



**Exposition récente à la caspofungine chez l'adulte  
atteint d'hémopathie:  
facteur de risque de fongémie à *Candida* spp. de  
moindre sensibilité à la caspofungine ?**

Elodie BLANCHARD, Didier GUILLEMOT  
INSERM U657, Pharmacoépidémiologie et épidémiologie des  
maladies infectieuses

Olivier LORTHOLARY, Françoise DROMER  
Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques  
Institut Pasteur, Paris

# Echinocandines et écologie

- Traitement de 1<sup>ère</sup> ligne des candidoses invasives
- Fongémies à *Candida* spp. de moindre sensibilité à la caspofungine rapportées
- Rôle suspecté d'une exposition récente à la caspofungine

*Lortholary O. et al, AAC 2011*

*Dannaoui E. et al, 20<sup>th</sup> ECCMID 2010*

- Pas de lien causal établi

# Objectif

**Identifier les facteurs associés à une fongémie à *Candida* spp. de moindre sensibilité à la caspofungine chez l'adulte atteint d'hémopathie maligne**

# Etude cas-témoins

- Patients
  - ✓ Adultes atteints d'hémopathies malignes
  - ✓ 8 centres
  - ✓ Octobre 2002 – Février 2010
- Souches de *Candida* spp. envoyées à l'observatoire des levures (ODL)
  - ✓ Re-identification, séquençage des régions hot spot du gène *FKS* quand la CMI  $\geq 0,5$  mg/L pour la caspofungine
- 1<sup>er</sup> épisode de fongémie à *Candida* spp. de moindre sensibilité à la caspofungine considéré
- Recueil standardisé des données (questionnaire ODL)

# Définition des cas et des témoins

- Cas: patients présentant une fongémie à *Candida* spp.
  - ✓ Espèces connues pour leur moindre sensibilité intrinsèque à la caspofungine (*C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*)
  - ✓ CMI  $\geq 0,5$  mg/L pour la caspofungine (EUCAST, AM3)

*Desnos-Ollivier M. et al, AAC 2008*

- Témoins: patients présentant une fongémie à *Candida* spp.
  - ✓ Autre espèce que *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*
  - ✓ CMI  $< 0,5$  mg/L pour la caspofungine

Ratio 1:2

Appariement sur

– Centre

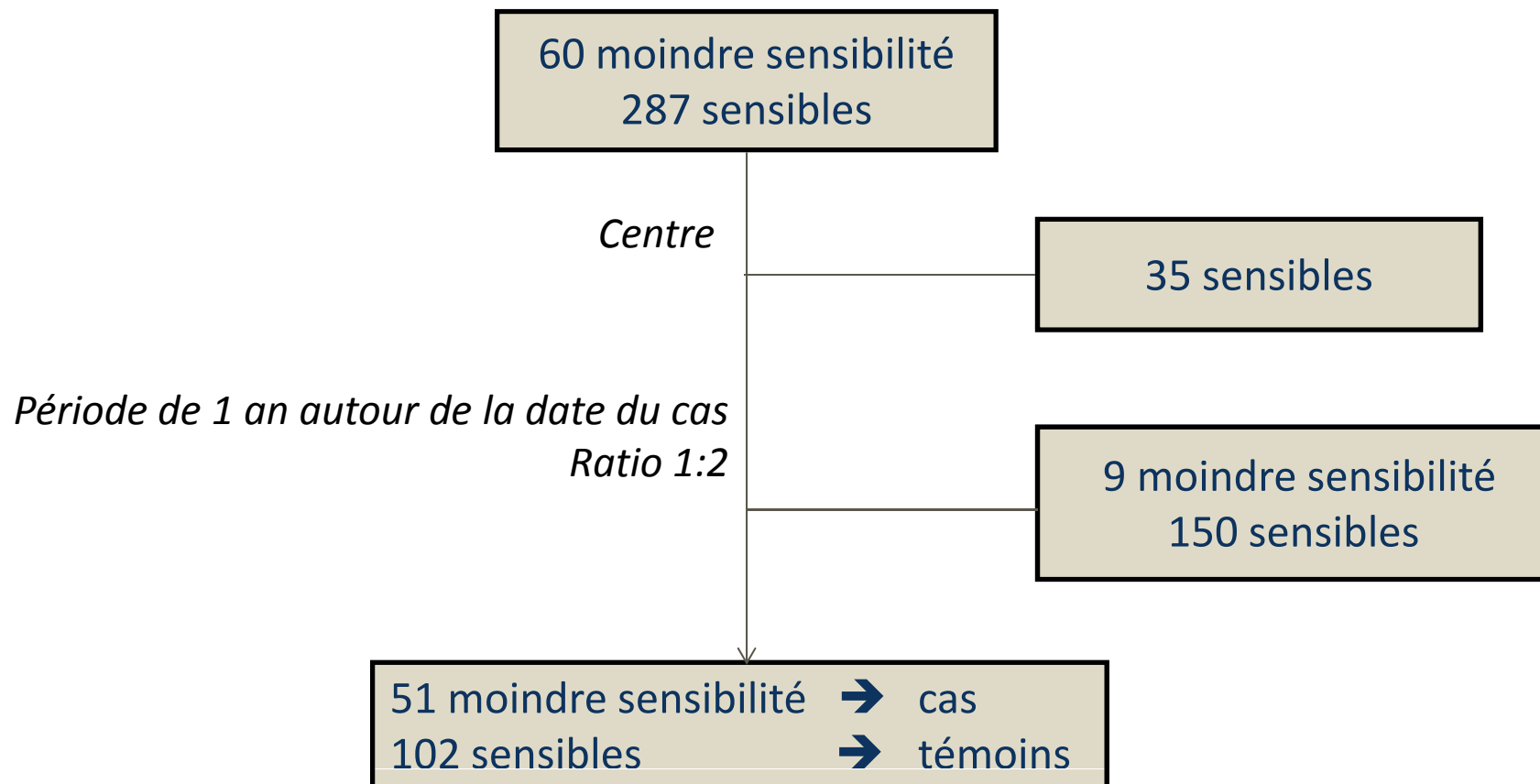
– Période de 1 an

- Régression logistique conditionnelle (OR), Stata 10

# Résultats

## Appariement des cas aux témoins

347 patients présentant une fongémie à *Candida* spp.



# Population étudiée

Caractéristiques	Cas	Témoins
	(n=51) N (%)	(n=102) N (%)
Age à la fongémie ≤ 65 ans	45 (88,2)	66 (64,7)
<b>Hémopathie</b>		
Leucémie aigüe	24 (47,1)	35 (34,3)
Lymphome	17 (33,3)	31 (30,4)
Autre	10 (19,6)	36 (35,3)
Antibiotiques large spectre (< 30j)	25 (49,0)	56 (54,9)
Exposition récente à la caspofungine (< 30j)	14 (27,5)	6 (5,9)

# Analyse univariée

Analyse univariée	OR	IC 95%	<i>p</i>
Exposition récente à la caspofungine (< 30j)	6,3	[2,1 – 19,3]	0,001
Age à la fongémie ( $\leq 65$ vs $> 65$ ans)	3,8	[1,5 – 9,6]	0,005
<b>Hémopathie</b>			<b>0,1</b>
Leucémie aigüe	2,6	[1,1 – 6,5]	
Lymphome	2,1	[0,8 – 5,6]	
Autre	1	-	



# Analyse multivariée

Analyse multivariée	OR	IC 95%	<i>P</i>
Exposition récente à la caspofungine (< 30j)	5,3	[1,7 – 16,4]	0,004
Age à la fongémie ( $\leq 65$ vs $> 65$ ans)	3,3	[1,3 – 8,5]	0,015

Les interactions testées n'étaient pas statistiquement significatives

# Caractéristiques des isolats

<b>Souches de <i>Candida</i> spp.</b>	<b>Cas (n=51) N (%)</b>	<b>Témoins (n=102) N (%)</b>
<i>C. albicans</i>	2 (3,9)	53 (52,0)
<i>C. glabrata</i>	4 (7,8)	17 (16,7)
<i>C. tropicalis</i>	0	17 (16,7)
<i>C. parapsilosis</i>	42 (82,4)	0
<i>C. kefyr</i>	0	5 (4,9)
<i>C. krusei</i>	0	4 (3,9)
<i>C. guilliermondii</i>	2 (3,9)	0
<i>C. lipolytica</i>	1 (2,0)	0
<b>Autres espèces</b>	0	6 (5,8)

# Discussion

- Effet de l'exposition récente à la caspofungine sur:
  - ✓ Le spectre des espèces représentées
    - Cas : 42 *C. parapsilosis*, 2 *C. guilliermondii*
    - Témoins : 53 *C. albicans*, 17 *C. glabrata*, 17 *C. tropicalis*
  - ✓ L'émergence de mutation sur le gène *FKS*
    - Cas : 2 *C. albicans*, 1 *C. glabrata*

# Conclusion

- Augmentation du risque de fongémie à *Candida* spp. de moindre sensibilité à la caspofungine chez l'adulte atteint d'hémopathie maligne en cas d'exposition à la caspofungine dans les 30 jours précédents
- Dans cette population, la notion d'exposition récente à la caspofungine est-elle à considérer lors du choix de l'antifongique à utiliser ?

# Remerciements

- Membres de l'Observatoire des Levures

C. Bouges-Michel (hôpital Avicenne, Bobigny), I. Poilane (hôpital Jean Verdier, Bondy), J. Dunan (hôpital Ambroise Paré, Boulogne), G. Galeazzi (hôpital Louis Mourier, Colombes), F. Botterel (hôpital Henri Mondor, Créteil), N. Fauchet (Centre Intercommunal, Créteil), E. Forget (hôpital Beaujon, Clichy), C. Lawrence (hôpital Raymond Poincaré, Garches), C. Bonnal, F. Botterel, P. Bourée (hôpital du Kremlin Bicêtre, Kremlin Bicêtre), O. Eloy (Centre Hospitalier, Le Chesnay), M-F David, N. Khassis, L. Milhaila (hôpital Paul Brousse, Villejuif), E. Chachaty (Institut Gustave Roussy, Villejuif), and in Paris: C. Chochillon (hôpital Bichat), A. Paugam, M-T. Baixench (hôpital Cochin), M. Cornet (Hôtel Dieu), M-C. Escande (Institut Curie), M-E. Bougnoux, Y. Sterckers, S. Challier (hôpital Necker), E. Dannaoui, V. Lavarde (hôpital Européen Georges Pompidou), A. Datry, B. Lmimouni, S. Brun, A. Fekkar (hôpital de la Pitié-Salpêtrière), J-L Poirot (hôpital Saint-Antoine), C. Lacroix (hôpital Saint Louis), D. Moissenet (hôpital Trousseau), M. Develoux (hôpital Tenon), S. Bonacorsi (hôpital Robert Debré).

- Karine Boukris-Sitbon, Marie Desnos-Ollivier

- Dorothee Raoux, Damien Hoinard

- Anne Thiébaud, Marie-Anne Vibet, Odile Le Minor, Laurence Watier