

Candidoses invasives

El ghord Hatem CAMU Tunis

Définition

- Les candidoses systémiques ou invasives sont des infections provoquées par des levures appartenant au groupe Candida.
- Cette définition recouvre les candidémies et les candidoses viscérales profondes dont le point de départ est le plus souvent une dissémination hématogène .
- Le développement d'une candidose invasive est une complication hospitalière redoutée en raison du risque de mortalité élevée (40 à 60 %).

Epidemiologies

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000

Greg S. Martin, M.D., David M. Mannino, M.D., Stephanie Eaton, M.D.,

Infections fongiques en augmentation

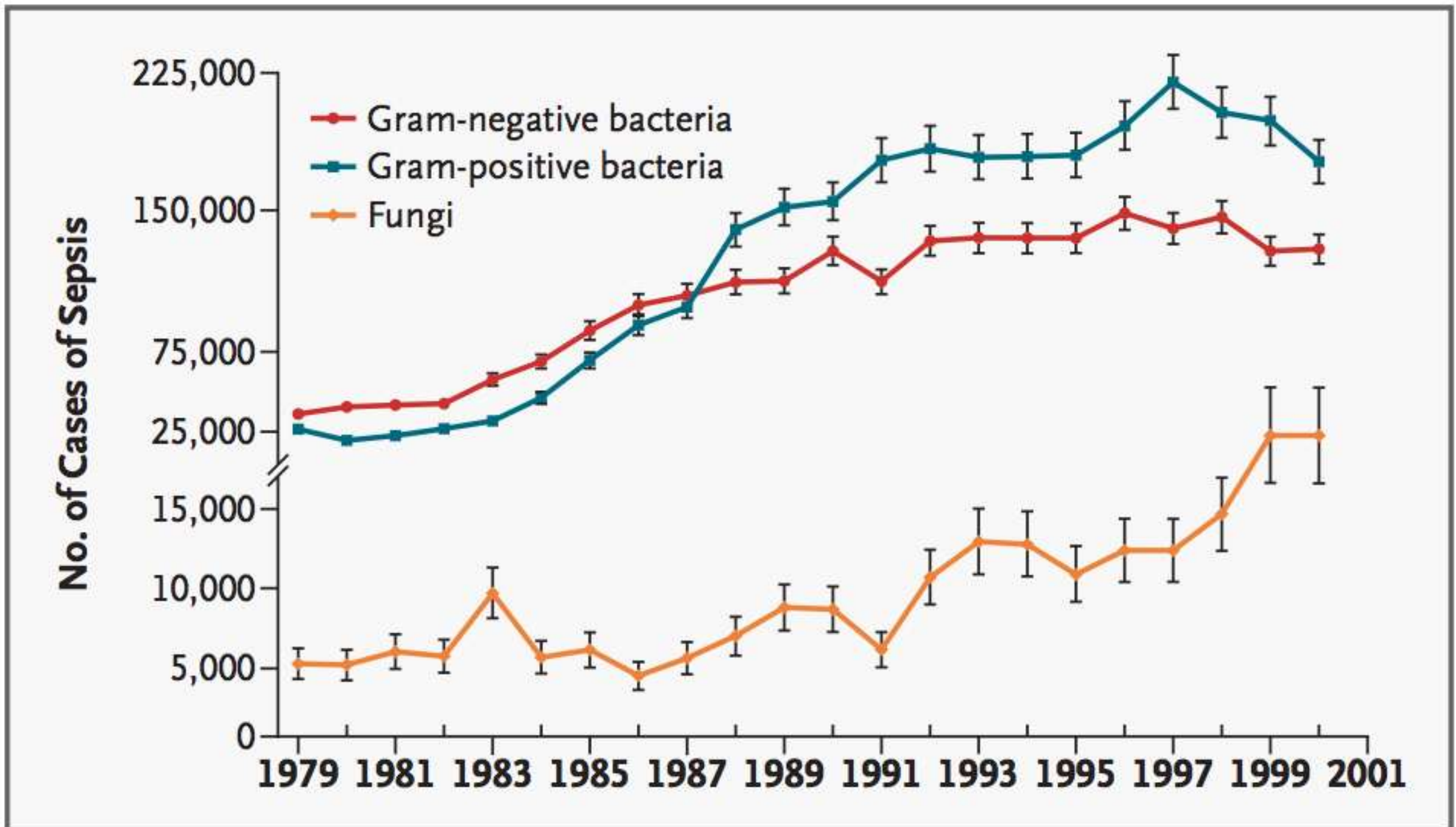
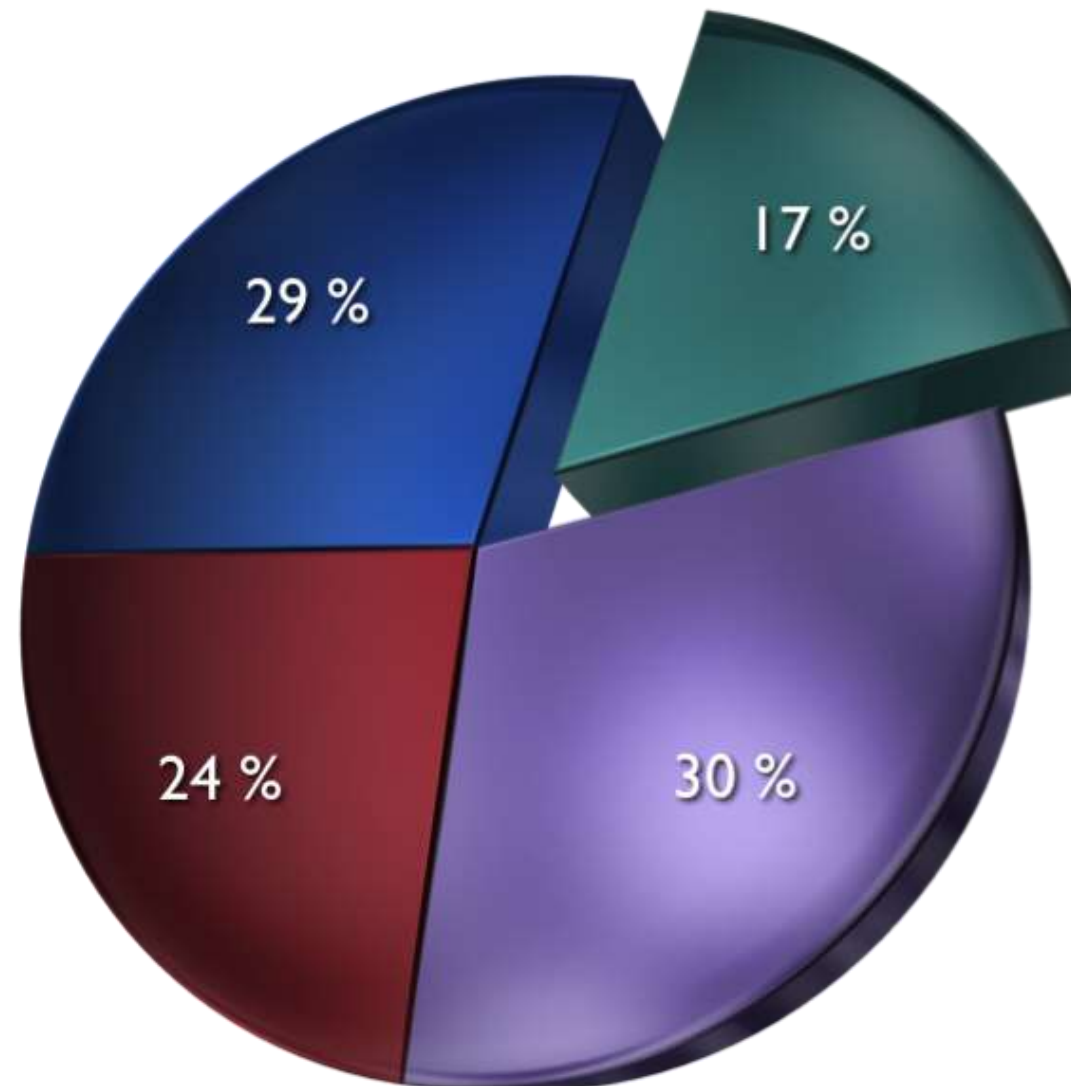


Figure 3. Numbers of Cases of Sepsis in the United States, According to the Causative Organism, 1979–2000.

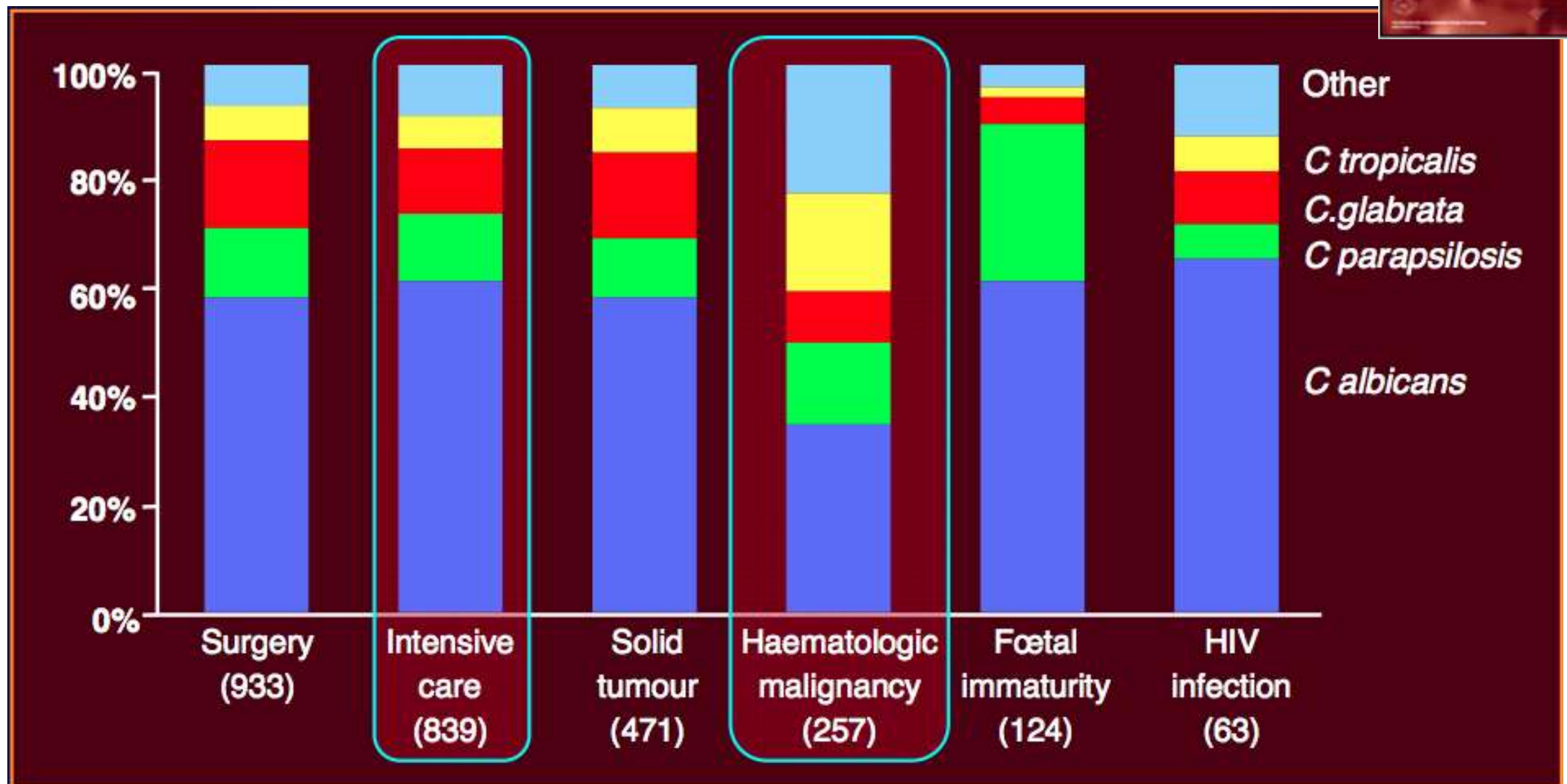
Infections nosocomiales

● P Aeruginosa ● Candida ● S.Aureus ● Autres



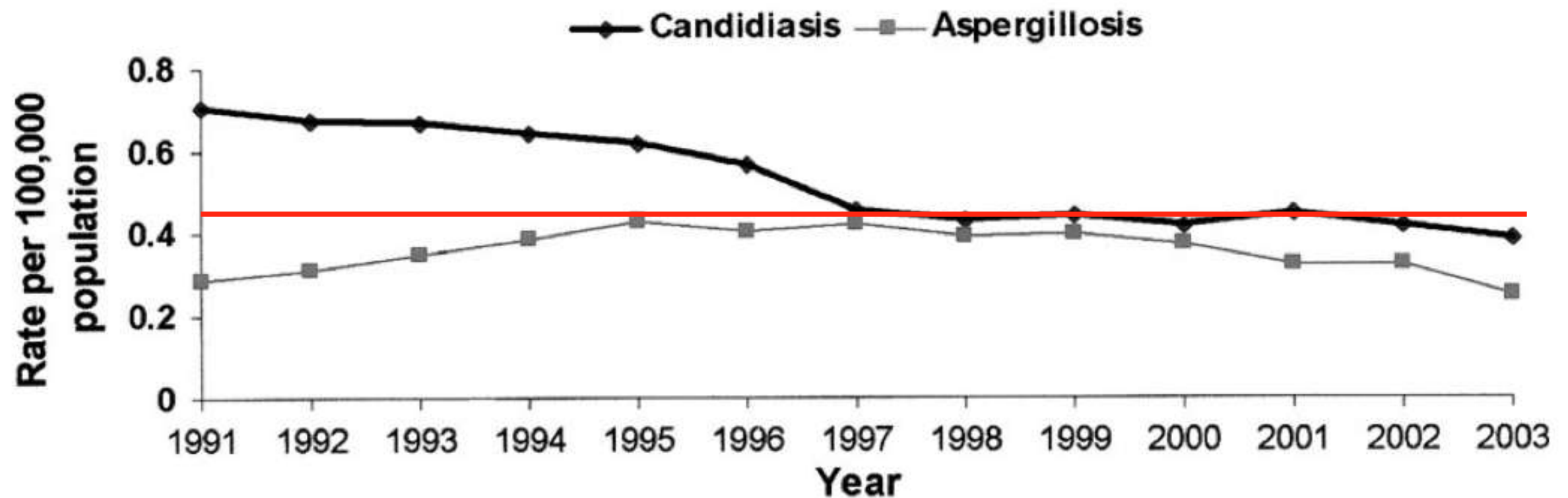
Vincent et al, JAMA 1995

Candidémies en europe



Tortorano 2006

Evolution de la mortalité par candidoses invasives aux USA



U.S. crude mortality rates for IC and IA, 1991 to 2003 (NCHS multiple-cause-of-death data from public use files [<http://www.cdc.gov/nchs/>]).

Facteurs Généraux

- Souches responsables:
 - 20 souches pathogènes /2000 existante
- candidoses invasives associées avec une grande mortalité , Surtout en Réa 38%
- n'est pas influencée par le type de candida

P. Montravers Amarcand Study Group Clin Microbiol Infect 2011,

Quels sont les souches responsables

TABLE 7. Species distribution of *Candida* from cases of invasive candidiasis^a

Species	% of total no. of cases ^b					
	1997–1998	1999	2000	2001	2002	2003
<i>C. albicans</i>	73.3	69.8	68.1	65.4	61.4	62.3
<i>C. glabrata</i>	11.0	9.7	9.5	11.1	10.7	12.0
<i>C. tropicalis</i>	4.6	5.3	7.2	7.5	7.4	7.5
<i>C. parapsilosis</i>	4.2	4.9	5.6	6.9	6.6	7.3
<i>C. krusei</i>	1.7	2.2	3.2	2.5	2.6	2.7
<i>C. guilliermondii</i>	0.5	0.8	0.8	0.7	1.0	0.8
<i>C. lusitaniae</i>	0.5	0.5	0.5	0.6	0.5	0.6
<i>C. kefyr</i>	0.2	0.4	0.5	0.4	0.4	0.5
<i>C. rugosa</i>	0.03	0.03	0.2	0.7	0.6	0.4
<i>C. famata</i>	0.08	0.2	0.5	0.2	0.4	0.3
<i>C. inconspicua</i>			0.08	0.1	0.2	0.3
<i>C. norvegensis</i>			0.08	0.1	0.07	0.1
<i>C. dubliniensis</i>			0.01	0.08	0.1	0.05
<i>C. lipolytica</i>			0.06	0.06	0.06	0.08
<i>C. zeylanoides</i>			0.03	0.08	0.02	0.04
<i>C. pelliculosa</i>				0.06	0.05	0.04
<i>Candida</i> spp. ^c	3.9	6.0	3.7	3.3	7.9	4.9
Total no. of cases	22,533	20,998	11,698	21,804	24,680	33,002

^a Data compiled from the ARTEMIS DISK Surveillance Program, 1997 to 2003 (221).

^b Includes all specimen types and all hospitals from a total of 127 different institutions in 39 countries.

^c *Candida* species not otherwise identified.

Localisation

Génoranhine

TABLE 6. Highest incidences of candidemia in the youngest and oldest patient groups: population-based surveillance

Study location	Yr	Incidence (no. of cases/100,000/yr) ^a		
		Total	Patients <1 yr old	Patients ≥65 yr old
Finland	1995–1999	1.9	9.4	5.2
Norway	1991–2003	2.4	10.3	7.0
Iceland	1995–1999	4.9	11.3	19.0
Spain	2002–2003	4.9	38.8	12.0
Canada	1999–2004	2.8	19.0	15.0
United States	1992–1993	8 (all)	75 (all)	26 (all)
		6 (W)	41 (W)	20 (W)
		12 (B)	165 (B)	40 (B)
United States	1998–2000	10 (all)	37 (W)	37 (W)
			160 (B)	100 (B)

^a W, white patients only; B, black patients only.

Age

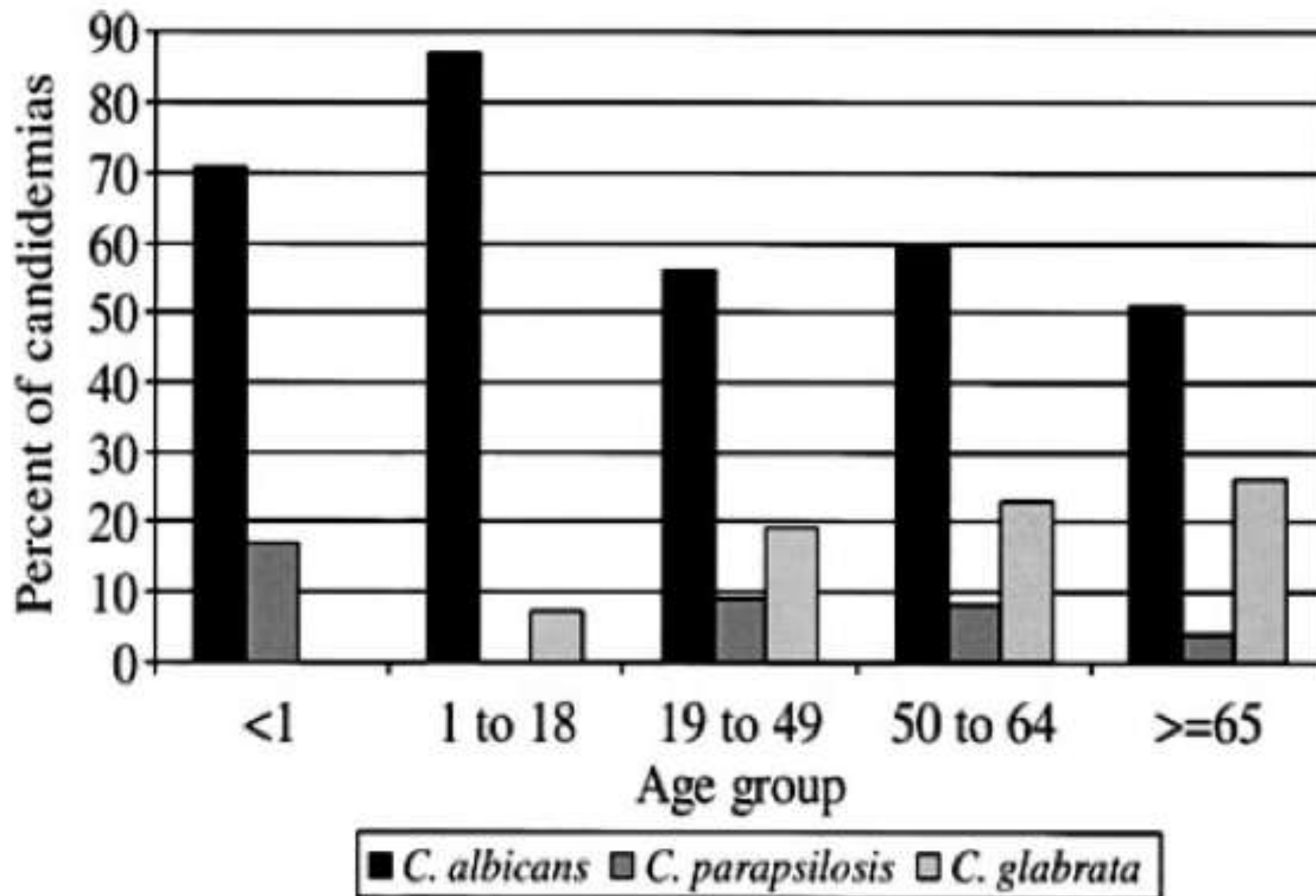


TABLE 9. *Candida* species distribution in adults and children as reported by different candidemia surveillance programs

Study population	Surveillance program ^a	Yr	Reference ^b	% of total ^c				
				<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. krusei</i>
Adults	FDR—Canada	1992–1994	322	71	9	8	7	1
	NEMIS	1993–1995	205	48	24	5	19	0
	MSG	1995–1997	188	45	21	12	12	2
	NNIS	1989–1999	—	59	12	10	11	NA
	CDC	1998–2000	92	44	26	13	13	NA
	SENTRY	1997–2000	205	50	23	12	10	2
Children	CDC	1992–1993	113	53	0	45	0	0
	FDR—Canada	1992–1994	322	56	2	31	6	0
	NEMIS	1993–1995	205	63	6	29	0	0
	MSG	1995–1997	188	49	6	34	8	0
	NNIS	1989–1999	—	54	2	38	4	0
	CDC	1998–2000	92	55	7	19	7	NA
	SENTRY	1997–2000	205	60	3	24	7	0

^a FDR, Fungal Disease Registry; NEMIS, National Epidemiology of Mycoses Study; MSG, Mycoses Study Group; NNIS, National Nosocomial Infection Surveillance System; CDC, Centers for Disease Control and Prevention.

^b —, R. A. Hajjeh, presented at the 6th ASM Conference on *Candida* and Candidiasis, Tampa, FL, 13 to 17 January 2002.

^c NA, not available.

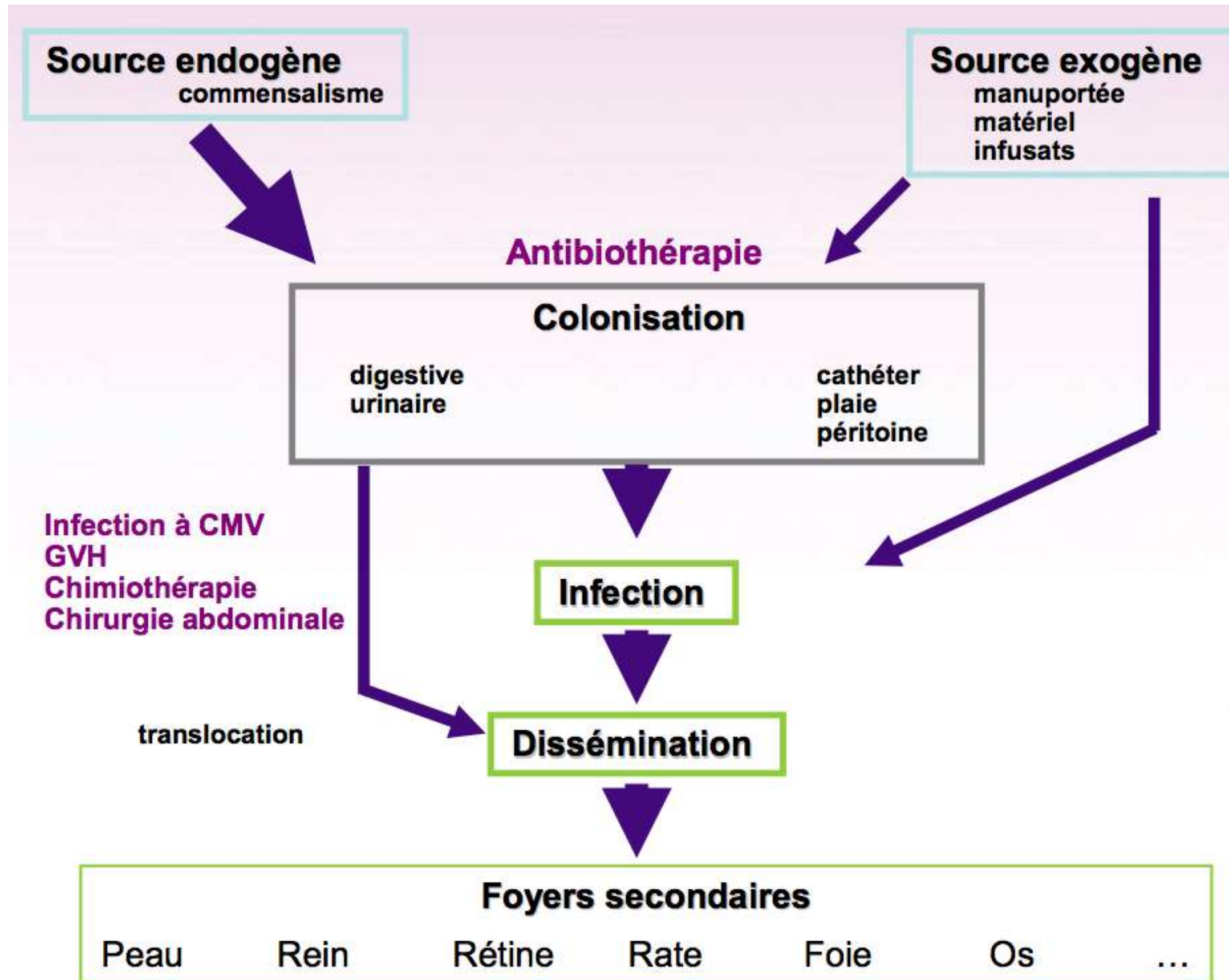
Le Terrain

Distribution of Different *Candida* Species Among Patients With Hematologic Malignancies and Solid Tumors

<i>Candida</i> species	No. of patients (%)		<i>P</i>
	HM, n = 281	ST, n = 354	
<i>C. albicans</i>	38 (14)	161 (45)	<.001
<i>C. glabrata</i>	86 (31)	64 (18)	<.001
<i>C. krusei</i>	68 (24)	6 (2)	<.001
<i>C. parapsilosis</i>	39 (14)	71 (20)	.045
<i>C. tropicalis</i>	27 (10)	30 (9)	.620
<i>C. guilliermondii</i>	4 (1)	2 (1)	.410
<i>C. lusitaniae</i>	3 (1)	3 (1)	.990
Mixed <i>Candida</i> species	16 (6)	17 (5)	.620

HM indicates patients with hematologic malignancies; ST, patients with solid tumors.

Pourquoi les patients
font une Candidose
Invasives (CI)



Physiopathologie candidoses invasives

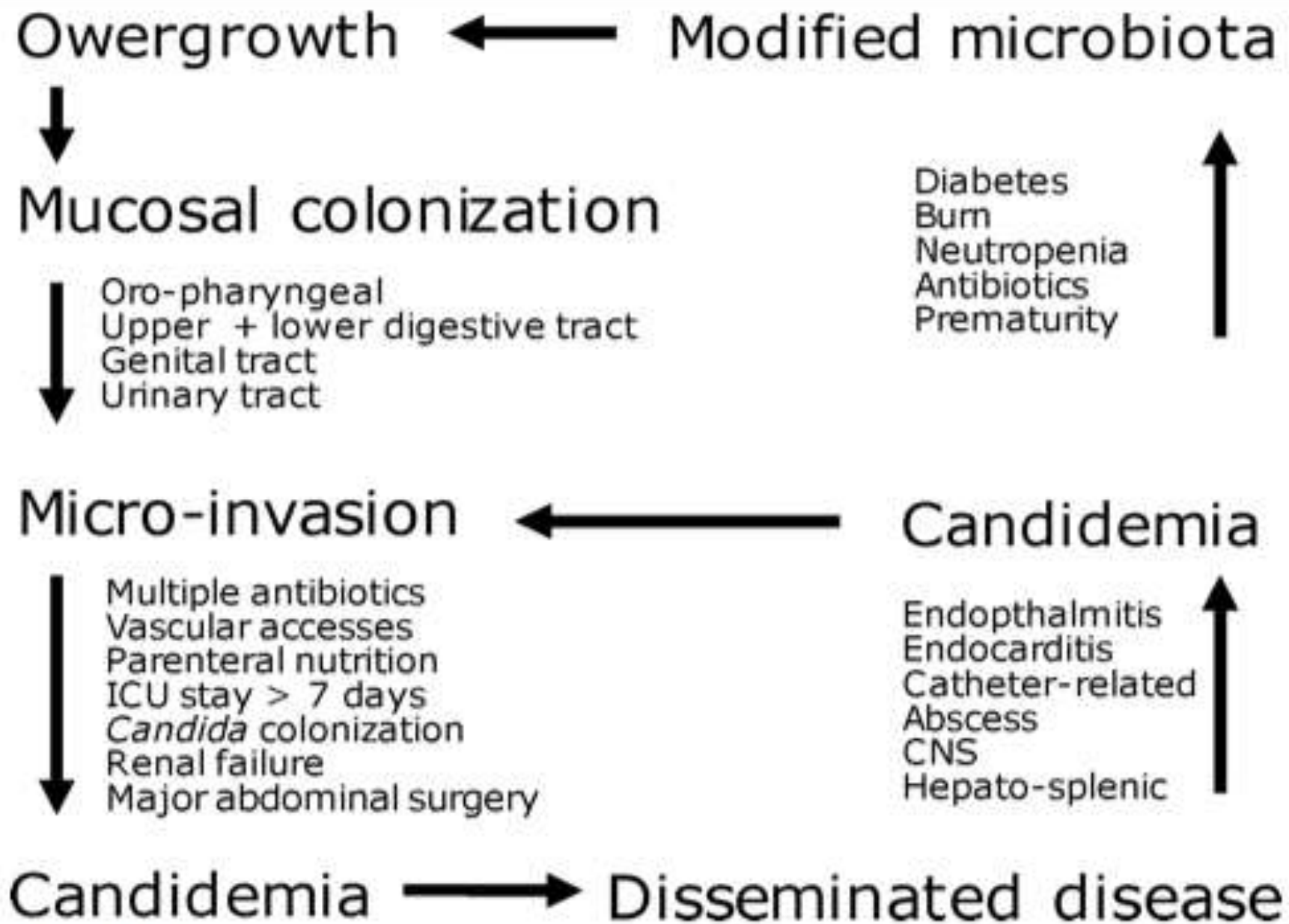
Eggimann et al. *Annals of Intensive Care* 2011, **1**:37

Figure 1 Pathophysiology of invasive candidiasis.

Facteurs de risques

- Age < 1 an (prématurité surtout) et > 65 ans
- Traitements antibiotiques antérieurs
 - A large spectre, d'une durée prolongée
 - Actifs sur les anaérobies
- Immunosuppresseurs
- Maladies chroniques
- Durée de séjour
- Exposition aux dispositifs invasifs
 - Antécédents de pathologie digestive (porte d'entrée)
 - Brûlures (> 50 %) et traumatisme (ISS >20) •
- Colonisation de plus de 2 sites

Facteurs de risque de CI

De Pauw, et al., CID 2008

- KT veineux central +/- alimentation parentérale:
- Candidémie suite aux catheters 35-80% of the cases:
Luzzati, Eur J Clin Microb Inf Dis 2002;
- Antibiothérapie à large spectre
 - Corticoïdes > 0.3 mg/kg/j pendant + de 3 sem
- Mucite
- Longue durée de la neutropénie ($< 500/\text{mm}^3$ pendant + de 10j)
 - Major risk factor (Wey, Arch Intern Med 1989)
 - Wide spectrum, increase with time (Pittet, Ann Surg 1994)

Facteurs de risque de CI

De Pauw, et al., CID 2008

- En hématologie
 - Colonisation à Candida sp. (> 10 colonies et > 2sites)
- Patients allogreffés
 - Bactériémie, infection à CMV, technique de greffe, utilisation d'antiviraux à large spectre
- Transplantation hépatique
 - Technique chirurgicale (cholédoco-jéjunostomie), ré-intervention, infection à CMV
- Patients VIH
 - Taux de CD4

Factors Associated with Candidemia Caused by Non-*albicans* *Candida* Species Versus *Candida albicans* in the Intensive Care Unit

Jennifer K. Chow,¹ Yusef Golan,¹ Robin Pathman,¹ Adell W. Karchner,² Yehuda Carmeli,¹ Deborah Lichtenberg,¹ Varun Chawla,¹ Janet Young,¹ and Susan Hadley¹

1206 • CID 2008:46 (15 April)

Table 4. Results of univariate and multivariate logistic regression analyses of factors associated with bloodstream infections (BSIs) due to non-*Candida albicans* *Candida* species, compared with those associated with BSIs due to *C. albicans*, in 146 intensive care unit patients.

Variable	Crude OR (95% CI)	P	Adjusted OR (95% CI)	P
Age by decade	1.20 (0.97–1.47)	.09	---	
Lung disease	1.54 (0.75–3.15)	.23	---	
Gastrointestinal procedure	1.33 (0.92–0.91)	.13	---	
Mean no. of antibiotics per day	2.02 (0.78–5.25)	.15	2.31 (0.71–7.54)	.17
Mean no. of platelet transfusions per day	2.11 (0.68–6.73)	.21	---	
No. of days of CVC use/no. of days at risk	1.43 (0.86–2.36)	.17	1.95 (1.10–3.47)	.02
Proportion of days of fluconazole exposure	8.14 (1.87–35.4)	.01	11.6 (2.28–58.8)	.003
No. of days of TPN/no. of days at risk	0.50 (0.22–1.11)	.02	0.16 (0.05–0.47)	.009
No. of days of corticosteroid therapy/no. of days at risk	0.70 (0.37–1.35)	.29	---	

NOTE. CVC, central venous catheter; TPN, total parenteral nutrition.

Diagnostic

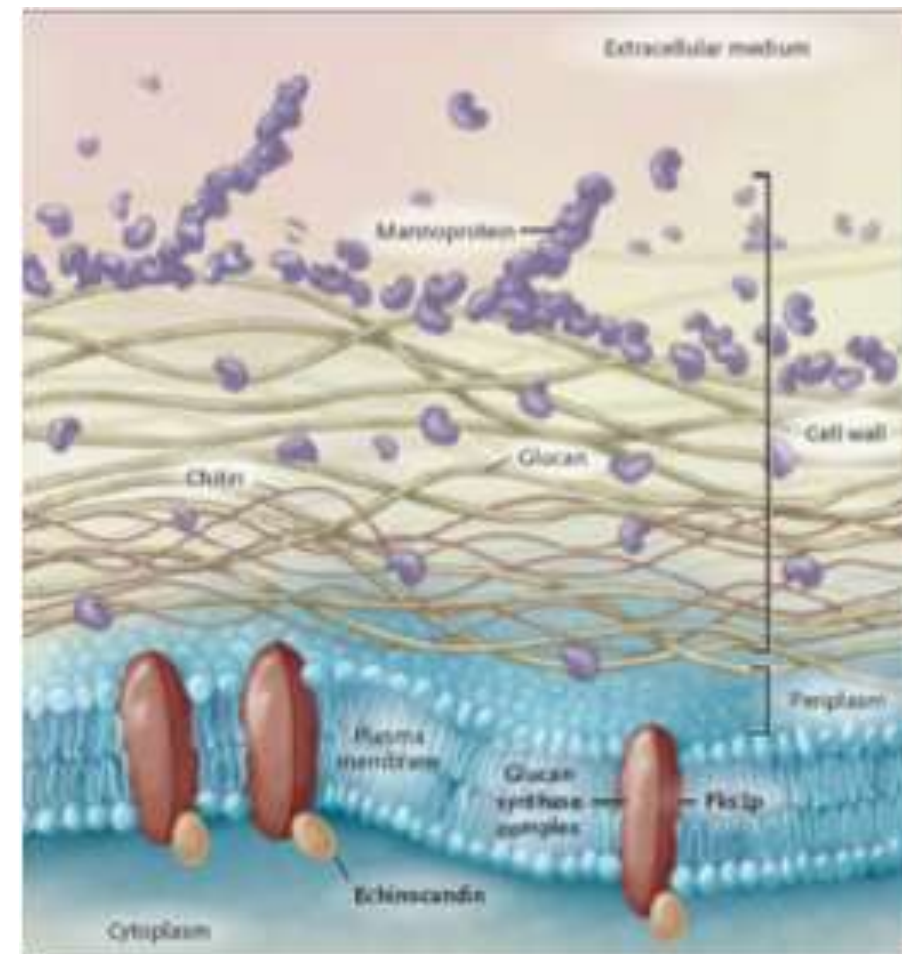
- Hémocultures
- Test biologiques: Detection des antigènes/Detection de l'ADN fongique
- Scores Prédictifs
- candida score/ indice de colonisation
- Clinique souvent non spécifiques

Timing to positivity of blood cultures in humans: the role of selective bottles

- Eukariotic cells
- Slow growth, weak CO₂ production
 - ↑ time to positivity
 - ↓ Se detection
- Selective bottles:
 - Better sensitivity + 24% (92.5 vs 75.9%)
 - Especially for *C glabrata* + 42% (100 vs 58.1)
 - Or concomitant bacteria + 53% (79.9 vs 26.9%)
- Decrease in the mean time to positivity
 - All yeasts: 28.9 h vs 36.5 h
 - *C glabrata*: 17.8 h vs 61.5 h

DETECTION DES ANTIGENES LE (1-3)- β -D-GLUCANE

- POLYSACCHARIDE PRESENT DANS LA PAROI DES ESPECES FONGIQUES
- *Candida* spp
- *Saccharomyces* spp
- *Aspergillus* spp
- *Fusarium* spp
- *Acremonium* spp
- *Pneumocystis* spp



CANDIDOSE INVASIVE

Patient group	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Reference
Candidemia, non-neutropenia	97	93	Odabasi et al. (40)
Invasive candidiasis, AML or MDS	75	96	Odabasi et al. (40)
Candidemia, ICU ¹	71	54	Digby et al. (42)
Proven candidiasis	81	87	Ostrofsky-Zeichner et al.
Candidemia CO 80 pg/mL	87	60	Pickering et al. (15)

¹Data at 60 pg/mL was extrapolated from illustrations in the report, as study used 20 pg/mL for analysis (42).
CO, cutoff for positivity; AML, acute myelogenous leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; ICU, intensive care unit.

Wheat LJ, Transplant Infect Dis 2006

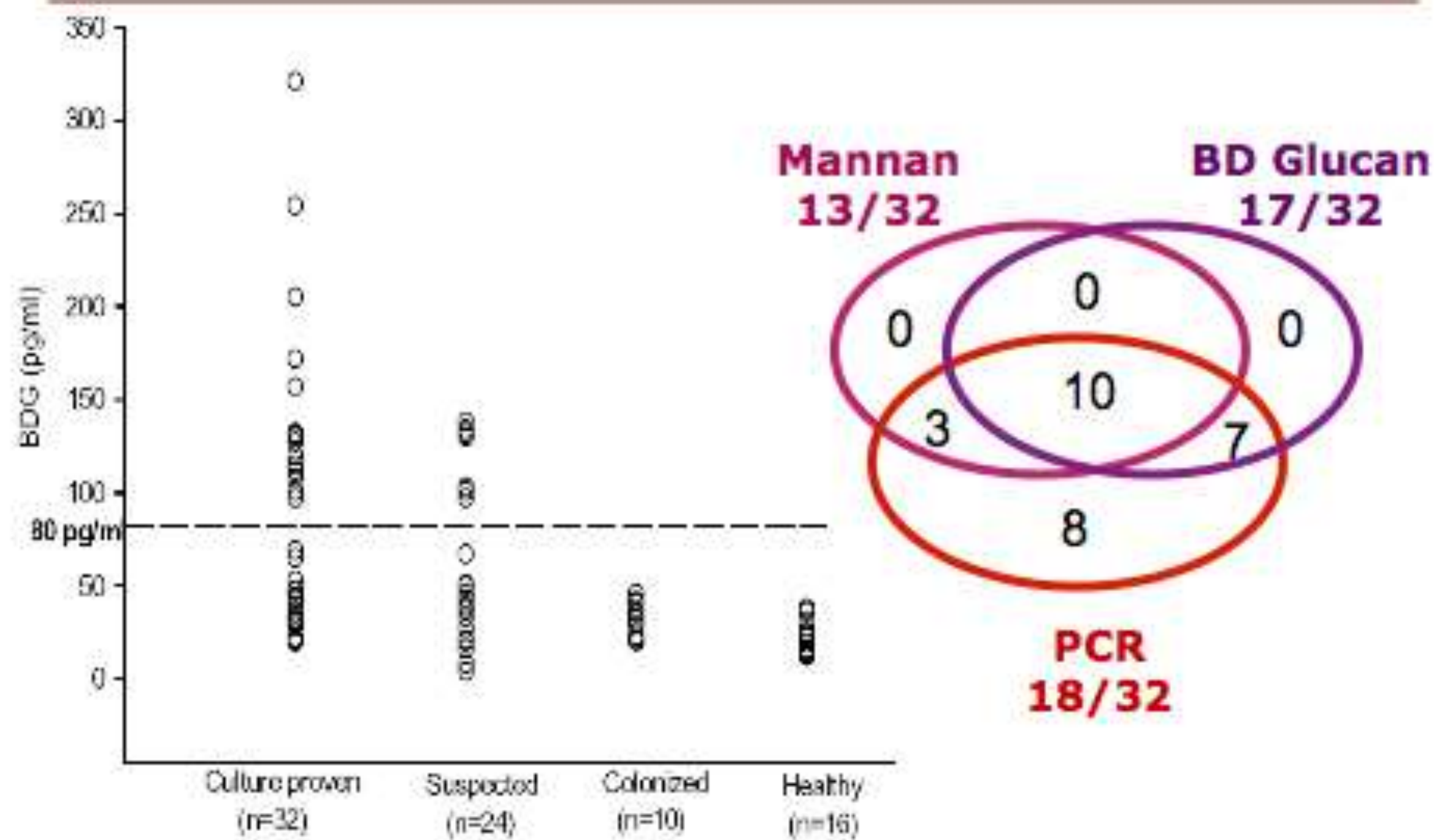
- Positif: > 60-80pg/mL
- Précoce: positif 10 jours avant le diagnostic clinique d'infection
- LES LIMITES:

- Faux positifs= bactériémie à Gram +
- Pas de détection des espèces non porteuses de Glucane
- Cryptococcus spp., Basidiomycetes spp., Zygomycetes spp.

Odabasi et al, CID 2004

Pickering JW et al, J Clin Microbiol 2005

Diagnostic tests



DETECTION DE L'ADN FONGIQUE

- PLUSIEURS ESPECES
- LIQUIDES BIOLOGIQUES
- DETECTION PRECOCE
- SENSIBILITE ET SPECIFICITE A EVALUER
SECRETIONS PULMONAIRES > SERUM
- PAS D'UTILISATION EN PRATIQUE
CLINIQUE POUR L'INSTANT Donnelly JP, CID 2006
- Real-Time PCR: Résultats en heures McMullan R et al,
Clin Infect Dis 2008

SENSIBILITE = 87% SPECIFICITE = 100%

SCORES

INDEX DE COLONISATION EN REANIMATION

- RATIONNEL:
- LA CONTAMINATION EST ENDOGENE
LES SOUCHES DE LA COLONISATION SONT
LES SOUCHES DE L'INFECTION Stephan et al, Clin Infect
Dis 2002
- INDEX DE PITTET = nombre de sites
colonisés/nombre de sites testés
- $\geq 0,5$ Valeur prédictive négative de
100%
- Pittet et al, Annal Surg 1994

Scores

Critical Care Medicine
OFFICIAL JOURNAL OF THE SOCIETY OF CRITICAL CARE MEDICINE
(Crit Care Med 2009; 37:1624-1633)

NUTRITION PARENTERALE	1
CHIRURGIE	1
COLONISATION A CANDIDA SPP	1
SEPSIS SEVERE	2

- Candida score =(1 x alimentation parentérale totale) + (1 x chirurgie) + (1 x Colonisation multisites) + (2x Sepsis sévère)

SCORE > 2,5 RISQUE DE CANDIDOSE INVASIVE
Risque x 7,75 IC95% [4,74-12,66]

Leon et al, Crit Care Med 2006

Invasive candidiasis is highly improbable if a Candida-colonized non-neutropenic critically ill patient has a candida score <3

Leon et al, Crit Care Med 2009

traitement des candidose invasives

Annees d'introduction	Polyéne	Flucytosine	Azolés	Echinochandines
1960	Amphotéricine B (FUNGIZONE®)			
1967		Flucytosine (ANCOTIL ®)		
1981			Ketoconazole (NIZORAL ®)	
1990			Fluconazole (TRIFLUCAN ®)	
1992			itraconazole (SPORANOX ®)	
1997	ABCD (AMPHOTEC ®)			
1998	ABLCL (ABELCET ®) L-AMB (AMBISOME ®)			
2001				Caspofungine (CANCIDAS ®)
2002			Voriconazole (V-FEND ®)	
2007			Posaconazole (Noxafil ®)	
2008				Micafungine

Les traitements antifongiques 4 Classes thérapeutiques

- Polyènes
- Azolés
- Fluoro-pyrimidines
- Echinocandines

Polyènes

- Amphotéricine B (1957) Fungizone®
- Formes liposomales Ambisome ®
- Formes complexes lipidiques Abelcet ®
- Formes colloïdale Amphocil ®

- Amphotéricine B (1957) Fungizone®
Traitement de référence > 40 ans de recul
- Spectre large
Liaison irréversible avec l'Ergostérol
- Réaction pendant la perfusion :
histamine like release
- Toxicité rénale

Amphotéricine B (Fungizone)

- Peros:
 - absorption digestive=0 – décontamination
- IV:
 - Perfusion prolongée >4h
- – Toxicité
 - Rénale (Charge en NaCl)
 - Anémie (-EPO)
 - Veineuse (<0,1mg/ml, héparine, lipides)
 - Fièvre, frisson, rash, myalgie.... lors de la perfusion
 - Allergie (Hydrocortisone: 2mg/kg, antiH1)

Amphotéricine B vectorisée

- But :
 - Amélioration de la tolérance
 - Limiter la toxicité
 - Utilisation de doses élevées
 - Augmenter l'efficacité
- Coût ++++
- ABLC (lipide complex, ruban) Abelcet®
- Amb Liposomale (Ambisome®)

Polyènes vectorisés

- Moindre toxicité rénale que l'Amphob
- Tolérance immédiate
- Avantage à la forme liposomale
- Ambisome > ABLC et ABCD= AmB

Polyènes: posologie

- Amphotéricine B (1957) Fungizone®
 - 0,5 à 1 mg/kg/24h, en perfusion de 3h
- Formes liposomales Ambisome ®
 - 3- 10 mg/kg/24h, en perfusion d'1 h
 - reconstituée conservation 72h
 - FI = 50 mg
- Formes complexes lipidiques Abelcet ®
 - 5-7 mg/kg/24h, en perfusion d'1 h
 - FI = 100 mg

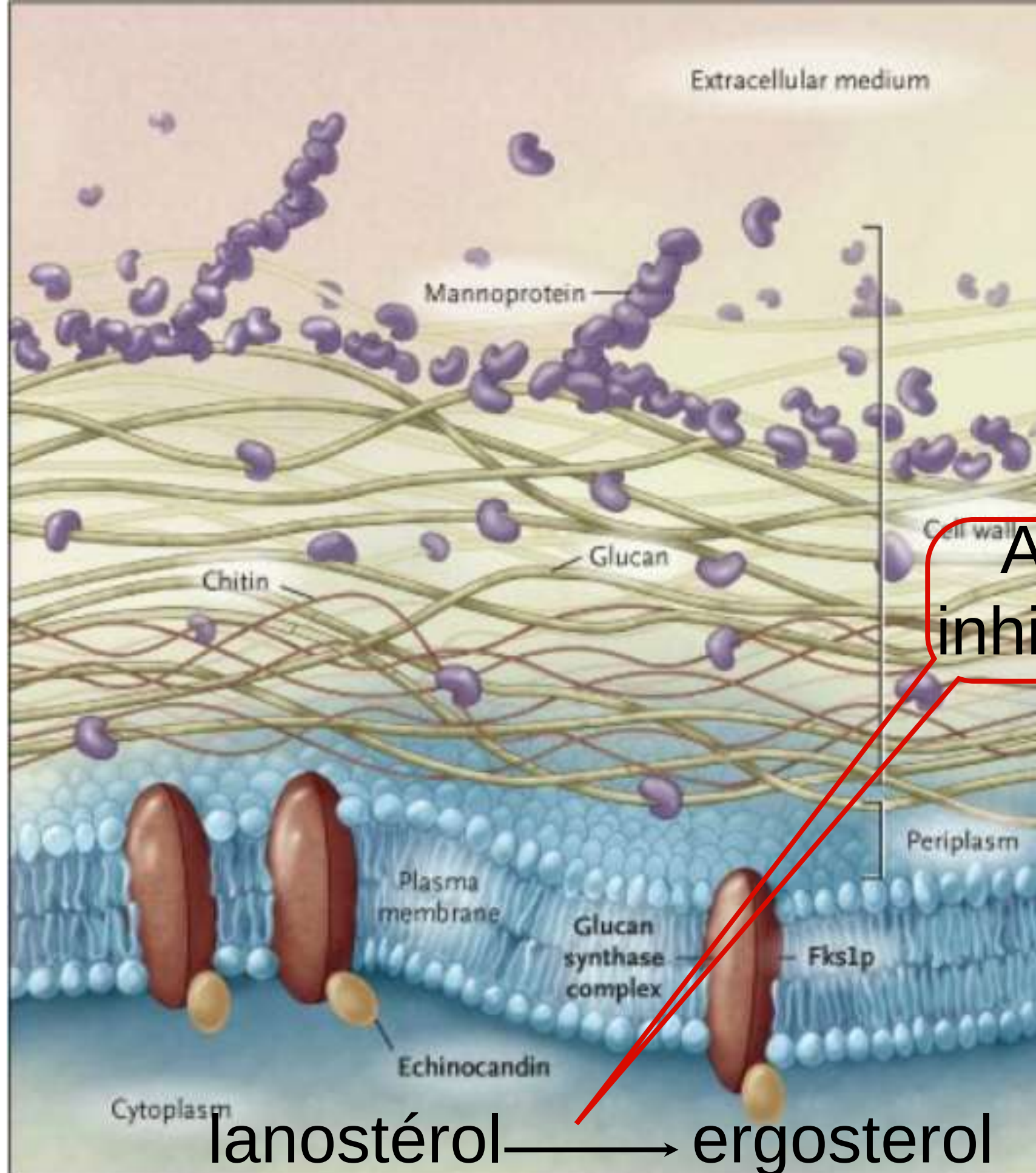
Azolés

- Ketoconazole (1983)
- Triazolés
 - Fluconazole (1990)
 - Itraconazole (1993)
 - Voriconazole (2002)
 - Posaconazole (2007)

Azolés

Triazolés

- Fluconazole (1990) TRIFLUCAN®
Pos, IV
- Itraconazole (1993) SPORANOX®
Pos
- Voriconazole (2002) VFEND ® Pos,
IV
- Posaconazole (2008) NOAFIL ® Pos



AZOLES
inhibition enz

Action des AZOLES

- La cible des dérivés azolés est
 - l'enzyme C14 déméthylase
 - transformation du lanostérol en ergosterol
 - stérol essentiel à la stabilité de la membrane fongique
- Progrès par l'accès au TTT systémique par voie orale

Action des AZOLES

- L'activité de la C14 déméthylase est
 - dépendante du CP450
- Le CP450 intervient chez l'homme dans le métabolisme
 - du cholestérol
 - des stéroïdes : oestrogènes, testostérone,
 - corticostéroïdes surrénaliens
 - de nombreux médicaments

Développement des Tri- AZOLES

- Fluconazole (Triflucan®)
 - Excellente biodisponibilité par voie orale
 - meilleure spécificité sur le CP450 fongique
 - des effets sur le métabolisme
 - des stéroïdes
 - des médicaments
 - Aspergillose = 0
- Itraconazole (Sporanox®)
 - 1er aspergillaire utilisable per os
 - Traitement de relais du TTT d'attaque

Azoles Fluconazole:

posologie

- Pos : gel à 50, 100, 200 mg
susp orale à 1ml =10mg,
- Posologie :Curatif : 4 à 8 mg/Kg
- IV 1ml=2mg (100, 200, 400 mg)
- Posologie 4 à 8 mg/Kg/24h en une perfusion d'1 h
 - Pratiquement: 800 mg/j 1er jour
puis 400 mg/j le 2 eme
- Dosage pour hemodialyse

Azolés Itraconazole: pharmacologie

- gélules à 100 mg
- suspension orale 10 mg/ml
 - FI = 150 ml
 - Mesurette graduée de 100 mg
- Absorption aléatoire ++, mieux avec suspension orale
- 1er Azolés avec AMM dans l'aspergillose
- Voie IV?
- Dosage systématique

Itraconazole: Posologie

- Adulte : 200 à 400 mg /J en 1 prise
- Enfant : 10 mg / kg en 1 prise

- # Voriconazole

Vfend® 2002

 - Dérivés du Fluconazole
 - Méthylation
 - Spécificité envers C14 alpha déméthylase
- Voie IV et Pos
Excellente biodisponibilité après une prise orale
- Liaisons protéïques : 60%
- Métabolisation hépatique, pas d'adaptation en cas d'insuffisance rénale mais passage à la voie orale
- Demi vie : 6h

posologie

- Pos Cp à 50 et 200mg
- IV FI = 200 mg , reconstitution à 1ml = 10 mg
- Perfusion de 2 h
- Posologie
 - Dose de charge pour atteindre le taux d'équilibre avant J6
 - Adulte : 400 mg/12H le 1er jour puis 200 mg/12h
 - Enfant : 4 mg/kg/12h (6mg/kg/12h le 1er Jour)
- AMM : 2 ans 16 ans
- DOSAGE: 1.5 à 4.6 ug/ml

Voriconazole: interaction Medicamentieuse

- **Contre-indication avec VCZ :**

- astémizole
- phénobarbital
- carbamazépine
- cisapride
- pimozide
- quinidine
- rifampicine
- sirolimus
- terfénadine
- ergotamine
- millepertuis
- ritonavir fortes doses

- **Modification de posologie ou surveillance avec VCZ :**

Le posaconazole: pharmacologie

- Absorption
 - T_{max} médian ~ 5 h
 - ↑ absorption
 - prise avec repas gras
 - prise avec suppléments nutritionnels
 - Prise de boisson acide
- Fractionnement de la dose = ↑ significative exposition
- Absorption proportionnelle à la dose jusqu'à une dose de 800 mg

Le posaconazole:

- pharmacologie
 - Distribution
 - Large volume apparent de distribution (1744 litres)
 - Forte liaison aux protéines plasmatiques (>98%)
 - Elimination lente (demie vie moyenne de 35 heures)
 - Métabolisme
 - Métabolisation faible (~14 %)
 - Pas de métabolites circulants majeurs
 - Excrétion
 - Majoritairement sous forme inchangée dans les selles
 - Quantités minimales inchangées dans l'urine

Posaconazole: Effets secondaires

Type d'effet secondaire, n (%)	POS≤ 800 mg (n = 428)
Tout effet secondaire	164 (38)
Etat général	
Anorexie	8 (2)
Vertiges	7 (2)
Fatigue	7 (2)
Fièvre	3 (1)
Maux de tête	20 (5)
Neurologique	
Somnolence	3 (1)
Hématologique	
Neutropénie	—

Raad et al, Clin Infect Dis 2006

Posaconazole: Effets secondaires

	IFI Etude
Type d'effet secondaire, n (%)	POS ≤ 800 mg n = 428 (%)
Gastro-intestinal	
Douleur abdominale	18 (4)
Diarrhée	15 (4)
Bouche sèche	6 (1)
Nausée	35 (8)
Vomissement	25 (6)
Hépatique et biliaire	
Augmentation enzymes hépatiques	7 (2)
Fonction hépatique anormale	3 (1)
Augmentation AST	9 (2)
Augmentation ALT	11 (3)
Cutané et sous-cutané	Raad et al, Clin Infect Dis 2006

interactions médicamenteuses

Posaconazole

Molécule associée	Classe pharmacologique	Conséquences	Précautions
Phénytoïne	ATconvulsivant	↘ AUC posaco et ↗ tps expo à phénytoïne	Asso déconseillée
Rifabutine	ATuberculeux	↘ AUC posaco et ↗ tps expo à rifabutine	Asso déconseillée
Ciclosporine	Immunodépresseur	↗ ciclosporine	Ajustement des poso
Tacrolimus	Immunodépresseur	↗ tps expo tacrolimus	Monitorer concentrations tacrolimus
Mylanta	antiacide	Non significatives	Association possible

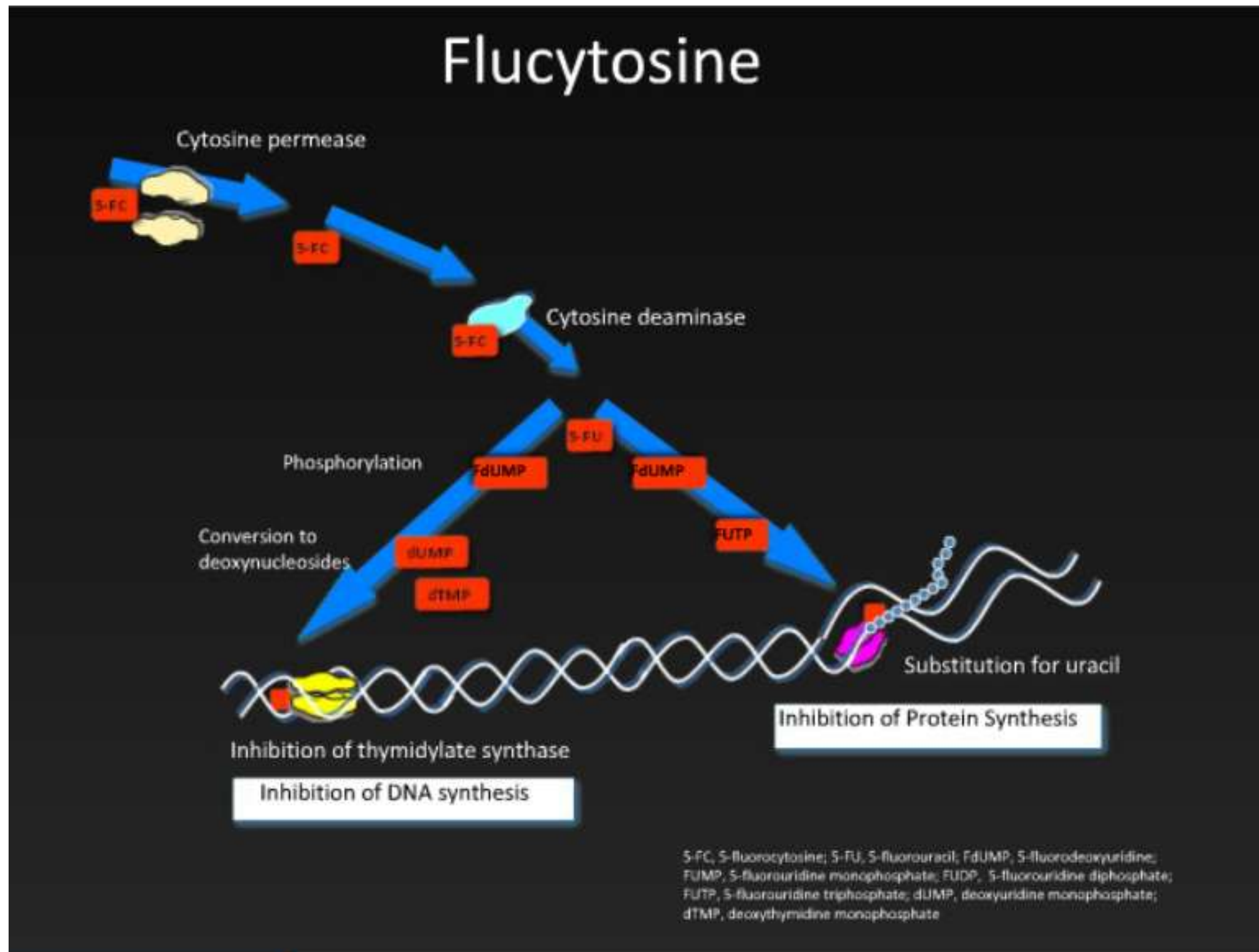
A.M.M. Noxafil®

- Aspergillose invasive chez les patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole
- Fusariose chez les patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B
- Chromoblastomycose et mycétome chez les patients réfractaires ou intolérants à l'itraconazole
- Coccidioïdomycose chez les patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à l'itraconazole ou fluconazole
- Candidose oropharyngée : en traitement de première intention chez les patients qui ont une pathologie sévère ou chez les patients immunodéprimés chez qui une réponse faible à un traitement local est attendue
- Le caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après minimum 7 j T par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques

Fluoro-pyrimidines

- Flucytosine (5 FC, ANCOTIL® ,)
 - IV et Pos
 - Emergence de résistance en monothérapie
 - Toxicité hépatique, hématologique, Lyell
 - Utilisation uniquement en association
 - Candida et cryptococcus
 - Infection documentée = TTT curatif
 - Surveillance taux sérique
 - Diffusion LCR ++

mode d'action



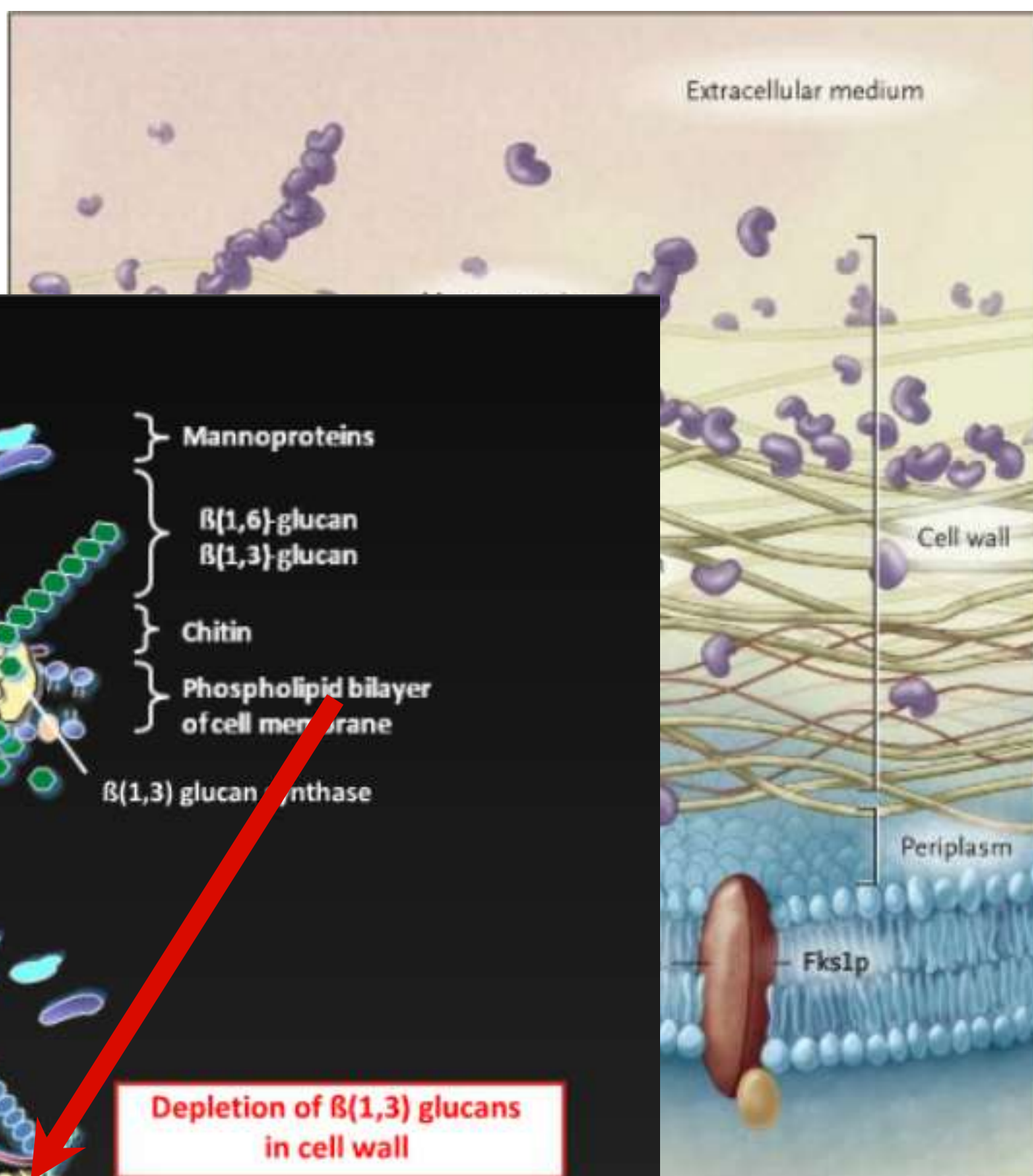
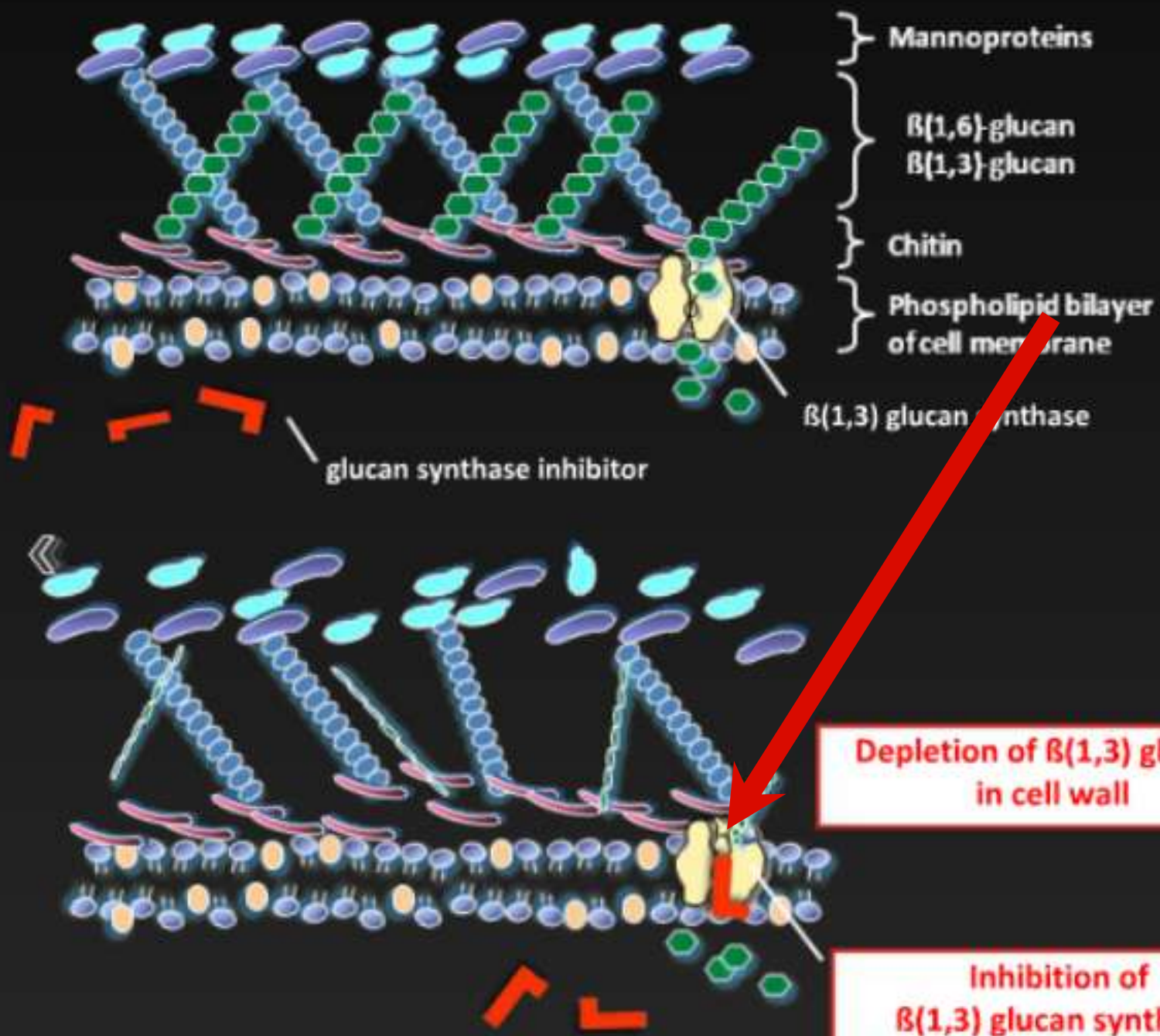
- Fluorouracil (5-FU) (ANCOTIL®)
 Fluoropyrimidines
 • IV Solution à 1%, FI = 250 mg = 2,5 g
 - Apporte 2 g de NaCl (14 meq/g)
- Pos Cp à 500 mg
- Posologie:
 - Adulte : 100 mg/ J
 - Enfant : 50 mg/ kg/ 8h (IV seulement)
 - En 3 à 4 prises per os / j
 - Perfusion sur 1 à 2 h en 4 injections

Echinocandines

Candines ou Pneumocandines Fongicide sur Candida,
Fongistatique sur Aspergillus
Cryptocoque = 0

- Caspofongine (Cancidas®) IV
- Micafongine (Mycamine, Fujisawa®) IV
- Anidulafungine (Ecalta®) IV

Echinocandins



Depletion of $\beta(1,3)$ glucans
in cell wall

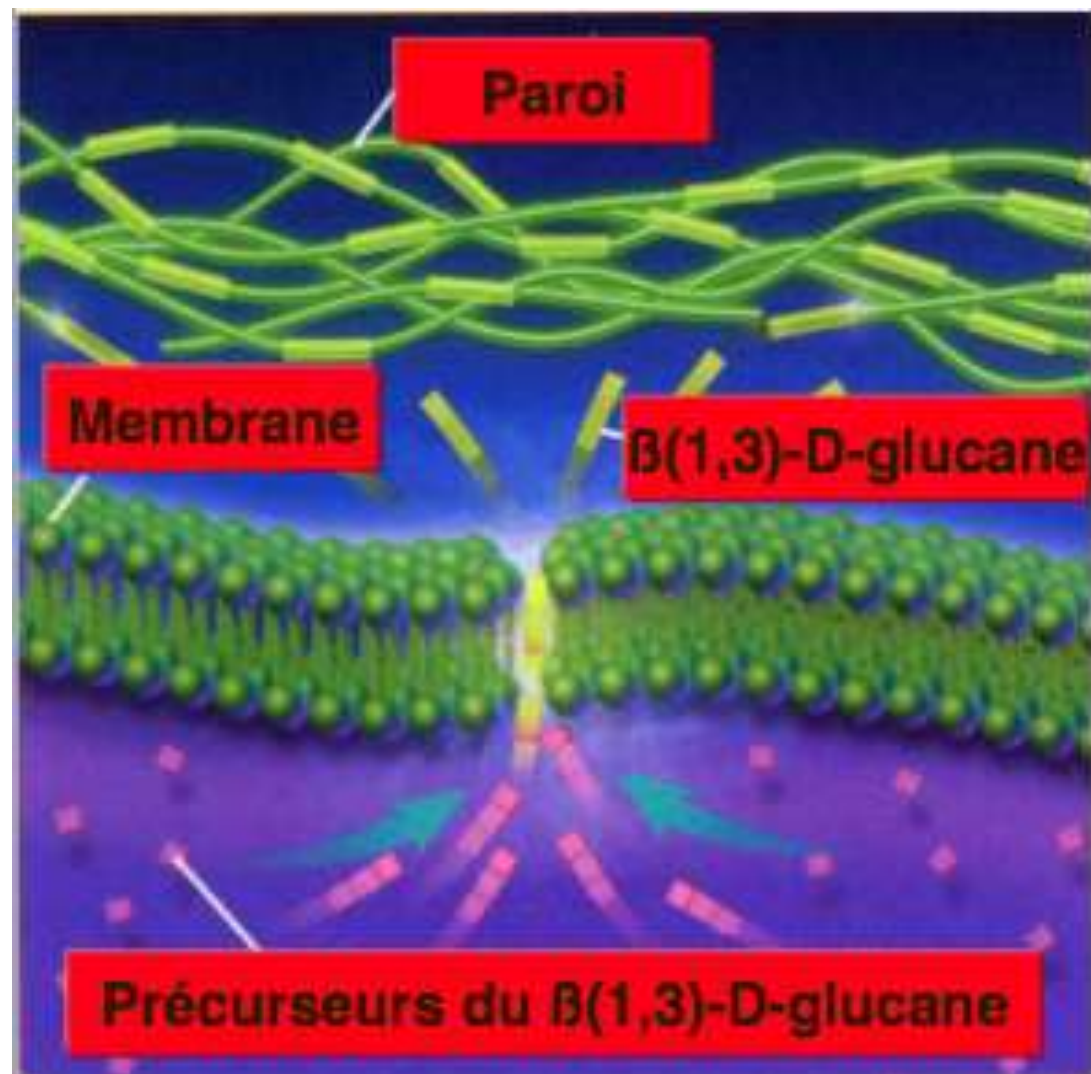
Inhibition of
 $\beta(1,3)$ glucan synthase

Echinocandines

- Caspofungine (Cancidas®) IV
 - Indications :
 - Aspergillose invasive réfractaire aux autres TTT
 - Intolérance aux TTT
 - Candidose Fluco Résistantes
 - C glabrata, Kruséi
 - Veinotoxique, toxicité hépatique
 - Hypercalcémie, infiltrat pulmonaire

Activité sur les levures

- *Candida albicans*
+++
- *Candida albicans* fluco-résistants
+++
- *Candida glabrata*
+++
- *Candida tropicalis*
+++
- *Candida krusei* +++
- *Candida dubliniensis*
+++
- *Candida guilliermondii* ++
- *Candida parapsilosis*
++
- *Cryptococcus* —



La caspofungine: pharmacologie

- Effets secondaires: nausées
- Forme: IV
- Dose: 70 puis 50 mg/kg. Enfant: 50mg/m²
- non dialysable
- Si insuffisance hépatique, passer à 30mg/j
- ne pas injecter dans du glucosé

La caspofungine: interactions médicamenteuses

- Tacrolimus: diminution du taux de 20%
- Ciclosporine et voriconazole: suivre la toxicité hépatique
- Rifampicine diminue la caspofungine: passer à 70mg/j

Micafungin Clinical Efficacy:

- Candidemia (cancer) Success 11/12 (92%)
- Candidemia 6/6 (100%)
- Candidemia 98/119 (83%)
- Disseminated candidiasis 15/24 (62%)

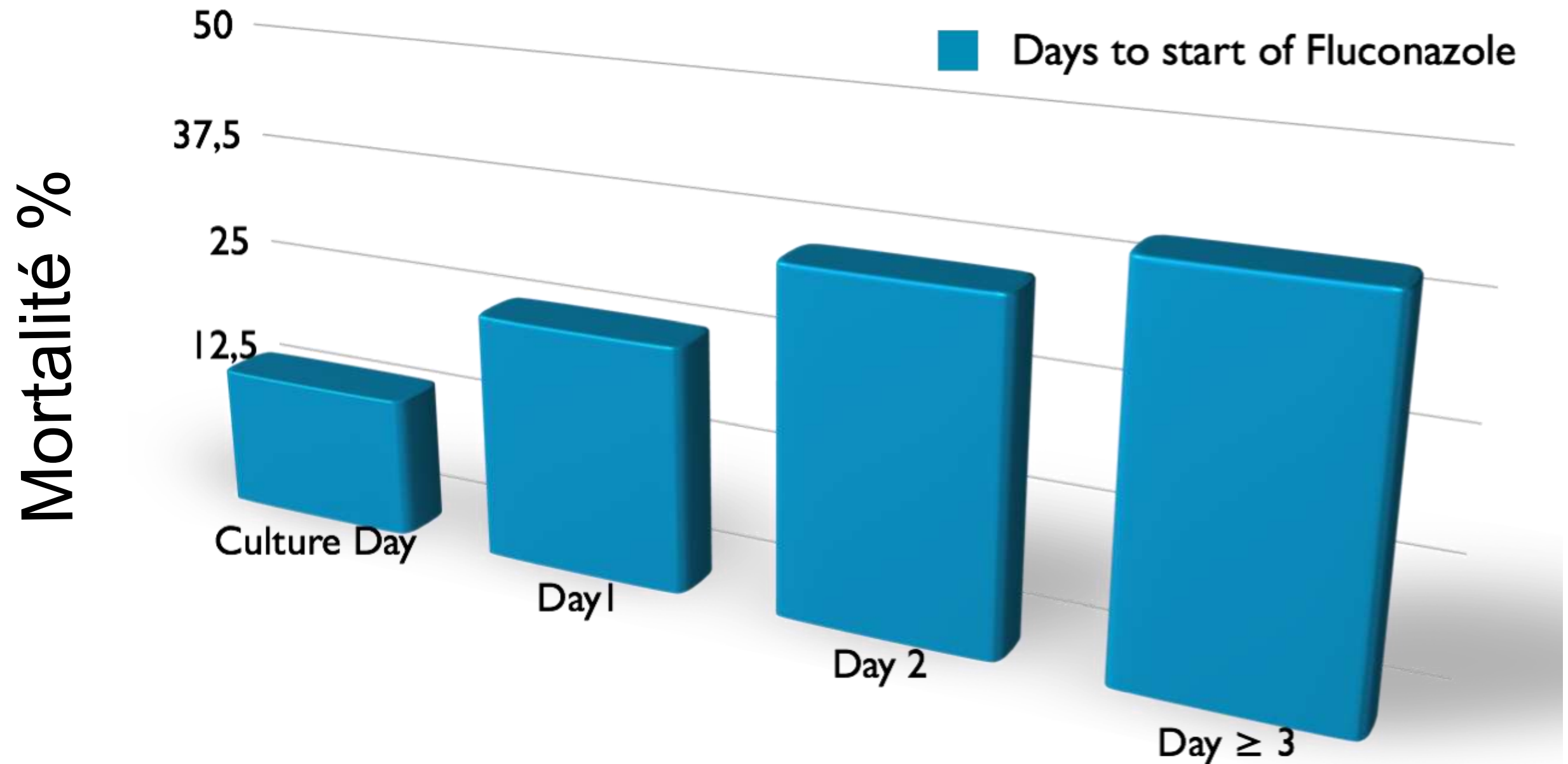
Fujisawa, Data on file.

Kohno S. et al. 41st ICAAC, 2001. Kontoyiannis DP. Et al. 41st ICAAC 2001.

Micafungine

- **Précautions d'emploi**
 - Hypersensibilité à d'autres échinocandines.
 - Grossesse et allaitement
 - Affections hépatiques ou diminution des fonctions du foie
- **Effets indésirables**
 - Eosinophilie
 - Nausées, vomissements, diarrhées
 - Hyperbilirubinémie
 - Rash, prurit, urticaire
 - Réaction locale liée à la médiation de l'histamine pour des doses élevées
- **Interactions médicamenteuses**
 - Faible substrat du CYP450
 - Pas d'interaction avec la ciclosporine et le tacrolimus

Quand traiter



le retard de traitement est indépendamment
associé à une surmortalité

Kevin W. CID 2006

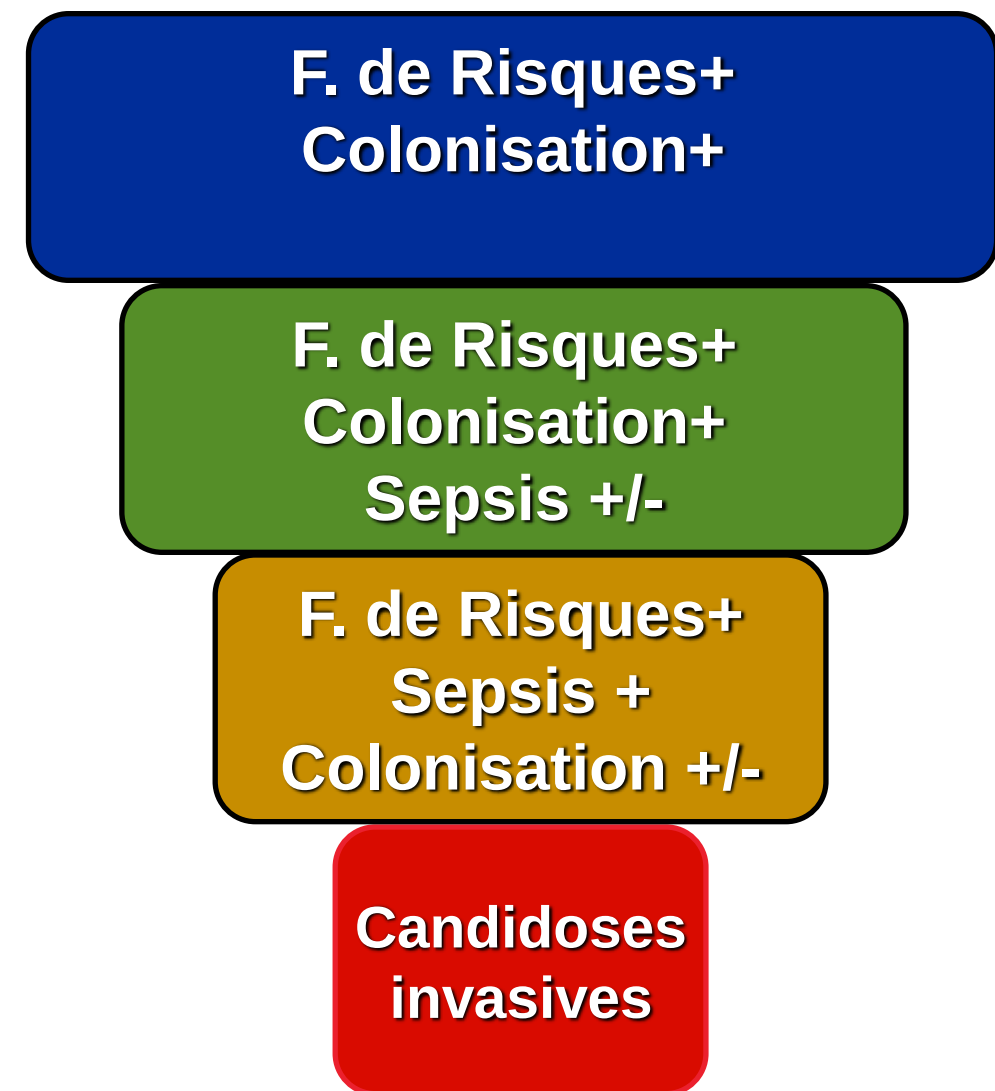
- Mais si on traite vite:
- Pas assez de recul
- Pas assez de prélèvements positifs
- risque de traiter des patients colonisés
- Donc cout +++++
- Ecologie -----

Tableau 1. Les facteurs de risque d'infection à *Candida*

- Age < 1 an (prématurité surtout) et > 65 ans
- Traitements antibiotiques antérieurs
 - A large spectre, d'une durée prolongée
 - Actifs sur les anaérobies
- Immunosuppresseurs
- Maladies chroniques
- Durée de séjour
- Exposition aux dispositifs invasifs
- Antécédents de pathologie digestive (porte d'entrée)
- Brûlures (> 50 %) et traumatisme (ISS >20)
- Colonisation de plus de 2 sites

Qui traiter????

- Traitement prophylactique
- Traitement Preventif
- Traitement probabiliste
- Traitement curatif



Traitement prophylactique

Meta-analyses

- Fluconazole chez des malades à haut risque chirurgicaux
- Diminue l'infection fongique invasive
- Diminue la mortalité (2 Meta-analyses/5)
- Dans les RCT peu ou pas d'effets sur la résistance au fluconazole

Playford G et al – JAC 2006; 57:628-638;

Ho KM et al – Crit Care 2005;9:R710 ;

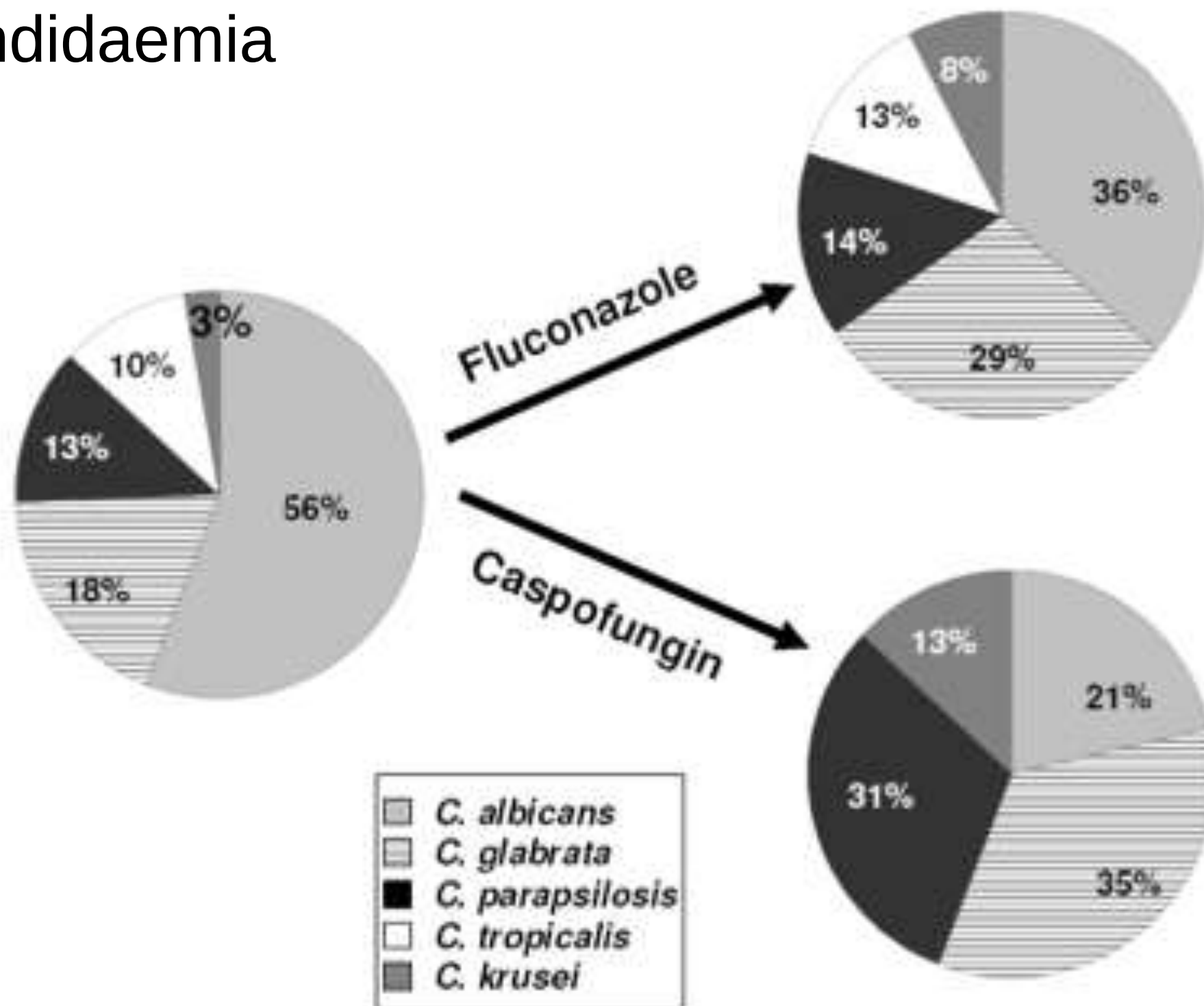
Shorr A et al Crit Care Med 2005; 33:1928-35;

Vardakas KZ et al – Crit Care Med 2006; 34:1216-1224;

Cruciani M et al – Intensive care Med 2005; 1477-1485;

Puis

Caspo and fluco exposure influenced the epidemiology of candidaemia



Traitement empirique?

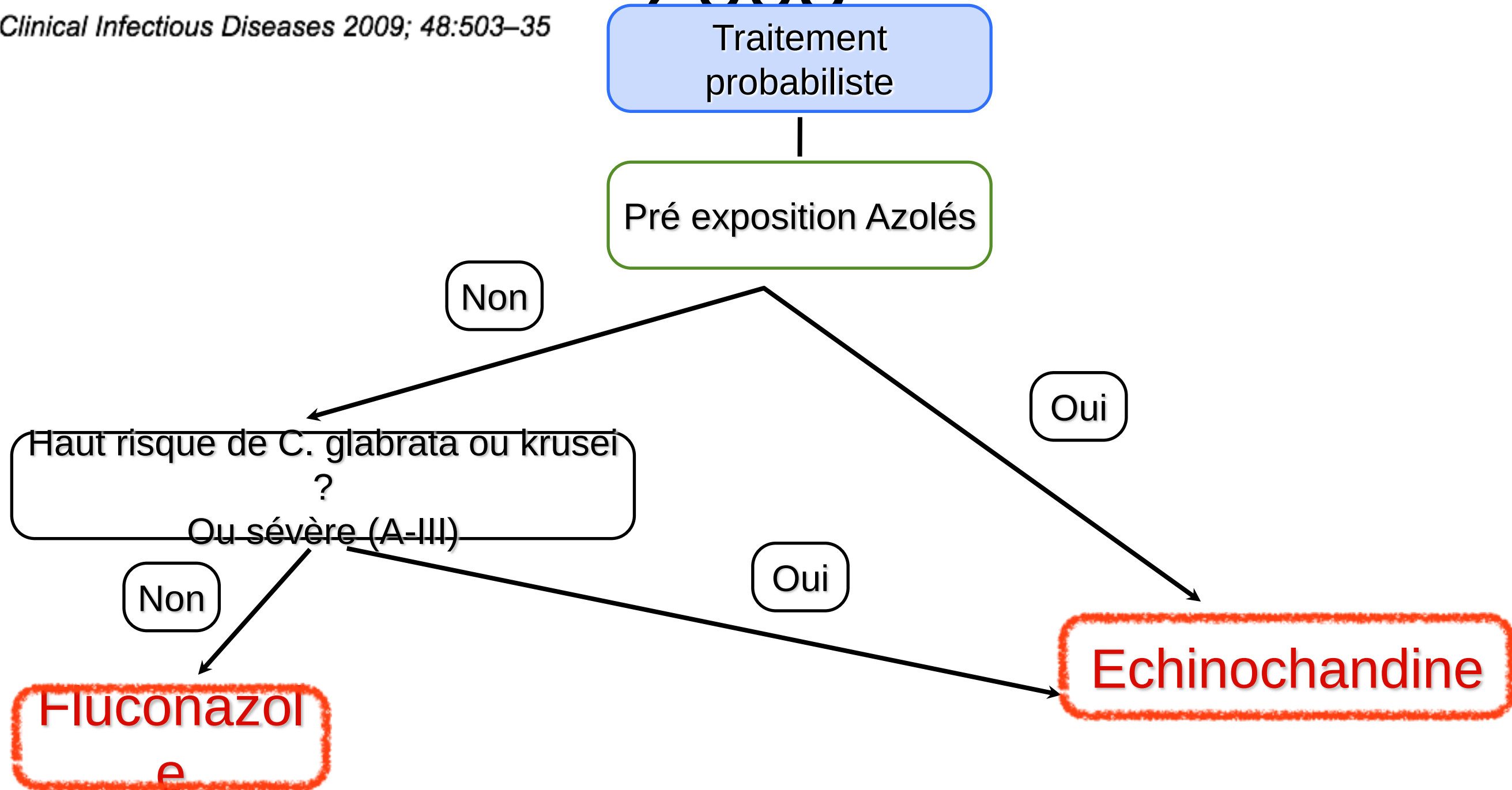
La question se pose de plus en

- plus, pas de réponses...
- Risque d'un traitement retardé
- Pas de tests diagnostiques fiables
 - HC positives tardivement (ou negative)
 - Nouveaux tests pas encore convaincants
 - 13 B –D glucane
 - Platelia- Manane / Antimanane
 - PCR

Traitement probabiliste des candidoses invasives - IDSA

2008

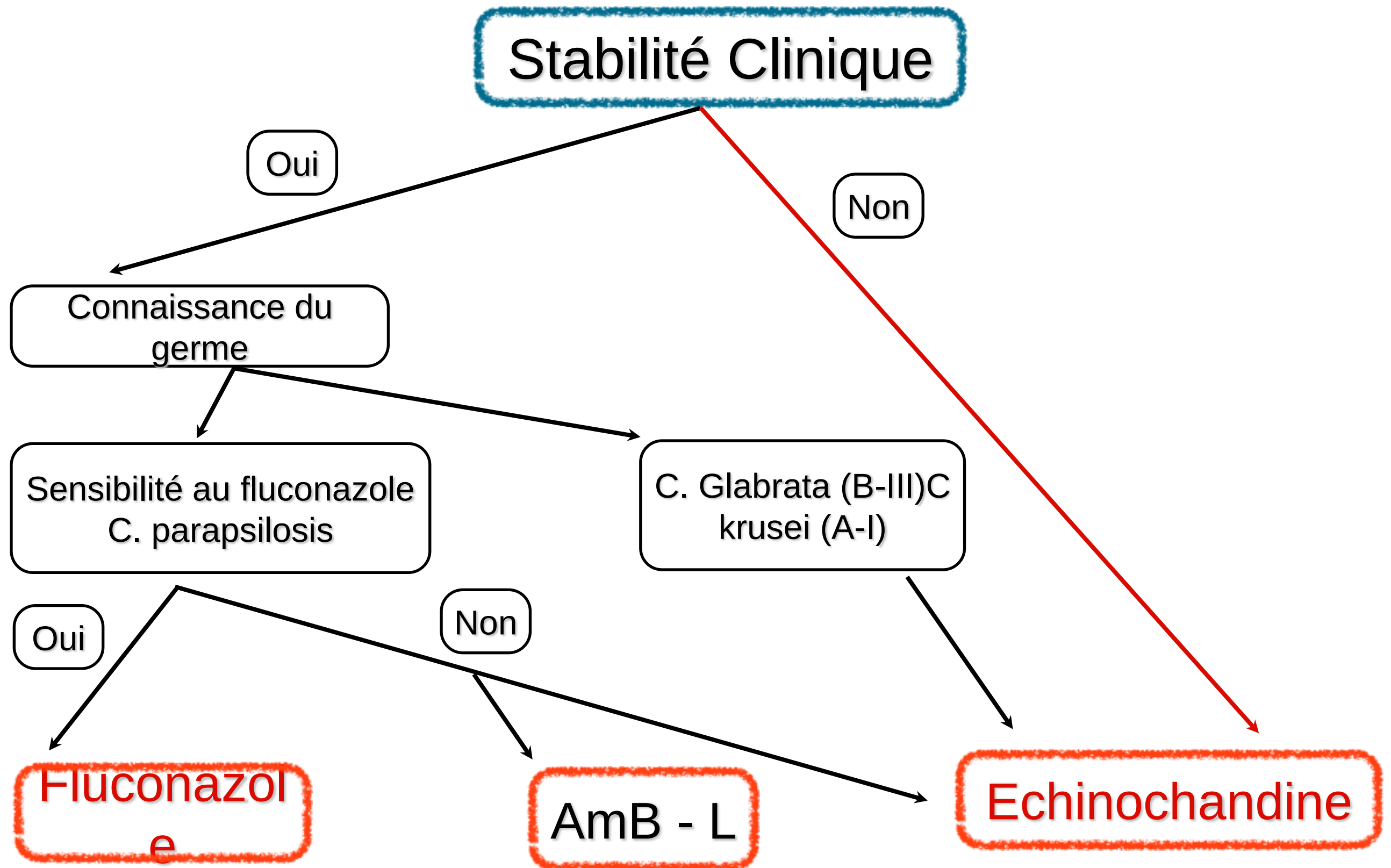
Clinical Infectious Diseases 2009; 48:503–35



Adaptation thérapeutique/Candidoses invasives - IDSA

2008

Clinical Infectious Diseases 2009; 48:503–35



- Durée du traitement : 2 semaines après stérilisation de HC et résolution clinique(AIII)
- Ablation des cathéters systématiques si non neutropéniques (A-II)
- Voriconazole: relais oral ou tt de C. krusei (B-III)

Cout???

- Fungizone® 1 mg/kg/j 9,2 €
- Abelcet ® 5 mg/kg/j 502 €
- Ambisome® 3 mg/kg/j 732 €
- Triflucan® 800 mg/j 400 mg/j 88 € 44 €
- Sporanox® 400 mg/j
- Vfend® 6 mg/kg/X2j (J1) 4 mg/kg/X2j 642 €
321 €
- Cancidas® 70 mg (J1) 50 mg 619 €
486 €

Facteurs pronostics

Facteurs pronostics

- Age
- Gravité du patient
- Diagnostic précoce /Traitement précoce
- Neutropénie
- Antifongique inadéquat
- Cathéter/ formation de biofilm

Biofilm

n (%)	Pts décédés Biofilm +	Pts décédés Biofilm -	OR [IC95%]
<i>C albicans</i>	32 (84,2)	65 (50)	3,90 [1,72-8,83]
<i>C parapsilosis</i>	10 (71,4)	14 (28)	4,16 [1,46-11,82]
<i>C glabrata</i>	4 (66,6)	11 (55)	1,46 [0,32-6,62]

- Mortalité Précoce :
 - Traitement par antifongique : OR 0,05 [0,01-0,2]
 - Retrait du KT : OR 0,3 [0,1-0,9]
 - Cancer Hématologique : OR 3,5 [1,1-10,4]
- Mortalité tardive :
 - Traitement antifongique adéquat > j5 avec retrait du cathéter central : OR 0,2 [0,08-0,8]
 - VM : OR 7,5 [2,6-21,1]

- Précaucité du diagnostic:
 - Antigène : 1-3 Béta-D-glucane
 - Index de colonisation
 - Hémocultures fongiques: 50 %
 - Isolator - Bactec Mycosis* : 70 %
 - Délai de positivité
 - Hémocultures Standards 56 à 79 h
 - Bactec Mycosis* : 14 à 29 h

Conclusion

- Les patients de réanimation ont de plus en plus de facteurs de risque
- La candidémie est un événement rare mais en constante augmentation difficile à diagnostiquer
- Nous disposons de traitements efficaces des candidémies qui doit être administré précocement.
- Les test Biologiques et scores pour permettre un traitement précoce
- Les traitements antifongiques entrepris ont des influences sur les écosystèmes fongiques.
- Il faudrait que l'on apprenne a mieux utiliser les antifungiques