



PRÉSERVER l'efficacité
des antibiotiques,
LIMITER l'émergence
des bactéries multirésistantes



Prise en charge des candidémies: Les fondamentaux

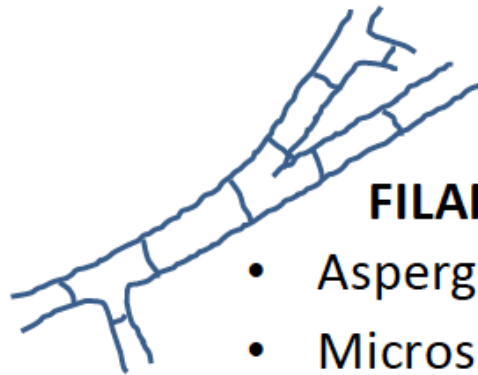


**1ères journées d'infectiologie de Polynésie française
14-18 octobre 2024**

Dr Bernard Castan
SMIT
Responsable EMA²⁴
Centre hospitalier de Périgueux.
Président de la SPILF



2 grands types de champignons selon leurs formes de reproduction



FILAMENTEUX

- Aspergillus
- Microsporum
- Zygomycose
- Trocophytum



LEVURIFORMES

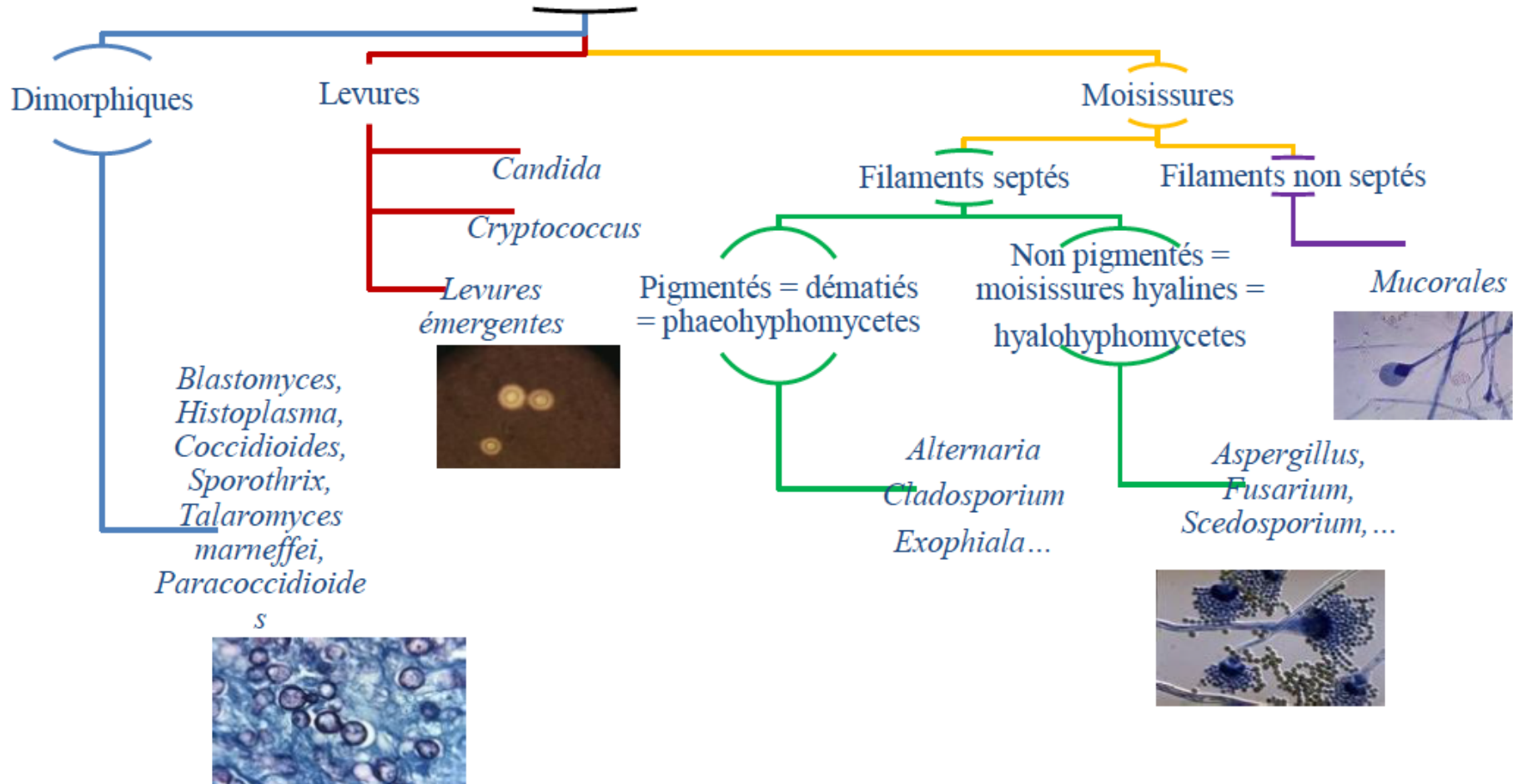
- Candida
- Cryptocoque

+ les DIMORPHIQUES

- Filamenteux in vitro
- Levuriformes in vivo

- Histoplasme
- Penicillum

Champignons d'intérêt médical



CLASSIFICATIONS : LEVURES

- **CARACTERISTIQUES : *Candida* (genre prédominant)**

- Eucaryotes, sans chlorophylle
- Unicellulaires
- Croissances rapides : 24-48h
- Reproduction : asexuée ++ bourgeonnement
- Habitat :
 - Cutané : *C.parapsilosis* , *C. guilliermondii*
 - Digestif : *C glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *Geotrichum*, *Saccharomyces*, *trichosporon*,
 - *C. albicans* : commensal du tube digestif

Nouvelle Nomenclature

- ***Lodderomyces***

- *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*
- Généralement sensibles aux azolés

- ***Nakaseomyces***

- *Nakaseomyces glabrata*, *N. braccarensis*, *N. nivariensis*
- **Sensibilité diminuée aux azolés**

- ***Pichia***

- *Pichia kudriavzevii*, *P. norvegensis*
- **Sensibilité diminuée aux azolés**

Changement des principaux *Candida*

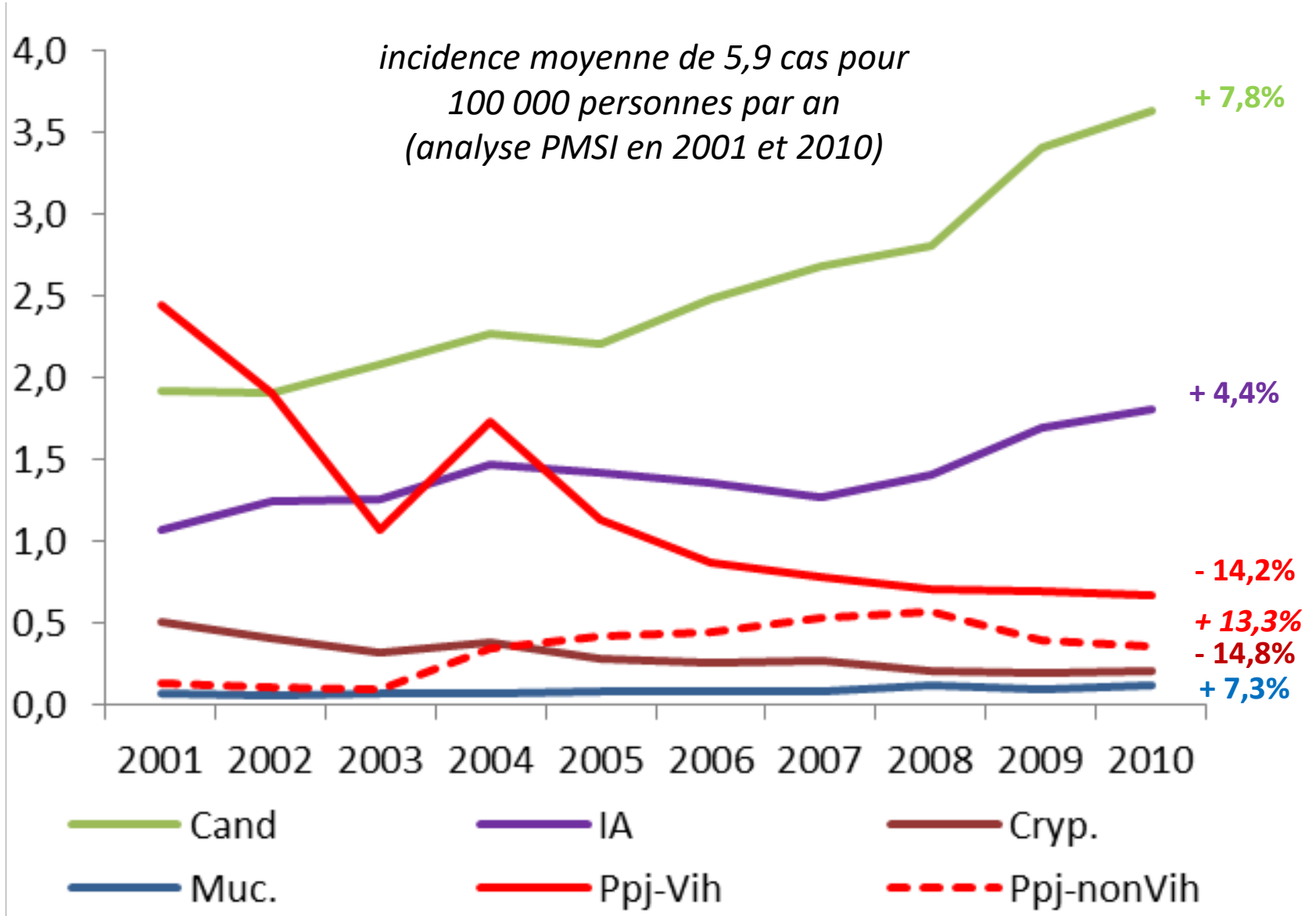
<i>Candida glabrata</i>	<i>Nakaseomyces glabrata</i>
<i>Candida guilliermondi</i>	<i>Meyerozyma guilliermondi</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Pichia kudriavzevii</i>
<i>Candida kefyr</i>	<i>Kluyveromyces marxianus</i>
<i>Candida lusitaniae</i>	<i>Clavispora lusitaniae</i>

Castaniensis corsicae

Epidémiologie des infections à *Candida spp* : Généralités

- Les infections invasives à *Candida* sont les infections fongiques les plus fréquentes dans les hôpitaux de pays développés. Candidémies et IIA.
- Incidence : environ **750 000 cas par an** dans le monde. Bongomin F, Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. *J Fungi (Basel)* 2017
- Les $\frac{3}{4}$ rapportés dans des services de réanimation ou en oncologie/transplantation d'organes. Bongomin F, Global and multi-national prevalence of fungal diseases-estimate precision. *J Fungi (Basel)* 2017
- Mortalité importante : **40-55%** Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med* 2015;
- Infections causées par 5 principaux pathogènes : *C. albicans*, *Nakaseomyces glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* et *Pichia kudriavzevii*. McCarty TP. Candidemia and invasive candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2021

Epidémiologie des IFI en France



Epidémiologie des IFI en France

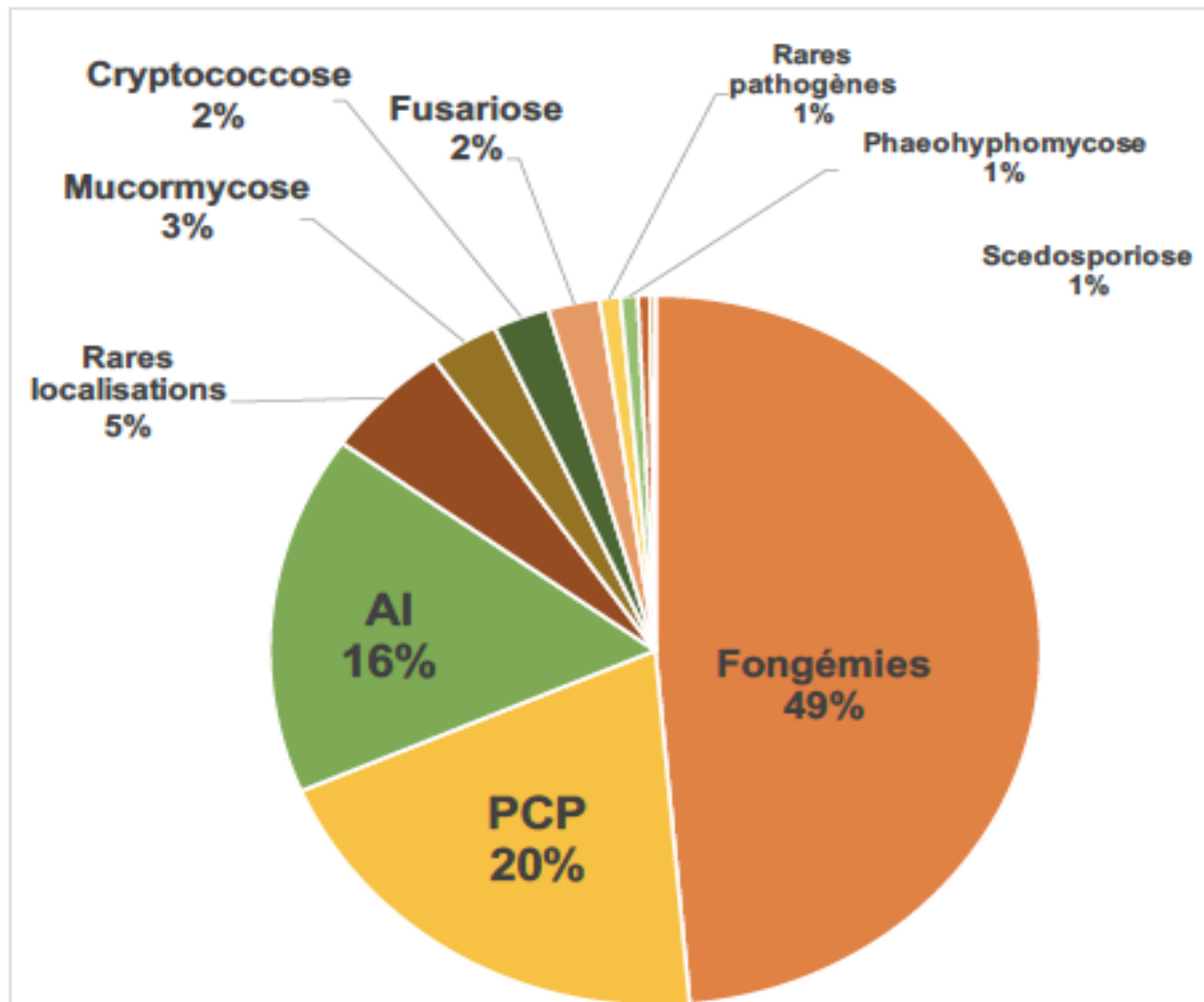


Figure 13 : Répartition des principales infections fongiques invasives (RESSIF, 2012-2016)

Epidémiologie des IFI en France

- 95% *Candida* (en augmentation)
- Autres:
 - *Cryptococcus neoformans*
 - *Trichosporon sp.*
 - *Rhodotorula sp.*
 - *Geotrichum sp.*
 - *Malassezia sp.*
 - *Saccharomyces cerevisiae*

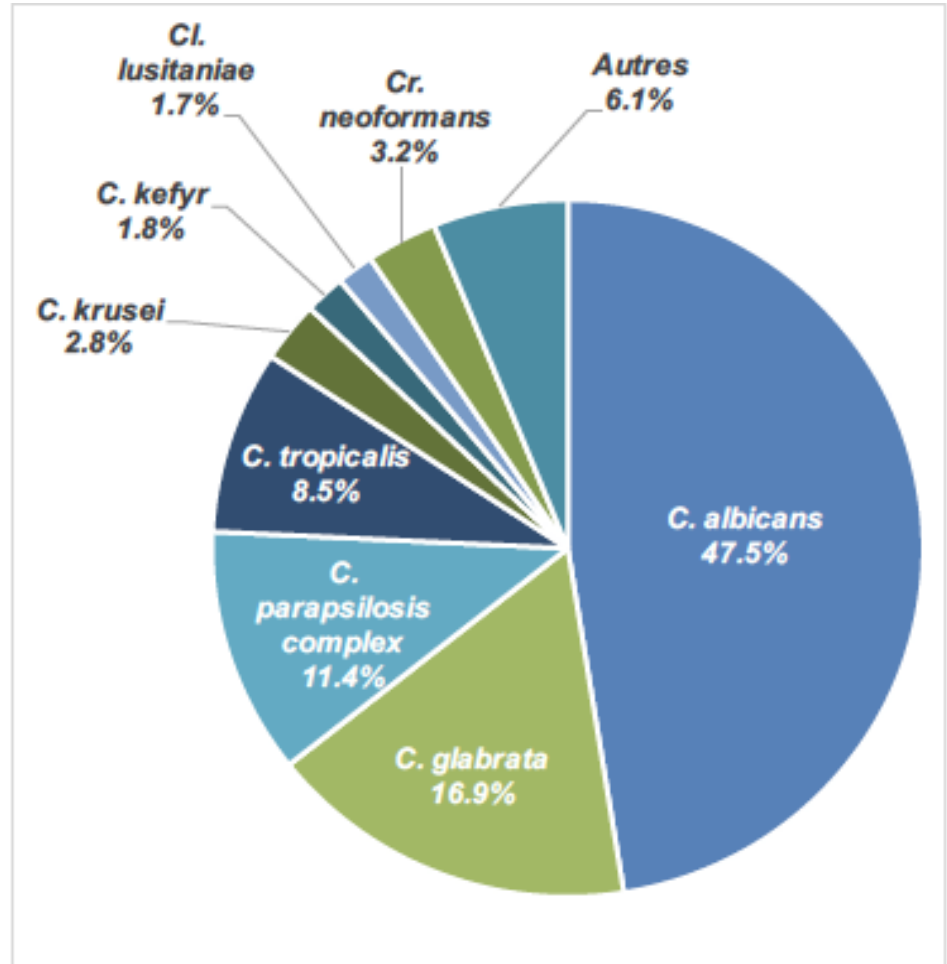
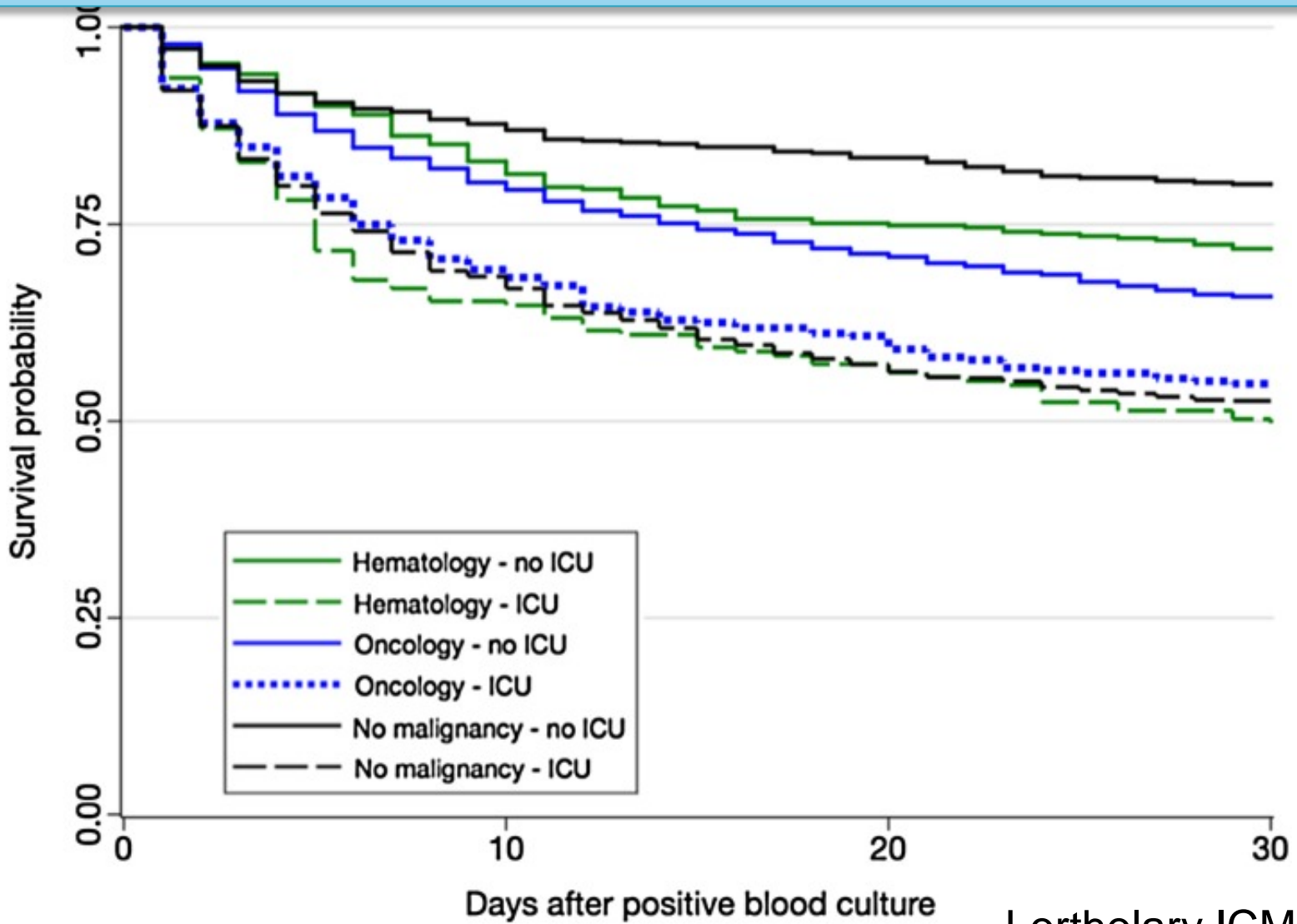
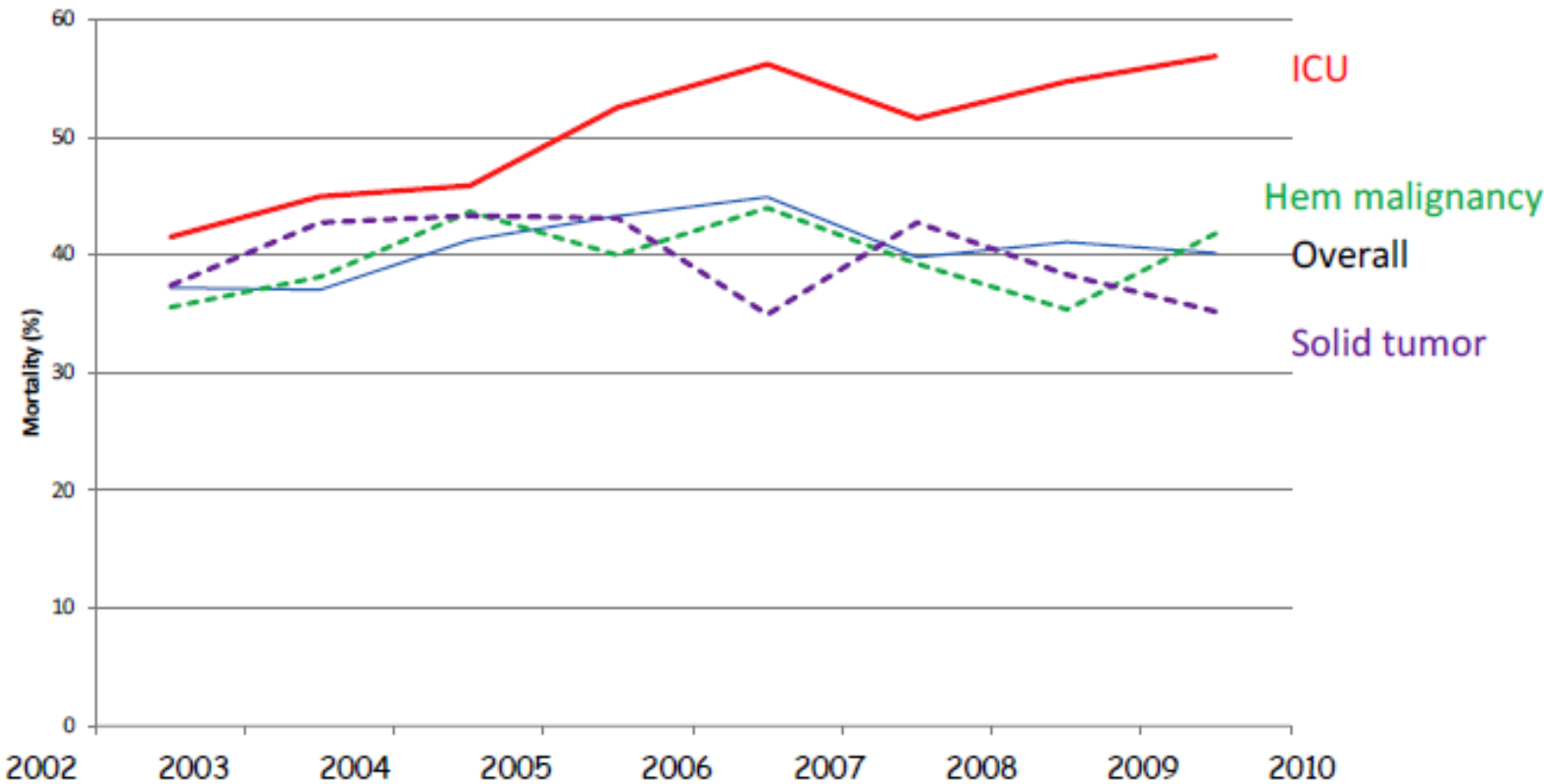


Figure 10 : Distribution des principales espèces responsables de fongémies, ODL 2002-2016

Forte mortalité selon pathologie sous jacente et réanimation

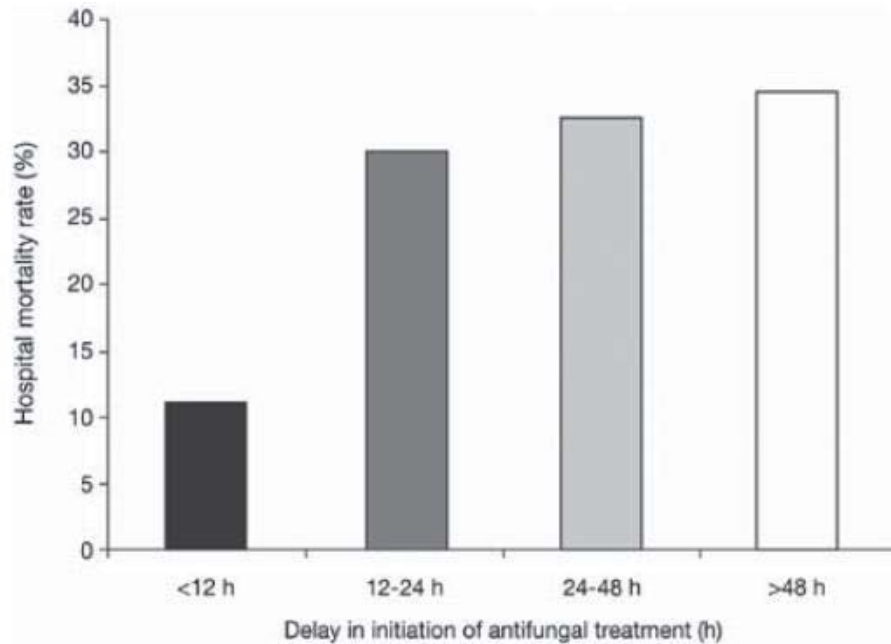


Forte mortalité selon pathologie sous jacente et réanimation



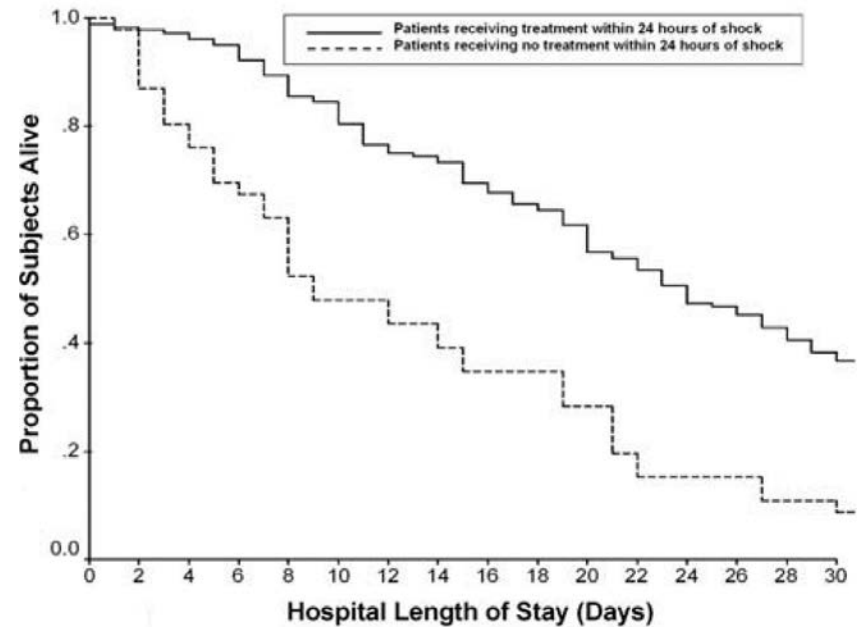
L'enjeu: une forte mortalité des candidémies en lien avec le délai de traitement

Tous patients



Morrell et al. AAC 2005

Si choc



Kollef et al. CID 2012

Facteur de risque de décès: délai TT adapté et contrôle de la source

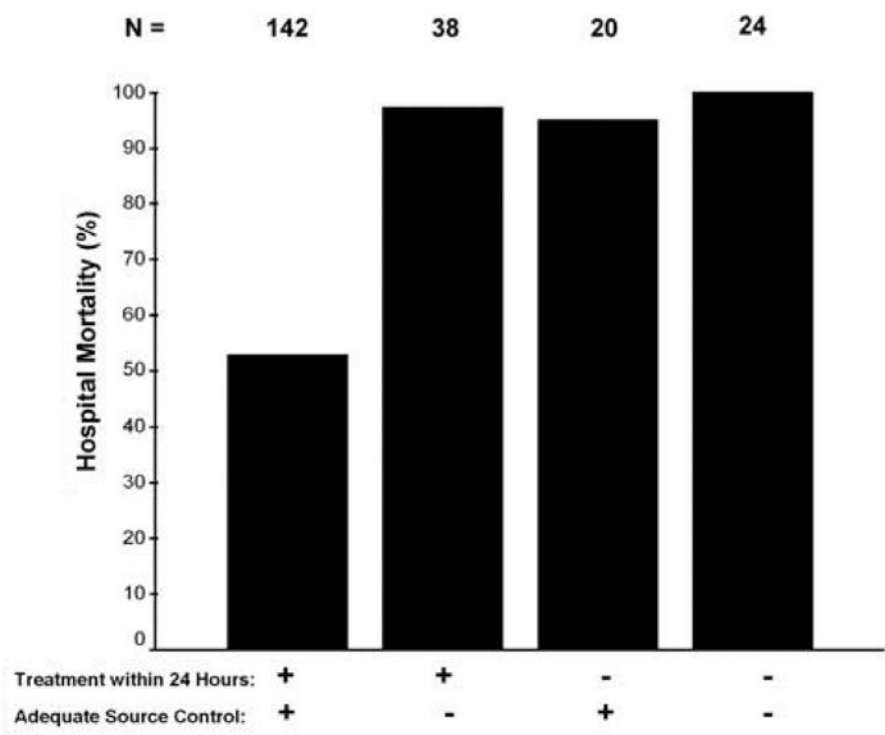


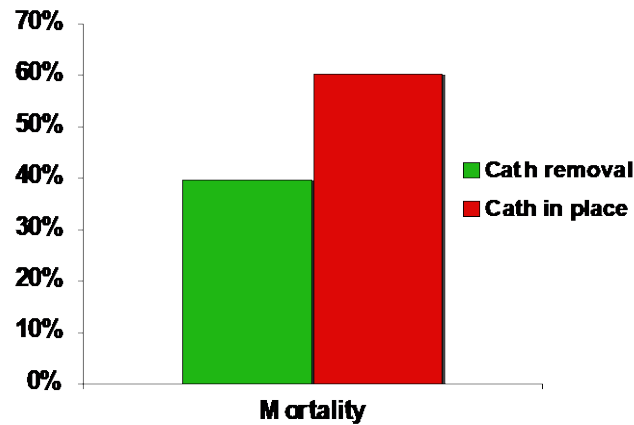
Table 3. Multivariate Analysis of Risk Factors for Hospital Mortality^a

	AOR	95% CI	P value
Solid cell tumor with metastases	6.01	2.98–12.10	.010
Class IV congestive heart failure	4.95	2.53–9.68	.017
APACHE II Score (1-point increments)	1.37	1.26–1.48	<.001
Inadequate source control	77.40	21.52–278.38	.001
Red blood cell transfusion	6.49	4.06–10.38	<.001
Serum albumin (1 g/dL increments)	0.42	0.30–0.59	.012
Delayed antifungal treatment ^b	33.75	9.65–118.04	.005

Impact du retrait des cathéters

272 candidemic episodes

$p < 0.0001$



Decreased mortality

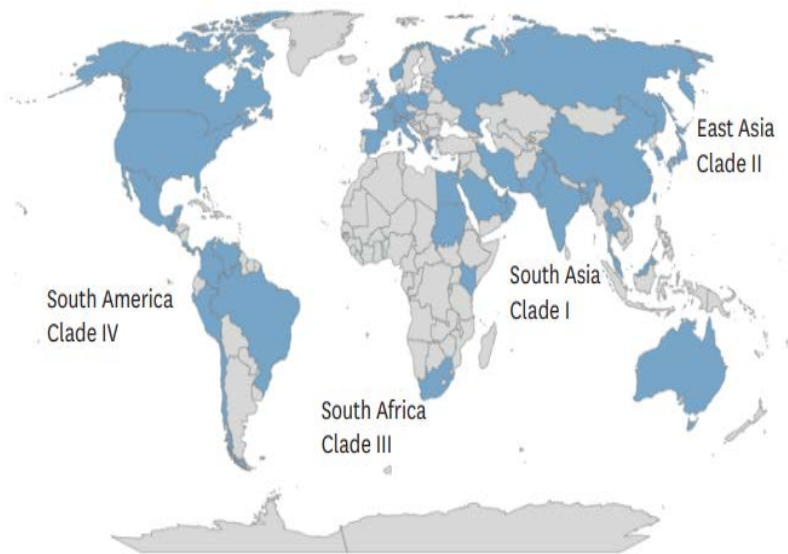
Weinberger et al. *J Hosp Infect* 2005.

Candida auris: Le petit nouveau qui fait peur

- Fait partie du complexe des *Candida haemulonii*
- Décrit pour la 1^{ère} fois en 2009 au Japon à partir d'un prélèvement d'oreille externe
- Risque de misidentification par les techniques habituelles
- Augmentation de l'incidence d'infection à *C. auris* chez les patients immunodéprimés
- Surtout infections associées aux soins, mortalité de 30 à 70%
- Agent de surfaces: IAS en milieu de soin

Candida auris

- Epidémiologie



- **Résistance aux antifongiques**

- > 40% des isolats résistants à 2 classes d'antifongiques
- ≈ 4% résistants à 3 classes d'antifongiques
- **80% de résistance au Fluconazole**
- **Augmentation de la résistance aux polyènes**
- Traitement probabiliste par échinocandines

Candida auris : diagnostic colonisation/infection

Indications d'un dépistage à l'admission en service hospitalier, avis HCSP juin 2019 :

- Pas de dépistage systématique de *C. auris* à l'admission (y compris des patients rapatriés ou transférés) en raison de la faible incidence mondiale actuelle
- Il est recommandé de réaliser un **dépistage de *C. auris* dans les deux situations suivantes chez tout patient** :
 - Antérieurement identifié colonisé ou infecté par *C. auris* ;
 - hospitalisé dans une zone, une région ou un établissement où une épidémie à *C. auris* est en cours. A vous de jouer!

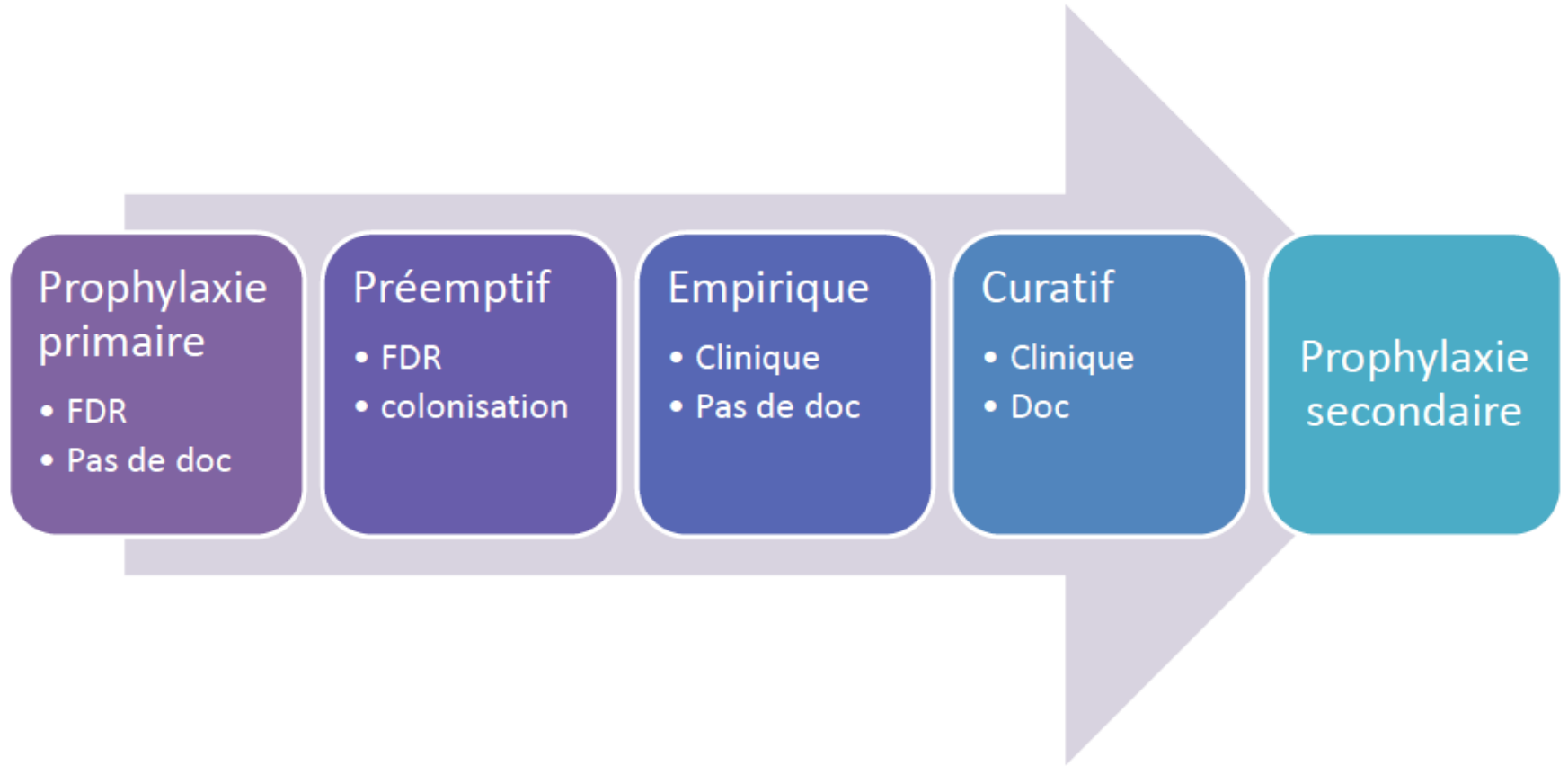
Résistances primaires des autres espèces de *Candida* :

Augmentation de l'incidence des infections à *C. non-albicans*, qui ont généralement une sensibilité diminuée aux azolés, (1) notamment *C. glabrata*

- *C. krusei* : résistance primaire au Fluconazole (2)
- Isolats de *C. parapsilosis* ayant des CMI plus élevées aux échinocandines comparées aux autres espèces de *Candida*. (3)
- La résistance intrinsèque à la 5-fluorocytosine se rencontre chez certaines espèces de *Candida* comme *C. krusei* et aussi chez certaines sous-populations de *C. albicans*. (4)

- *Changes in the epidemiological landscape of invasive candidiasis* Frederic Lamoth and al. 2018 (1)
- Pfaller MA, Diekema DJ, Turnidge JD et al. *Twenty years of the SENTRY antifungal surveillance program: results for Candida Species from 1997–2016*. 2019 (table 3) (2)
- 2020, *Drug-Resistant Fungi: An Emerging Challenge Threatening Our Limited Antifungal Armamentarium* Amir Arastehfar (3)

Les stratégies thérapeutiques des IFI



Cas particulier de la réanimation

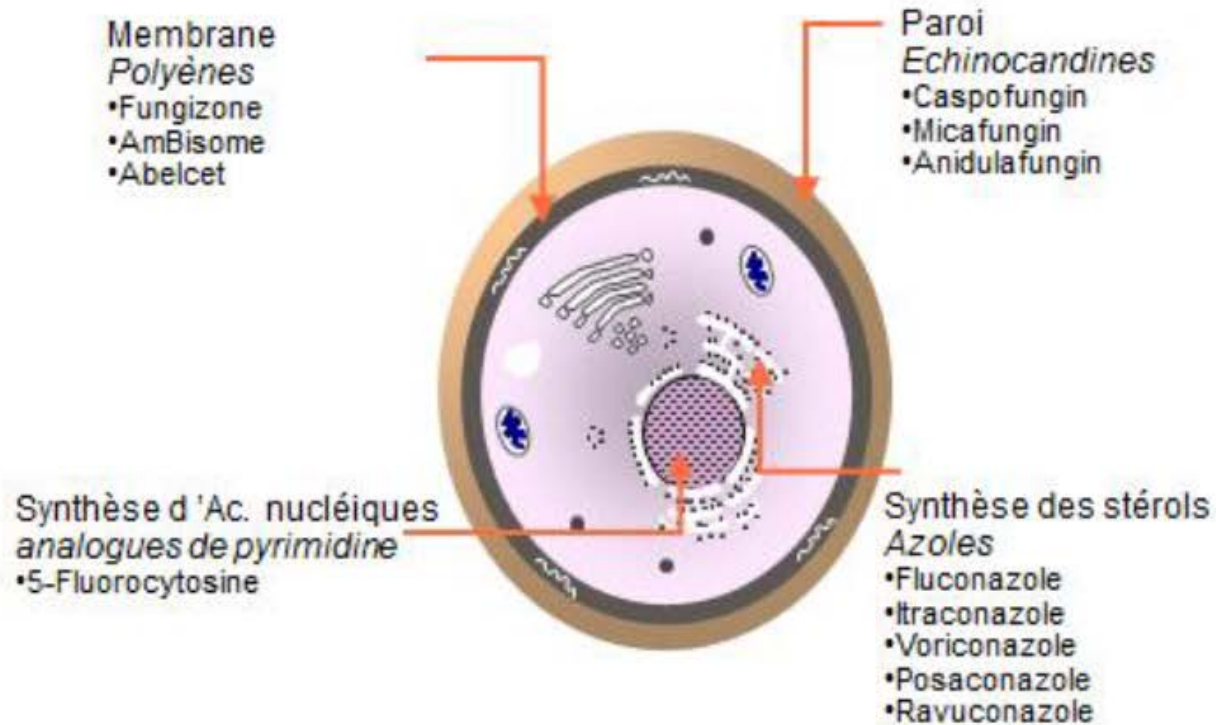
- Prophylaxie:
- Aucune indication de prophylaxie antifongique en réanimation (ECMID 2012/reco AP-HP)
- Mauvais ratio bénéfices/risque écologique

Cas particulier de la réanimation

- Traitement préemptif/empirique:
- SI Choc septique
- ET Réa depuis > 6 jours
- ET ATB dans les 7 jours ou VVC
- ET 2 critères parmi: Nutrition parentérale, hémodialyse, corticoïdes, immunosuppresseurs, chirurgie majeure dans la semaine, pancréatite
- ET Multicolonisation à Candida (Candida Score)

- Arrêt recommandé si HC négatives à J3-J5
- Adaptation en fonction de la sensibilité de l'espèce identifiée

Mécanismes d'action des antifongiques



D'après Eric DANNAOUI – Mycologie - HEGP

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








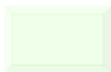
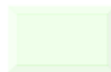













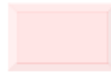












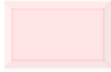













Importance du spectre antifongique

	AmB	Fluco	Vori	Posaco	Isavuco	Candines	5FC
Candida							
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	+/-	+/-	+/-	+/-	+	+
<i>C. krusei</i>	+	-	+	+	+	+	-
<i>C. parapsilosis</i>	+	+	+	+	+	+/-	+
<i>C. Tropicales</i>	+	+	+	+	+	+	+
Basidiomycetes							
<i>Cryptococcus</i>	+	+	+	+	+	-	+
<i>Trichosporon</i>	-	-	+	+	+	-	-
<i>Rhodotorula</i>	+	+/-	+/-	+/-	+/-	-	+
<i>Geotrichum</i>	+	-	+	+	+	-	+/-

Spectre des azolés

- Fongistatiques sur les levures
- Fongicides sur les filamenteux (sauf fluco)

Levures

		FCZ	ITZ	VRZ	PSZ		
<i>Candida albicans</i>							
<i>Candida tropicalis</i>							
<i>Candida parapsilosis</i>							
<i>Candida krusei</i>							
<i>Candida glabrata</i>							
<i>Candida lusitanae</i>							
<i>Crypto neoformans</i>							

Pharmacocinétique des antifongiques



	Foie/ Rate	Rein	Intestin/ Vésicule	Pou- mons	SNC	Oeil	Urine/ Vessie
AmB	+	+	+	+	-	-	-
5FC	+	+	+	+	+	+	+
FLU	+	+	+	+	+	+	+
ITR	+	+	+	+	-	-	-
VOR	+	+	+	+	+	+	-
POS	+	+	+	+	-	-	-
Echino	+	+	+	+	-	-	-

+ $\geq 50\%$ des concentrations sériques
 - $< 10\%$ des concentrations sériques

Groll AH, *Advances in Pharmacol.* 1998

IDSA GUIDELINE

Clinical Practice Guideline for the Management of
Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases
Society of America

BON USAGE ANTIFONGIQUES

COMEDIMS AP-HP

—

Recommandations de bon usage

FONGIQUES

Diaporama de synthèse réalisée par le comité des référentiels de la SPILF le 13 10 2021 à partir des Recommandations COMAI AP-HP

Mesures systématiques associées au traitement

- Ablation immédiate du cathéter ou de la chambre implantable
- Contrôle de la négativation des hémocultures
- Echographie trans-thoracique à J5-J7

Echographie trans-oesophagienne en cas de doute à l'ETT ou fièvre et/ou candidémie persistante à 72h

- Doppler veineux à réaliser en cas de signe de thrombose ou de candidémie persistante à 72h
- Fond d'œil pour les non neutropéniques dans les 8 jours
- Les échinocandines et l'Amphotéricine B liposomale n'ont pas de place dans le traitement des candidémies à point de départ urinaire
- Traiter, y compris si 1 seule hémoculture positive (périphérique, sur cathéter ou sur chambre implantable)

Commentaires SPILF

- Un FO est recommandé pour toute candidémie.
- Chez le patient neutropénique, le FO est recommandé dès la sortie d'aplasie.
- La négativation des hémocultures est attendue à 72h après le début d'un traitement adapté et ablation du cathéter.

Candidémies du patient non neutropénique

	Traitement	Commentaires
1 ^{ère} ligne traitement probabiliste	<p>CASPOFUNGINE</p> <p>Adulte 70 mg dose de charge puis 50 mg/j ou 70 mg/j si poids > 80kg 150 mg dose de charge puis 1 mg/kg/j à discuter chez les patients les plus graves (qSOFA≥2)</p> <p>Enfant 70 mg/m² dose de charge puis 50 mg/m²/j</p> <p>Ou</p> <p>MICAFUNGINE</p> <p>Adulte 100 mg/j 150 mg/j à discuter chez les patients les plus graves (qSOFA≥2)</p> <p>Enfant 2-4 mg/kg/j</p>	<p>Pendant 14 jours à partir de la 1^{ère} hémoculture négative</p> <p>Tester la sensibilité aux EC si traitement antérieur ou infection à <i>C glabrata</i> ou <i>parapsilosis</i></p>
Alternative <i>Si pas de choc, pas d'ATCD de prise d'azolés ou porte d'entrée urinaire</i>	<p>FLUCONAZOLE IV</p> <p>12 mg/kg à J1 puis 6 mg/kg/j</p>	<p>Pendant 14 jours à partir de la 1^{ère} hémoculture négative</p>
Si ablation de cathéter ou chambre implantable impossible	<p>AMPHOTERICINE B liposomale</p> <p>3 mg/kg/j</p> <p>Ou</p> <p>ECHINOCANDINES</p>	<p>Pendant 14 jours à partir de la 1^{ère} hémoculture négative, <u>sauf porte d'entrée urinaire.</u></p>
Désescalade après 3 à 5 jours <i>si stabilité clinique + souche sensible + négativation des HC + ablation du cathéter</i>	<p>FLUCONAZOLE IV ou PO</p> <p>12 mg/kg à J1 puis 6 mg/kg/j</p>	<p>Si <i>C. albicans</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. tropicalis</i> sensible <i>Fluconazole</i> 12 mg/kg/j pour <i>C. glabrata</i> non R (CMI<32)</p>

Candidémie à *Candida krusei*

- Nouvelle nomenclature?????
- *Pichia Kudriavsevii*
- Voriconazole, posologies usuelles
- Monitoring PK/PD

DCI	Voriconazole		
Spécialité	Vfend®		
Présentation	200 mg poudre pour solution pour perfusion	50 mg 200 mg comprimé	40 mg/mL poudre pour suspension buvable
T° de conservation	T°C ambiante		2 à 8°C
Stabilité solution concentrée ¹	24 h entre 2 et 8°C		
Stabilité solution diluée ¹			14 jours < 30°C
Posologie recommandée	<p>Adulte : IV : 6 mg/kg x 2/j à J1 puis 4 mg/kg x 2/j Relais PO : 4 mg/kg x 2/j à 1 h des repas</p> <p>Enfant entre 2 et 14 ans et < 50 kg : IV : 9 mg/kg x 2/j puis 8 mg/kg x2/j Relais PO : 9 mg/kg x 2/j (dose max 350 mg x 2/j)</p> <p>Autres adolescents de 12 à 14 ans et ≥ 50 kg et de 15 à 17 ans sans condition de poids : Posologie adulte</p>		

Suivi thérapeutique pharmacologique des azolés

	Suivi thérapeutique recommandé	Cible	Moment 1 ^{er} prélèvement
Voriconazole	<ul style="list-style-type: none"> - pour les traitements prophylactiques et curatifs - en cas de toxicité neurologique ou hépatique - switch IV/oral <p>A prendre à 1h des repas</p>	<p>Efficacité prophylaxie/curatif : 1-2 mg/L > 3 mg/L pour infections graves ou CMI > 0,25 mg/L</p> <p>Toxicité > 5-6 mg/L</p>	<p>J2-J5</p> <ul style="list-style-type: none"> - J3 possible si dose de charge correcte sinon J5 au plus tôt - changement posologie : J5 - Switch PO/IV : J2
Posaconazole	<ul style="list-style-type: none"> - pour les traitements prophylactiques en solution buvable - pour les traitements curatifs <p>Comprimés : prise sans tenir compte de la prise alimentaire</p> <p>Suspension buvable : à prendre avec repas riche en graisse ou cola</p>	<p>Efficacité prophylaxie : > 0,7 mg/L</p> <p>Efficacité curatif : > 1 mg/L pour aspergillose >> 1 mg/L pour mucormycose</p>	<p>Suspension : J5-J7</p> <p>Comprimés : J3-J5</p> <ul style="list-style-type: none"> - J3 possible si dose de charge correcte - changement posologie : J5-J7
Isavuconazole	<p>Non recommandé en routine</p> <p>Indiqué dans le cadre d'une infection émergente ou ne répondant pas au traitement, en cas d'infection à un pathogène de sensibilité réduite ou en cas de risque d'interactions médicamenteuses</p> <p>Prise sans tenir compte de la prise alimentaire</p>	<p>Efficacité : > 1 mg/L</p> <p>Toxicité > 5 mg/L</p>	<p>J5</p>

Candidémies du patient neutropénique

	Traitement	Commentaires
1 ^{ère} ligne traitement probabiliste	<p>CASPOFUNGINE</p> <p>Adulte 70 mg dose de charge puis 50 mg/j ou 70 mg/j si poids > 80kg 150 mg dose de charge puis 1 mg/kg/j à discuter chez les patients les plus graves (qSOFA≥2)</p> <p>Enfant 70 mg/m² dose de charge puis 50 mg/m²/j</p> <p>Ou</p> <p>MICAFUNGINE</p> <p>Adulte 100 mg/j 150 mg/j à discuter chez les patients les plus graves (qSOFA≥2)</p> <p>Enfant 2-4 mg/kg/j</p>	Pendant 14 jours à partir de la 1 ^{ère} hémoculture négative
Alternative	<p>AMPHOTERICINE B liposomale 3 mg/kg/j IV</p>	
Si ablation de cathéter ou chambre implantable impossible	<p>ECHINOCANDINES</p>	
Désescalade après 3 à 5 jours <i>si stabilité clinique + souche sensible + négativation des HC + ablation du cathéter</i>	<p>FLUCONAZOLE IV ou PO 12 mg/kg à J1 puis 6 mg/kg/j</p>	Si <i>C. albicans</i> , <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. tropicalis</i> sensible

Candidémies : ESCMID 2012; update IDSA 2016

Non neutropénique

- Relais fluconazole recommandé chez les patients stables, souche S, et hémoculture négativée
- J5
- Dose 400mg/j
- **Durée : 15 jours après négativation des hémocultures**
- *C.glabrata* : relai possible si souche S à double dose

Neutropénique

- Relais Idem
- **Durée de traitement : 15 jours après négativation des hémocultures ET sortie aplasie**
- **En cas de persistance de la neutropénie : au moins 28 jours (ESCMID 2012)**



Merci pour votre attention

