'embranchement des chordés

O. Jaillon, H. Roest-Crolius, J. Weissenbach et al.

CNRS UMR8030, Genoscope and University of Evry, Evry, France.

Biodiversité des levures



Genre *Saccharomyces*

Genre *Candida*

Genre *Trichosporon*

Genre *Cryptococcus*

Genre *Rhodotorula*

Genre *Malassezia*

Genre *Histoplasma*

Fongémie à *Fusarium*

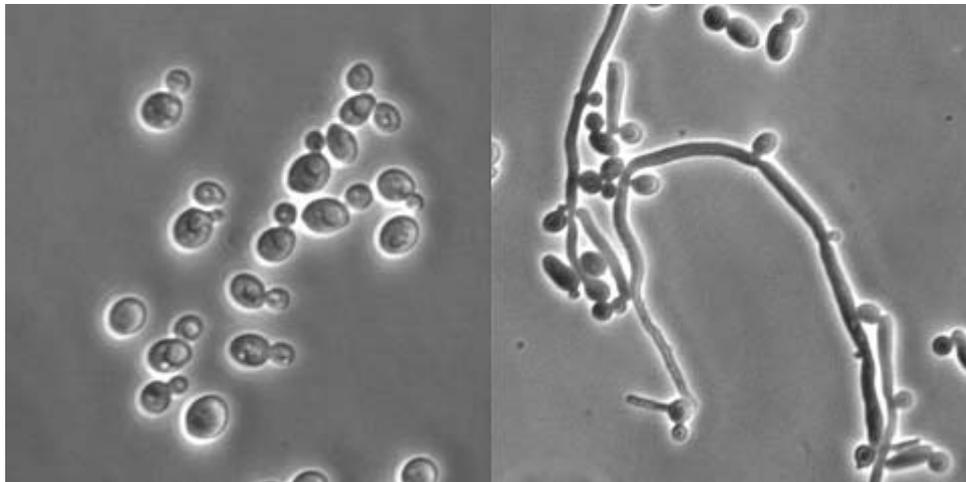


Levures du genre *Candida*

166 espèces au sein du genre
< 20 responsables de candidoses

Notion de commensalisme

- ⇒ *C. albicans* : commensale des muqueuses digestives et génitales
- ⇒ *C. parapsilosis* : commensale de la peau +/- tractus digestif et
- ⇒ *C. glabrata* : commensales des tractus digestif et uro-génital
- ⇒ *C. krusei* : commensales du tractus digestif



Intérêt de l'examen direct ++

Les preuves biologiques de l'infection

1. Les hémocultures :

- Sensibilité entre 50 et 60% (levures = eucaryotes!!)

- Facteurs diminuant la sensibilité :

levure en cause , **système employé** et **co-infection bactérienne**



Bactec
Mycosis
BD

	Bactec		Bactec		Bactec AF	Bactec Mycosis
	Mycosis	AF	Mycosis	AF		
Toutes levures	29 h	70 h	28 h	38 h	-	26 h
<i>C. albicans</i>	-	-	-	-	21 h	20 h
<i>C. glabrata</i>	21 h	126 h	16 h 50% faux-neg	95 h	120 h 35% faux-neg	19 h 28% faux-neg
	<i>Fricker-Hidalgo, 1998</i> (ensemencements)		<i>Koenig, 1999</i> (patients)		<i>Horvath, 2003</i> (ensemencements)	<i>Rennes</i> (ensemencements)

Moyenne d'incubation des hémocultures AF et ANA : 4-5j versus 15j en mycologie



Bact/Alert
BioMérieux

- Sensibilité augmentée pour *C. glabrata* dans les milieux AF et ANA

- 1 milieu sélectif existe, mais développé pour l'industrie alimentaire

- Reste la question des **co-infections bactériennes**

=> Septicémies mixtes au CHU de Grenoble (*Grillot, 1999*)

- estimées à 18% des candidémies sur une étude de 2 ans

- croissance des levures totalement inhibée par les bactéries

Au total

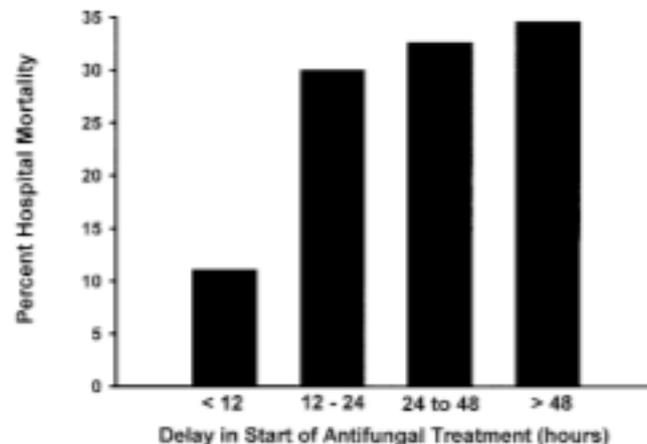
=> 1 seule hémoculture pose le diagnostic de fongémie

=> Tout retard de mise en place d'une thérapeutique adaptée impacte sur la mortalité

Delaying the Empiric Treatment of *Candida* Bloodstream Infection until Positive Blood Culture Results Are Obtained: a Potential Risk Factor for Hospital Mortality

Matthew Morrell,¹ Victoria J. Fraser,² and Marin H. Kollef^{1*}

Pulmonary and Critical Care Division¹ and Division of Infectious Diseases,² Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri 63110



Treatment-related risk factors for hospital mortality in *Candida* bloodstream infections*

Andrew J. Labelle, MD; Scott T. Micek, PharmD; Nareg Roubinian, MD; Marin H. Kollef, MD

Table 4. Multivariate analysis of risk factors for hospital mortality

	Hospital Cohort ^a			Intensive Care Unit Cohort ^b		
	Adjusted Odds Ratio	95% Confidence Interval	<i>p</i>	Adjusted Odds Ratio	95% Confidence Interval	<i>p</i>
APACHE II score (1-point increments)	1.18	1.11-1.25	0.003	1.21	1.14-1.29	0.001
Central vein catheter retention	4.85	2.54-9.29	0.015	6.21	3.02-12.77	0.011
Corticosteroid use	3.41	1.96-5.93	0.027	—	—	—
Inadequate initial fluconazole dosing	3.31	1.83-6.00	0.044	9.22	2.15-19.79	0.004

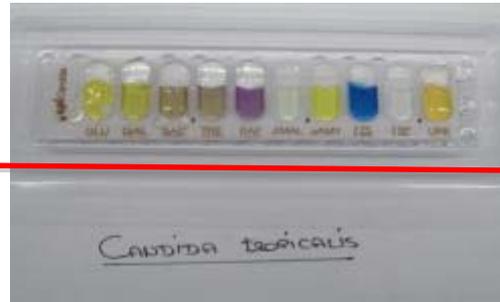
2. Autres approches culturelles

- Analyse de la colonisation multi-sites :
 - . Gorge, urines, selles, prélèvement pulmonaire
 - . Identification
 - . Sensibilité in vitro

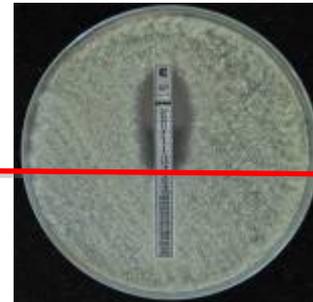
24 h



24-48 h

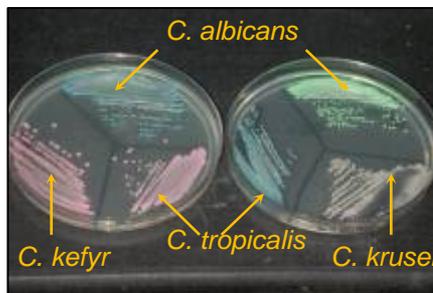


24-48 h

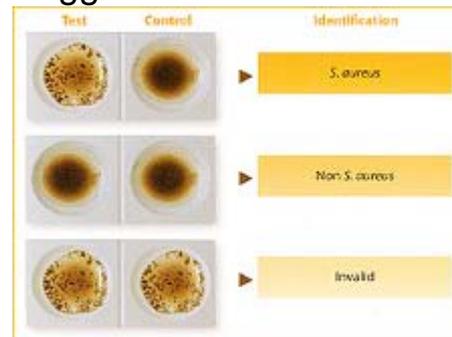


3 à 5 jours

Milieux chromogènes: 24h



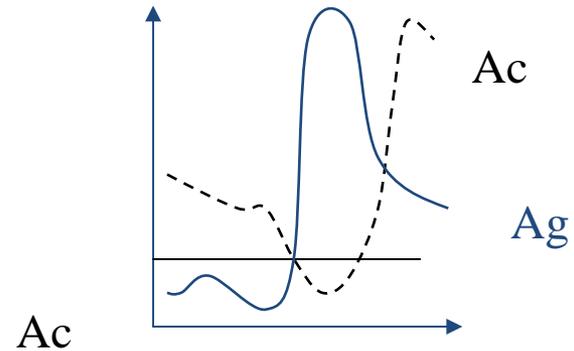
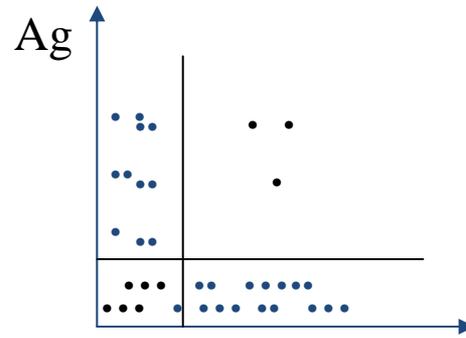
Agglutination : 24h



3. Techniques sérologiques

- Détection d'antigènes et d'anticorps ciblés

- Mannanes : *Candida*
- Galactomannane : *Aspergillus*
- Cryptocoques



Sendid, 1999

- Détection d'antigènes et d'anticorps ciblés

- *Aspergillus, Candida, Fusarium, Trichosporon, Pneumocystis...*
- Pas de B-glucanes chez *Cryptococcus* et les zygomycètes
- Positivité avec certaines bactéries

<http://www.youtube.com/watch?v=GFPCA>

Nouvelles tendances épidémiologiques

⇒ **Prendre en compte l'évolution de l'écologie**

Historiquement :

- *Candida albicans* : espèce pathogène la plus fréquemment rencontrée
- *Candida albicans* : espèce classiquement sensible aux antifongiques

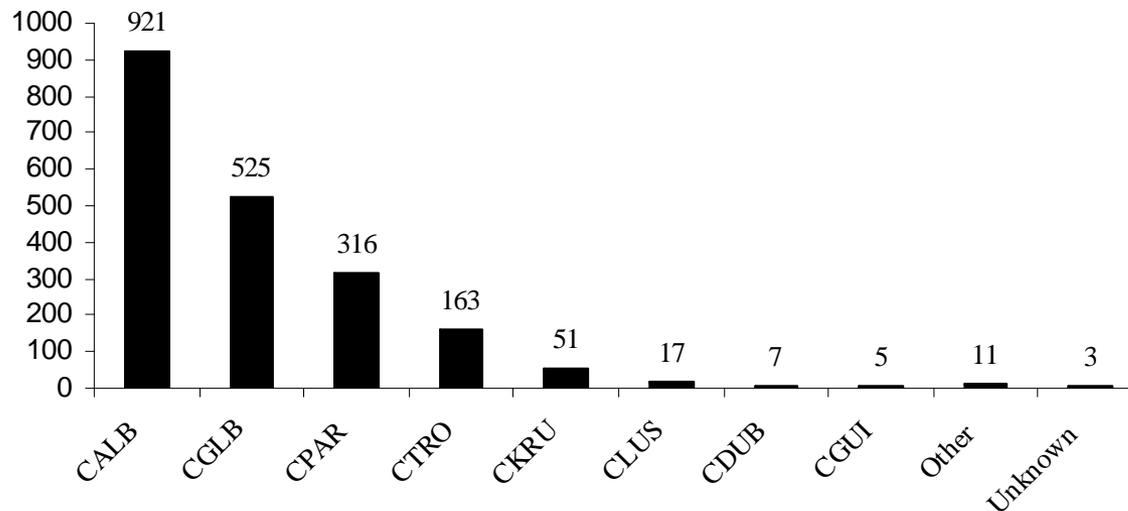
En 2009

- Prédominance des *Candida* non *albicans*
- Importance des phénomènes de résistance

Epidemiology and Outcomes of Candidemia in 2019 Patients: Data from the Prospective Antifungal Therapy Alliance Registry

David L. Horn,¹ Dionissios Neofytos,^{1,2} Elias J. Anaissie,³ Jay A. Fishman,⁴ William J. Steinbach,⁵ Ali J. Olyaei,⁶
Kieren A. Marr,² Michael A. Pfaller,⁷ Chi-Hsing Chang,⁸ and Karen M. Webster⁹

¹Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania; ²Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland; ³University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock; ⁴Massachusetts General Hospital, Boston; ⁵Duke University Medical Center, Durham, North Carolina; ⁶Oregon Health Sciences University, Portland; ⁷University of Iowa Health Care, Iowa City; and ⁸Info-Spectrum, Markham, and ⁹EBM Consulting, Mississauga, Ontario, Canada



***C. albicans* : 45% en 2009**

***C. glabrata* : 26%**

***C. parapsilosis* : 15,7%**

***C. tropicalis* : 8%**

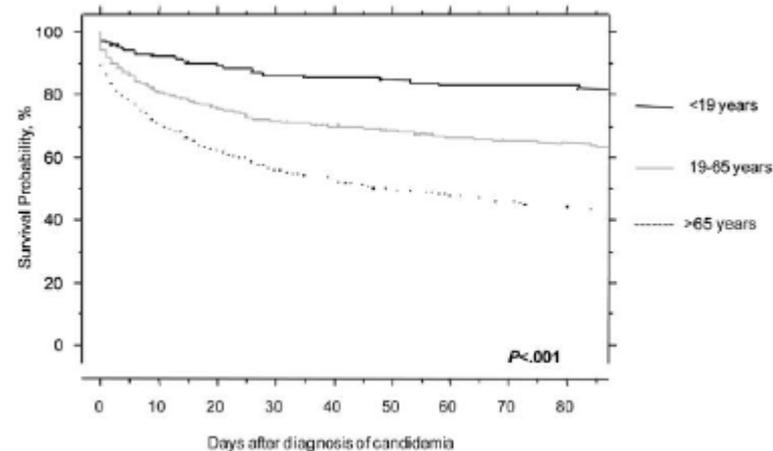
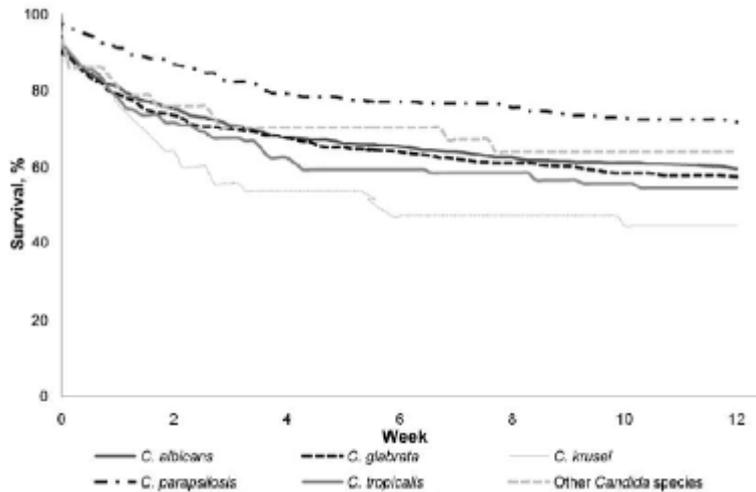
***C. krusei* : 2,5%**

Candida species, no.(%) of patients

Status at 12 weeks after diagnosis of IFI	All (n = 2019)	<i>Candida albicans</i> (n = 921)	<i>Candida glabrata</i> (n = 525)	<i>Candida parapsilosis</i> (n = 316)	<i>Candida tropicalis</i> (n = 163)	<i>Candida krusei</i> (n = 51)	Other (n = 43)
Alive	704 (34.9)	306 (32.2)	189 (36)	124 (39.2)	50 (30.7)	17 (33.3)	18 (41.9)
Dead	711 (35.2)	328 (35.6)	200 (38.1)	75 (23.7)	67 (41.1)	27 (52.9)	14 (32.6)
Unknown	604 (29.9)	287 (31.2)	136 (25.9)	117 (37.0)	46 (28.2)	7 (13.7)	11 (25.6)

NOTE. P<.001, by log-rank test.

Other species included *Candida lusitanae* (17 cases), *Candida guilliermondii* (5), *C. dubliniensis* (7), other(11), and unknow *Candida* species (3).



Mortalité globale à 12 semaines : 35,2%

FDR *C. krusei* : usage des azoles, hémopathies, greffe HSCT, neutropénie, corticothérapie

Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: A multicenter, prospective, observational study in France (2005–2006)

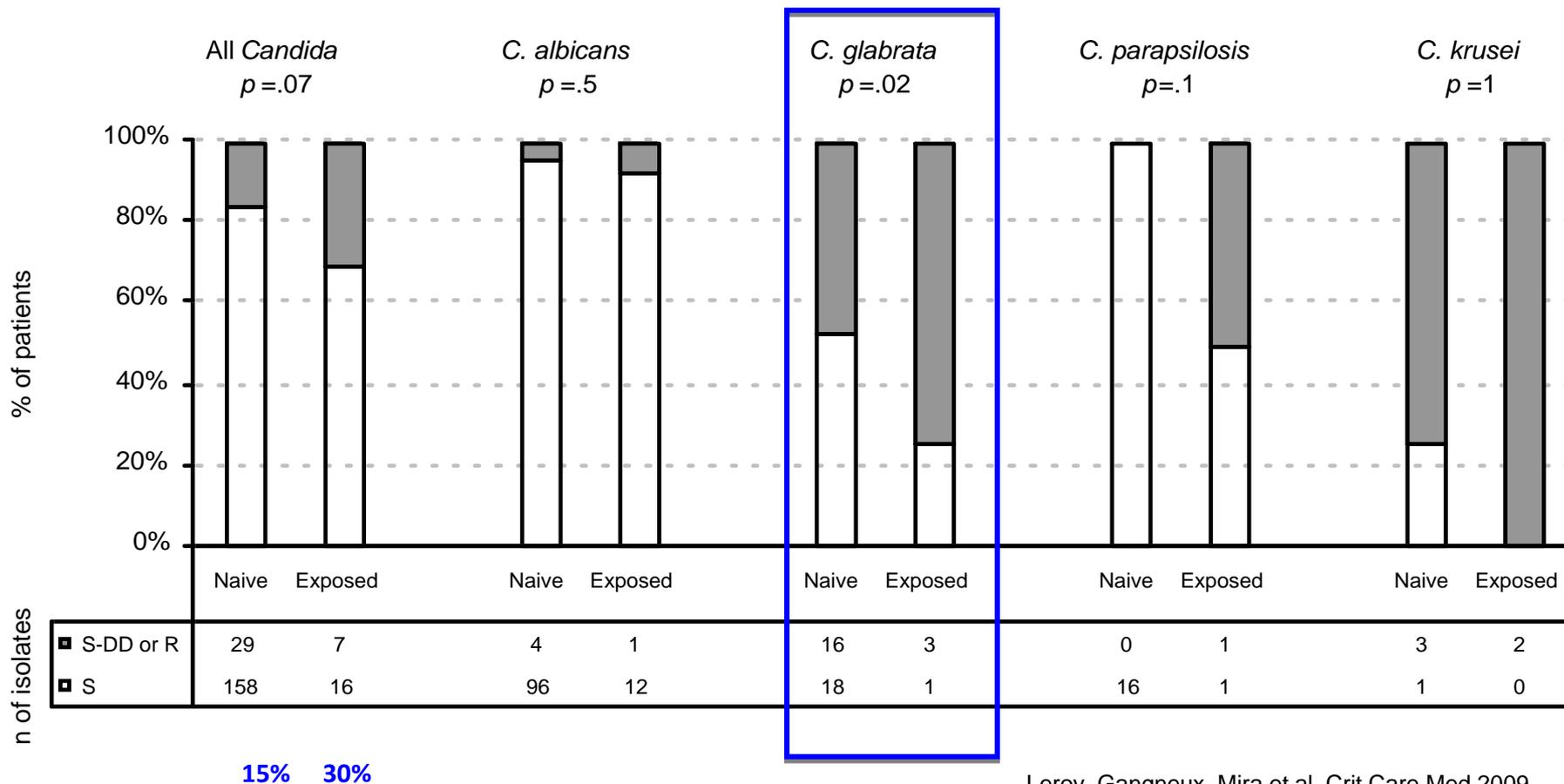
Olivier Leroy, MD; Jean-Pierre Gangneux, MD, PhD; Philippe Montravers, MD, PhD;
 Jean-Paul Mira, MD, PhD; François Gouin, MD; Jean-Pierre Sollet, MD; Jean Carlet, MD;
 Jacques Reynes, MD, PhD; Michel Rosenheim, MD; Bernard Regnier, MD, PhD;
 Olivier Lortholary, MD, PhD; for the AmarCand Study Group

Crit Care Med 2009 Vol. 37, No. 5

	PATH Alliance CID, 2009	Amarcand CCM, 2009
	2004-2008	2005-2006
	2019 adultes+pédiatrie	300 adultes
<i>C. albicans</i>	45,6%	57%
<i>C. glabrata</i>	26%	16,7%
<i>C. parapsilosis</i>	15,7%	7,5%
Mortalité	35,2% (12 semaines)	45,9% (sortie de réa)

Impact du fluconazole chez le patient de réanimation

Enquête Amarcand : prospective, multicentrique, française
 -300 épisodes de candidoses invasives en réanimation



Nouvelles données moléculaires

⇒ **Prendre en compte l'évolution de la classification**

Démembrement de *C. glabrata*

- *Candida glabrata*
- *Candida nivariensis*
- *Candida bracarensis*

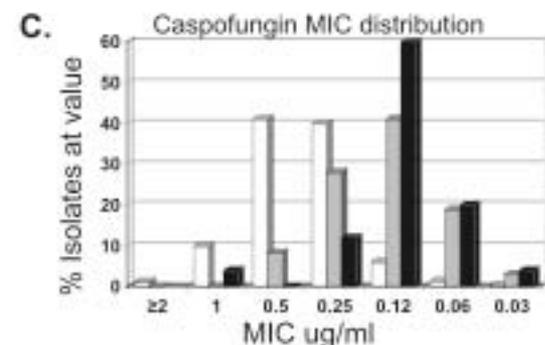
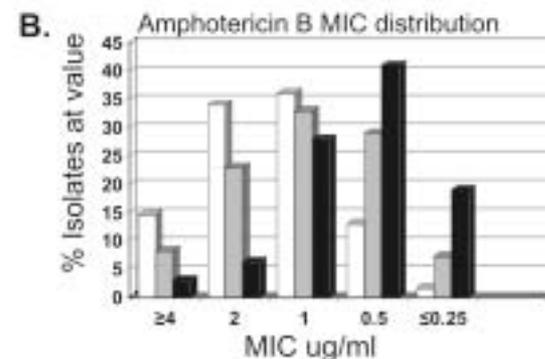
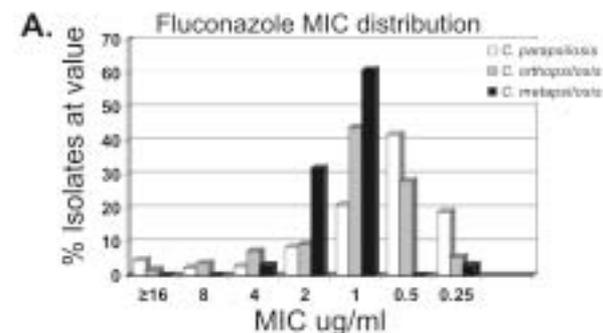
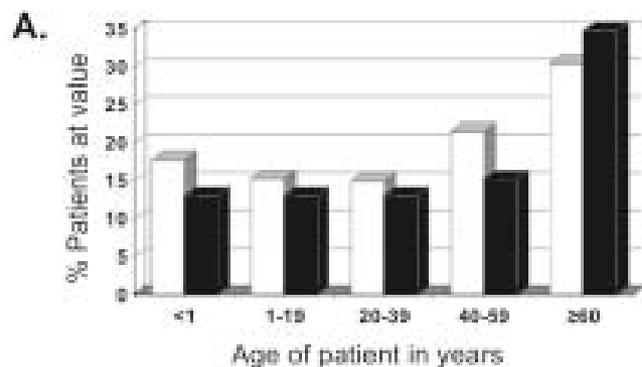
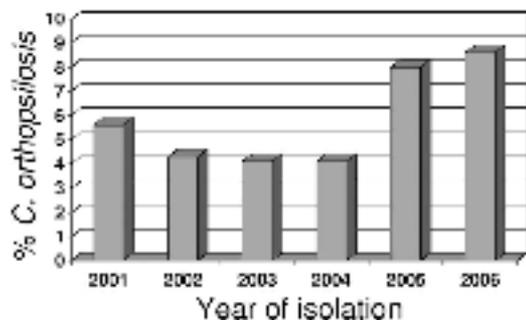
⇒ **Différences de sensibilité aux antifongiques !!**

	CMI 90 (microg/mL)				
	Fluconazole	Amphotéricine B	Caspofungine	Anidulafungine	Micafungine
<i>C. Nivariensis</i>	2	1	0,06	0,06	0,015
<i>C. Bracarensis (1)</i>	16	8	0,03	0,06	0,015
<i>C. Bracarensis (2)</i>	2	1	0,03	0,06	0,015

Geographic Distribution and Antifungal Susceptibility of the Newly Described Species *Candida orthopsilosis* and *Candida metapsilosis* in Comparison to the Closely Related Species *Candida parapsilosis*^V

Shawn R. Lockhart,^{1*} Shawn A. Messer,¹ Michael A. Pfaller,¹ and Daniel J. Diekema^{1,2}

Departments of Pathology¹ and Internal Medicine,² University of Iowa Carver College of Medicine, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, Iowa



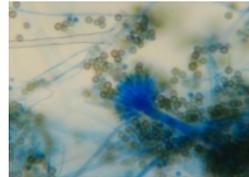
Biodiversité des champignons filamenteux

⇒ ***Aspergillus fumigatus* responsable de >80%
aspergilloses invasives**

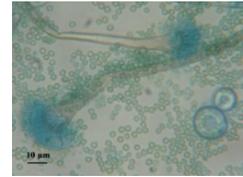
- Emergence d'*A. terreus*, *A. flavus* etc...
- Remaniement de la classification : *Aspergillus* sections *fumigati*, *flavi*, etc...



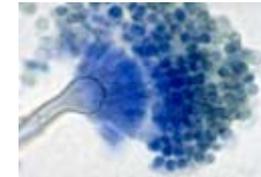
A. terreus



A. ustus



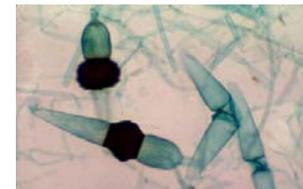
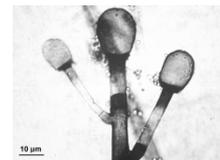
A. nidulans



A. flavus

⇒ **IFI non aspergillaires**

- *Fusarium* sp., zygomycètes...



=> Conséquences thérapeutiques

- Variabilité de sensibilité aux antifongiques entre les espèces
- Explication des différences de sensibilité observées au sein de la section *fumigati*

#	Présentation clinique	Pré-exposition azolés	Traitement	Evolution
1	API prouvée (granulomatose chronique)	Prophylaxie itraconazole 6 ans	Voriconazole fortes doses	Survie
2	AI prouvée (mastoïdite)	-	Chirurgie + local	Survie
3	API prouvée (syndrome hyper-IgE)	TTT voriconazole 2 ans	Chirurgie + posaconazole	Survie
4	API possible (fibrose pulmonaire)	-	Voriconazole	Survie
5	API probable (granulomatose chronique)	Prophylaxie itraconazole 10 ans	Caspofungine + posaconazole	Survie
6	AI disséminée probable (LAM)	-	Voriconazole	décès
7	API possible (BPCO)	-	Voriconazole, AMB, posaconazole	Survie
8	AI osseuse prouvée (granulomatose chronique)	Prophylaxie itraconazole >2ans	Voriconazole, Caspofungine, posaconazole	Survie
9	AI sinusienne prouvée (greffé de moelle)	Prophylaxie itraconazole 4 sem	Posaconazole	Décès

Verweij et al.,
New Engl J Med, 2007

Frequency and Evolution of Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus* Associated with Treatment Failure¹

Susan J. Howard, Dasa Cerar, Michael J. Anderson, Ahmed Albarrag, Matthew C. Fisher, Alessandro C. Pasqualotto, Michel Laverdiere, Maiken C. Arendrup, David S. Perlin, and David W. Denning

Emerg Infect Dis 2009

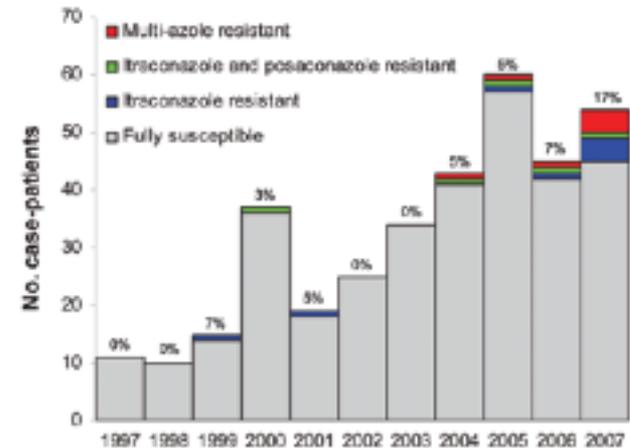
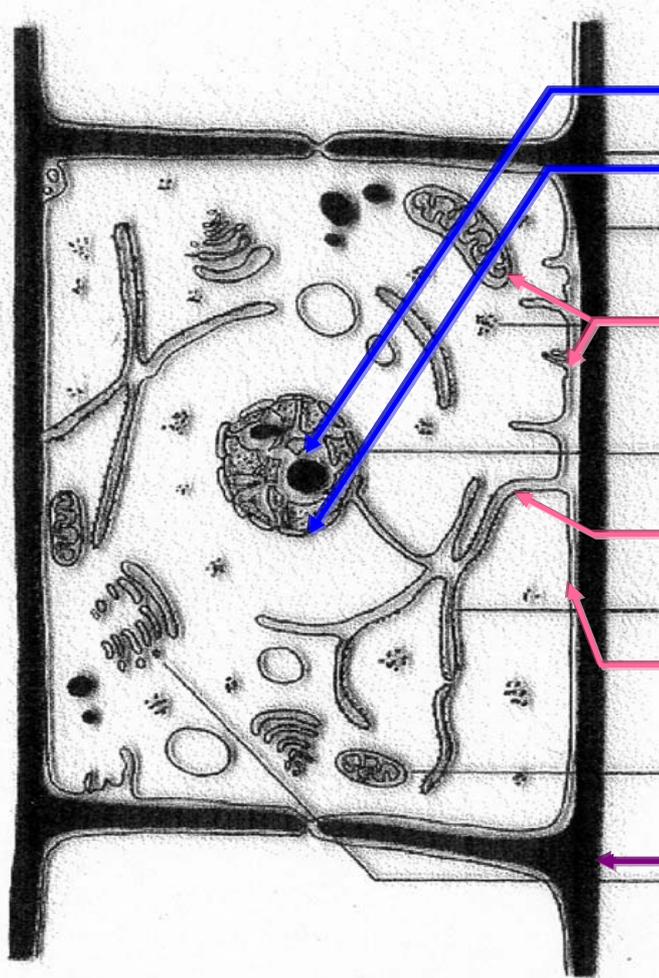


Figure 1. Azole resistance in clinical *Aspergillus fumigatus* isolates received in the Regional Mycology Laboratory Manchester, UK, 1997–2007. Overall azole resistance for each year is shown above each column as a percentage. Data do not include sequential isolates from the same patient.

Usage extensif d'antifongiques dans l'environnement ??

Snelders Plos Med 2008
Snelders Appl Envir Microbiol 2009

Arsenal antifongique : intérêt des cibles multiples



Griséofulvine (inhibition de la division nucléaire)

5 Fluoro-cytosine (inhibition de la synthèse d'AN)

Azolés (inhibition de la synthèse de l'ergostérol
+ action sur mécanismes respiratoires)

Allylamines (inhibition de la squalène epoxidase)

Polyènes (formation de complexes avec l'ergostérol)

Echinocandines
(inhibition de la synthèse de la paroi)

Merci



IRSET Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail

UNIVERSITÉ DE
RENNES 1



Inserm

EHESP
Ecole des hautes études
en santé publique

Université
des Antilles et de la Guyane