

Prise en charge des fongémies

Fanny Lanternier

Université Paris Descartes

Service de maladies infectieuses et tropicales

Hôpital Necker Enfants malades

Institut Pasteur

Centre National de Référence Mycoses Invasives et Antifongiques

Unité de Mycologie Moléculaire

CNRS UMR2000



Epidémiologie

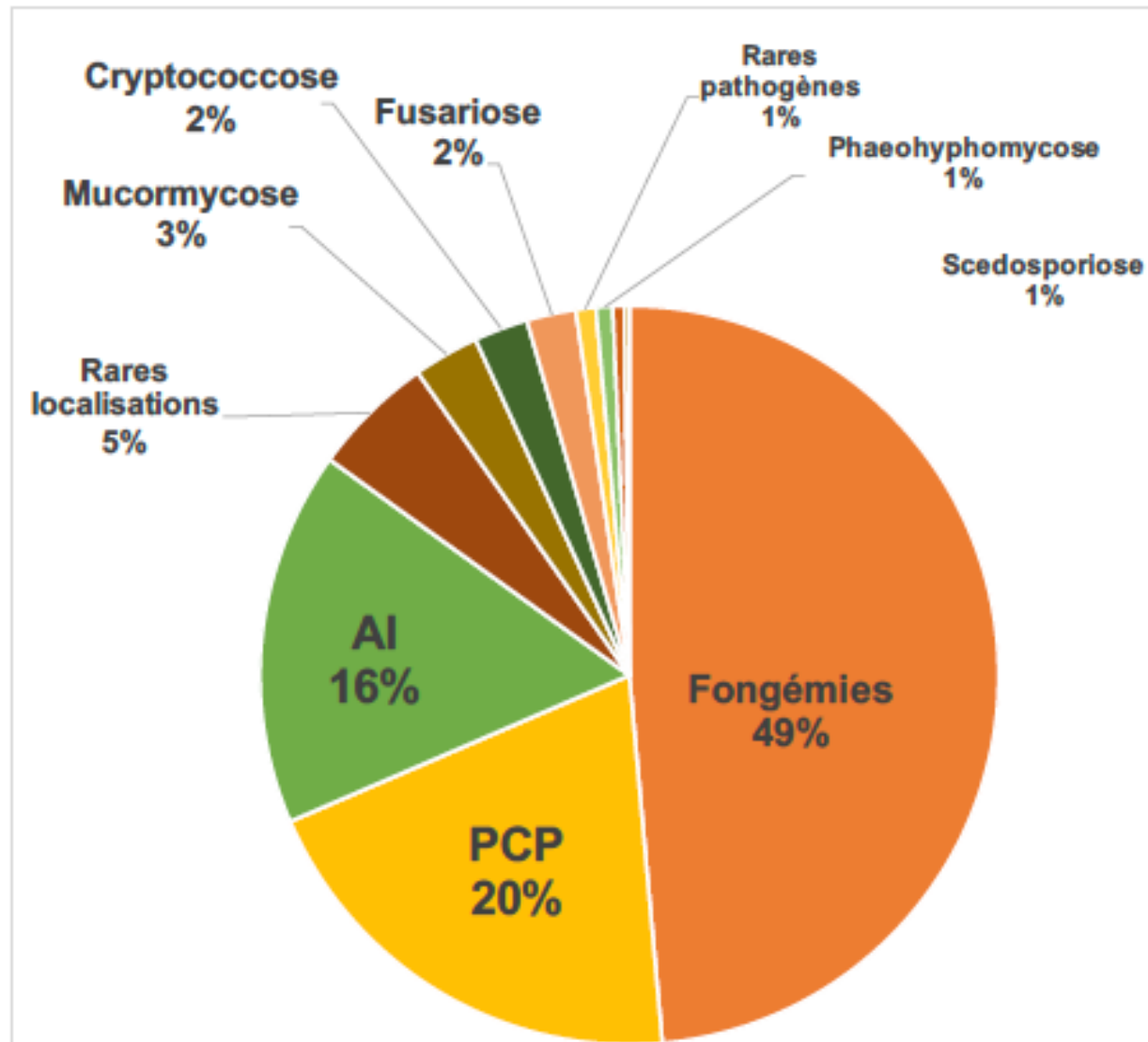


Figure 13 : Répartition des principales infections fongiques invasives (RESSIF, 2012-2016)

Epidémiologie

- 95% *Candida*
- Autres:
 - 64% *Cryptococcus neoformans*
 - *Trichosporon sp.*
 - *Rhodotorula sp.*
 - *Geotrichum sp.*
 - *Malassezia sp.*
 - *Saccharomyces cerevisiae*

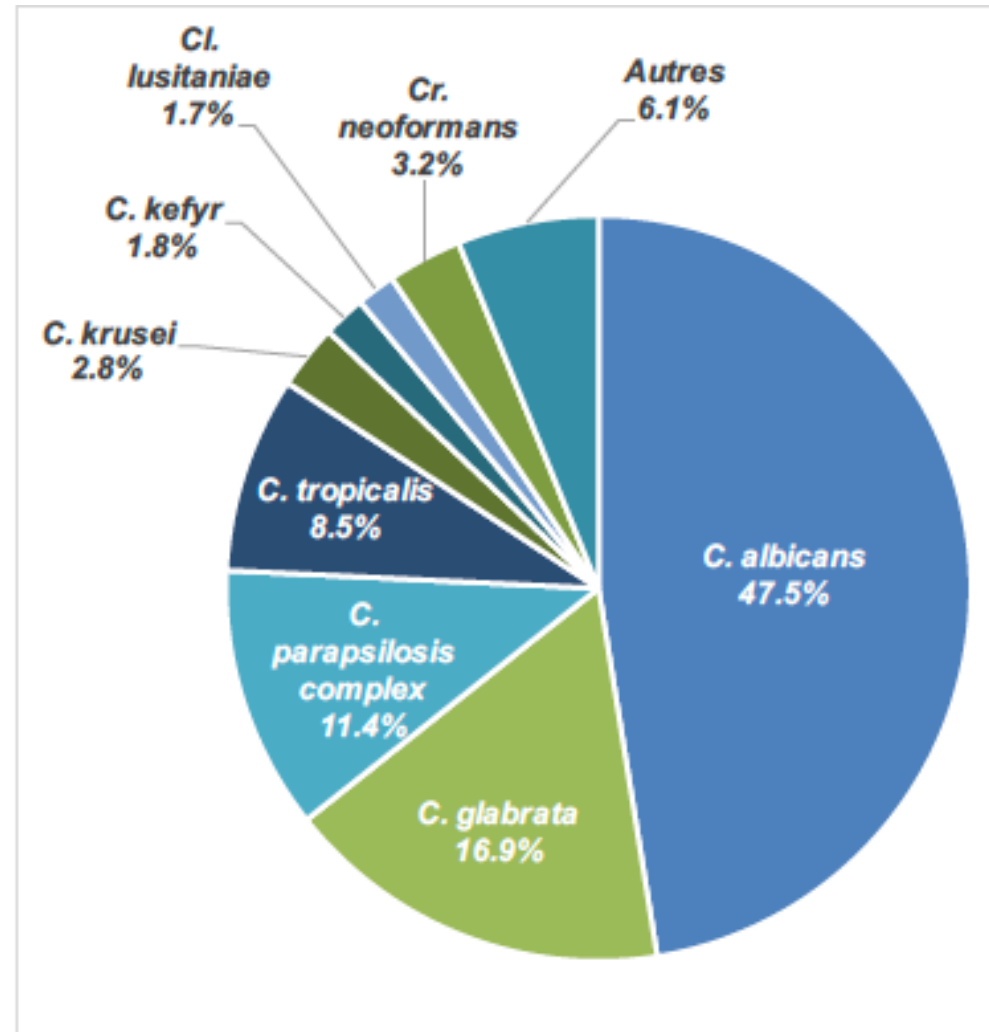
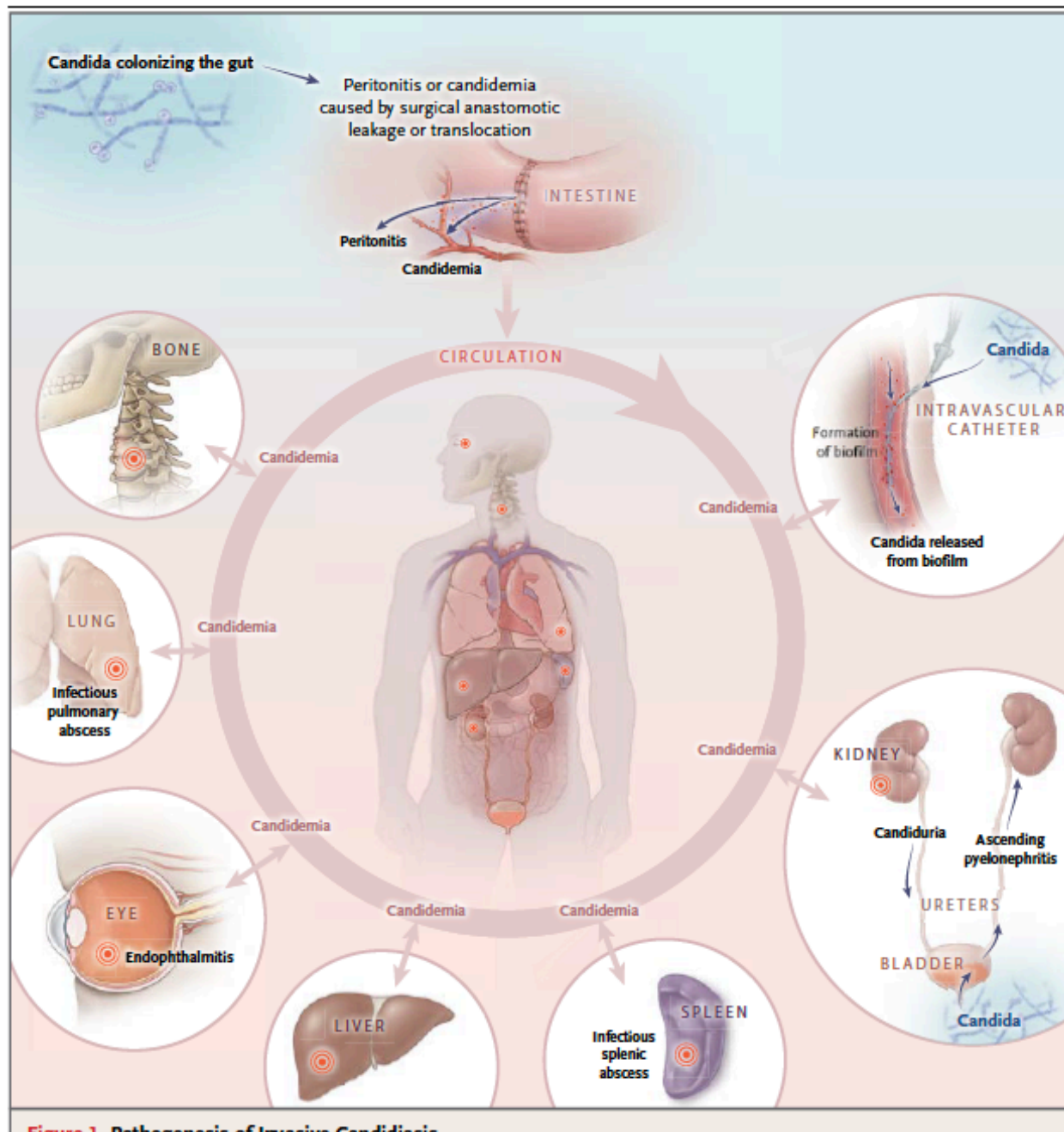


Figure 10 : Distribution des principales espèces responsables de fongémies, ODL 2002-2016

Physiopathologie



Facteurs de risque

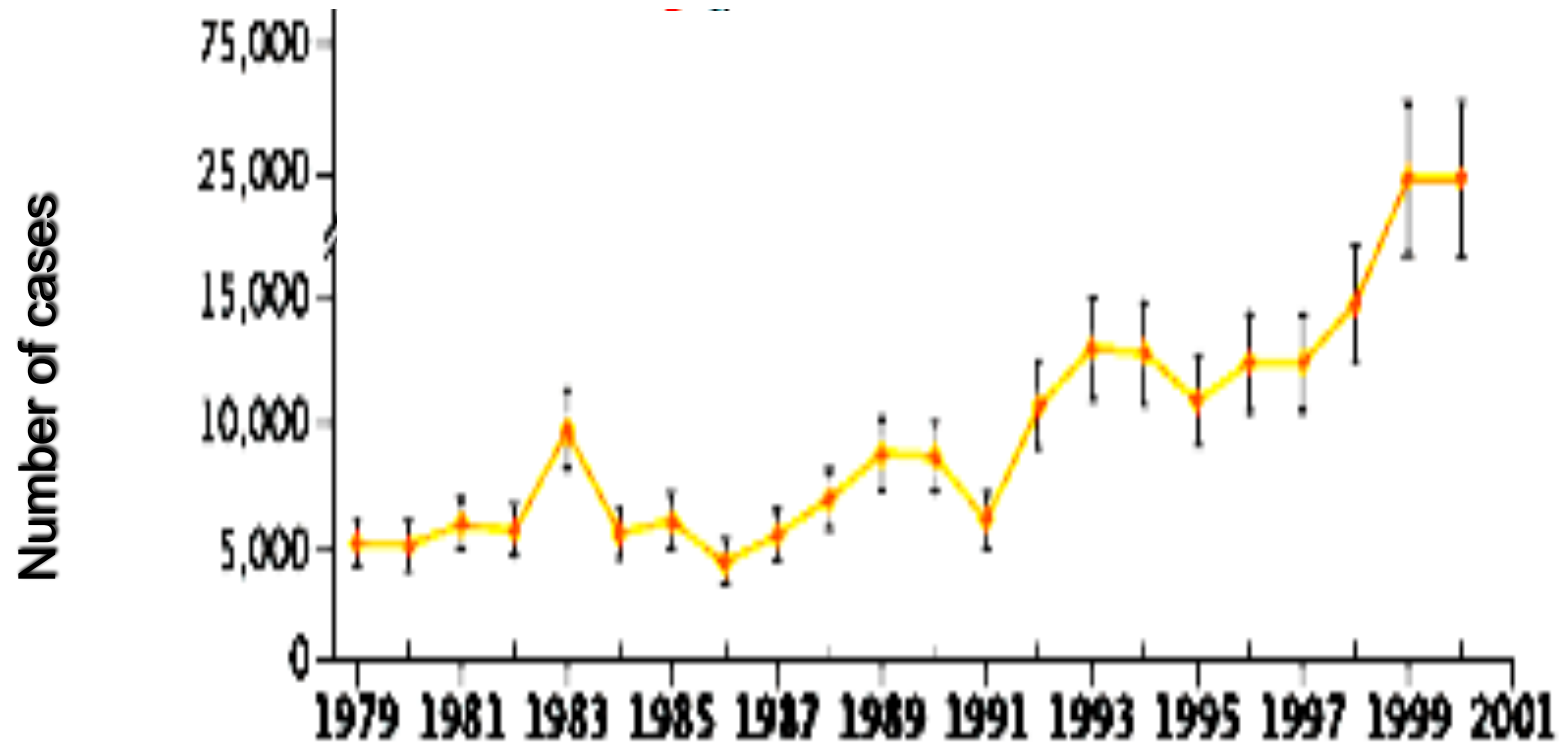
Table 1. Risk Factors for Invasive Candidiasis.*

Critical illness, with particular risk among patients with long-term ICU stay
Abdominal surgery, with particular risk among patients who have anastomotic leakage or have had repeat laparotomies
Acute necrotizing pancreatitis
Hematologic malignant disease
Solid-organ transplantation
Solid-organ tumors
Neonates, particularly those with low birth weight, and preterm infants
Use of broad-spectrum antibiotics
Presence of central vascular catheter, total parenteral nutrition
Hemodialysis
Glucocorticoid use or chemotherapy for cancer
Candida colonization, particularly if multifocal (colonization index >0.5 or corrected colonization index >0.4)

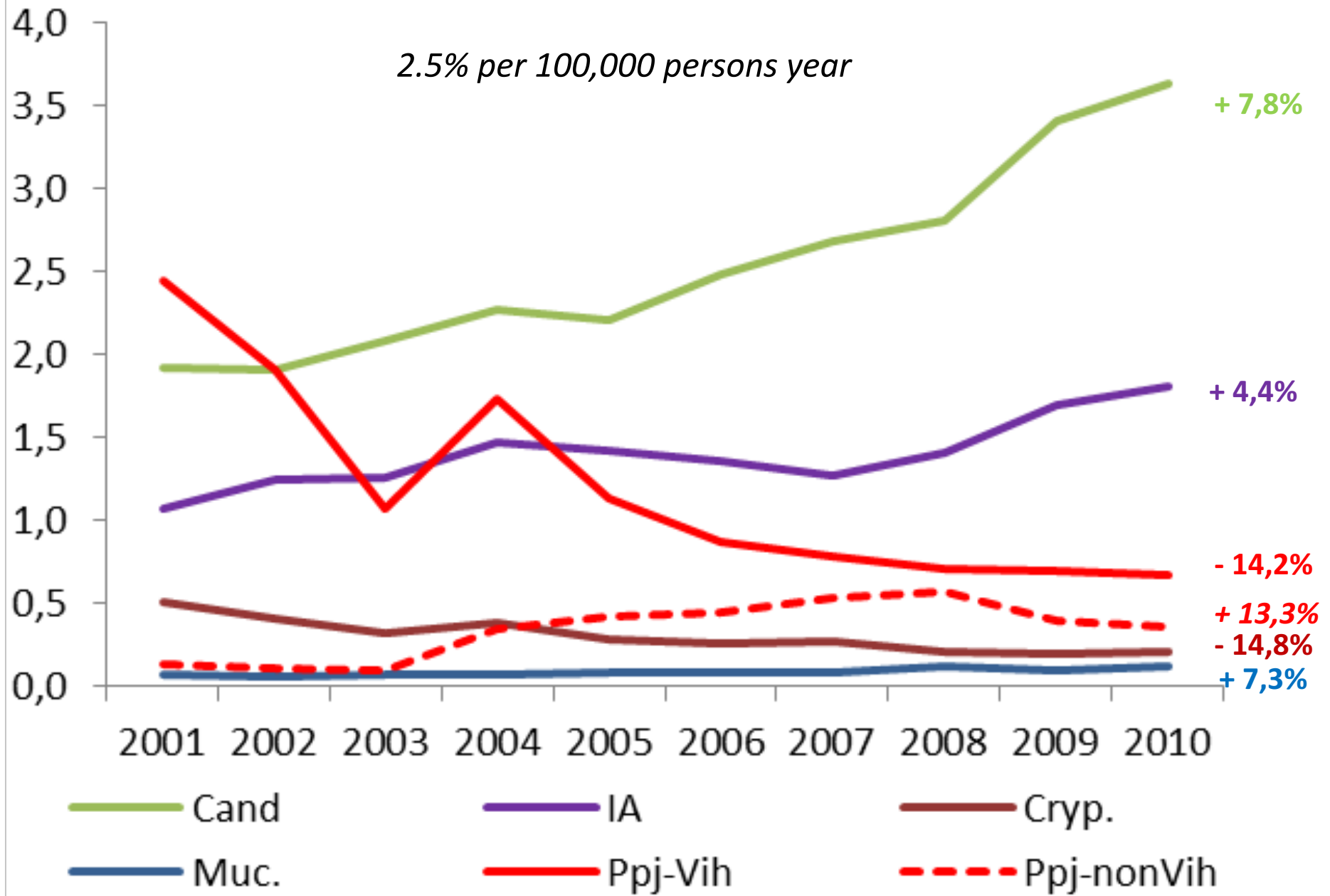
* ICU denotes intensive care unit. For further information see Cleveland et al.,² Arendrup et al.,⁶ and Lortholary et al.⁷

Epidemiology of Sepsis : US National Hospital Discharge Survey

Fungal sepsis: 3-fold increase (1979-2000)



IFI Incidence Trends (PMSI 2001-2010)



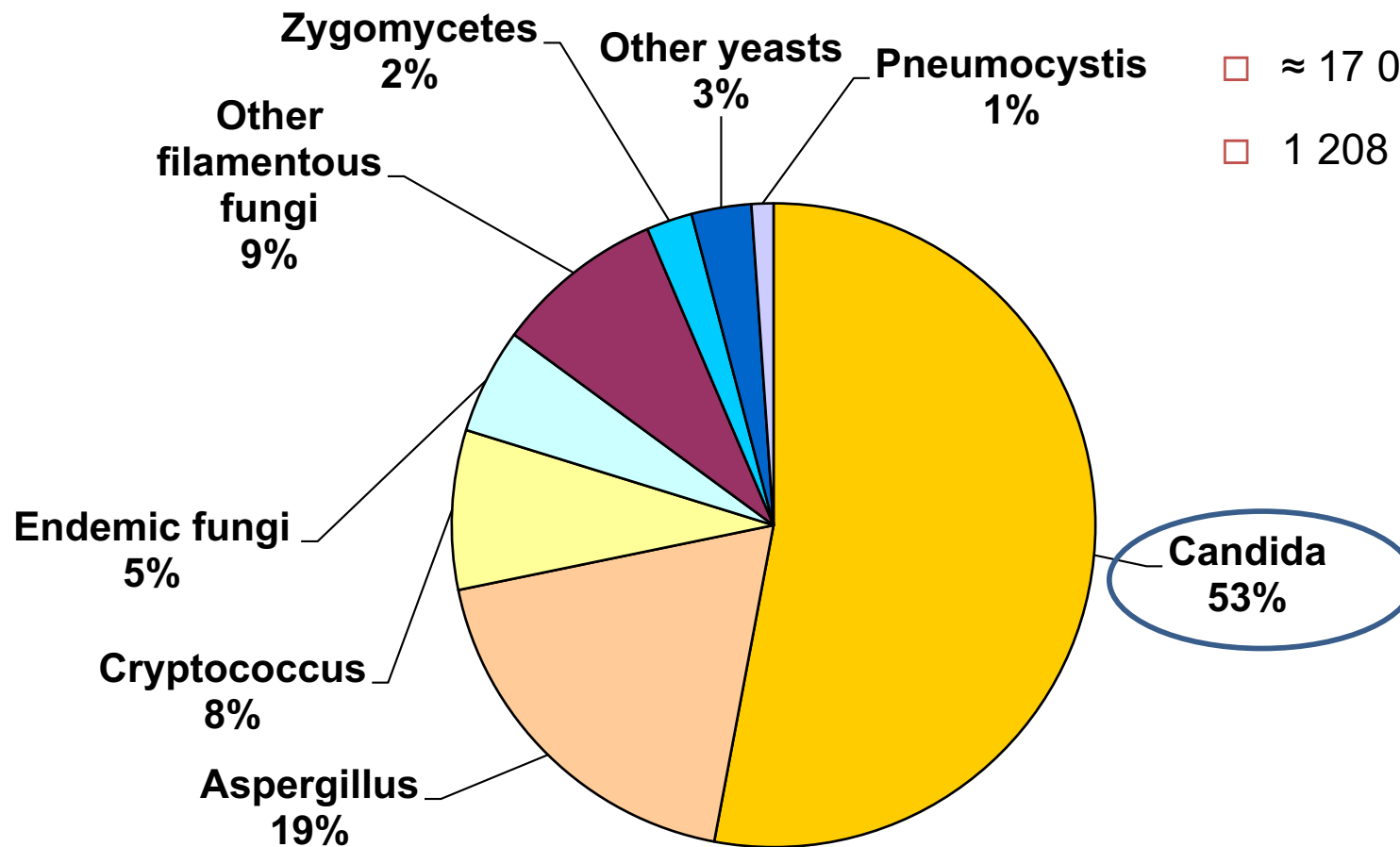
Candidemia: frequent deadly BSI

- Brazilian Scope (BSI):
 - 16 hospitals, 2007-2010
 - 2563 patients
 - Gram negative = 58.5%
 - Gram positive = 35.4%
 - Fungi = 6.1%
 - *Candida* spp.
 - N° 7 pathogen
 - N° 1 killer
- Japan BSI
 - 22 hospitals 2008-2012
 - 2941 patients
 - *Candida* spp.
 - N°6 pathogen
 - N°1 killer

IFI SOT-associated IFI : USA 2001-2006

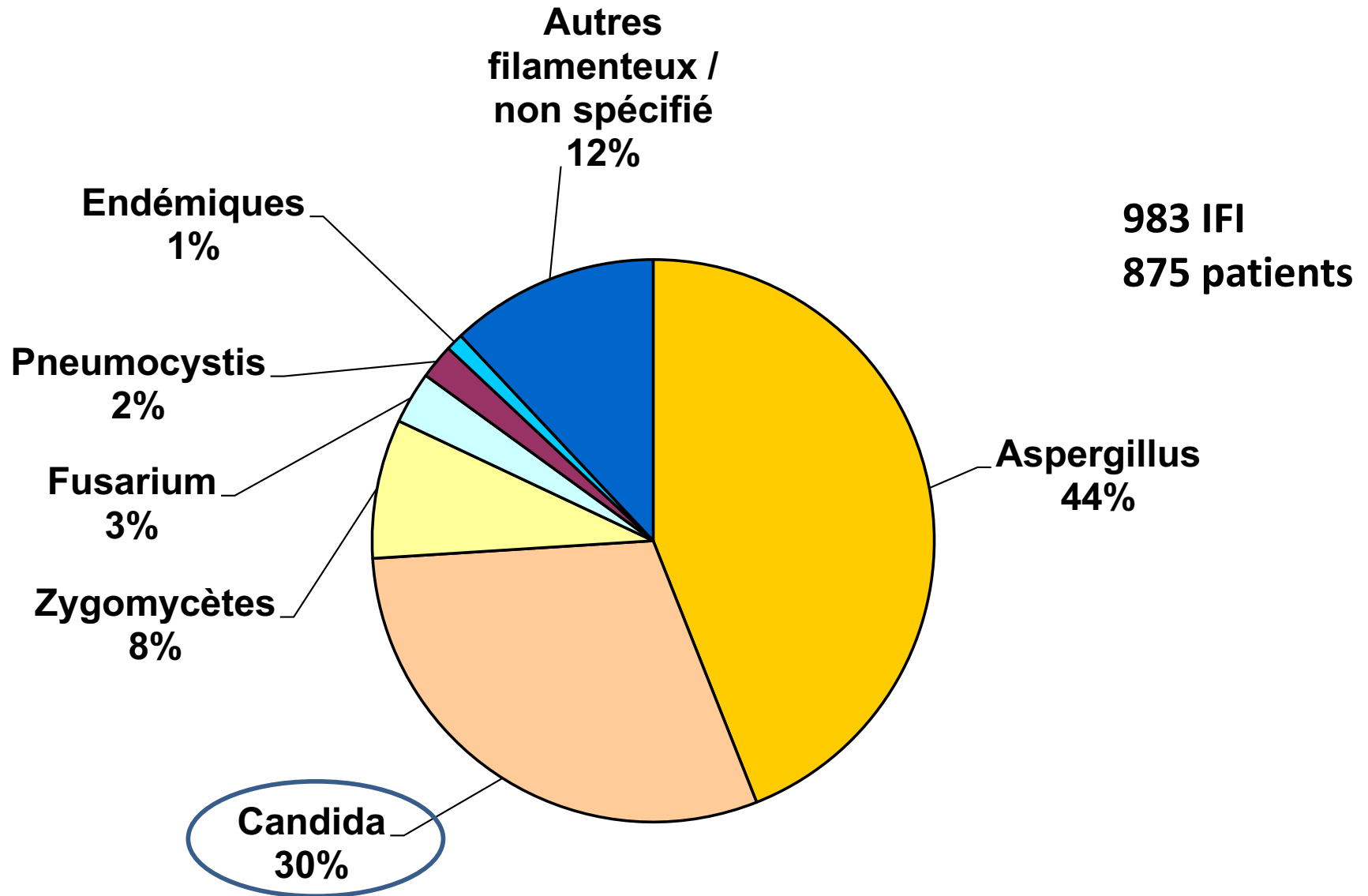
TRANSNET prospective study

- 15 centers (2001 – 2006)
- ≈ 17 000 transplantations
- 1 208 IFI episodes



Mycoses en transplantation de CSH

16 390 transplantations de CSH de 2001 à 2005

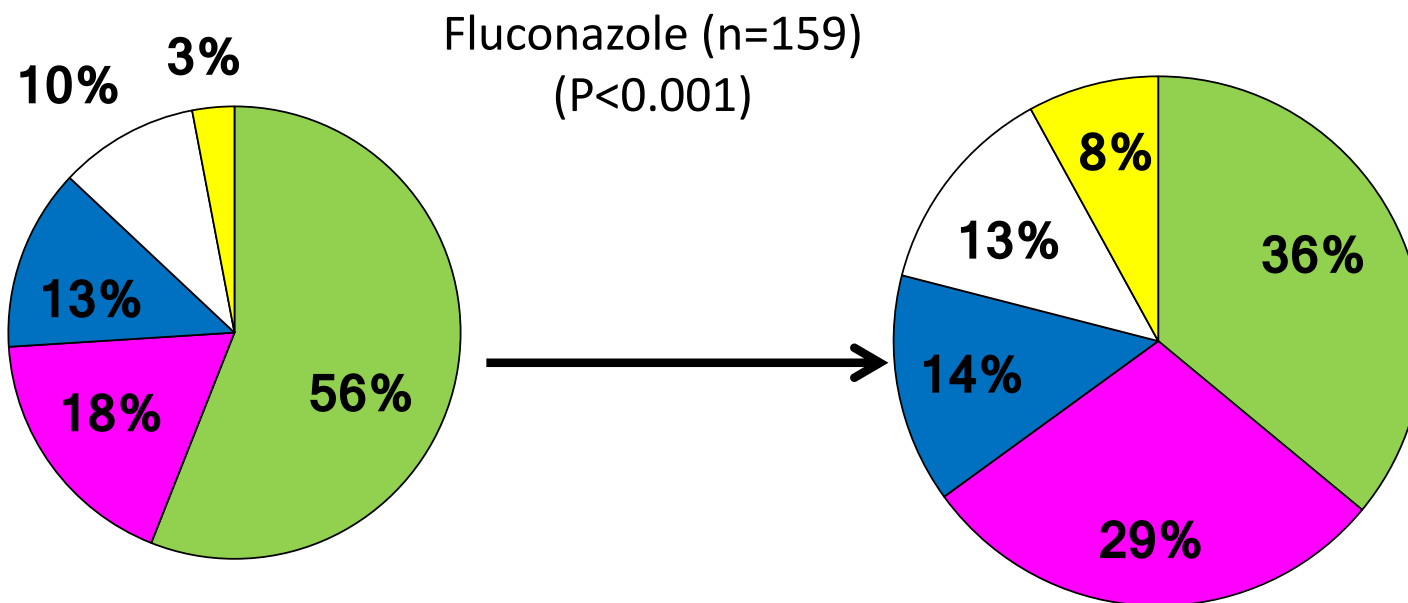




Influence of recent FCZ exposure on *Candida* spp. distribution during fungemia

Recent ≤ 30 d

- *C.albicans*
- *C.glabrata*
- *C.parapsilosis*
- *C.tropicalis*
- *C.krusei*



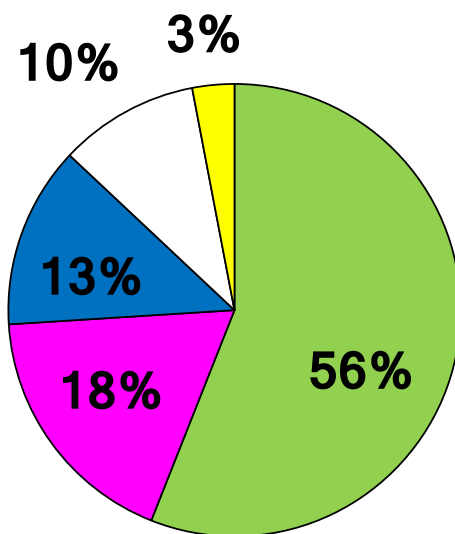
2618 isolats sur 7 ans



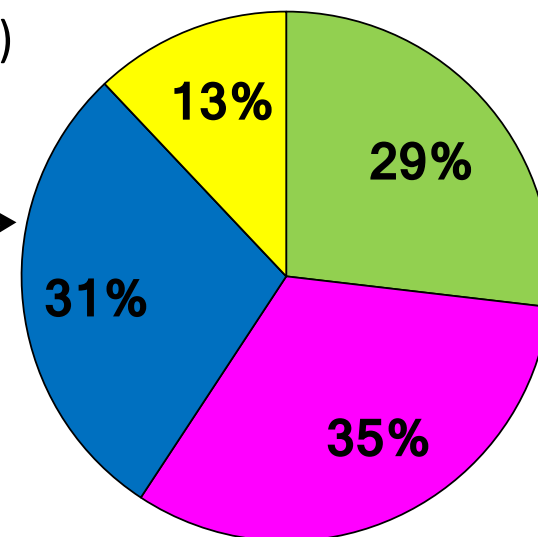
Influence of recent CAS exposure on *Candida* spp. distribution during fungemia

Recent \leq 30 d

- *C. albicans*
- *C. glabrata*
- *C. parapsilosis*
- *C. tropicalis*
- *C. krusei*



Caspofungin (n=61)
($P < 0.001$)



	No preexposure recorded		Preexposure recorded		P^b
	N	GMIC ^a (mg/L) [95% CI]	N	GMIC ^a (mg/L) [95% CI]	
Exposure to caspofungin					
Total	1920	0.07 [0.07-0.08]	61	0.16 [0.12-0.22]	< 0.001
<i>C. albicans</i>	993	0.05 [0.05-0.05]	13	0.09 [0.04-0.22]	0.252
<i>C. glabrata</i>	365	0.07 [0.07-0.08]	21	0.12 [0.08-0.19]	0.418
<i>C. parapsilosis</i>	299	0.28 [0.26-0.31]	19	0.32 [0.23-0.45]	0.893
<i>C. tropicalis</i>	199	0.06 [0.05-0.06]	0		
<i>C. krusei</i>	64	0.15 [0.13-0.17]	8	0.19 [0.11-0.33]	0.571



Exposition aux échinocandines en hématologie

- Matched case-control study (51/102 pts) in Paris
- October 2002-February 2010
- Matching for center and date
- *Candida* with high MIC for Caspofungin

Multivariate analysis	OR	CI 95%	<i>p</i>
Prior exposure to caspofungin (< 30 days)	5.25	[1.68-16.35]	0.004
Age at fungemia (≤ 65 yrs vs > 65 yrs)	3.27	[1.26-8.50]	0.015

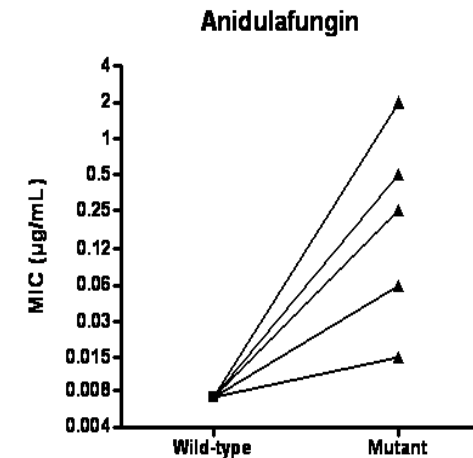
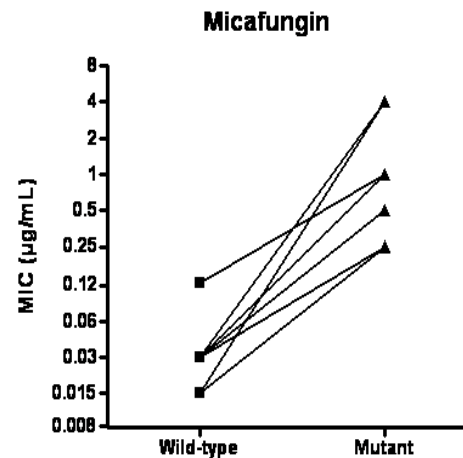
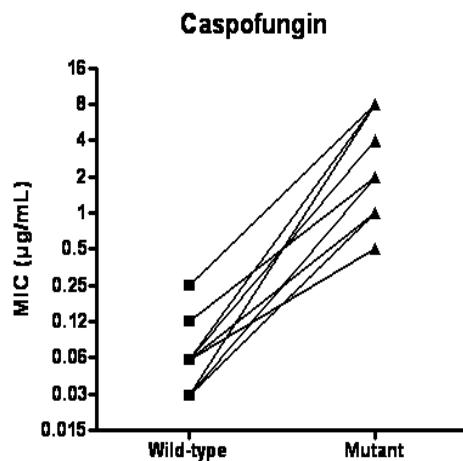
Relationship between *C. parapsilosis* caspofungin MICs and consumption of caspofungin
(Grenoble, France; 2004-2009, Fournier, unpublished data)



Emergence d'infections à *Candida* spp. avec résistance acquise aux échinocandines en France

- 20 episodes in patients and/or currently (13/19) treated by caspofungin in France [median 27 d (10-270 d)]
- 10 *C. glabrata*, 8 *C. albicans* and 2 *C. krusei*
- Caspofungin MIC \geq 0.5 mg/ml (range=0.5-8 μ g/mL) (AM3, EUCAST)
- Mutations in Fks sequence (HS1 FKS1 for *C. albicans* ; FKS1 or 2 for *C. glabrata*)

Cross Resistance



Same genotype

Intensive Care Med (2014) 40:1303–1312
DOI 10.1007/s00134-014-3408-3

ORIGINAL

Olivier Lortholary
Charlotte Renaudat
Karine Sitbon
Yoann Madec
Lise Denoeud-Ndam
Michel Wolff
Arnaud Fontanet
Stéphane Bretagne
Françoise Dromer
The French Mycosis Study Group

Worrisome trends in incidence and mortality of candidemia in intensive care units (Paris area, 2002–2010)

No. 9 SEPTEMBER 2014 • VOLUME 40

icm

INTENSIVE CARE MEDICINE

THE OFFICIAL JOURNAL OF



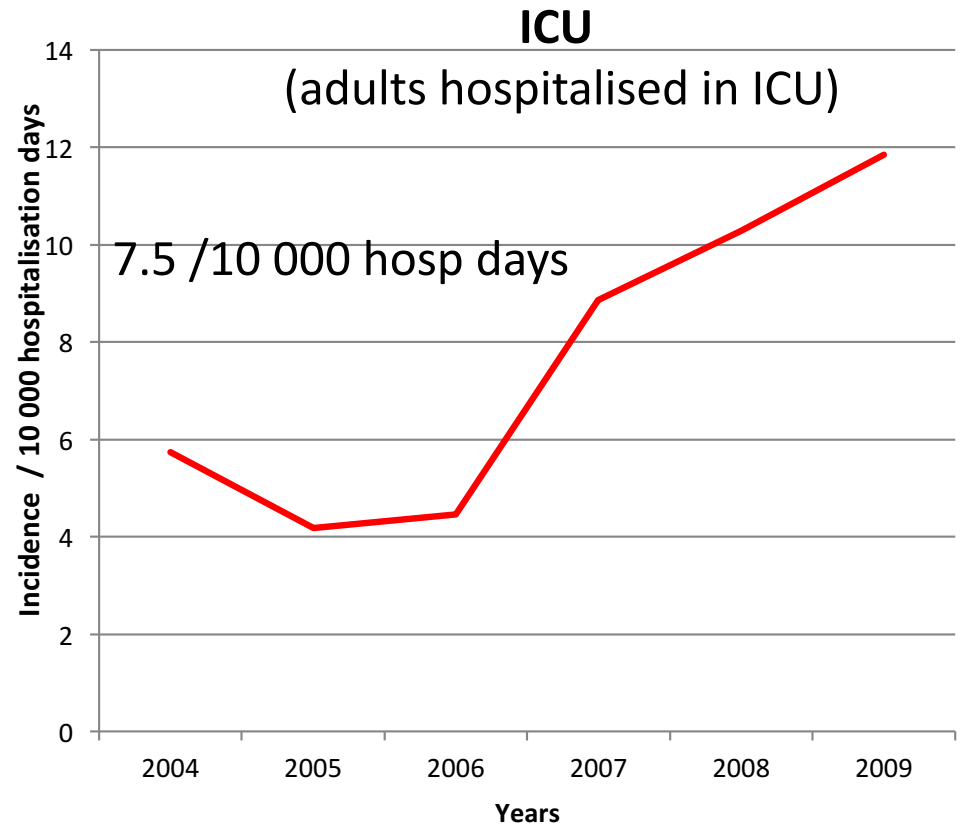
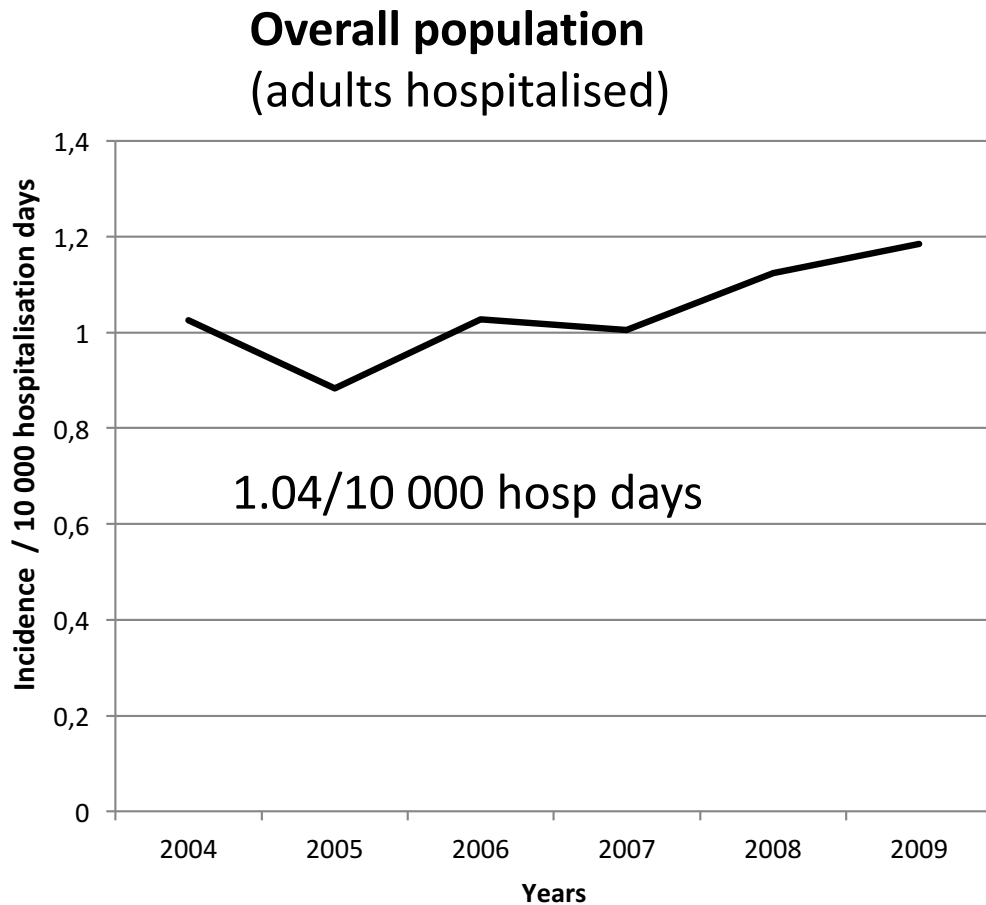
Epidemiologie

- Surveillance hospitalière candidémie
- 2002-2010
- 24 hôpitaux région Parisienne
- 2507 cas adultes: 122 récurrences
- 62% hommes, 43% >65 ans
 - 48% ICU
 - 20% dans les 48 heures suivant l'admission
 - 48% chirurgie (45% tube digestif, 20.7% cardiovasculaire)

Répartition des espèces

- 2571 isolats de *Candida*
 - *C. albicans* (57%)
 - *C. glabrata* (18.6%)
 - *C. parapsilosis* (11.5%)
 - *C. tropicalis* (9.3%)
 - *C. krusei* (2.9%)
 - *C. kefyr* (1.8%)
- Candidémie USI 1206 patients (48.1%)
- USI vs non USI:
 - Chirurgie dans les 30 jours
 - Exposition plus fréquente au fluconazole
 - Traitement par échinocandines plus fréquent
 - Moins d'infections à *C. parapsilosis*

Incidence



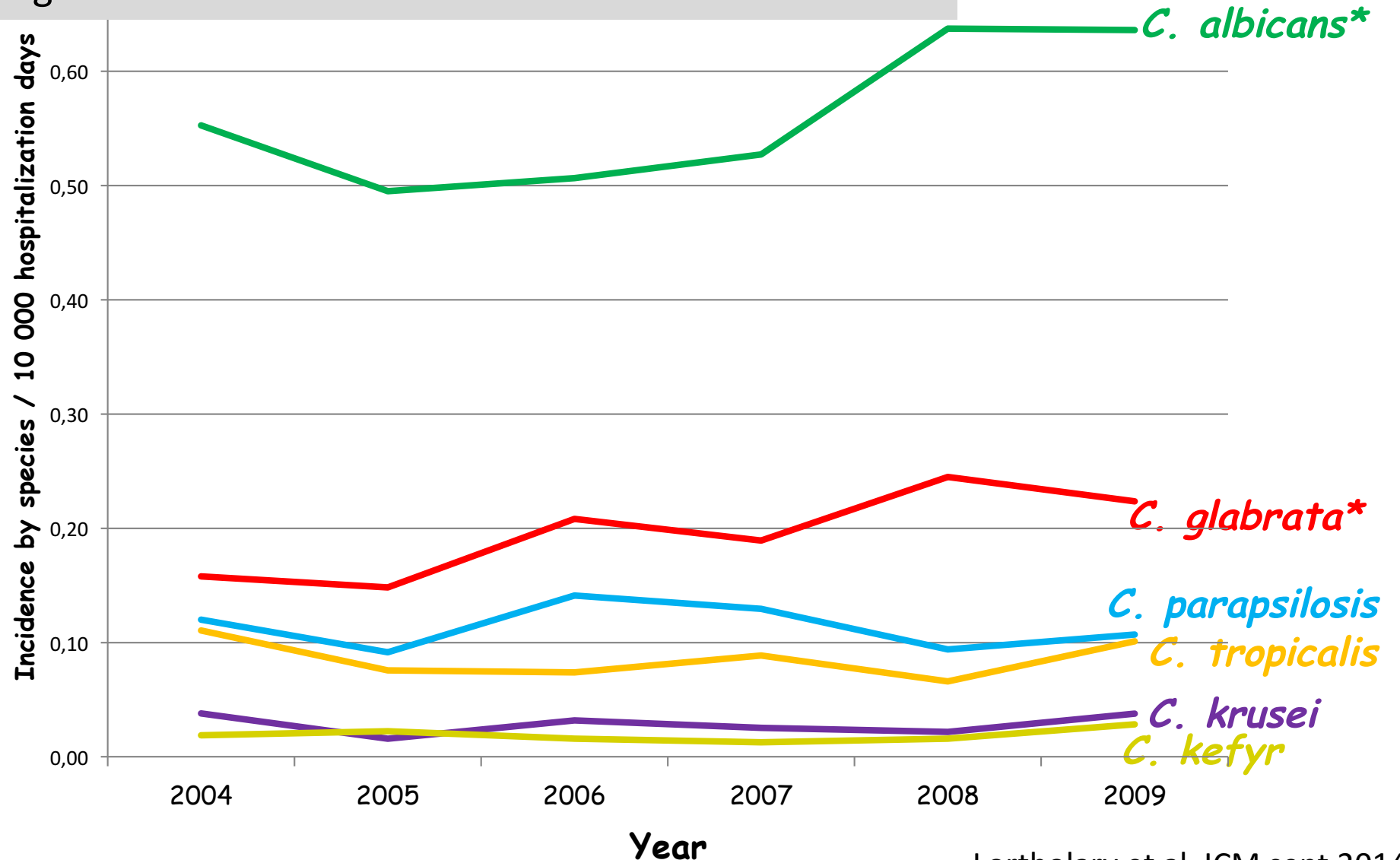
Increase 2004=>2009

Overall $p=0.013$

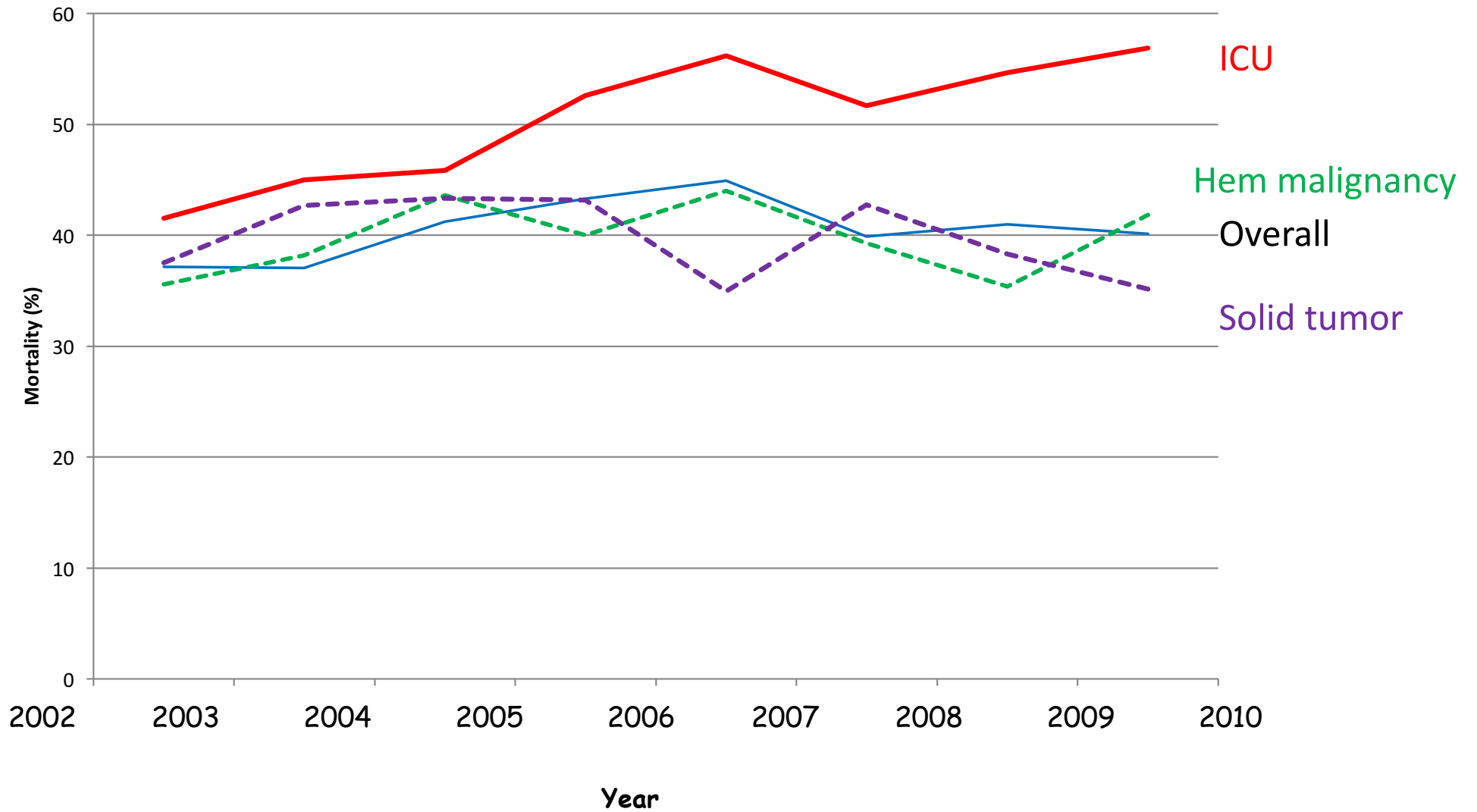
ICU $p=0.0001$

Incidence par espèce

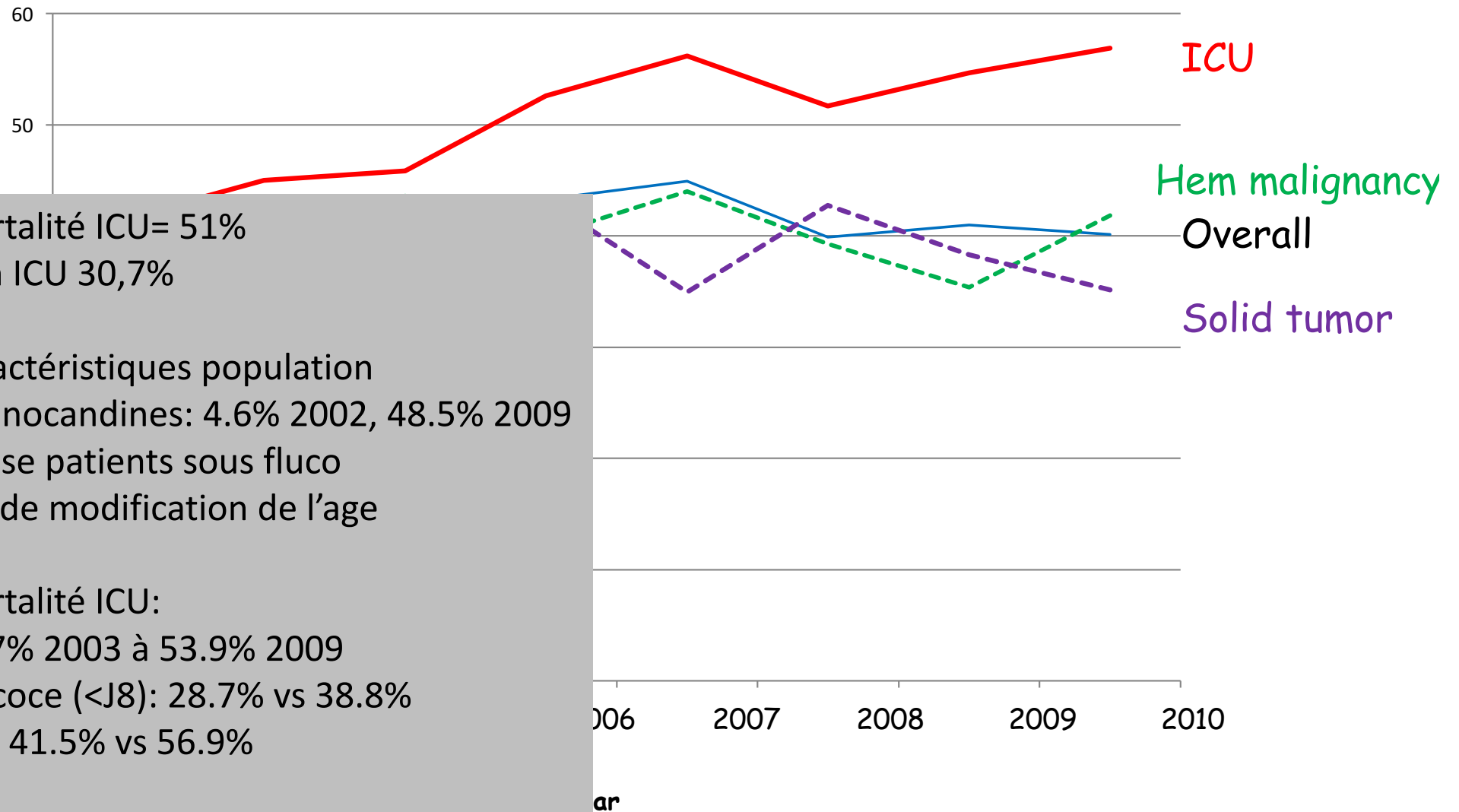
Augmentation d'incidence due à *C. albicans* et *C. glabrata*
ICU: augmentation *C. albicans*



Mortalité à J30



Mortalité à J30



Mortalité ICU= 51%
Non ICU 30,7%

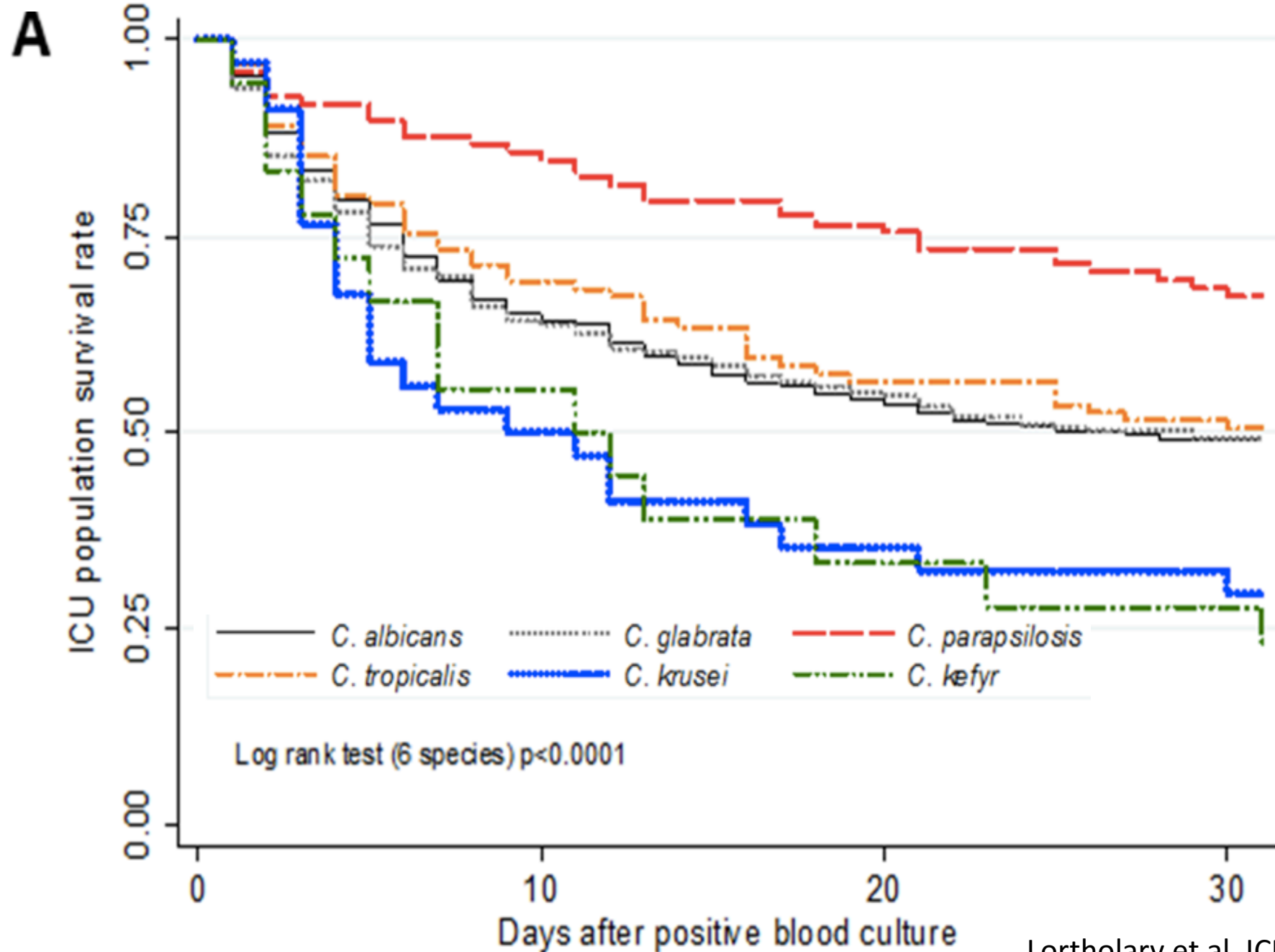
Caractéristiques population
Echinocandines: 4.6% 2002, 48.5% 2009
Baisse patients sous fluco
Pas de modification de l'âge

Mortalité ICU:
42.7% 2003 à 53.9% 2009
précoce (<J8): 28.7% vs 38.8%
J30: 41.5% vs 56.9%

Facteurs de risque de mortalité J30 candidémie USI

- Facteurs de risque:
 - Age
 - Cathéter artériel
 - *Candida* species (*C. kefyr*)
 - Pré exposition caspofungin
 - Absence d'antifongique au moment du résultat de l'hémoculture
- Facteurs protecteurs
 - Chirurgie récente
 - *C. parapsilosis*, *C. glabrata*

Survie à J30 en USI en fonction des espèces

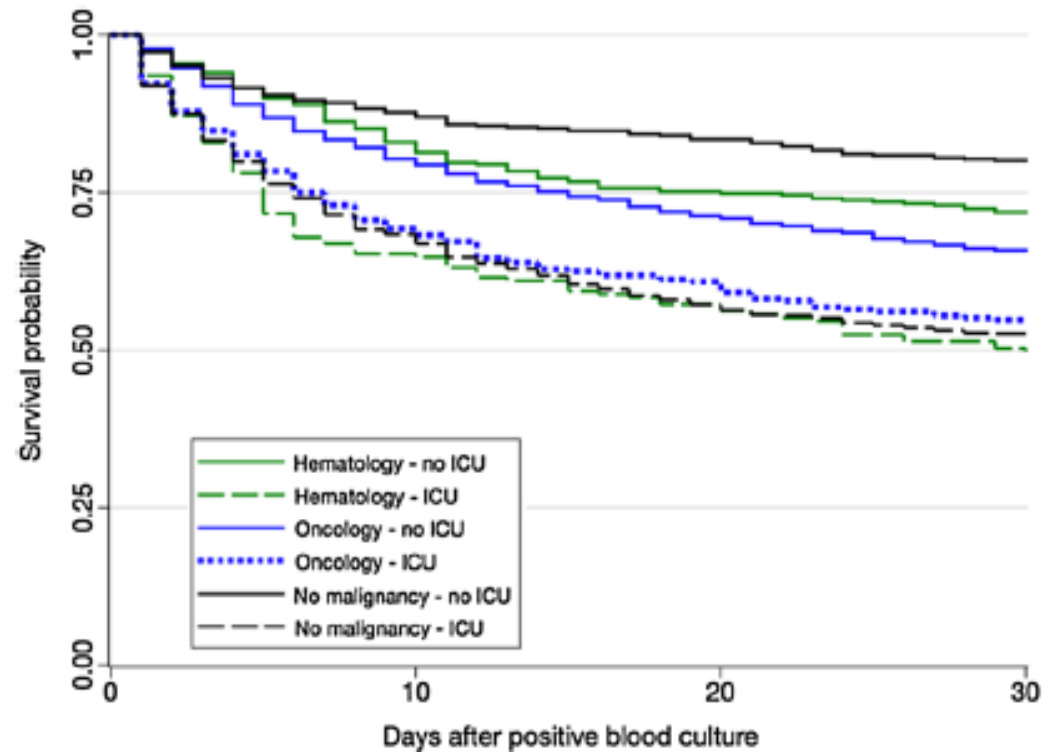


Fungemia epidemiology in HM

- Fungemia 2003-2014
- 3417 patients with fungemia in France
- 586 with HM
- HM:
 - AL: 33.5%
 - Allo HSCT 11% (GVH, 5%)
 - Treatment
 - Less ICU (34%)
 - More surgery in ICU for lymphoma

Fungemia epidemiology in HM

- HM:
 - Younger
 - Preexposed AF
 - More *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. kefyr*
 - 29% *C. albicans* in AL
 - *C. parapsilosis* less frequent in ICU
 - More first line echinocandin treatment
 - No influence on *Candida* species on mortality



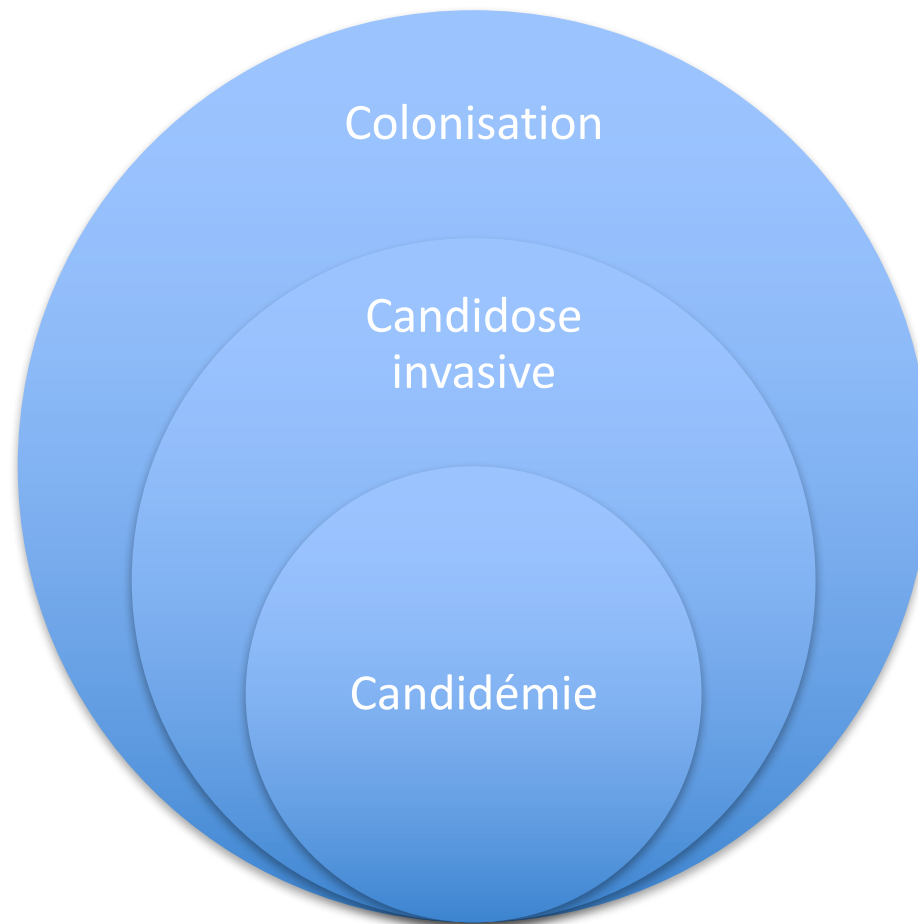
Predisposing factors and outcome of uncommon yeast species-related fungaemia based on an exhaustive surveillance programme (2002–14)

Stéphane Bretagne^{1–3*}, Charlotte Renaudat¹, Marie Desnos-Ollivier¹, Karine Sitbon¹, Olivier Lortholary^{1,4} and Françoise Dromer¹ on behalf of the French Mycosis Study Group†

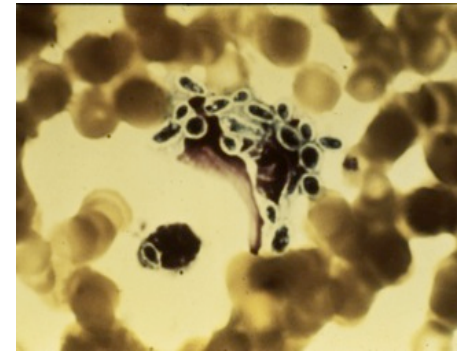
- 338 episodes rare yeasts infections Associated with HM and antifungal preexposure
- *Candida kefyr* and *Trichosporon* associated with HM
- *Geotrichum* associated with caspo preexposure

Traitement curatif: Candidoses invasives

Candidoses invasives



Prise en charge



Hémoculture positive

=

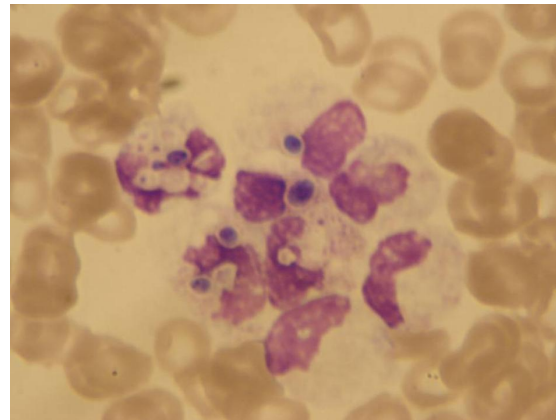
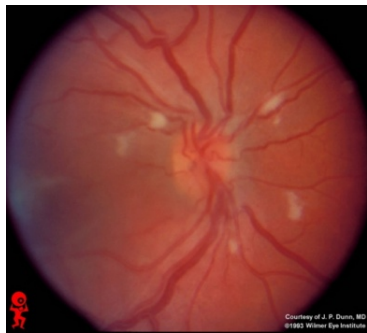
Candidémie

Candidoses invasives clinique

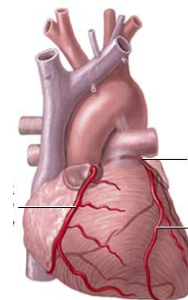
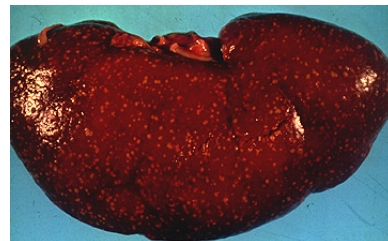
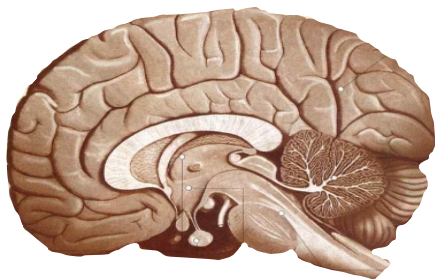
Une hémoculture à Candida n'est pas une contamination

Rentabilité diagnostique de la biopsie cutanée

FO systématique



ETO systématique



Immunité

Site + sévérité de infection

Pathologie sous-jacente

Cathéter

Hôte

Champignon

Genre/espèce

Résistance primaire
ou secondaire

Virulence?

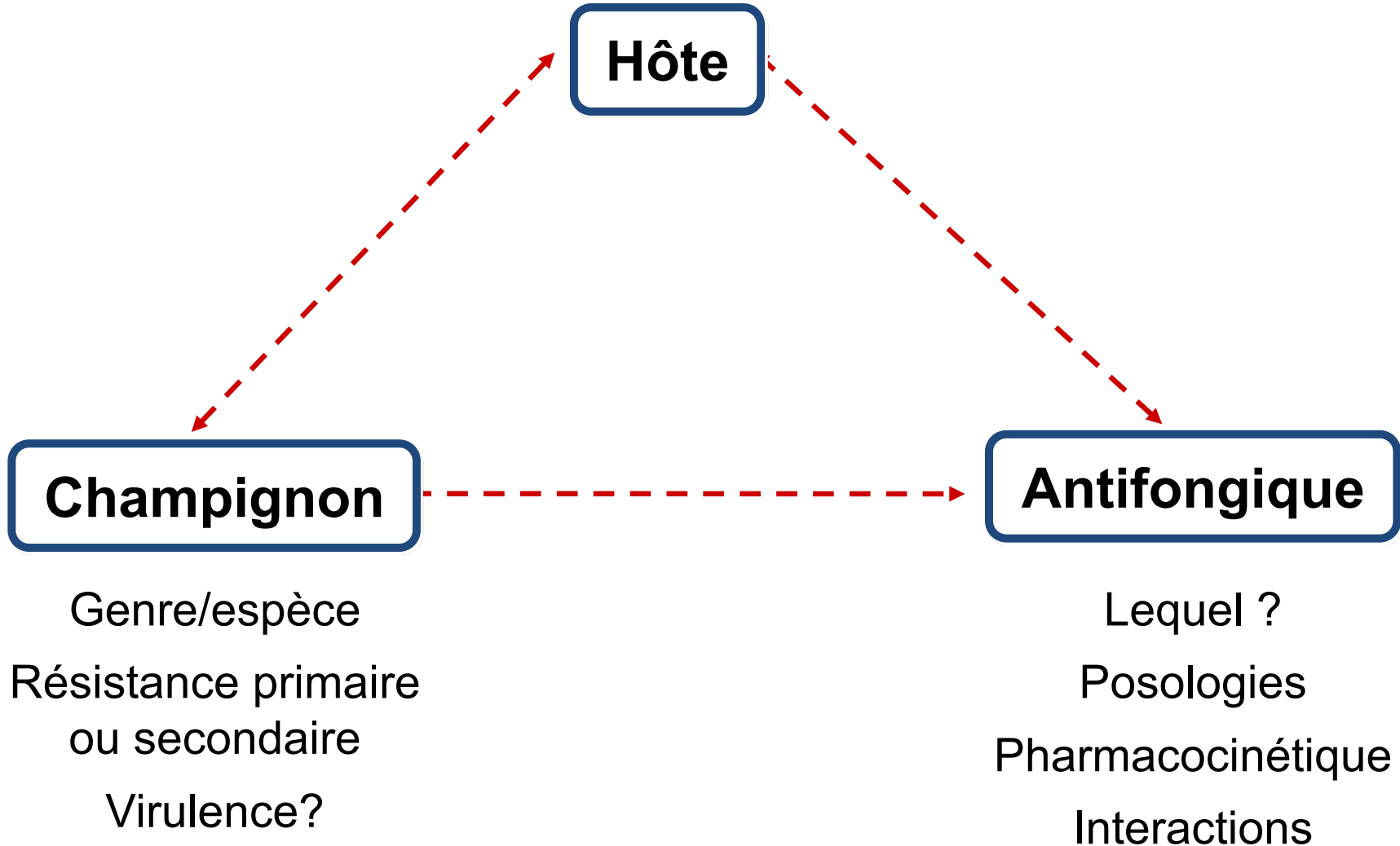
Antifongique

Lequel ?

Posologies

Pharmacocinétique

Interactions



Traitement précoce et retrait cathéter

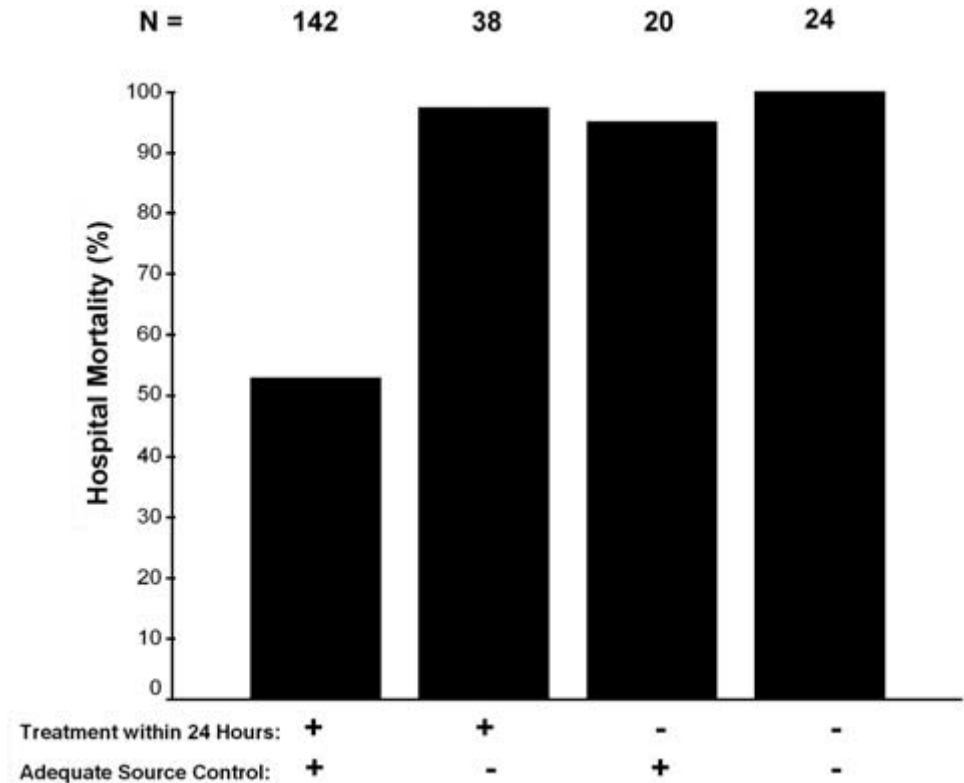
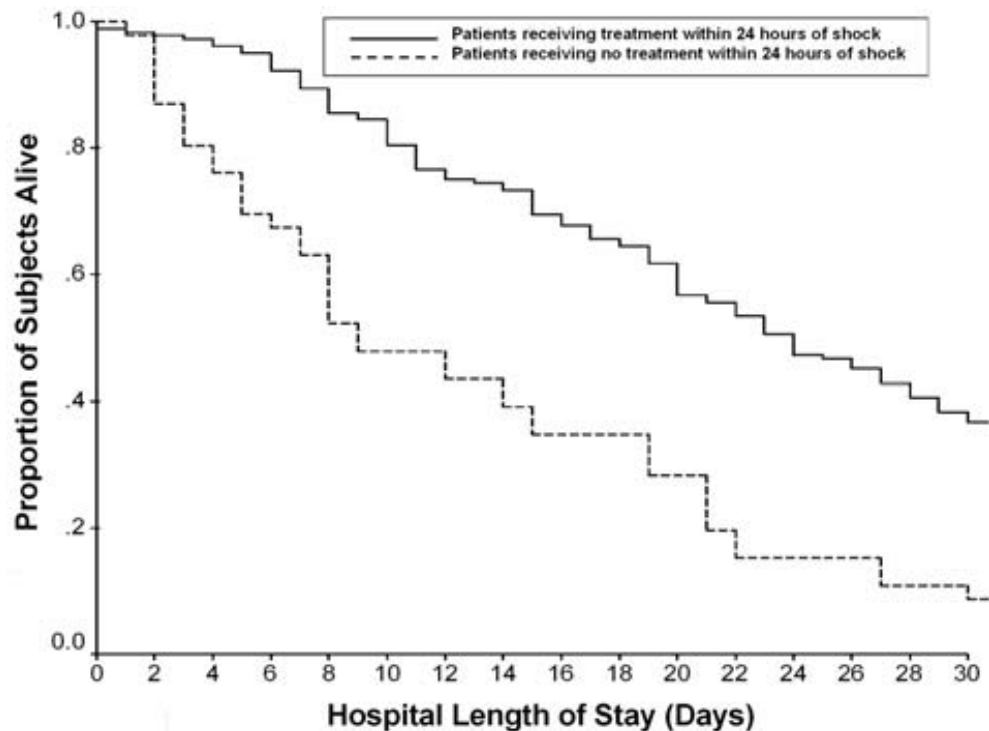
Choc septique du à une candidémie

- Rétrospective
- Choc septique à *Candida* sur une durée de 3 ans
- 5 hôpitaux universitaires Italie et Espagne
- 216 patients
 - 63 ans
 - 75% USI, *C. albicans* 61%
 - Mortalité à J30=54%
 - Absence de contrôle de la source
 - Traitement AF inadéquat
 - APACHE-II

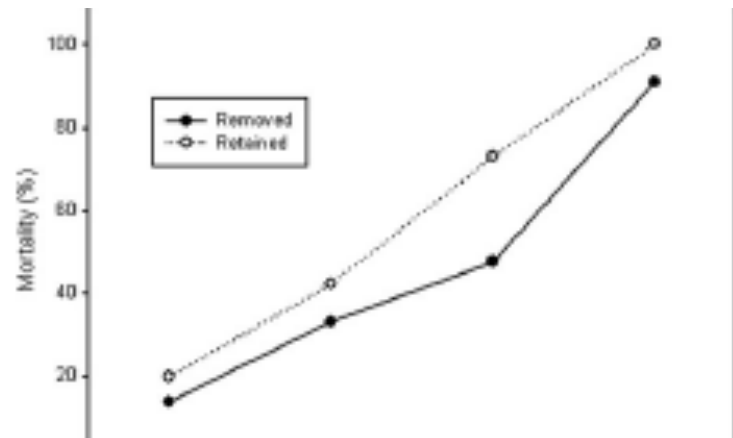
Traitement précoce et retrait cathéter

Choc septique du à une candidémie

- 2002-2010 monocentric retrospective study
- Choc septique et candidémie
- 224 patients
- Mortalité 63%



Ablation du cathéter



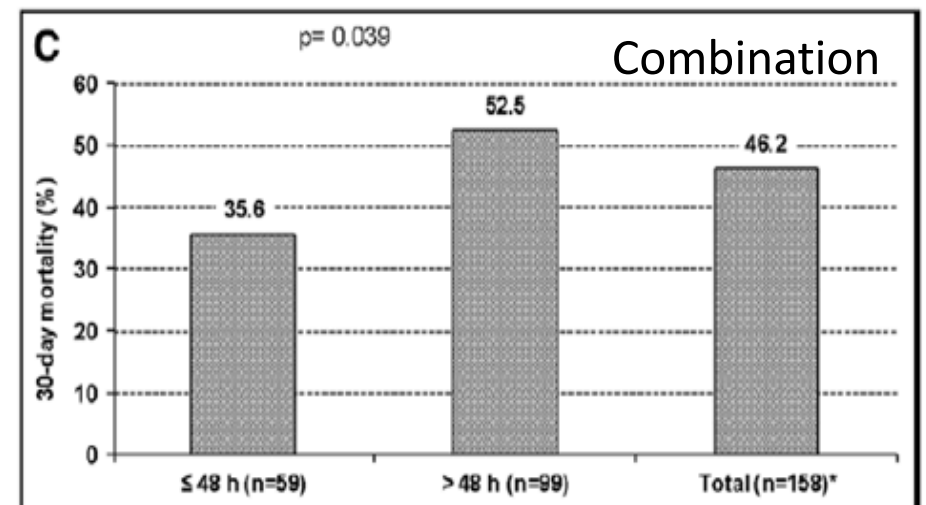
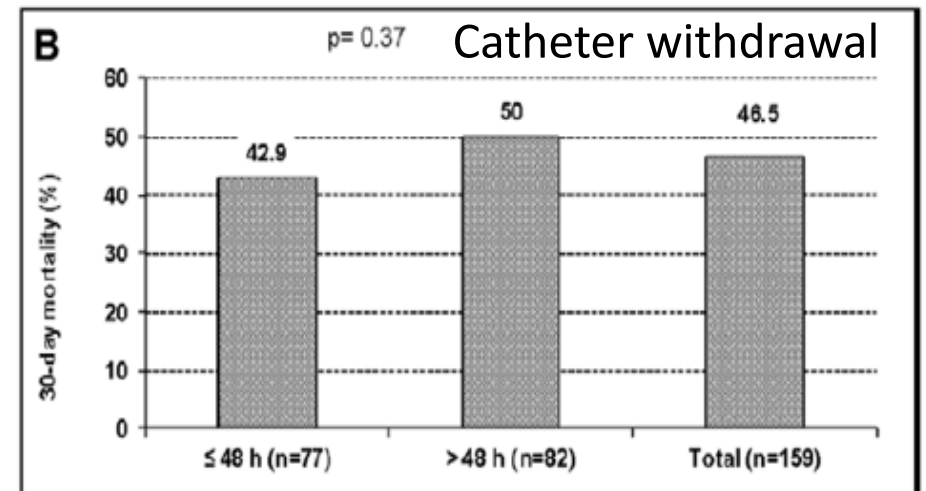
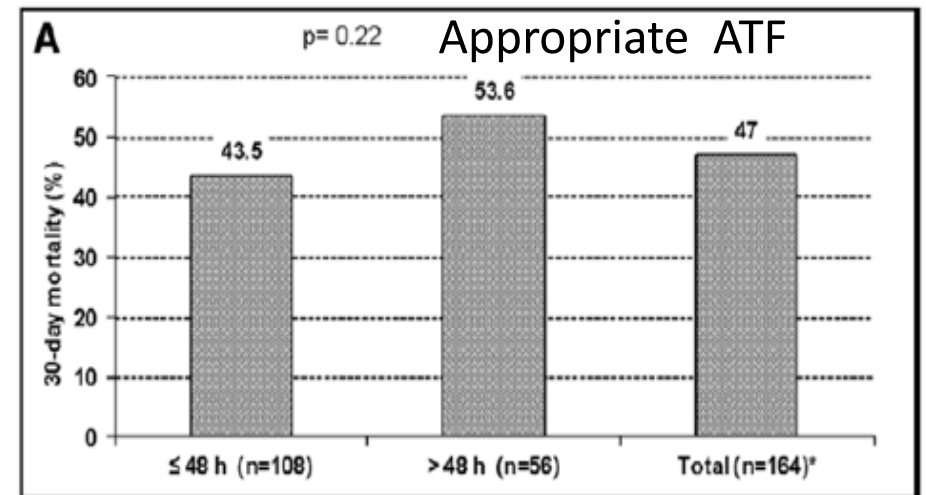
1917 patients
17 études

Table 4. Multivariate Analysis of Host, Disease, and Treatment Factors and Outcome in Patients With Invasive Candidiasis

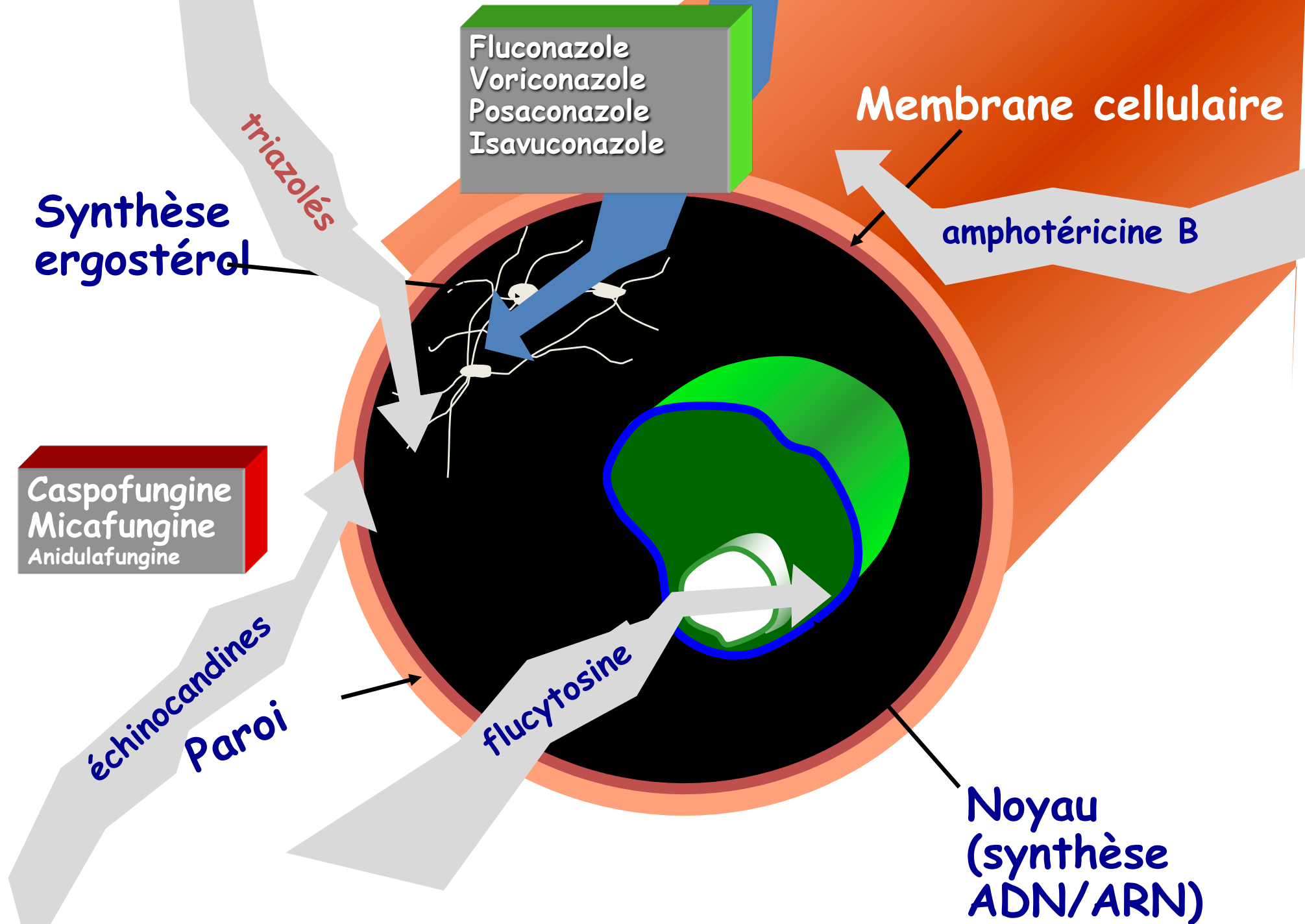
Organisms ^a	Factor	Mortality			Success			
		P	OR	95% CI	Factor	P	OR	95% CI
All organisms (n = 978)	Age	.02	1.01	1.00–1.02	APACHE II	.0001	0.94	.93–.96
	APACHE II score	.0001	1.11	1.08–1.14	Echinocandin	.01	2.33	1.27–4.35
	Immunosuppressive therapy	.001	1.69	1.18–2.44	CVC removed	.001	1.69	1.23–2.33
	<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				
	Study	NS						

Impact of « double » good decision $\leq 48h$

- ✓ Prospective Spanish study
- ✓ 2010-2011, 29 hospitals
- ✓ 164 ICU patients
- ✓ Recent exposure to ATF:
 - Azoles 21.4%
 - Echinocandins 14.9%
- ✓ Initial ATF
 - Echinocandins 50%
 - Azoles 35.7%



Quel antifongique en première ligne?



Antifongiques et résistance

● Isolat résistant
● Isolat sensible

Résistance naturelle



Particularités intrinsèques de la cible

C. krusei / fluconazole

Résistance acquise



Pression de sélection par les antifongiques

C. glabrata / azolés
5FC

Importance du spectre antifongique

	Polyènes	Fluconazole	Vori	Posaconazole	Isavuconazole	Candines
Candida						
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+
<i>C. krusei</i>	+	-	+	+	+	+
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	+/-
Basidiomycetes						
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	+	+	+	-
<i>Trichosporon</i>	-	-	+	+	?	-
<i>Rhodotorula</i>	+	-	-	-	?	-
<i>Geotrichum</i>	+	-	+	+	?	-

Importance du spectre antifongique

Identification de l'espèce suffit habituellement à prédire la sensibilité aux antifongiques

Breakpoint de CMI établis par l'EUCAST

Antifungal agent	MIC breakpoint (mg/L)														
	<i>C. albicans</i>		<i>C. glabrata</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. parapsilosis</i>		<i>C. tropicalis</i>		<i>C. guilliermondii</i>		Non-species related breakpoints ¹		
	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	S ≤	R >	
Amphotericin B	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	IE	IE	IE	IE
Anidulafungin	0.032	0.032	0.064	0.064	0.064	0.064	0.002	4	0.064	0.064	IE ²	IE ²	IE	IE	
Caspofungin	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	IE ²	IE ²	IE	IE
Fluconazole	2	4	0.002	32	-	-	2	4	2	4	IE ²	IE ²	2	4	
Isavuconazole	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	
Itraconazole	0.064	0.064	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.125	0.125	0.125	0.125	IE ²	IE ²	IE	IE	
Micafungin	0.016	0.016	0.032	0.032	IE ⁴	IE ⁴	0.002	2	IE ⁴	IE ⁴	IE ⁴	IE ⁴	IE	IE	
Posaconazole	0.064	0.064	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.064	0.064	0.064	0.064	IE ²	IE ²	IE	IE	
Voriconazole	0.125 ³	0.125 ⁵	IE	IE	IE	IE	0.125 ³	0.125 ⁵	0.125 ⁵	0.125 ⁵	IE ²	IE ²	IE	IE	

Profils habituels de sensibilité

Rapport du CNRMA

Espèces étudiées		Valeurs des CMI50 / CMI90 mg/L pour les antifongiques*						
Nom d'usage en clinique (nbre d'isolats testés)	Nom actuel	AMB	5-FC	Fluco	Vori	Posa	Caspo**	Mica**
<i>C. albicans</i> (n=2854)		0.06/0.12	≤0.12/0.5	0.25/0.5	≤0.01/≤0.01	0.03/0.06	0.03/0.06	0.03/0.03
<i>C. dubliniensis</i> (n=103)		0.03/0.06	≤0.12/≤0.12	≤0.12/0.25	≤0.01/≤0.01	0.03/0.06	0.03/0.03	0.03/0.03
<i>C. glabrata</i> (n=1103)		0.12/0.25	≤0.12/≤0.12	16/64	0.25/1	0.5/2	0.06/0.12	0.03/0.03
<i>C. parapsilosis</i> (n=680)		0.06/0.12	≤0.12/0.25	0.5/2	≤0.01/0.06	0.06/0.12	0.25/1	0.25/0.5
<i>C. orthopsilosis</i> (n=35)		0.03/0.06	≤0.12/≤0.12	0.5/16	0.03/1	0.12/0.12	0.12/0.25	0.12/0.25
<i>C. metapsilosis</i> (n=28)		0.06/0.12	≤0.12/≤0.12	1/2	0.03/0.06	0.06/0.12	0.06/0.25	0.12/0.25
<i>C. tropicalis</i> (n=558)		0.06/0.12	≤0.12/64	0.5/4	0.03/0.25	0.06/0.25	0.03/0.06	0.03/0.03
<i>C. krusei</i> (n=290)	<i>Pichia kudriavzevii</i>	0.12/0.25	2/4	32/64	0.25/0.5	0.25/0.25	0.12/0.25	0.06/0.12
<i>C. inconspicua</i> (n=31)		0.12/0.25	2/4	16/32	0.12/0.5	0.12/0.25	0.03/0.12	0.03/0.03
<i>C. kefyr</i> (n=154)	<i>Kluyveromyces marxianus</i>	0.06/0.25	0.5/8	0.25/1	≤0.01/≤0.01	0.06/0.12	0.015/0.03	0.03/0.06
<i>C. guilliermondii</i> (n=93)	<i>Meyerozyma guilliermondii</i>	0.03/0.06	≤0.12/≤0.12	8/32	0.06/0.5	0.25/0.5	0.06/0.25	0.25/0.25
<i>C. fermentati</i> (n=32)	<i>Meyerozyma caribbica</i>	0.12/0.25	≤0.12/≤0.12	8/64	0.12/2	0.25/0.5	0.12/0.5	0.25/2
<i>C. lusitaniae</i> (n=160)	<i>Clavispora lusitaniae</i>	0.06/0.25	≤0.12/1	0.25/0.5	≤0.01/≤0.01	0.03/0.06	0.03/0.06	0.06/0.06
<i>C. haemulonii</i> (n=38)		0.5/4	≤0.12/0.25	32/≥64	≥8/≥8	2/≥8	0.03/0.06	0.06/0.12
<i>C. haemulonii</i> type II (n=36)	<i>Candida duobushaemulonii</i>	2/8	≤0.12/≥64	32/≥64	≥8/≥8	8/≥8	0.03/0.03	0.03/-
<i>C. palmioloephila</i> (n=20)		0.12/0.5	≤0.12/0.5	8/64	0.12/0.25	0.12/0.25	0.06/0.25	0.03/0.25
<i>Pichia jadinii</i> (n=20)	<i>Cyberlindnera jadinii</i>	0.06/0.12	≤0.12/1	1/4	0.06/0.12	0.12/0.25	0.015/1	0.015/2
<i>C. pelliculosa</i> (n=30)	<i>Wickerhamomyces anomalus</i>	0.06/0.12	≤0.12/16	2/4	0.12/0.5	0.03/0.06	0.03/0.06	0.03/0.03

Profils habituels de sensibilité

Rapport du CNRMA

<i>Geotrichum candidum</i> (n=33)	<i>Galactomyces candidus</i>	0.25/0.5	0.25/1	16/64	0.25/1	0.25/1	1/≥8	0.5/≥8
<i>G. capitatum</i> (n=51)	<i>Magnusiomyces capitatus</i>	0.25/0.5	≤0.12/0.25	8/16	0.12/0.5	0.25/1	≥8/≥8	≥8/≥8
<i>G. clavatum</i> (n=136)	<i>Saprochaete clavata</i>	0.25/0.5	0.25/1	32/64	0.5/2	0.5/1	≥8/≥8	≥8/≥8
<i>Cr. neoformans</i> var. <i>grubii</i> (n=860)		0.25/0.5	4/16	4/8	0.06/0.12	0.12/0.25	≥8/ ≥8	4/≥8
<i>Cr. neoformans</i> var. <i>neoformans</i> (n=197)		0.12/0.25	4/16	1/4	≤0.015/0.06	0.03/0.25	≥8/ ≥8	1/4
<i>Cr. neoformans</i> hybrides AD (n=72)		0.12/0.25	4/8	2/8	0.03/0.12	0.03/0.12	≥8/ ≥8	4/≥8
<i>Cr. gattii</i> (n = 27)		0.12/0.25	2/8	8/16	0.12/0.5	0.25/0.5	≥8/ ≥8	≥8/≥8
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i> (n=36)		0.25/0.5	0.25/0.5	≥64/≥64	2/8	1/2	≥8/ ≥8	≥8/≥8
<i>Trichosporon asahii</i> (n=45)		2/≥8	32/≥64	4/16	0.12/0.25	0.25/0.5	≥8/≥8	4/≥8

Comment choisir le traitement de première ligne

- Hémoculture positive à levure
- Pensez qu'une levure peut être un basidiomycète (*Cryptococcus neoformans* par ex et donc Résistant aux échinocandines)
- Quel antifongique choisir?
 - Gravité clinique: choc
 - Gravité liée au terrain: neutropénie
 - Risque de Candida R au fluconazole: pré exposition aux azolés
 - Porte d'entrée:
 - Urines: seuls le fluconazole et l'amphotéricine B deoxycholate diffusent dans les urines
 - Diffusion au site de l'infection

Délai de positivité des hémocultures: utile pour le choix du TAF?

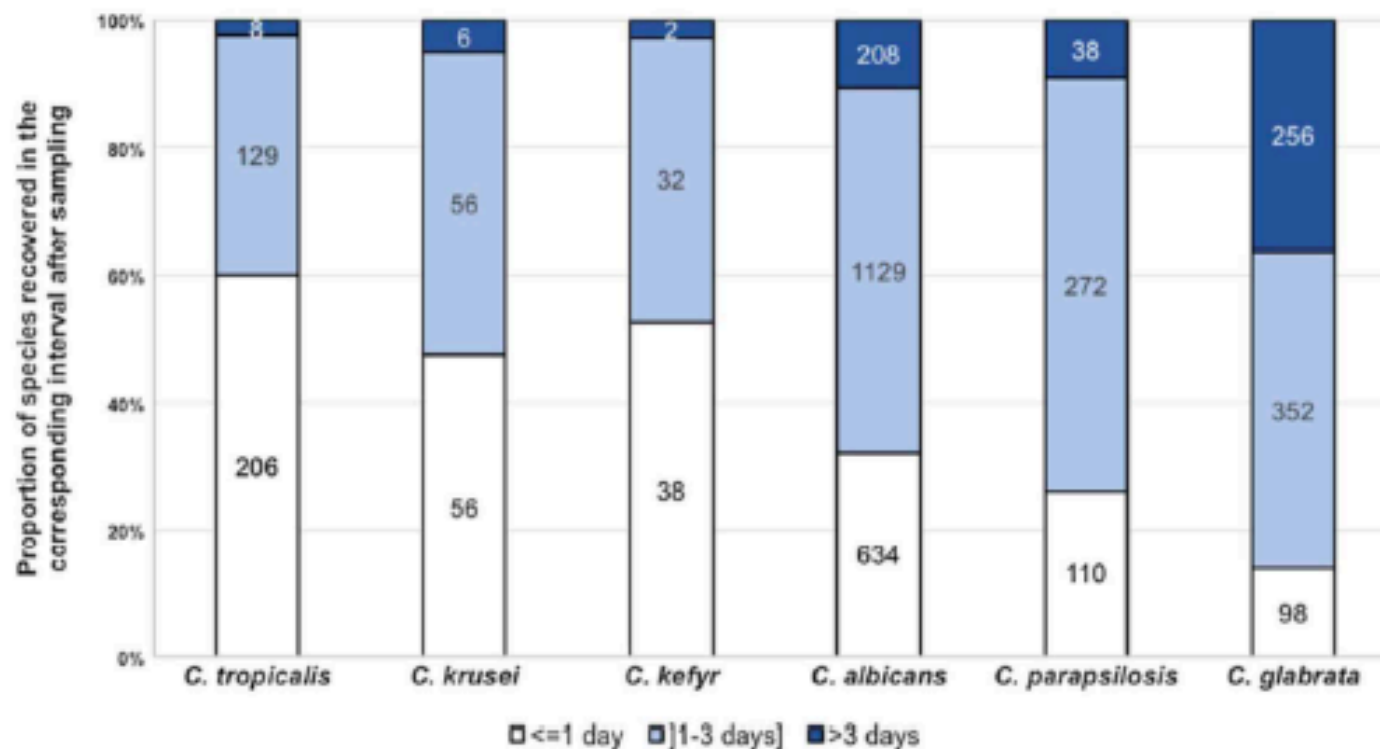


Fig. 3 Proportion of each species identified in blood cultures found positive less than 24 h, between 1 and 3 days, and more than 3 days after sampling

Facteurs de risque spécifiques aux espèces non *albicans*?

C. glabrata

Age > 80 ans

Tumeur digestive

Préexposition : fluco ou candines

C. krusei

Tumeurs non digestives

Leucémies aiguës/ lymphomes

Préexposition: fluco ou candines

C. parapsilosis

Cathéter veineux central

Préexposition: candines

C. kefyr

Age entre 65 et 79 ans

Leucémie aiguë

C. tropicalis

Hémopathies malignes hors lymphomes

Plusieurs espèces

Toxicomanie IV

Caspofungine dans candidoses invasives

Étude randomisée, double-aveugle, multicentrique Caspofungine vs. Amphotéricine B déoxycholate

– Étude de non-infériorité ; évaluation (I) : fin du TT i.v.

Analyse	Caspofungine 70/50 mg n/m (%)	Amphotéricine B 0,6-1,0 mg/kg n/m (%)	Différence estimée % (95,6 % CI)
Réponse en fin de traitement (n = 224)	80/109 (73,4)	71/115 (61,7)	12,7 % * (-0,7, 26,0)

	Caspofungine 70/50 mg	Amphotéricine B 0.6-1.0 mg/kg	* P = 0,09
Neutropéniques (PNN \leq 500 mL à inclusion)	7/14 (50)	4/10 (40)	
Non-neutropéniques (PNN > 500 mL à inclusion)	73/95 (77)	67/105 (64)	

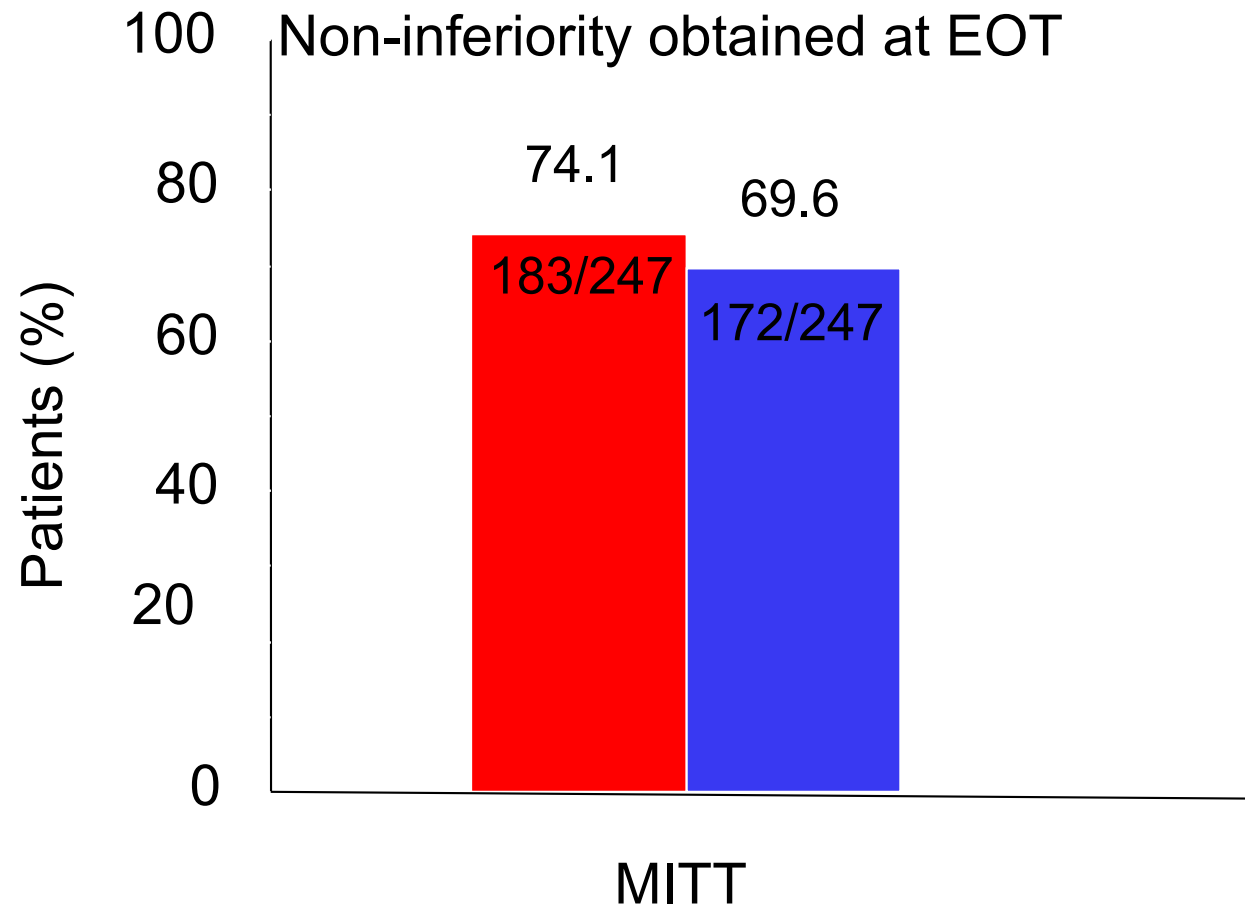
Caspofungine forte posologie

- Caspofungine 50mg/j vs.150 mg/j entre 2006 et 2007.
- 197 patients, 7% étaient neutropéniques.
- 71,6% chez les patients traités par une posologie conventionnelle
- 77,9% dans le groupe forte dose de caspofungine.
- Tolérance était comparable

[Betts, Nucci et al. 2009].

Micafungin et candidoses invasives

Randomized, multicentre, double-blind, non-inferiority phase III trial; non-neutropenic and neutropenic patients



■ Micafungin 100mg

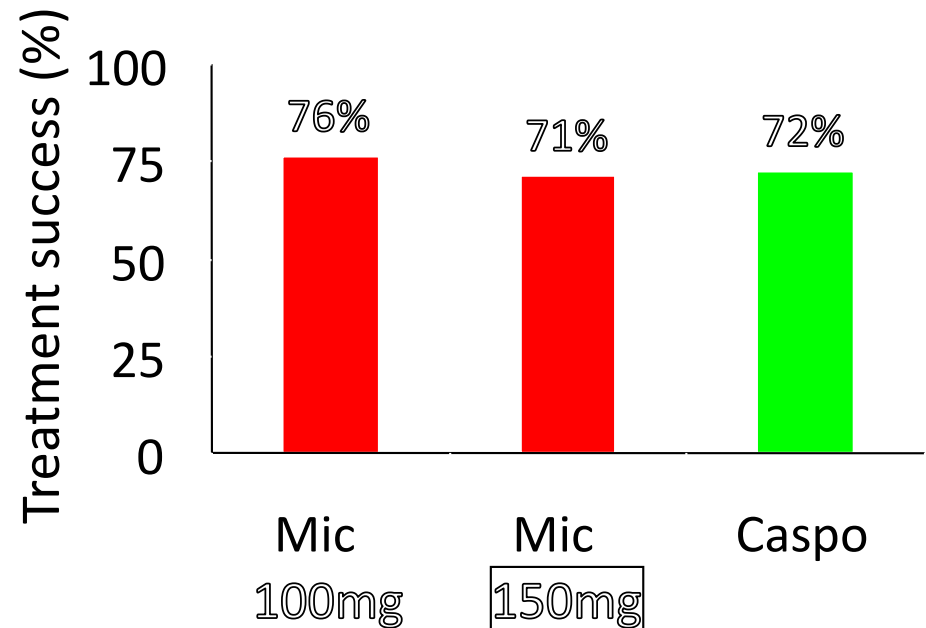
■ L-AMB

531 pts

Kuse et al. *Lancet* 2007.

Micafungin vs caspofungin et candidémie

- Double-blind, randomized trial in adults with candidemia or invasive candidiasis (IC) comparing:
 - micafungin 100mg/d (N=191)
 - micafungin 150mg/d (N=199)
 - std. dose caspofungin (N=188)
- Approximately 85% of patients had candidemia, 15% had IC.
- No significant differences in treatment success at EoT, mortality, relapsing/emergent infections, or AEs.



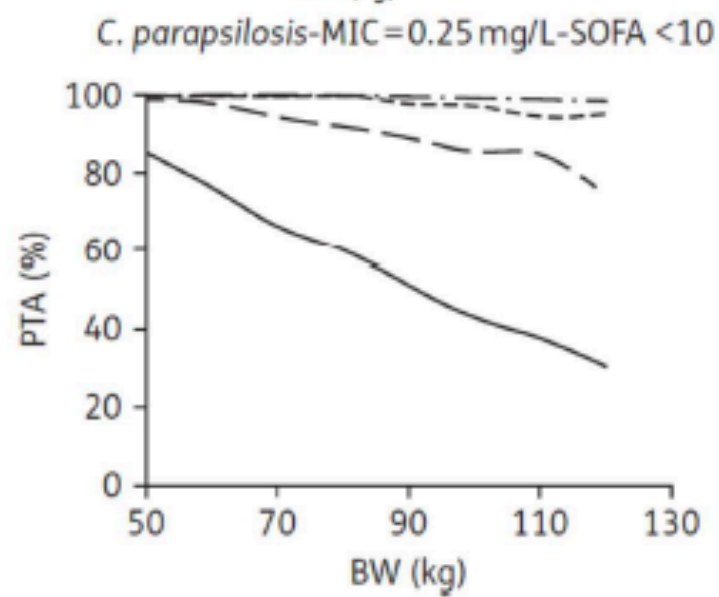
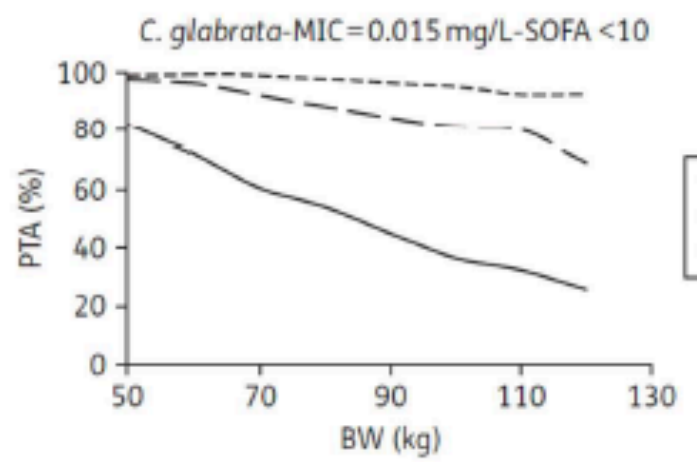
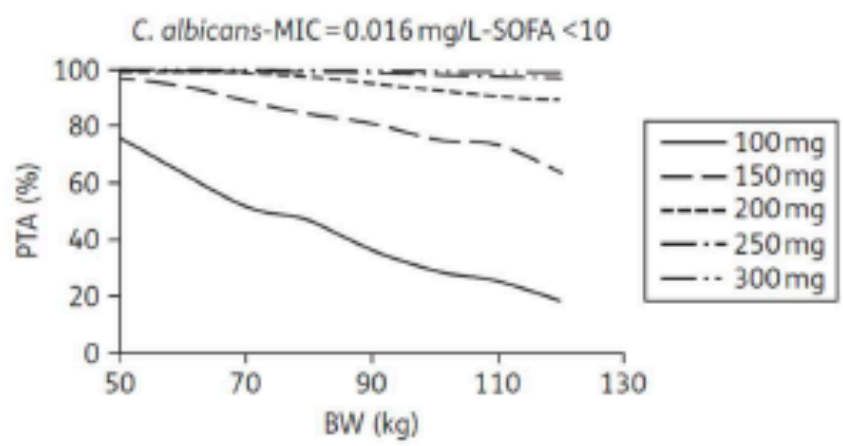
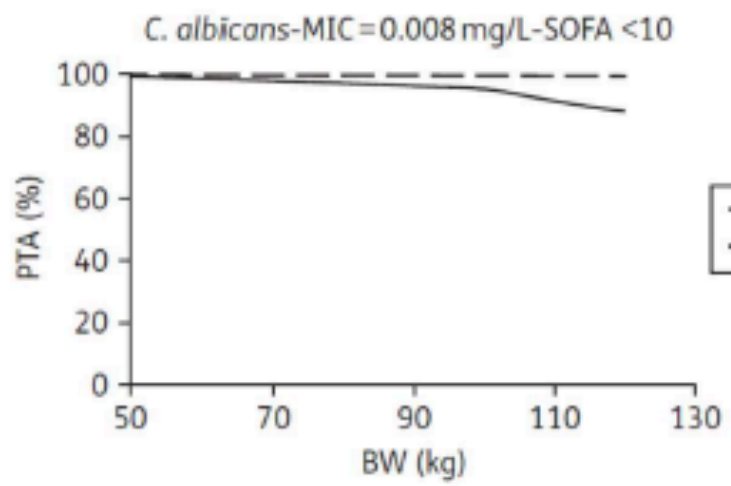
Micafungin 100mg/d and 150mg/d equivalent to standard dose caspofungin for candidemia/IC.

Population pharmacokinetics of micafungin in ICU patients with sepsis and mechanical ventilation

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dkw352

8/9/2016

Vincent Jullien^{1*}, Elie Azoulay², Carole Schwebel³, Thomas Le Saux¹, Pierre Emmanuel Charles⁴, Muriel Cornet⁵, Bertrand Souweine⁶, Kadda Klouche⁷, Samir Jaber⁸, Jean-Louis Trouillet⁹, Fabrice Bruneel¹⁰, Martin Cour¹¹, Joel Cousson¹², Ferhat Meziani¹³, Didier Gruson¹⁴, Adeline Paris¹⁵, Michael Darmon¹⁶, Maité Garrouste-Orgeas¹⁷, Jean-Christophe Navellou¹⁸, Arnaud Foucrier¹⁹, Bernard Allaouchiche²⁰, Vincent Das²¹, Jean-Pierre Gangneux²², Stéphane Ruckly²³, Michel Wolff^{24,25} and Jean-François Timsit^{24,25} on behalf of the EMPIRICUS Trial Study Group†



Anidulafungine et candidoses invasives

- Essai de phase III, randomized, double-aveugle
- 3% de patients non neutropéniques
- anidulafungine IV 200 mg puis 100 mg /j
- fluconazole IV 800 mg puis; 400 mg /j
 - ± fluconazole 400 mg/j PO après J10 NEJM 2007

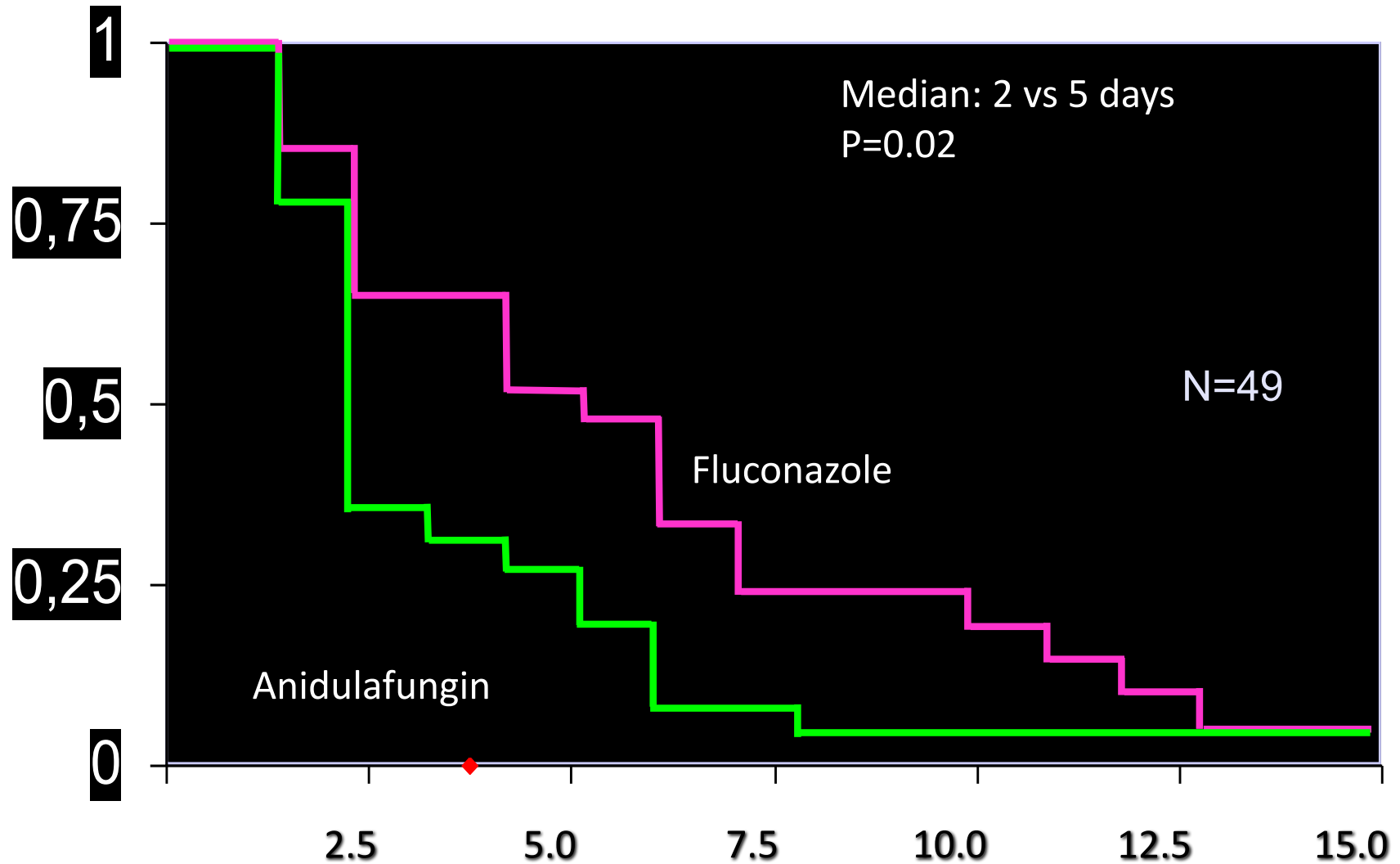
Objectif principal: Réponse globale en fin de traitement

Réponse (MITT)			Différence (%)	95% CI
	Anid N =127	Flu N =118		
Succès, n (%)	96 (75.6)	71 (60.2)	15.42	3.85, 26.99

Réponse globale en fin de traitement i.v. par pathogène

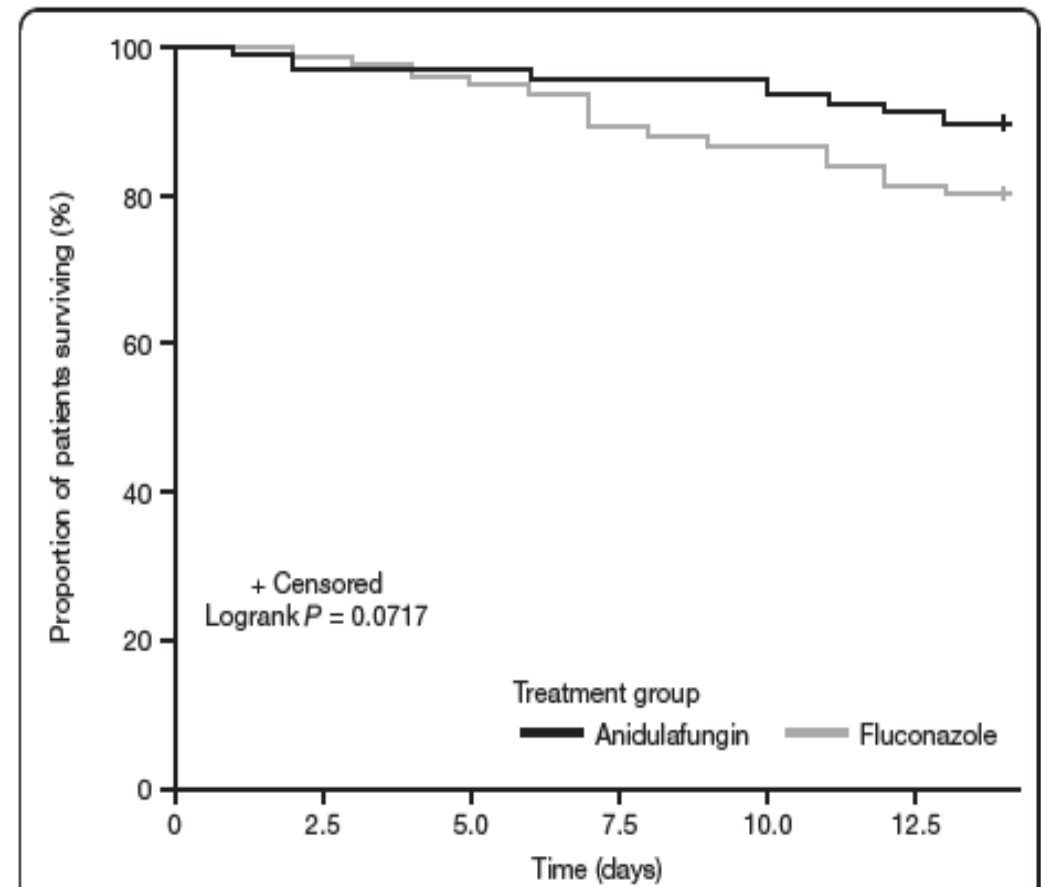
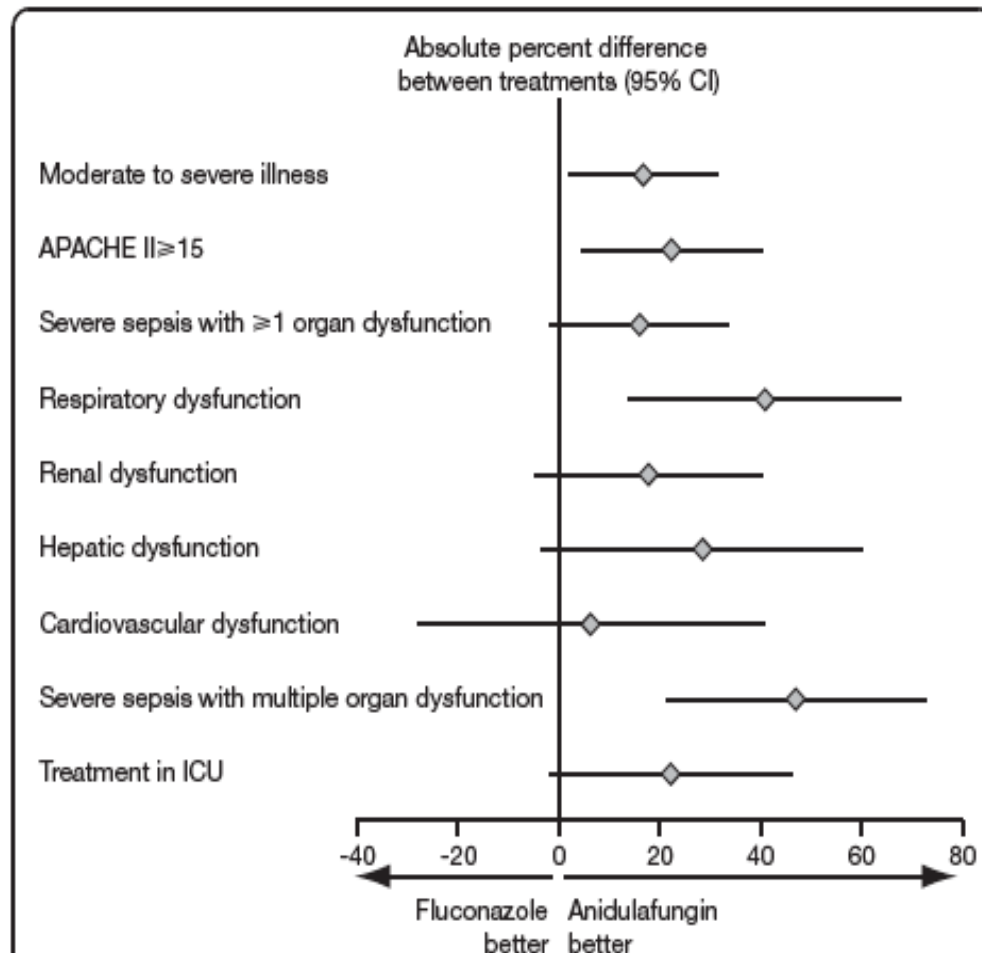
Pathogène	Anid n / N (%)	Flu n / N (%)
Toutes espèces	92 / 119 (77.3)	65 / 106 (61.3)
<i>C. albicans</i>	60 / 74 (81.1)	38 / 61 (62.3)
<i>C. glabrata</i>	9 / 16 (56.3)	11 / 22 (50.0)
<i>C. tropicalis</i>	13 / 14 (92.9)	4 / 8 (50.0)
<i>C. parapsilosis</i>	7 / 11 (63.6)	10 / 12 (83.3)
Autre	3 / 4 (75.0)	2 / 3 (66.6)
MORTALITE	30/131 (22.9%)	39/125 (31.2%)

Anidulafungin vs fluconazole : time to first negative blood culture: *C. albicans*



Anidulafungin compared with fluconazole in severely ill patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: Support for the 2009 IDSA treatment guidelines for candidiasis

Daniel H Kett^{1*}, Andrew F Shorr², Annette C Reboli³, Arlene L Reisman⁴, Pinaki Biswas⁵ and Haran T Schlamm⁴



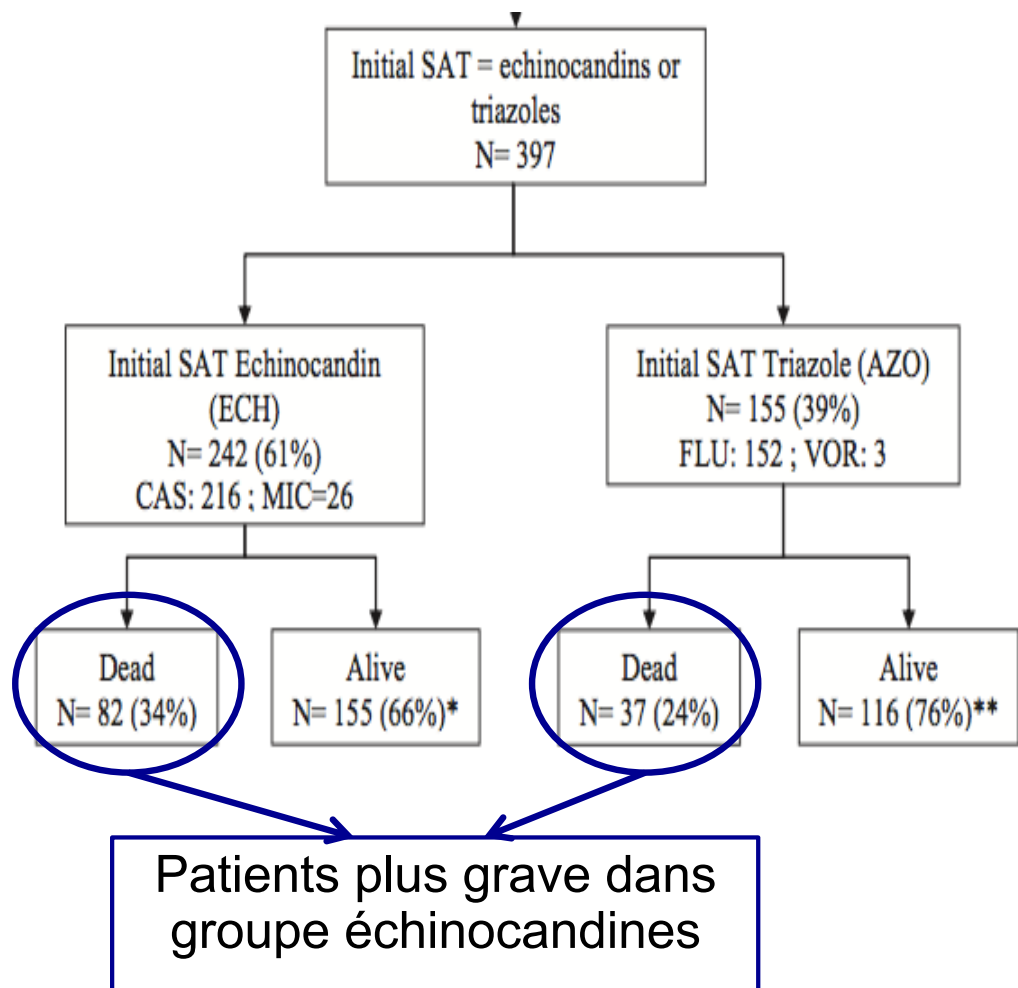
Multivariate analysis of prognostic factors during invasive candidiasis (7 randomized trials)

Andes CID 2012

Organisms ^a	Factor	Mortality			Factor	Success		
		P	OR	95% CI		P	OR	95% CI
All organisms (n = 978)	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				
	Study	NS						
<i>Candida albicans</i> (n = 408)	APACHE II score	.0001	1.09	1.05–1.13	APACHE II score	.005	0.92	.92–.99
	Immunosuppressive therapy	.002	2.22	1.30–3.70	Echinocandin	.005	3.70	1.49–9.09
	Surgery	.05	0.58	.34–.98	Study	NS		
	Malignancy	.03	1.89	1.05–3.45				
	Echinocandin	.03	0.55	.32–.95				
	CVC removed	.01	0.52	.31–.90				
	Study	NS						
Non- <i>albicans</i> species (n = 570)	APACHE II score	.0001	1.14	1.1–1.17	Age	.004	1.02	1.01–1.03
	Echinocandin	.04	0.52	.36–.78	APACHE II score	.0001	0.93	.91–.96
	CVC removed	.05	0.69	.48–.98	CVC removed	.007	1.74	1.16–2.61

Impact of echinocandin on prognosis of proven invasive candidiasis in ICU: A post-hoc causal inference model using the AmarCAND2 study

403 candidoses invasives prouvées
Choc septique 45 %



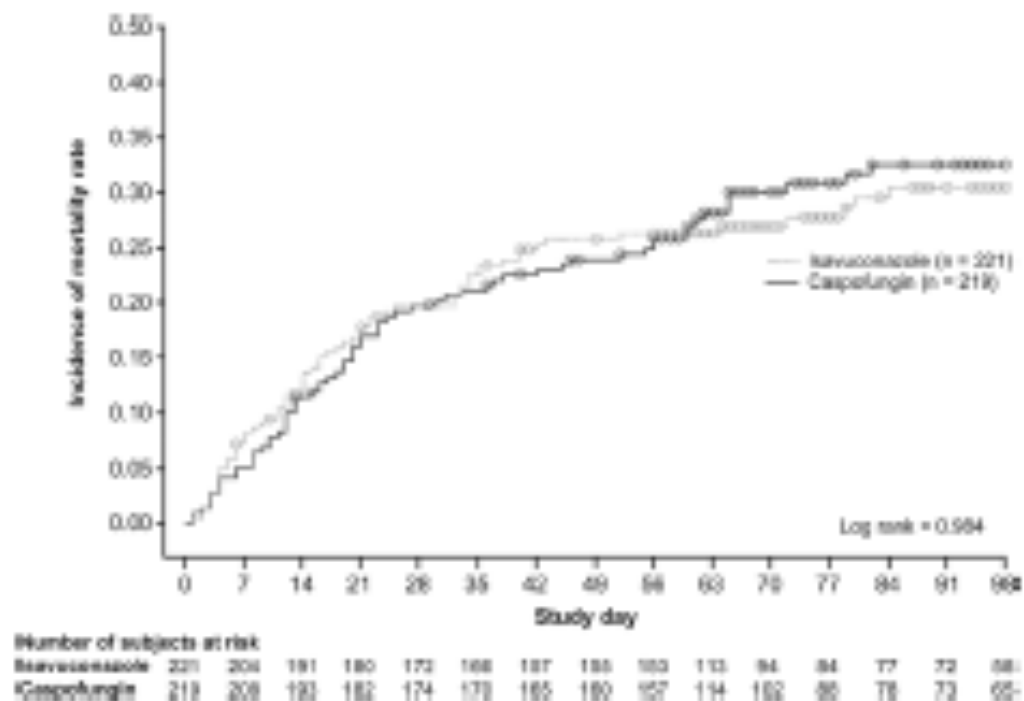
Après ajustement
sur facteurs confondants

- Mortalité à J28 : pas de différence significative ($p = 0,82$)
- Mortalité à J7 (proche mortalité attribuable) : pas de différence significative ($p = 0,88$)
- Si choc septique :
 - tendance en faveur, des échinocandines (HR: 0.46 [0.19; 1.07]; $p = 0.07$)
 - même après exclusion *C. krusei* et *glabrata* (HR: 0,43 [0,16; 1,13], $p = 0,09$)

Isavuconazole Versus Caspofungin in the Treatment of Candidemia and Other Invasive *Candida* Infections: The ACTIVE Trial

Bart Jan Kullberg,¹ Claudio Viscoli,^{2,3} Peter C. Pappas,⁴ Jose Varquez,⁵ Luis Ostrosky-Zeichner,⁶ Coleman Rotstein,⁷ Jack D. Sobel,⁸ Raoul Horbrecht,² Galia Rahav,⁹ Satop Jaruratanasirikul,¹¹ Ploenchan Choichetisakul,¹² Eric Van Wijngaerden,¹³ Jan De Weert,¹⁴ Christopher Ladomacher,¹⁵ Marc Engelhardt,¹⁶ Laura Kevanda,¹⁸ Rodney Cores-Dabrera,¹⁸ Christine Fredericks,¹⁹ and George R. Thompson III²⁰

- Etude de Phase iii
- Randomisée:
- Isavuconazole
- Caspofungine
- Relais PO à J10
- Succès en fin de traitement IV
- 400 patients m ITT 60% isavu vs 71% caspo
- Pas de non infériorité



Quel traitement de première ligne? ECIL-6

Table 4. ECIL-6 recommendations for initial first-line treatment of candidemia.

	Overall population	Hematologic patients
Antifungal therapy		
Micafungin ^a	A I	A II
Anidulafungin	A I	A II ^b
Caspofungin	A I	A II
Liposomal amphotericin B	A I	A II
Amphotericin B lipid complex	B II	B II
Amphotericin B colloidal dispersion	B II	B II
Amphotericin B deoxycholate ^c	C I	C II
Fluconazole ^{d,e}	A I	C III
Voriconazole ^d	A I	B II
Catheter removal^f	A II	B II

^aSee warning box in European label; ^bprovisional grading; ^cclose monitoring for adverse event is required; ^dnot in severely ill unstable patients; ^enot in patients with previous azole exposure; ^fif the catheter cannot be removed, use of an echinocandin or a lipid formulation of amphotericin B is recommended.

Quel traitement en fonction de l'espèce

Table 5. ECIL-6 recommendations for first-line treatment of candidemia after species identification.

Candida species	Overall population		Hematologic patients	
<i>C. albicans</i>	Echinocandins ^a	A I	Echinocandins	A II
	Fluconazole ^b	A I	Fluconazole	C III
	Liposomal amphotericin B	A I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	A II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	A II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
<i>C. glabrata</i>	Echinocandins ^a	A I	Echinocandins	A II
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
<i>C. krusei</i>	Echinocandins ^a	A II	Echinocandins ^a	A III
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
Oral stepdown	Voriconazole	B I	Voriconazole	C III
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole	A II	Fluconazole	A III
	Echinocandins ^c	B II	Echinocandins	B III

^aSame grading for anidulafungin, caspofungin, micafungin; ^bnot in severely ill patients; ^cif echinocandin-based regimen introduced before species identification and patient responding clinically and microbiologically (sterile blood cultures at 72 h), continuing use of echinocandin might be considered.

Candidémie non neutropénique: IDSA 2016

- Candidemia non neutropenic
 - Echinocandin (strong recommendation; moderate-quality evidence).
 - Fluconazole 800-400mg: if patient non critically ill, not likely to have R isolate
 - L amB if intolerance or non susceptible isolate
- Fluconazole transition (after 5-7d)
 - If patient clinically stable, susceptible isolate, negative blood culture
- Duration: 2 w after clearance if symptoms resolved
- FO: 1st w
- CVC removal

Candidémie et neutropénie: IDSA 2016

- Candidemia neutropenic
 - Echinocandin (strong recommendation; moderate-quality evidence).
 - Lipid formulation of AmB 3-5 mg/kg/d: alternative (strong recommendation; moderate-quality evidence).
 - Fluconazole 400mg: can be used for step down if patient stable, isolate susceptible and blood culture cleared(weak recommendation; low-quality)
- *C. krusei*
 - Echinocandin, lipid formulation AmB or voriconazole
- Duration: 2 w after clearance if symptoms and neutropenia resolved
- FO: 1 w after neutrophil recovery
- CVC removal

Candidémies: mesures associées

- Ablation du cathéter ou de la chambre implantable
- ETT à J5-J7, ETO non systématique (si ETT douteuse ou candidémie persistante à 72 heures)
- Doppler veineux non systématique: à réaliser en cas de thrombose ou candidémie persistante à 72 heures
- Fond d'œil pour les non neutropéniques dans les 8 jours
- Contrôle de la négativation des hémoculture
- **Traiter même si une seul hémoculture positive en périph ou sur cathéter ou chambre implantable**

Traitement de première ligne candidémie patient non neutropénique

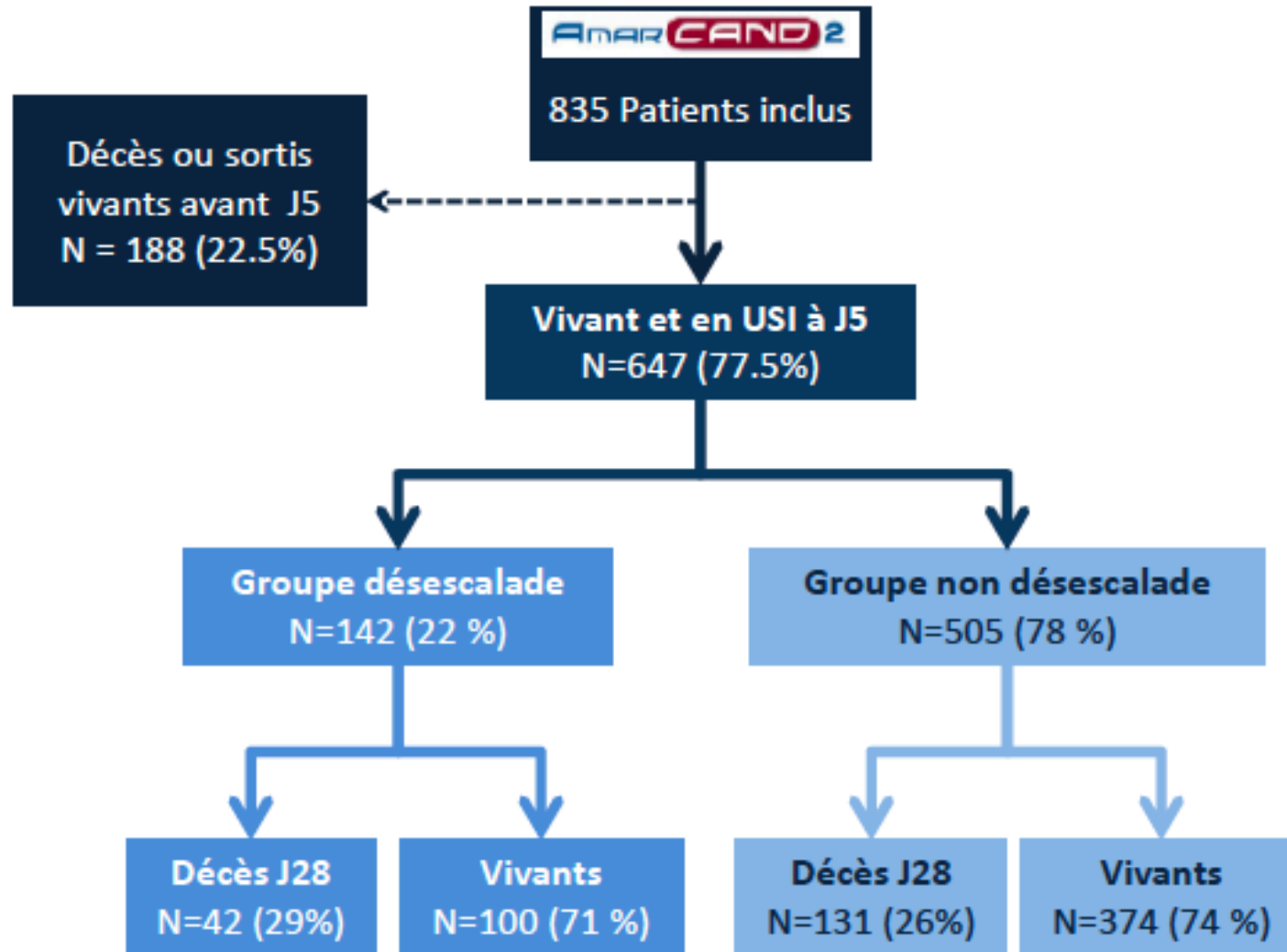
Ligne de traitement	Traitement	Commentaire	Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
Durée du traitement	<i>Pendant 14 jours après la dernière hémoculture positive</i>		Durée du traitement	<i>Pendant 14 jours après la dernière hémoculture positive</i>	
1 ^{ère} ligne	<p>Echinocandine :</p> <p>Caspofungine Adulte : 70 mg puis 50 mg ou 70 mg si poids > 80kg x 1/j Dose de charge de 150 mg puis dose de 1 mg/kg/j à discuter chez les patients les + graves (qSOFA >=2) Enfant : 70mg/m² puis 50mg/m² x1/j</p> <p>Ou</p> <p>Micafungine Adulte : 100 mg x 1/j Dose 150 mg/j à discuter chez les patients les + graves Enfant : 2-4 mg/kg/jour</p>	<p>Tester la sensibilité aux échinocandines : en cas de traitement antérieur par échinocandine ou d'infection à <i>Candida glabrata</i> ou <i>parapsilosis</i></p> <p>Si C. parapsilosis : switch pour le fluconazole (si fluco S)</p>	Alternative en cas d'intolérance ou de souche résistante aux autres médicaments	Amphotéricine B liposomale 3 mg/kg x1/j	
Alternative de choix	<p>Fluconazole 12 mg/kg à J1 puis 6 mg/kg x 1/j</p>	<p>Si pas de choc ni antécédent de prise d'azolés</p> <p>Tester la sensibilité aux azolés de principe</p>	Si l'ablation de cathéter ou de chambre implantable impossible	Amphotéricine B liposomale Ou Echinocandine	

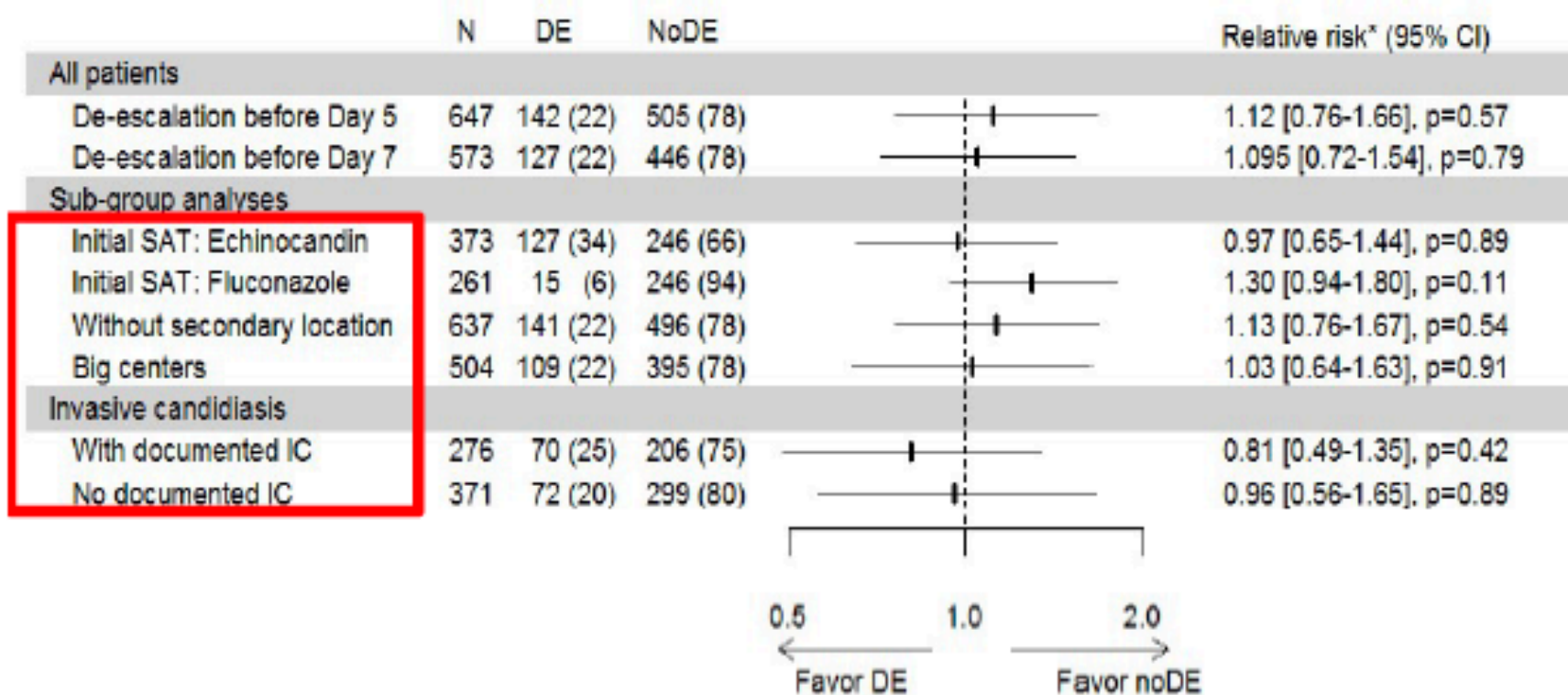
Si point de départ urinaire:
 -Fluconazole ou fluconazole forte posologie (maintien de la dose de charge de 12 mg/kg/j) pour le *Candida glabrata* non R (CMI<32)
 -Amho B deoxycholate pour *C. krusei* et *C. glabrata* fluco R

Traitement de première ligne candidémie neutropénique

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire									
1 ^{ère} ligne	<p>Echinocandine :</p> <p>Caspofungine Adulte : 70 mg puis 50 mg x 1/j Dose de charge de 140 mg puis dose de 1 mg/kg/j à discuter chez les patients les + graves (<i>qSOFA</i> ≥ 2) Enfant : 70mg/m² puis 50mg/m²/24h</p> <p>Ou</p> <p>Micafungine Adulte : 100 mg x 1/j Dose 150 mg/j à discuter chez les patients les + graves Enfant : 2-4 mg/kg x1/j</p> <p><i>Pendant 14 jours après la dernière hémoculture positive</i></p>	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Voriconazole</td> <td>En cas d'infection à <i>C. krusei</i></td> </tr> <tr> <td>Traitement en cas d'infection à <i>Candida krusei</i></td> <td>Amphotéricine B liposomale Ou Echinocandine</td> <td>Posologies citées ci-dessus</td> </tr> <tr> <td>Alternative en cas d'ablation de cathéter ou de chambre implantable impossible</td> <td>Echinocandine</td> <td>Posologies citées ci-dessus</td> </tr> </table>		Voriconazole	En cas d'infection à <i>C. krusei</i>	Traitement en cas d'infection à <i>Candida krusei</i>	Amphotéricine B liposomale Ou Echinocandine	Posologies citées ci-dessus	Alternative en cas d'ablation de cathéter ou de chambre implantable impossible	Echinocandine	Posologies citées ci-dessus
	Voriconazole	En cas d'infection à <i>C. krusei</i>									
Traitement en cas d'infection à <i>Candida krusei</i>	Amphotéricine B liposomale Ou Echinocandine	Posologies citées ci-dessus									
Alternative en cas d'ablation de cathéter ou de chambre implantable impossible	Echinocandine	Posologies citées ci-dessus									
Alternative de choix	<p>Amphotéricine B liposomale 3 mg/kg x1/j</p> <p><i>Pendant 14 jours après la dernière hémoculture positive</i></p>										

Desescalade chez les patients non neutropéniques de réanimation





Pas d'effet significatif de la désescalade précoce sur la mortalité à J28 pour les différents sous groupes

Pas d'effet significatif de l'arrêt précoce du traitement sur la mortalité à J28

Désescalade

<p>Désescalade après 3 à 5 jours si</p> <ul style="list-style-type: none"> - stabilité clinique - souche sensible - négativation des hémocultures - ablation du cathéter 	<p>Fluconazole 12 mg/kg à J1 puis 6 mg/kg x 1/j</p>	<p>Si espèce sensible :</p> <p><i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i></p>
	<p>Voriconazole</p>	<p>En cas d'infection à <i>C. krusei</i></p>

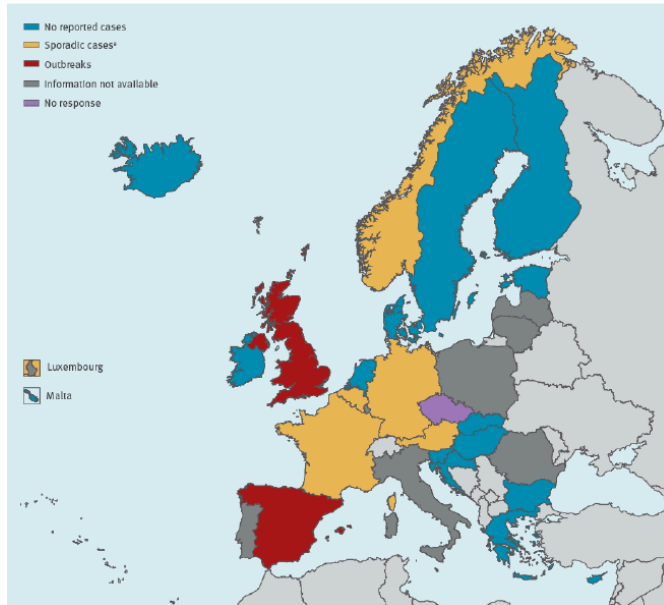
Que le patient soit neutropénique ou non

Durée: 14 jours après négativation hémocultures

Prise en charge des fongémies

- Penser aux basidiomycètes
- Porte d'entrée
- Traitement précoce
- Posologie adaptée
- Molécule en fonction neutropénie, choc, pré exposition, porte d'entrée, retrait cathéter
- Bilan d'extension
- Adapter à l'espèce
- Evaluer la possibilité de désescalade à J5
- Traiter 14 jours après négativation hémocultures

Candida auris: fungal superbug



- Premier cas en 2009
- A évoquer devant:
 - *C. auris*
 - *C. haemulonii*, *C. famata*, *C. sake*
- Identification CNRMA en urgence
- Résistance: fluconazole, souches multi R (autres azoles, AmB, echinocandines)
- Transmission horizontale avec épidémies
- Infections liées aux soins

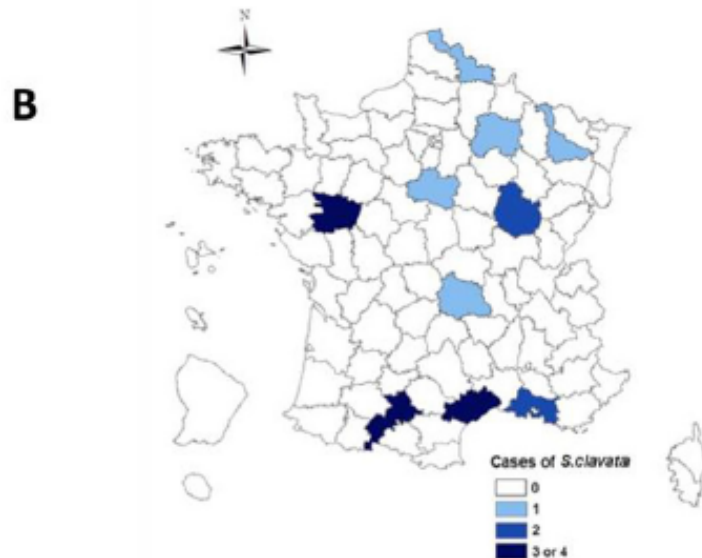
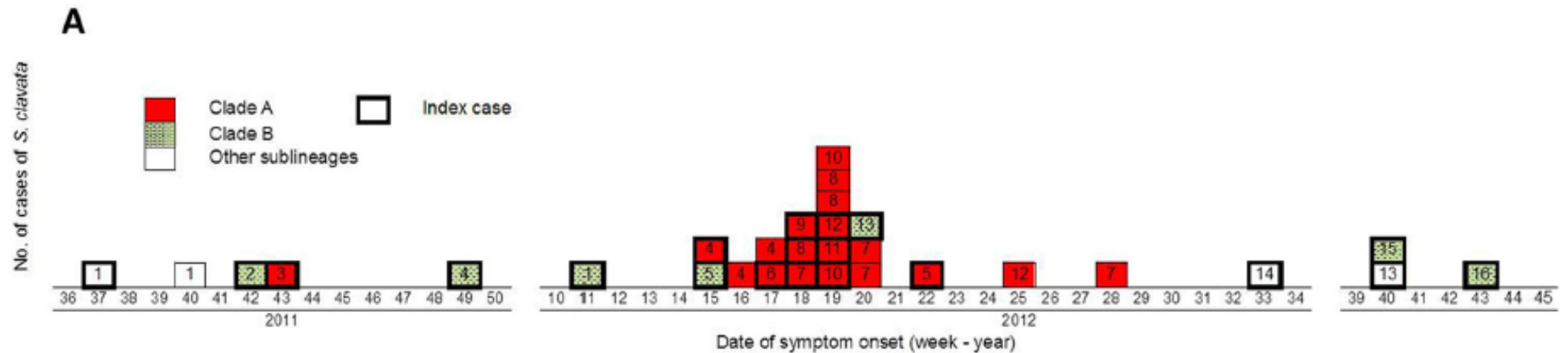
Table 1. Number of *Candida auris* cases detected in the EU/EEA, 2013–2017 (n = 620)^a [16]

Year	<i>C. auris</i> bloodstream infection		Other type of <i>C. auris</i> infection		<i>C. auris</i> colonisation		Cases of unknown infection/colonisation status		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	
2013	1	33.3	0	0.0	0	0.0	2	66.7	3
2014	0	0.0	1	100.0	0	0.0	0	0.0	1
2015	6	26.1	11	47.8	6	26.1	0	0.0	23
2016	53	18.3	13	4.5	223	76.9	1	0.3	290
2017	50	16.5	15	5.0	237	78.2	1	0.3	303
2013–2017	110	17.7	40	6.5	466	75.2	4	0.6	620



All percentages are row percentages. ^a One additional case was detected in Austria in January 2018 and is not included in the table.

Epidémie française de *Saprochaeta clavata*



Hémopathies
 Sept 2011-Oct 2012
 26 hémocultures positives
 22 décès
 Clone A épidémique
 Traitement: voriconazole