

Candidémies : traitement, bilan, éradication des foyers

Eric Kipnis

Réanimation Chirurgicale - Pôle d'Anesthésie-Réanimation CHRU de Lille

Groupe de Recherche Translationnelle Relation Hôte-Pathogène *Pseudomonas aeruginosa*
Faculté de Médecine de Lille UDSL - Univ Lille Nord de France

Conflits d'intérêt



- Comités de pilotage : Fresenius
- Investigateur : KaloBios, Biomérieux, Méditor, Fresenius
- Orateur : LFB, Gilead, MSD
- Congrès : Pfizer, MSD, Gilead, Astra-Zeneca, LFB, Astellas

Problématiques

Candidémie/candidoses invasives ≈ bactériémies !

Infection **grave/pronostic**

Précocité
thérapeutique

Précocité
diagnostique

Prédisposition

F de Risque

Détection

Adéquation
thérapeutique

Traitement
adapté

Spectre

FdR résistances

PK/PD

Adaptation

Eradiation
foyers

dépistage **foyers**
ttt spécifiques

dépistages

CVC

Endophtalmies

Endocardites

Problématiques

Concepts



Infection :	Peu probable	Possible	Probable	Prouvée
Critères :	Groupe à risque	FdR+Clin	± Marqueurs	Documenté
Traitement :	Prophylactique	Empirique	Pré-emptif	Ciblé (targeted)

ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients

O. A. Cornely^{1†}, M. Bassetti^{2†}, T. Calandra^{3†}, J. Garbino^{4†}, B. J. Kullberg^{5†}, O. Lortholary^{6,7†}, W. Meersseman^{8†}, M. Akova⁹, M. C. Arendrup¹⁰, S. Arikian-Akdagli¹¹, J. Bille³, E. Castagnola¹², M. Cuenca-Estrella¹³, J. P. Donnelly⁵, A. H. Groll⁴, R. Herbrecht¹⁵, W. W. Hope¹⁶, H. E. Jensen¹⁷, C. Lass-Flörl¹⁸, G. Petrikos¹⁹, M. D. Richardson²⁰, E. Roilides²¹, P. E. Verweij⁵, C. Viscoli²² and A. J. Ullmann²³ for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG)

1) Department I of Internal Medicine, Clinical Trials Centre Cologne, ZKS Köln, BMBF 01KNI 106, Center for Integrated Oncology CIO KölnBonn, Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases (CECAD), German Centre for Infection Research, University of Cologne, Cologne, Germany, 2) Santa Maria Misericordia University Hospital, Udine, Italy, 3) Infectious Diseases Service, Department of Medicine, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland, 4) University Hospitals Geneva, Geneva, Switzerland, 5) Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands, 6) Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur, IHU Imagine, Université Paris Descartes, Paris, 7) Institut Pasteur, Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques, Unité de Mycologie Moléculaire, CNRS URA301 2, Paris, France, 8) University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium, 9) Department of Medicine, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey, 10) Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark, 11) Department of Medical Microbiology, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey, 12) Istituto Giannina Gaslini, Children's Hospital, Genova, Italy, 13) Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain, 14) Center for Bone Marrow Transplantation and Department of Pediatric Hematology/Oncology, University Children's Hospital, Muenster, Germany, 15) Hôpital de Hautepierre, University of Strasbourg, Strasbourg, France, 16) Antimicrobial Pharmacodynamics and Therapeutics, Department of Molecular and Clinical Pharmacology, University of Liverpool, Liverpool, UK, 17) University of Copenhagen, Frederiksberg, Denmark, 18) Division of Hygiene & Medical Microbiology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria, 19) 4th Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece, 20) Mycology Reference Centre, University Hospital of South Manchester and Manchester Academic Health Science Centre, University of Manchester, Manchester, UK, 21) Third Department of Pediatrics, Aristotle University School of Medicine and Hippokration Hospital, Thessaloniki, Greece, 22) University of Genoa, IRCCS San Martino_IST, Genoa, Italy and 23) Department of Internal Medicine II, Julius-Maximilians-University, Würzburg, Germany



Traitements : quel spectre?

Table 3. General patterns of susceptibility of *Candida* species.

Species	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Flucytosine	Amphotericin B	Candins
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S to R ^a
<i>Candida glabrata</i>	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S	S to I	S
<i>Candida krusei</i>	R	S-DD to R	S	S	I to R	S to I	S
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S to R	S

NOTE. I, intermediately susceptible; R, resistant; S, susceptible; S-DD: susceptible dose-dependent.

^a Echinocandin resistance among *C. parapsilosis* isolates is uncommon.

Fluconazole et autres azolés ++... **sauf *glabrata***

AmphoB + **variabilité** *glabrata*, *krusei*, *lusitanae*

Candines +++...sauf **rare** *parapsilosis* R

Résistances

Emergence

	Species and antifungal agent	% of isolates resistant (R) to each antifungal ^a			
		Community-onset		Nosocomial	
		No. ^b	%R	No. ^b	%R
↗ communautaires! Mais majorité <i>C. albicans</i> et <i>S</i>	<i>C. albicans</i>				
	Anidulafungin	252	0.0	403	0.25
	Caspofungin	252	0.0	403	0.5
	Micafungin	252	0.0	403	0.25
	Fluconazole	252	0.0	403	0.0
	Posaconazole	252	0.0	403	0.0
	Voriconazole	252	0.0	403	0.0
R Azolés <i>C. glabrata</i>	<i>C. glabrata</i>				
	Anidulafungin	91	1.1	156	3.8
	Caspofungin	91	2.2	156	5.1
	Micafungin	91	0.0	156	3.2
	Fluconazole	91	3.3	156	7.7
	Posaconazole	91	3.3	156	5.1
	Voriconazole	91	3.3	156	6.4
R Fluco <i>C. parapsilosis</i>	<i>C. parapsilosis</i>				
	Anidulafungin	76	0.0	156	0.0
	Caspofungin	76	0.0	156	0.0
	Micafungin	76	0.0	156	0.0
	Fluconazole	76	6.6	156	5.8
	Posaconazole	76	0.0	156	0.0
	Voriconazole	76	0.0	156	0.0
	<i>C. tropicalis</i>				
	Anidulafungin	52	0.0	91	0.0
	Caspofungin	52	0.0	91	0.0
	Micafungin	52	0.0	91	0.0
	Fluconazole	52	0.0	91	3.3
	Posaconazole	52	0.0	91	0.0
	Voriconazole	52	0.0	91	2.2
	<i>C. krusei</i>				
	Anidulafungin	4	0.0	23	0.0
	Caspofungin	4	0.0	23	8.7
	Micafungin	4	0.0	23	0.0
	Posaconazole	4	0.0	23	0.0
	Voriconazole	4	0.0	23	0.0

↗ Résistances aux candines
 Chez *C. glabrata*

R Caspo *C. krusei*

Néphrotoxicité

Study drug [references]	Nephrotoxicity (baseline creatinine × 2)		Discontinuation due to nephrotoxicity	
	Number of patients	Percent (95% CI)	Number of patients ^a	Percent (95% CI)
Amphotericin formulation				
AmB [14, 15, 16 ^b , 17, 18, 19 ^b , 20, 21 ^b , 23, 24, 25 ^b , 26, 27 ^b , 28 ^b , 30 ^b , 32, 33 ^b , 43, 45 ^b , 62, 64 ^b]	1,249	33.2 (30.8–36.0)	1,850	4.8 (4.3–6.3)
ABLCL [16 ^b , 31 ^b , 34, 36 ^b , 47, 52, 53, 57–59, 63, 65, 66 ^b , 69]	2,072	16.5 (14.8–18.3)	3,067	1.0 (0.8–1.8)
ABCD [27 ^b , 30, 49 ^b , 55]	323	21.1 (17.2–26.2)	456	0.4 (0.3–2.8)
L-Amb [21 ^b , 22, 25 ^b , 28 ^b , 31 ^b , 34, 37, 39, 40, 46, 54, 61–63, 69]	797	14.6 (12.4–17.5)	1,554	0.3 (0.3–1.6)
Azoles				
Fluconazole [15, 17–20, 24, 26, 32, 43, 48]	–	–	650	0.0 (0.0–2.3)
Itraconazole [14, 33 ^b , 35, 41, 60, 67]	192	5.2 (2.5–9.4)	462	0.6 (0.4–3.2)

AmB conventional amphotericin B, *ABLCL* amphotericin B lipid complex (Abelcet), *ABCD* amphotericin B colloidal dispersion (Amphocil), *L-Amb* liposomal amphotericin B (AmBisome)

^aAll patients included in studies reporting any nephrotoxicity

^bArticles in which nephrotoxicity was reported as defined in the table. Unmarked references used other definitions

Hépatotoxicité

Study drug [references]	Hepatotoxicity (baseline bilirubin or transaminases × 3)		Discontinuation due to hepatotoxicity	
	Number of patients	Percent (95% CI)	Number of patients ^a	Percent (95% CI)
Amphotericin formulation				
AmB [15 ^b , 17–19, 21 ^a , 24–26, 28, 30, 32, 33, 43, 62, 64]	156	16.0 (10.9–23.1)	1,294	0.2 (0.2–1.7)
ABLc [34 ^b , 57, 59, 63, 65, 66]	43	18.6 (8.4–33.5)	656	1.1 (0.8–3.1)
ABCD [29, 30, 44, 49, 55]	–	–	499	0.4 (0.2–2.6)
L-Amb [21 ^b , 22, 25 ^b , 28, 34 ^b , 37, 39, 40, 46, 54, 61–63]	327	14.1 (10.8–18.8)	1,345	0.4 (0.3–1.9)
Azoles				
Fluconazole [15 ^b , 17–20, 24, 26, 32, 43, 48, 51]	103	1.9 (0.2–6.9)	1,230	0.3 (0.2–1.7)
Itraconazole [33, 35, 41 ^b , 60, 67]	76	31.6 (21.3–43.3)	442	1.6 (1.0–4.2)

AmB conventional amphotericin B, *ABLc* amphotericin B lipid complex (Abelcet), *ABCD* amphotericin B colloidal dispersion (Amphocil), *L-AmB* liposomal amphotericin B (AmBisome)

^aAll patients included in studies reporting any hepatotoxicity

^bArticles in which hepatotoxicity was reported as defined in the table. Unmarked references used other definitions

Efficacité des echinocandines

Table 2 Main studies in non neutropenic patients evaluating echinocandins in invasive candidemia

Author (references)	Year	Antifungal agents	No of patients	Success ^a (mITT) %	Success for Apache II > 20 n (%)	Crude mortality (%)	AE (%)
Mora-Duarte [23]	2002	Amphotericin B	125	61.7	10/23 (43.5)	30.4	75.2
		Caspofungin	114	73.4	12/21 (47.1)	34.2	42.1
Reboli [21]	2007	Anidulafungin	127	75.6	No difference between the groups	22.8	24.4
		Fluconazole	118	60.2		31.4	26.4
Kuse	2007	Micafungin	247	74.1	31/39 (79.5)	18	43.2
		LFAB	247	69.6	33/37 (89.2)	17	50.9
Pappas [25]	2007	Micafungin 100	191	76.4	21/35 (60)	29	22
		Micafungin 150	199	71.4	22/40 (55)	33.2	22.8
		Caspofungin	188	72.3	21/36 (58.3)	26.4	23.8

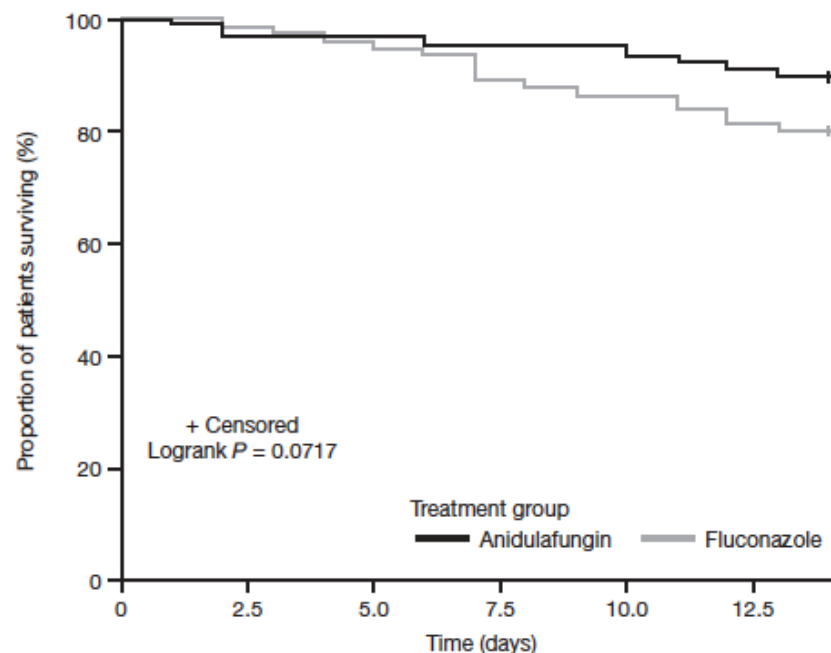
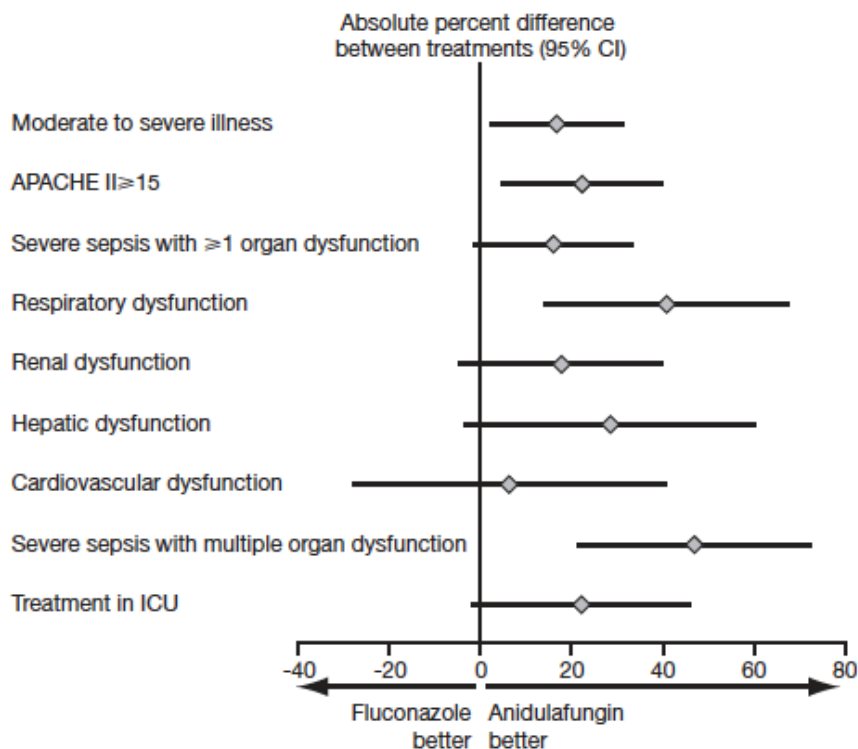
mITT Modified intention to treat, *EOT* end of treatment, *AE* adverse event, *LFAB* lipid formulations of amphotericin B

^a Success evaluated at the end of IV therapy

- Fluconazole non inférieur à AmB-D (+ moins toxique)
- AmB-L non inférieures à AmB-D (+ moins toxiques)
- Candines non inférieures à AmB-D et AmB-L (+ moins toxiques)
- Candines non inférieures au fluconazole *voire supérieures*

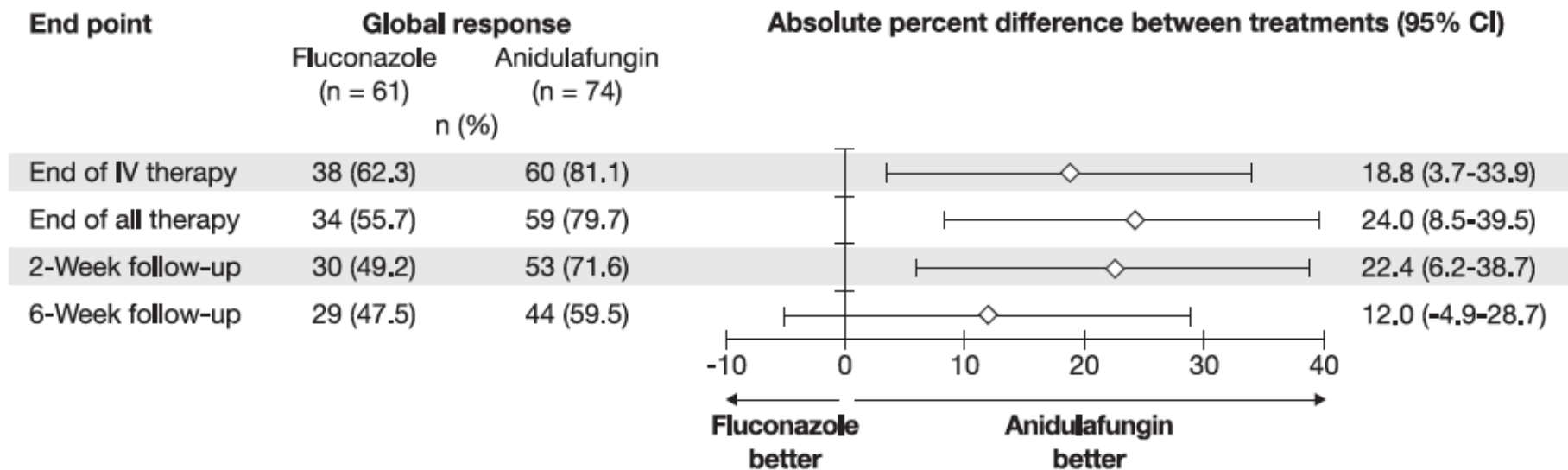
Anidulafungine pour les candidémies graves

(APACHE > 15)



Anidulafungine pour les candidémies graves

(APACHE > 15)



Traitement Candidémie avant identification

ESCMID 2011

Recommandation forte (A) candines

(attention épidémiologie locale de *C. parapsilosis*)

- Anidulafungine
 - 200mg j1 puis 100 mg/j
 - moins d'interactions médicamenteuses que caspofungine
 - attention à *C. krusei*
- Caspofungine
 - 70 mg j1 puis 50 mg/j
- Micafungine
 - 100 mg/j
 - moins d'interactions médicamenteuses que caspofungine
 - mise en garde Européenne tumorigénèse hépatique chez le rat à haute doses prolongées

Traitement Candidémie avant identification

ESCMID 2011

Alternatives, recommandation modérée (B)

- Amphotéricine B liposomale
 - 3 mg/kg
 - aussi efficace que micafungine
 - mais toxicité rénale supérieure
- Voriconazole
 - 6 mg/kg j1 puis 3 mg/kg/j
 - nombreuses interactions
 - surveillance taux sériques
 - spectre plus limité que candines

Traitement Candidémie avant identification

ESCMID 2011

Alternatives, recommandation marginale (C)

- Fluconazole
 - 800 mg j1 puis 400 mg/j
 - spectre limité (inefficace contre *C. krusei* et *C. glabrata*)
 - inférieur à l'Anidulafungine
 - surtout inférieur chez les patients graves
 - possible supériorité sur *C. parapsilosis*
- Amphotéricine B complexe lipidique
 - 5 mg/kg
 - néphrotoxicité +++
 - toxicité si extravasation

Traitement avant identification (ESCMID 2011)

- **A (forte) I :** **Echinocandines**
- **B (modérée) I :** **Ampho B liposomale (alternative)**
Voriconazole (dosages!)
- **C (marginale) I :** Fluconazole
- **D (déconseillé) :** Itraconazole
Posaconazole :
Ampho B conventionnelle
Associations AF
 - Efungumab + ampho B lipidique
 - Ampho B conventionnelle + fluco
 - Ampho B conventionnelle + 5FC

Durée du traitement

Recommandation modérée (B)

- Jusqu'à 14j APRÈS NEGATIVATION HEMOCS
 - Nécessite donc :
 - au moins 1 hémoc/jour !
 - jusqu'à hémoc négative
- MAIS
- quel rythme au-delà?

Désescalade ?

Variable	n	De-escalation to fluconazole		%	P value
		actual (n)	potential (n)		
Severity of illness					
APACHE II score ≥ 15	66	13	47	28	0.017
APACHE II score < 15	64	22	42	52	
Hospital location					
ICU	65	16	48	33	0.21
non-ICU	65	19	41	46	
<i>Candida</i> species					
<i>Candida non-albicans</i>	52	9	38	24	0.0091
<i>Candida albicans</i>	78	26	51	51	

ESCMID 2011

Recommandation modérée

- Relais Fluconazole après 10j ttt I.V. (BII) :
 - Souche sensible
 - Voie P.O. possible
 - Patient stable
 - Reboli NEJM2007
 - Mora-Duarte NEJM2002
 - Pappas CID2007

Candidémie

Infection **grave/pronostic**

Rapidité
thérapeutique

Rapidité
diagnostique

Prédisposition

F de Risque

Détection

Adéquation
thérapeutique

Traitement
probabiliste

Spectre

FdR résistances

PK/PD

Adaptation

Éradication
foyers

dépistage foyers
ttt spécifiques

Dépistages de foyers

ESCMID 2011

Recommandation modérée (B)

- ETO à la recherche d'endocardite
- Fond d'œil à la recherche d'endophtalmie
- Echo-doppler à la recherche de thrombus sur catheters

MAIS

- Quand?
- Répété?
- Quel rythme?
- Combien de temps?

Retrait du cathéter veineux central?

Variable	Treatment success		Survival at 28 days		Survival at 42 days	
	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
CVC removal within 24 h after treatment initiation						
CVC removal	NT	NT	1.15 (0.79–1.67)	.45	1.19 (0.84–1.67)	.33
Persistent neutropenia	NI	NI	0.36 (0.15–0.88)	.03	0.38 (0.16–0.90)	.03
Higher APACHE II score	NT	NT	0.90 ^a (0.88–0.93)	<.001	0.91 ^a (0.89–0.93)	<.001
Liver failure	NT	NT	0.23 (0.07–0.72)	.01	NT	NT
Surgery	NT	NT	1.46 (0.87–2.47)	.16	1.97 (1.23–3.18)	.005
Older age	NT	NT	0.98 ^a (0.97–0.99)	.02	0.98 ^a (0.97–0.99)	.02
CVC removal within 48 h after treatment initiation						
CVC removal	1.20 (0.86–1.69)	.26	1.23 (0.85–1.75)	.27	1.25 (0.88–1.75)	.20
Receipt of corticosteroids	0.64 (0.44–0.94)	.02	0.77 (0.51–1.16)	.21	0.70 (0.47–1.02)	.06
Persistent neutropenia	0.42 (0.18–0.98)	.04	0.36 (0.15–0.89)	.03	0.38 (0.16–0.90)	.03
Higher APACHE II score	0.93 ^a (0.91–0.96)	<.001	0.90 ^a (0.88–0.93)	<.001	0.91 ^a (0.89–0.93)	<.001
Liver failure	NT	NT	0.22 (0.07–0.72)	.01	NT	NT
Surgery	1.25 (0.80–1.95)	.33	1.46 (0.86–2.46)	.16	1.96 (1.22–3.17)	.006
Older age	0.99 ^a (0.98–1.01)	.31	0.98 ^a (0.97–0.99)	.02	0.98 ^a (0.97–0.99)	.02

Retrait KTC ?

Ré-analyse de 1915 patients de 7 essais
TOUS traitements

Factor	Mortality			Factor	Success		
	P	OR	95% CI		P	OR	95% CI
Age	.02	1.01	1.00–1.02	APACHE II	.0001	0.94	.93–.96
APACHE II score	.0001	1.11	1.08–1.14	Echinocandin	.01	2.33	1.27–4.35
Immunosuppressive therapy	.001	1.69	1.18–2.44	CVC removed	.001	1.69	1.23–2.33
<i>Candida tropicalis</i>	.01	1.64	1.11–2.39	Study	NS		
Echinocandin	.02	0.65	.45–.94				
CVC removed	.0001	0.50	.35–.72				

Retrait CVC

ESCMID 2011

2 Situations

- Retrait possible : recommandation FORTE (A) Si
- Retrait « impossible »
 - acceptable recommandation (B)
 - Candines
 - AMB complexe lipidique

Endophthalmie

60/370 candidémies dans un essai vorico versus AMB-L/ relais fluco

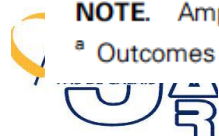
Dont **58 endophthalmies** :

- 47 avant instauration ttt
- 11 sous-ttt

	Voriconazole <i>n</i> (%)	Ampho B/fluco <i>n</i> (%)	Total <i>N</i> (%)
Probable endophthalmitis	6	0	6
Documented resolution (%)	3 (50)		3 (50)
Not evaluable (%)	2 (33)		2 (33)
Failure	1 (17)		1 (17)
Probable chorioretinitis	22	12	34
Documented resolution (%)	16 (73)	8 (67)	24 (71)
Not evaluable (%)	5 (23)	4 (33)	9 (7)
Relapsed (%)	1 (5)		1 (3)
Documented cure rate of probable infections	19/28 (68)	8/12 (67) ^a	27/40 (67.5)
Cured probable infections/total probable infections (%)			
Possible chorioretinitis	16	4	20
Documented resolution/stable (%)	10 (63)	2 (50)	12 (60)
Not evaluable (%)	6 (37)	2 (50)	8 (40)
Total documented cure rate	29/44 (66)	10/16 (62.5) ^a	39/60 (65)
Cured evaluable patients/all evaluable patients (%)			
Total cure rate in evaluable patients	29/31 (93.5)	10/10 (100) ^a	39/41 (95)
Cured evaluable patients/all evaluable patients (%)			

NOTE. Ampho B/fluco, amphotericin B followed by fluconazole.

^a Outcomes were not significantly different between treatment arms ($P > .05$).



Endophtalmie

ESCMID 2011

Souches S identifiées, Recommandation forte (A)

- Voriconazole
- Fluconazole

+ atteinte vitrée, Recommandation modérée (B)

- Vitrectomie
- AmB intravitréen

Souche non-identifié, Recommandation modérée (B)

- AmB-Liposomale
- AmB-Liposomale + 5 Fluorocytosine
- AmB-complexe lipidique

Déconseillé : D

- Caspofungine

Endocardites

Risk factors	Dead, N = 20	Survivors, N = 10	Univariate analysis	
	No. (%)	No. (%)	OR (95% CI)	p-Value
Age ≥60 years	11 (55)	1 (10)	11 (1.2–103.9)	0.024
Intravenous drug addiction	3 (15)	6 (60)	0.12 (0.02–0.7)	0.03
Cardiac failure	6 (30)	0	∞	0.074
Septic shock	6 (30)	0	∞	0.074
Diabetes mellitus	5 (25)	0	∞	0.14
Corticosteroid treatment	5 (25)	0	∞	0.14
Caspofungin at initiation of treatment	6 (30)	6 (60)	0.3 (0.06–1.4)	0.14

Etude MYCENDO

Mortalité 63%

Moindre chez les toxicomanes IV (infections communautaires) 37%

Pas d'avantage thérapeutique décelable

Recommandation FORTE (A)

- Ne PAS traiter candidurie si Asymptomatique
- Autres formes (cystite, PNA), recos spécifiques (c.f)

Méningite

- Recos spécifiques

Endocardites

- Dans tous les cas chir précoce si possible (A)
 - dans la semaine sur valve native
 - dans les premiers jours si prothétique
- Retrait matériel si equivalent endocardite (A)
 - pacemaker, déf implantable, assistance
- AmB-L \pm flucytosine 6-8 semaines (B)
- ou Caspofungine \pm flucytosine 6-8 sem (C)
- puis suppressif par fluconazole
 - à vie si prothèse non-opéré (C)

Conclusion

- Face au « tout candidines », nécessité d'études ++ explorant
 - **AmB-Liposomale comme alternative ?**
 - La désescalade sur antifongogramme/gravité
 - La durée de traitement
 - Les relais
 - Éventuellement tous guidés par un suivi marqueurs ?
- Sinon, risque = revivre l'histoire de l'antibiothérapie