

## Comment traiter une candidose invasive ?

**Dr S. Alfandari**  
Infectiologue  
CH Tourcoing/CHU Lille



[www.gilar.org](http://www.gilar.org)

# Liens d'intérêt

- Gilead (Intervention rémunérée 2019)
- MSD (Congrès 2019)

# Poids des infections invasives à levures

- ▶ **~3000 candidoses invasives en 2014**

- Candidémies
- Candidoses péritonéales

- ▶ **~10 millions de patients hospitalisés en 2021 (0,03%)**

- ▶ **~270000 patients en réanimation en 2021 (1%)**

Gangneux et al, J Mycol Med 2016  
ATIH chiffres clés de l'hospitalisation 2021

- ▶ **Rea-rezo 2020:**

- 12% des BLC

- ▶ **Tunis 2012**

- 7,5% des BLC

Rapport REAREO 2020  
Hajjej J Inf Chem 2014

# Candidoses invasives

- ▶ **Présentation clinique**
  - Candidémie isolée
  - Candidémie + infection profonde
  - Infection profonde isolé
- ▶ **Populations à risque**
  - Hématologie/TOS
  - Réanimation
  - Chirurgie digestive
- ▶ **Portes d'entrée**
  - Cathéter central
  - Tube digestif

# Traitement des candidoses invasives

## ▶ Stratégies de traitements médicamenteux

- Prophylaxie
- Préemptif
- Empirique
- Curatif

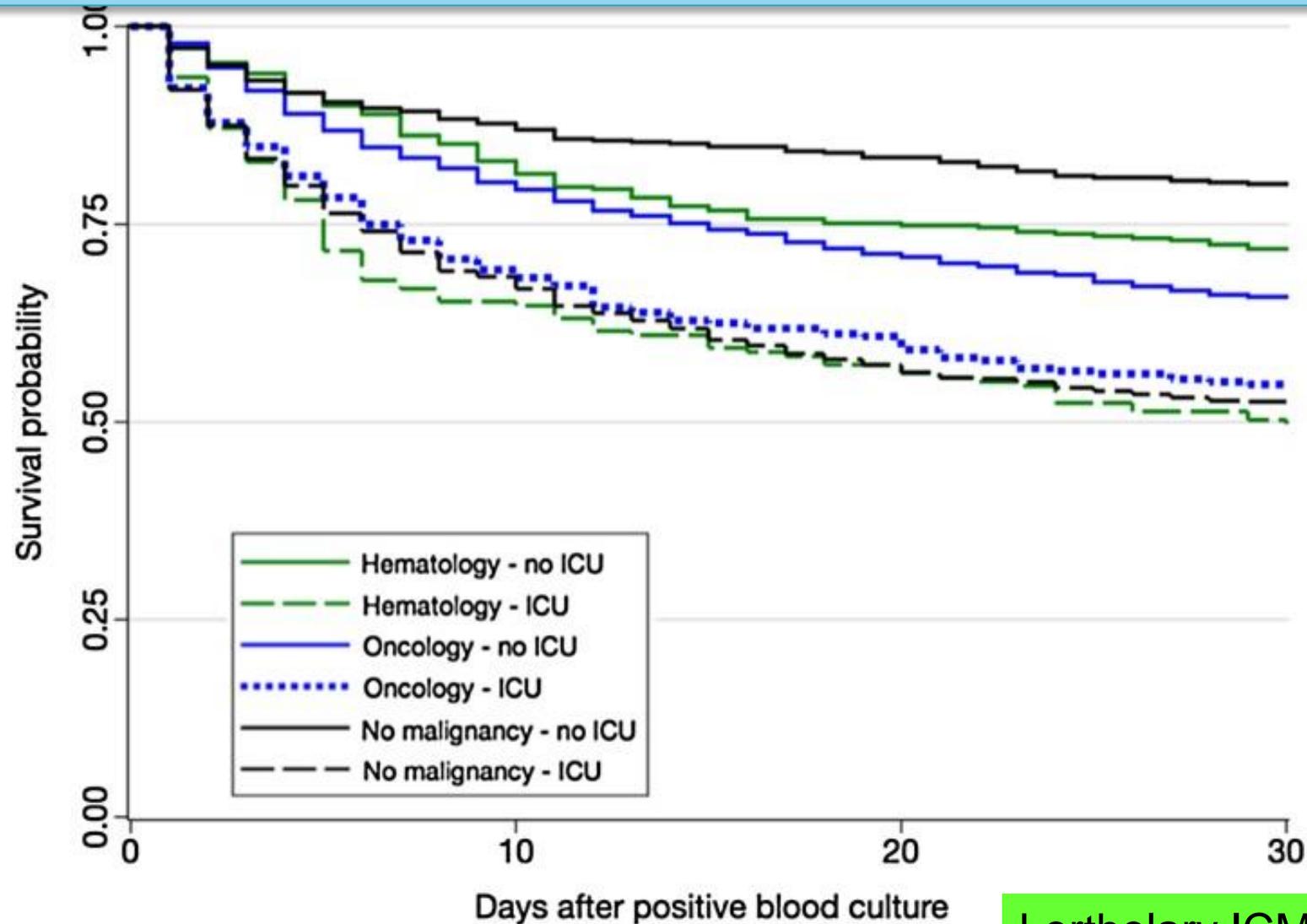
## ▶ Prise en charge des complications

- Candidose hépatosplénique
- Localisations 2<sup>nd</sup>: IE, IDV, abcès, OPH

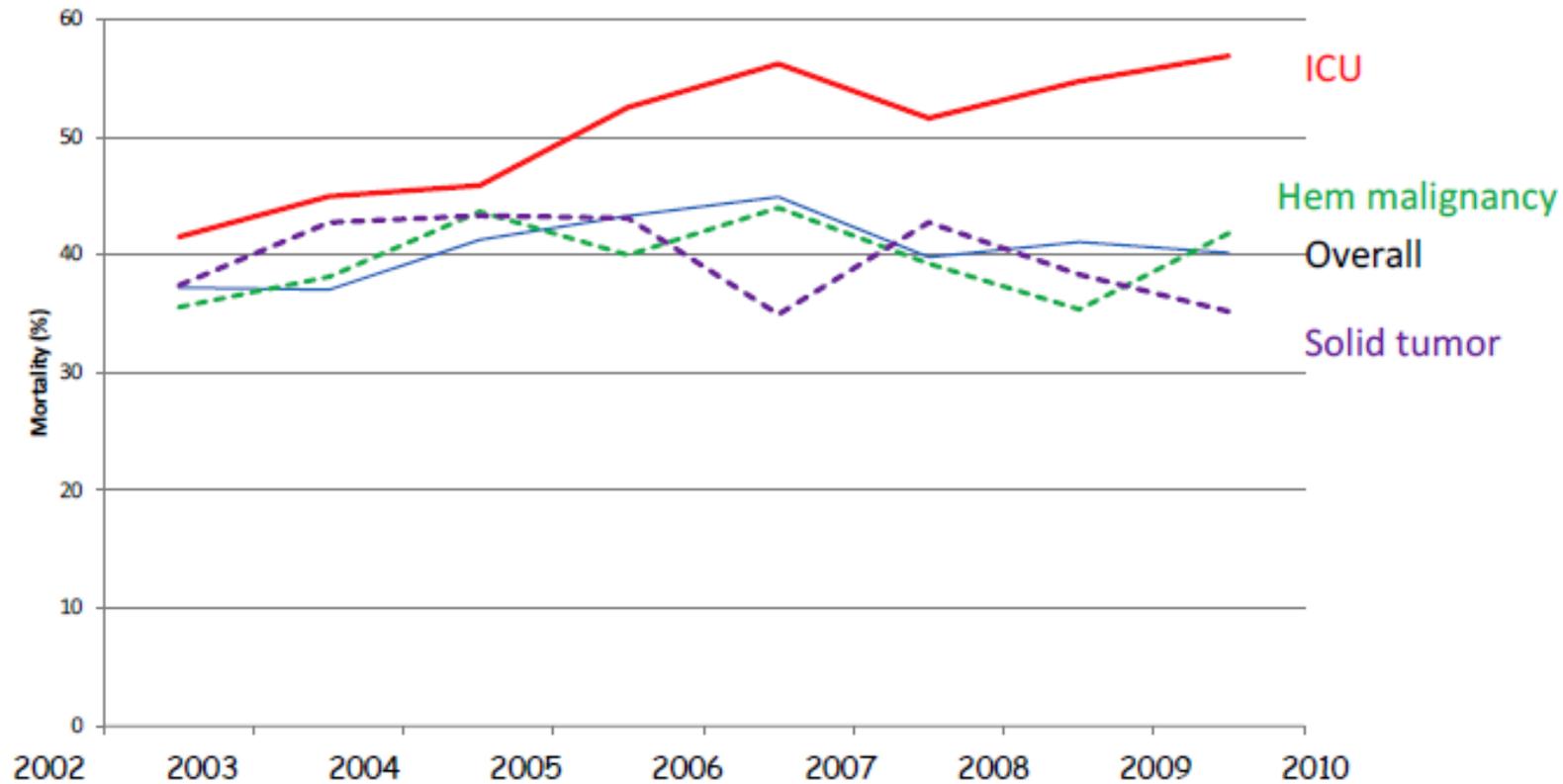
## ▶ Multiples recommandations

- ECIL 2015
- IDSA 2015 (CID 2016)
- ESCMID 2012
- SFAR/SRLF/SPIILF/AFC/SFCD 2014
- ESICM/ESCMID 2019

# Candidémies: mortalité selon pathologie sous jacente et réanimation

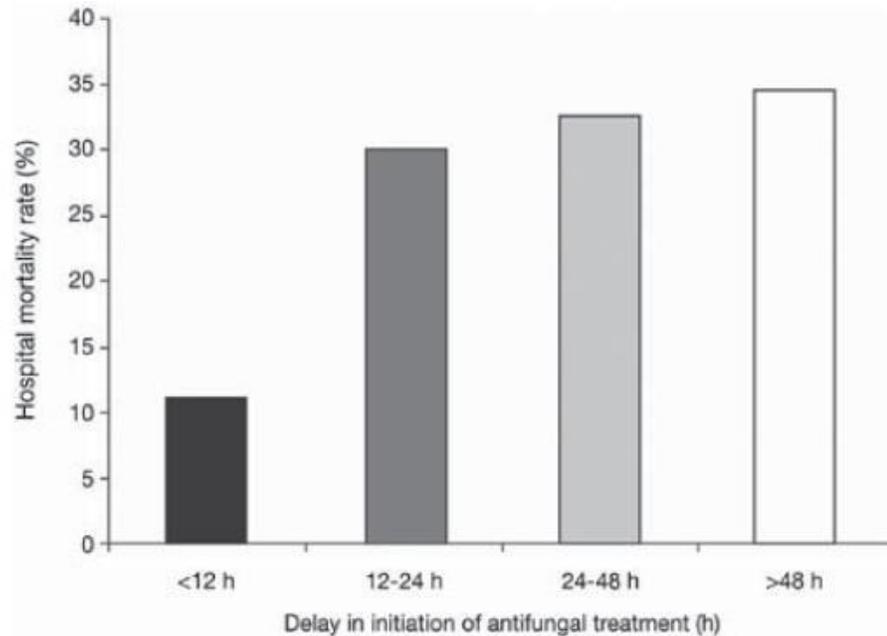


# Candidémies: mortalité selon pathologie sous jacente et réanimation



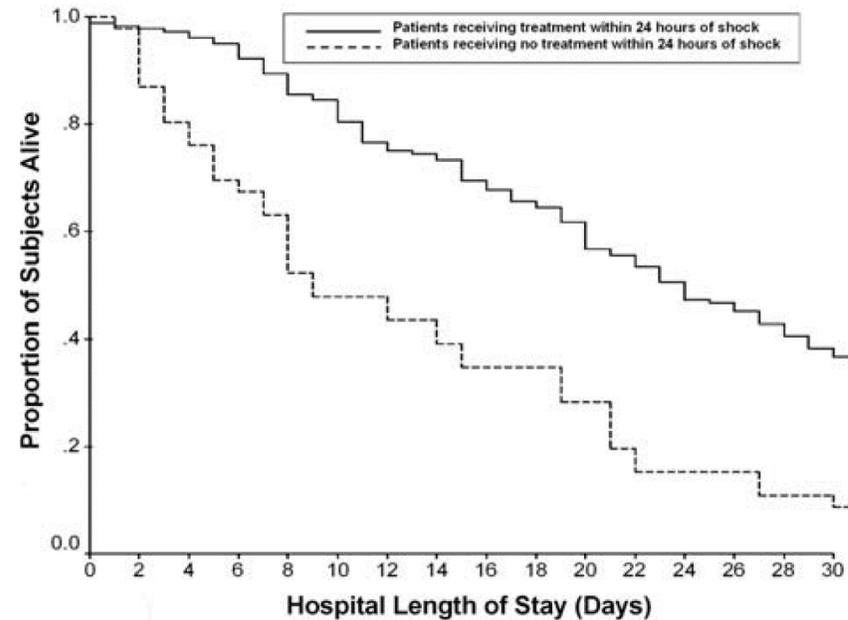
# La mortalité des candidémies est liée au délai de traitement

Tous patients



Morrell et al. AAC 2005

Si choc



Kollef et al. CID 2012

# La mortalité des candidémies est liée au délai de TT et au contrôle de la source

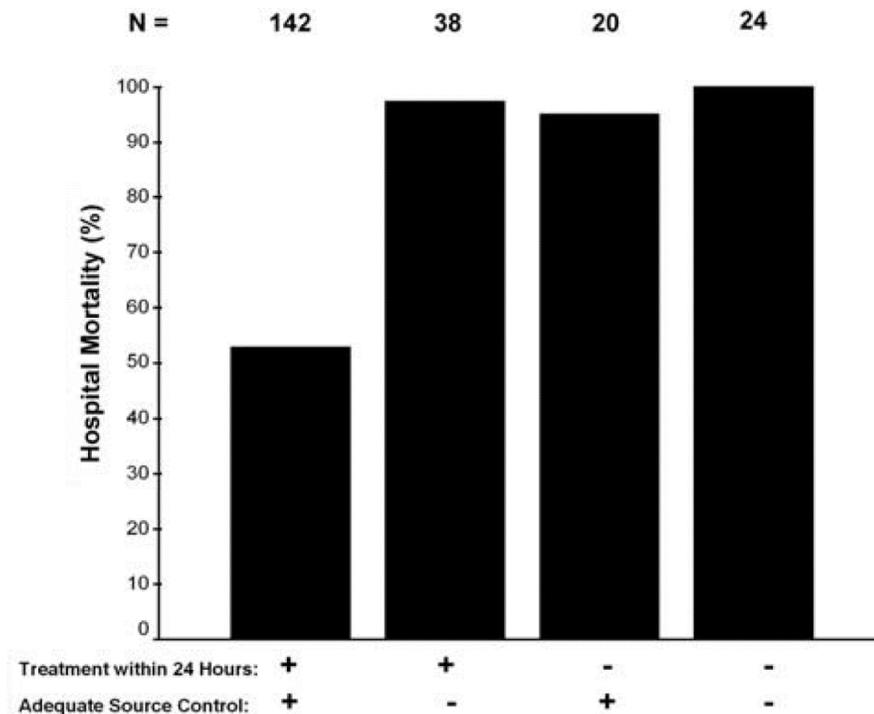


Table 3. Multivariate Analysis of Risk Factors for Hospital Mortality<sup>a</sup>

	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 <sup>b</sup>	33.75	9.65–118.04	.005

# Besoin accru de communication mycologues cliniciens

## ► Révision taxonomique des levures

- Source d'erreur
- Risque de non traitement sur méconnaissance gravité

Ancienne dénomination	Nouvelle dénomination
<i>Candida glabrata</i>	<i>Nakaseomyces glabrata</i>
<i>Candida lusitanae</i>	<i>Clavispora lusitanae</i>
<i>Candida guilliermondii</i>	<i>Meyerozyma guilliermondii</i>
<i>Candida lipolytica</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>
<i>Candida rugosa</i>	<i>Diutina rugosa</i>
<i>Candida catenulata</i>	<i>Diutina catenulata</i>
<i>Candida krusei</i>	<i>Pichia kudriavzevii</i>
<i>Candida kefyr</i>	<i>Kluyveromyces marxianus</i>
<i>Candida pelliculosa</i>	<i>Wickerhamomyces anomalus</i>
<i>Candida famata</i>	<i>Debaryomyces hansenii</i>
<i>Candida inconspicua</i>	<i>Pichia cactophila</i>
<i>Cryptococcus laurentii</i>	<i>Papiliotrema laurentii</i>
<i>Geotrichum candidum</i>	<i>Galactomyces candidus</i>
<i>Geotrichum capitatum</i>	<i>Magnusiomyces capitatus</i>
<i>Geotrichum clavatum</i>	<i>Saprochaete clavata</i>

# Avant le curatif

## ▶ Prophylaxie

- Non recommandée en réanimation
- Recommandée en aplasies longues (LA, allo G)

Martin-Loeches et al, ICM 2019  
Maertens et al BMC 2011

## ▶ Préemptif (en réa)

- Non recommandé en réanimation
- Pas de baisse de mortalité

Martin-Loeches et al, ICM 2019

## ▶ Empirique (en réa)

- Pas de baisse de mortalité
- Mais globalement recommandé si
  - Choc ET
  - FdR candidose invasive

Bloos et al ICM 2022

Timsit et al, JAMA 2016

Traitement curatif des candidoses  
invasives:

**Les antifongiques sont des  
antibiotiques comme les autres !**

**Le spectre**

**La diffusion**

**Le PK/PD**

**Les résistances**

# Importance du spectre antifongique

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

# Antifongiques : diffusion tissulaire

	Humeur aqueuse	LCS *	SNC (Absès)	poumon	Os	Foie Rate Rein	Urines
<b>AMB-L</b>	+	+	+	++	++	++	-
<b>AMB-d</b>	-	-		+		+	-
<b>Fluconazole</b>	++	++	+	++	++	++	++
<b>Voriconazole</b>	+	+	+	++	++	++	-
<b>Posaconazole</b>	+/-	+/-	+/-	++		++	-
<b>Isavuconazole</b>	+/-	-	+	++		++	-
<b>Candines</b>	++	+/-	-	++	++	++	-
<b>Flucytosine</b>	++	++	++	++	++	++	+

\* Pénétration LCS// inflammation au niveau BHM

Lewis Mayo CP 2011  
Felton CMR 2014

# PK/PD des antifongiques sur *Candida*

Famille	Paramètre	<i>Candida</i>	½ vie	Liaison protéines	TDM en routine
Azols	AUC/CMI	Fstatique	6-130h	12 (flu) – 99%	+ (hors flu)
Candines	C <sub>max</sub> /CMI & AUC/CMI	Fcide	10-28h	80-96%	-
Flucytosine	T/CMI	Fstatique	3h	10%	-
Polyènes	C <sub>max</sub> /CMI	Fcide	7-24h	95%	-

Sinnollareddy et al. IJAA 2012

Baracaldo-Santamaría et al, Antibiotics 2022

# Comment choisir le traitement de première ligne pour une hémoculture à levure ?

## ▶ Selon terrain/écologie locale:

- Evaluer risque cryptocoque/geotrichum/trichosporon (R aux candines)

## ▶ Antifongique à adapter selon:

- Gravité clinique: choc
- Terrain: neutropénie prolongée, prophylaxie éventuelle
- Risque de *Candida* R au fluconazole: pré exposition aux azolés
- Porte d'entrée:
  - Par ex, seuls fluconazole et amphotericin B deoxycholate diffusent dans les urines
- Diffusion au site de l'infection

# Orientation vers 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

# Et ca n'arrive pas que chez les autres

- ▶ 2 HC à *C. glabrata* chez 2 patients de réanimation en avril 2023

# Repérer/investiger une épidémie émergente

## ▶ Candidémies à *Yarrowia lipolytica* (AKA *C. lipolytica*)

- 55 épisodes 2012-2014
- Porte d'entrée principale: CVC
- Réa Sfax

## ▶ 4 isolats de *C. glabrata* multi-R

- CH Tourcoing
- Avril 2023
- En cours d'investigation

Amphotéricine B	R	(2.0 /	R	(1.5 /
Caspofungine	I	(0.19 /	I	(0.19 /
Fluconazole	I	(16.0 /	R	(>256.0
Voriconazole	E	(0.125 /	R	(>32.0

Bahloul et al ICM 2017  
Trabelsi Mycopathologie 2015

# Le traitement curatif des candidoses documentées est assez bien codifié

## ▶ **Candidémies**

- débuter par une candine
- déescalader si possible
- contrôler la négativité des hémocultures
- traiter 14j après négativation hors localisation secondaire

## ▶ **Péritonites**

- débuter par une candine
- déescalader si possible

Pappas CID 2016  
Cornely CMI 2012

Montravers Anesth Réa 2015

# Synthèse des recommandations

## Candidose

### ▶ 1<sup>ère</sup> ligne avant identification

- IDSA
  - Candine: **strong reco; moderate-quality ev**
  - Alternative : LFAMB: **strong reco; moderate-quality ev**
  - Fluco si pas présentation sévère et pas préexposé: **weak reco; low-quality ev**
  - Vorico: si besoin couverture moisissures et pas préexposé: **weak reco; low-quality ev**

Alternative:

- LAMB : **strong reco; moderate-quality ev**
- Isavuco: **strong reco; moderate-quality ev**
- ECIL:
  - Caspo/LAmB/mica : **A II**
  - Anidula: **AII** (provisoire)
    - Alternative (**BII**): ABLC/ABCD /vorico

### ▶ Après identification

- IDSA
  - Fluco ou vorico si patient stable, souche S et HC-: **weak reco; low-quality ev**
  - *C. krusei*: candine, LFAM ou vorico: **strong reco; low-quality ev**
- ECIL:
  - *C. albicans, glabrata*: candine **AII**
    - Alternative (**BII**): LFAMB
  - *C. krusei*: candine **AIII**
    - Alternative (**BII**) : LFAMB
  - *C. parapsilosis*: fluco **AIII**
    - Alternative (**BIII**) : candines

# Bilan d'extension d'une candidémie

## ▶ ETT (d'autant plus si la source est un cathéter)

- Voire ETO

Pappas CID 2016  
Cornely CMI 2012

## ▶ Echo-doppler si source cathéter

- Recherche thrombophlébite, qui impacte la durée de traitement

## ▶ Examen OPH

- Impacte durée de traitement/molécule
- Mais discordance des recommandations sur l'examen OPH
  - Non recommandé par l'AAO 2022
  - Recommandé par infectiologues et réanimateurs

# Ne pas traiter les colonisations

## ▶ Pulmonaires

- Il n'y a pas de pneumonie primitive à *Candida*
- Il peut y avoir des localisations pulmonaires d'une candidose disséminée, Le diagnostic est posé sur d'autres prélèvements

## ▶ Urinaires

- Hors signes francs de pyélonéphrite sans bactéries
- Ou avant chirurgie urologique

# Le risque des antifongiques

Lortholary et al AAC 2011  
Bailly et al J Infect 2015  
Fournier et al JAC 2011

## ► Utilisation des AF

- ↗ Proportion de souches résistantes dans chaque espèce
- ↗ La distribution des CMI des souches
- Modifie la fréquence relative des espèces
  - *C. glabrata* après fluconazole
  - *C. parapsilosis* après candines
  - *C. lusitaniae* après amphotéricine

Pfeiffer et al OFID 2019  
Fekkar et al AAC 2021  
Arastehfa et al JAC 2021  
Teo et al BMC ID 2019  
Ruiz Gaitan et al, Mycoses 2018

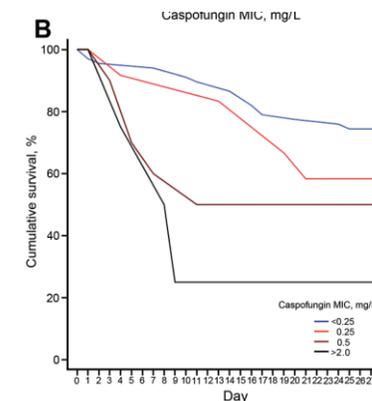
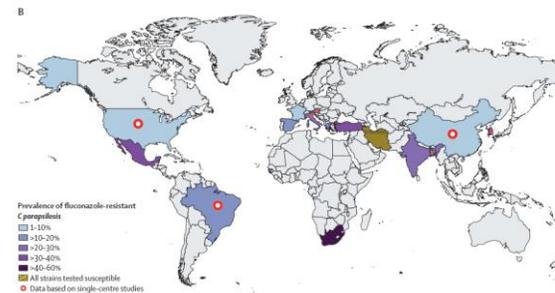
## ► On voit émerger

- *C. tropicalis* fluco-R
- *C. parapsilosis* fluco-R et Candines-R
- *C. auris* multi-R

# Résistances chez Candida

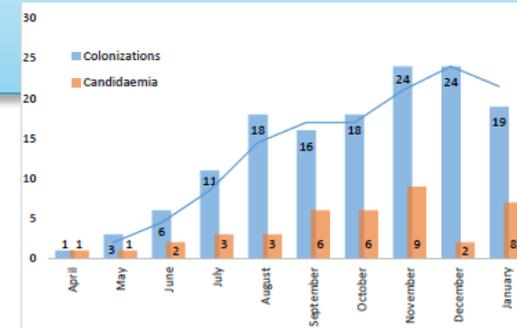
Cuervo et al. CMI 2015

- ▶ **Dans les FdR de survenue il y a l'exposition aux ATF**
  - Etude espagnole Candipop: 617 patients (21.7% FCZ R)
  - 3 FdR indépendants FCZ-R dont:
    - TT antérieur par azolé ( $\geq 3j$ , dans les 30 j) (2.04; 1.16-3.62)
- ▶ **C'est associé à un plus mauvais pronostic**
  - R candine associée à préexposition
  - Mortalité candidémies augmente avec la CMI
- ▶ **Emergences mondiales**
  - *C. parapsilosis* fluco R



Farmakiotis EID 2014  
Daneshnia et al Lancet microbe 2023

# *Candida auris* multirésistant



- ▶ **Souches multirésistantes**

- 41% R à 2 familles et 4% à 3 familles

- ▶ **Découverte en 2009**

- ▶ **Epidémies simultanées / plusieurs continents depuis 2015**

- Analyse génotypique en faveur émergence simultanée (pas de diffusion clonale)
- Pression de sélection sur AF en chirurgie et réanimation ?

- ▶ **Fréquence importantes de candidémies par rapport au portage asympto**

- ▶ **Contrôle difficile:**

- Isolement porteurs +/- contacts
- Dépistage contacts
- Bionettoyage renforcé

Lockhart et al CID 2017

Ruiz-Gaitan et al Mycoses 2018

HCSP France 2019

# Pipeline antifongique

Hoeningl et al Drugs 2021  
Lamoth IDR 2023  
Spec et al AAC 2019

## ▶ **Ibrexafungerp (PO)**

- Inhibiteur BDGlucane synthétase
- AMM US /candidose vaginale
- Phase 2 en relais d'une candine (vs fluco) sur CI
- Phases 3 en cours
- Mauvaise diffusion SNC et urine

## ▶ **Fosmanogepix (IV ou PO)**

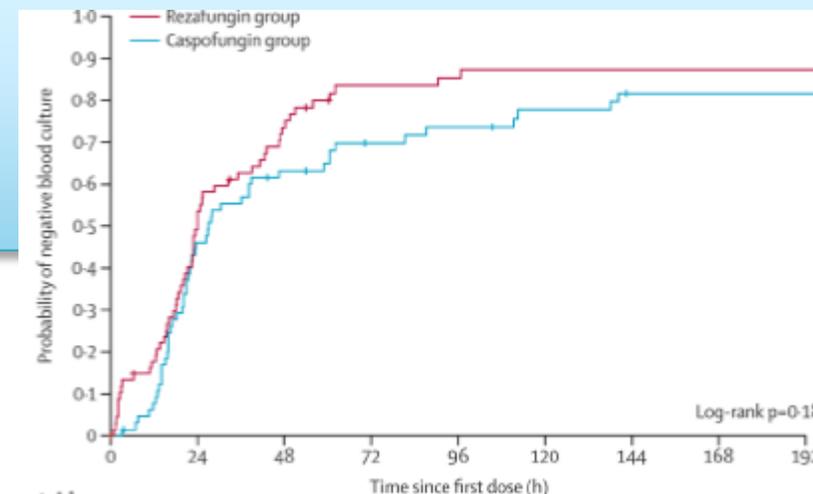
- Inhibiteur Gwt1
- Phase 2 candidémies non neutropénique
- Développement ralenti par le covid

## ▶ **Amphotéricine B absorbable**

## ▶ **Rezafungine (IV +/- sous cut)**

- Longue durée d'action (130h)
- CMI similaires aux autres candines (peut être mieux sur *C. auris*)

# Rezafungine vs caspo



## ▶ 1 RCT 199 patients /15 pays

- RZF 400mg/sem S1 puis 200mg/sem vs 400mg/sem vs
- Caspo 70mg puis 50mg puis fluco

## ▶ Guérison

- J14 =: 59 et 61%

## ▶ DC toutes causes

- J30 = 24 et 21%

	Rezafungin group (n=93)	Caspofungin group (n=94)	Treatment difference (95% CI)
<b>All-cause mortality at day 30 (US FDA primary outcome)</b>			
Died	22 (24%)	20 (21%)	2.4 (-9.7 to 14.4)*
Known to have died	19 (20%)	17 (18%)	..
Unknown survival	3 (3%)	3 (3%)	..
<b>All-cause mortality at day 30 by diagnosis</b>			
Candidaemia only	18/64 (28%)	17/67 (25%)	2.8 (-12.5 to 18.0)*
Invasive candidiasis	4/29 (14%)	3/27 (11%)	2.7 (-16.7 to 21.7)*
<b>Global response at day 14 as assessed by DRC (EMA primary outcome)</b>			
Cure	55 (59%)	57 (61%)	-1.1 (-14.9 to 12.7)†
Failure	28 (30%)	29 (31%)	..
Indeterminate	10 (11%)	8 (9%)	..

# Points essentiels candidoses invasives

- ▶ **Les noms des champignons changent, la gravité reste**
- ▶ **Urgence thérapeutique**
  - 1 hémoculture à levure, même unique, est toujours pathogène
  - Débuter par une candine si FdR « non *albicans* »
  - Enlever/drainer la source de l'infection
    - Procédures pose et entretien des cathéters
- ▶ **L'exposition aux antifongiques augmente le risque de résistance**
  - Ne pas traiter les colonisations
- ▶ ***Candida auris* est une menace du niveau des BHR**