



SOCIÉTÉ TUNISIENNE DE
PATHOLOGIE INFECTIEUSE



Résistances aux antifongiques: implications en clinique

Pr. Ag. NEJI SOUROUR

25^{ème} congrès national

Les maladies fongiques

1. Mycoses superficielles:

- **dermatophytoses** (*Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*)
- **candidoses** (*Candida albicans*,....)
- **pityriasis versicolor** (*Malassezia furfur*,...)

2. Mycoses profondes:

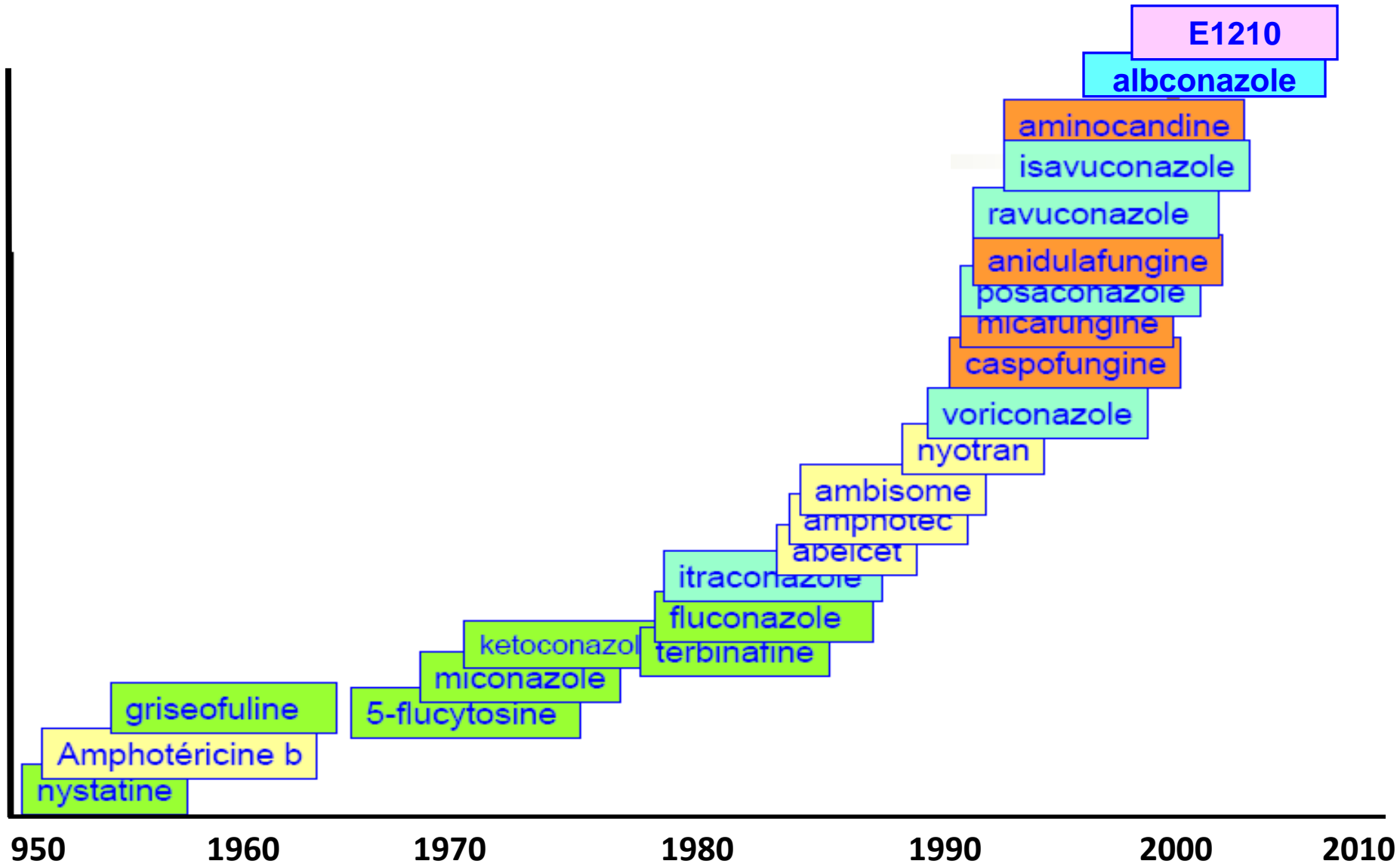
- **organismes pathogènes:**

Histoplasma, *Coccidoides*, *Blastomyces*, *Sporothrix*,
Paracoccidoides

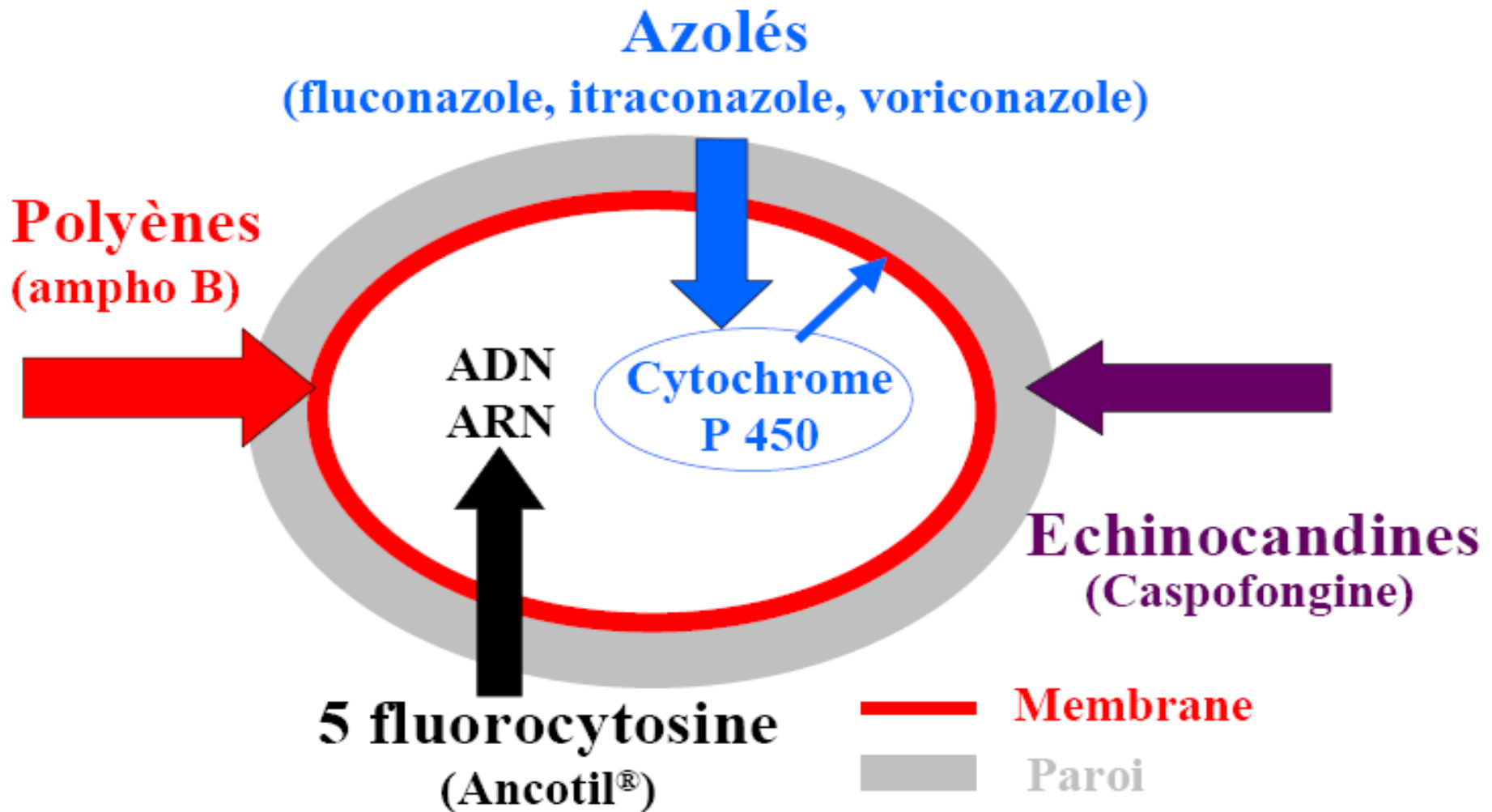
- **organismes opportunistes:**

Candida, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Fusarium*, Mucorales,

Arsenal thérapeutique modeste



Modes d'action des antifongiques



- **Pourquoi si peu de molécules antifongiques?**
 - **Difficulté: éliminer un eucaryote chez un eucaryote**
 - **Trouver inhibiteurs spécifiques des champignons non- toxiques pour l'homme**

- **Les risques de cette situation?**
 - **Émergence des résistances**

- **Des réponses sur organisation de la recherche:**
 - **Méthodes diagnostiques**
 - **Nouvelles cibles fongiques**
 - **Étude des résistances**

Intérêt d'étudier les résistances

1- intérêt clinique

- limiter le risque d'échec thérapeutique

2- Intérêt épidémiologique

- Gène de résistance = marqueur
 - Génétique des populations et flux migratoires
 - Phylogénie / Cladistique

3- Intérêt fondamental

- Mécanisme de résistance identifié
= nouvelle cible pour de nouveaux antifongiques

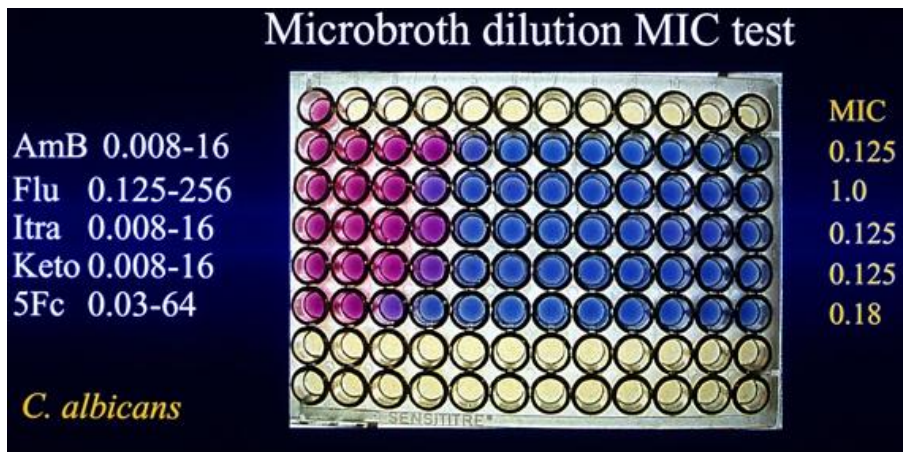
Augmentation des besoins

- ❖ Augmentation de l'incidence des infections fongiques
- ❖ Pathogènes émergents et augmentation des résistances
- ❖ Nouveaux ATF commercialisés et en développement

Définitions et mécanismes de résistances aux antifongiques

Définition des résistances

- Par la mesure *in vitro* de la CMI d'un antifongique pour l'agent pathogène



- Résistance *in vitro* si CMI anormalement élevée par rapport :
 - * À la moyenne des CMI de différentes souches de la même espèce
 - * Aux CMI observées pour d'autres espèces, appartenant au même genre

Déterminisme des résistances

▪ 2 types des résistances

1- Résistances naturelles (résistance primaire)

Certaines espèces sont moins sensibles à un ATF donné

Ex: *C. krusei* ↔ Fluconazole

C. neoformans ↔ Caspofungine

➤ **Caractère d'espèce**

2- Résistance acquise (résistance secondaire)

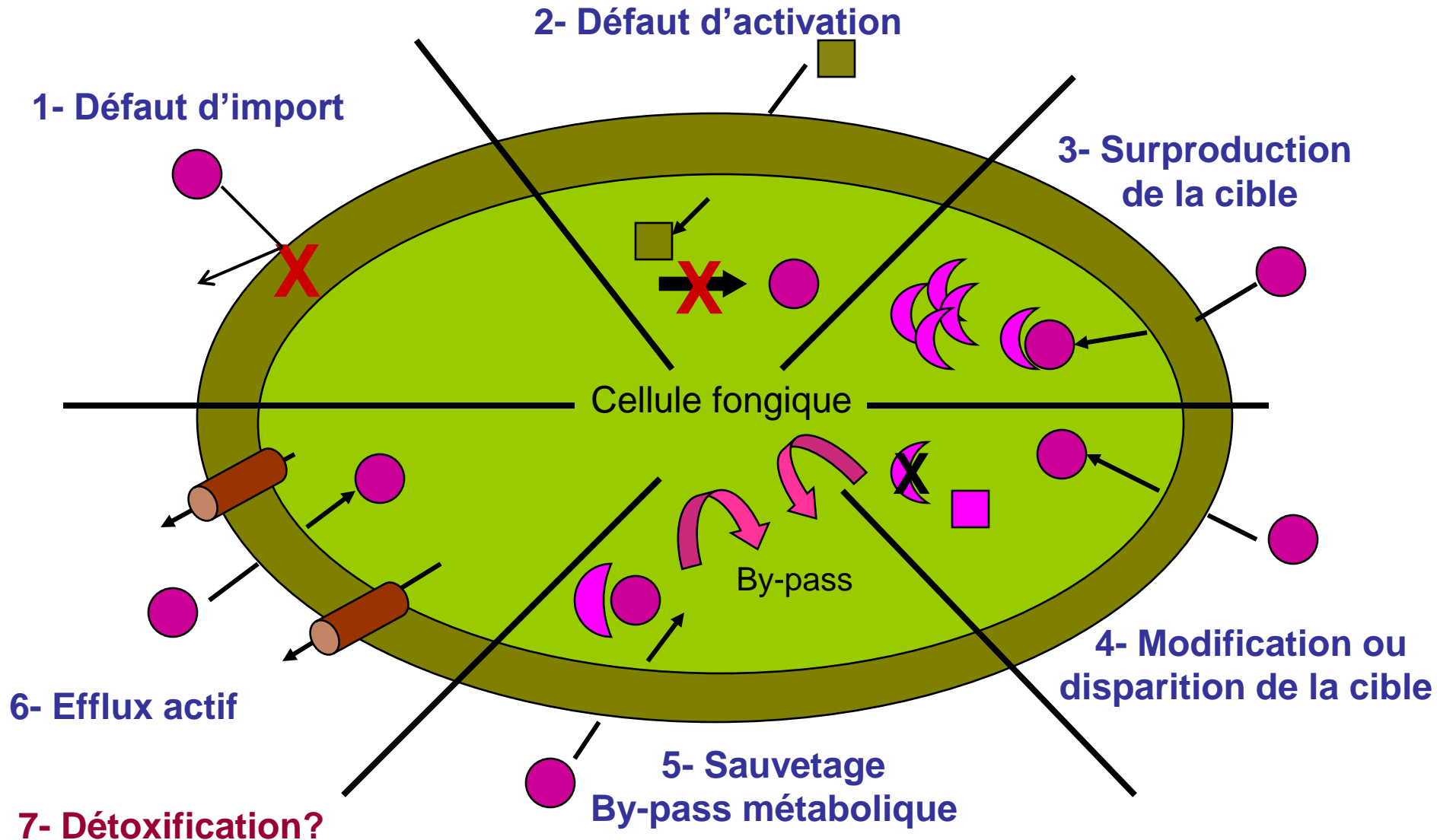
Une souche appartenant à une espèce sensible devient résistante, préalablement ou pendant le traitement ATF

➤ **Caractère de souche**

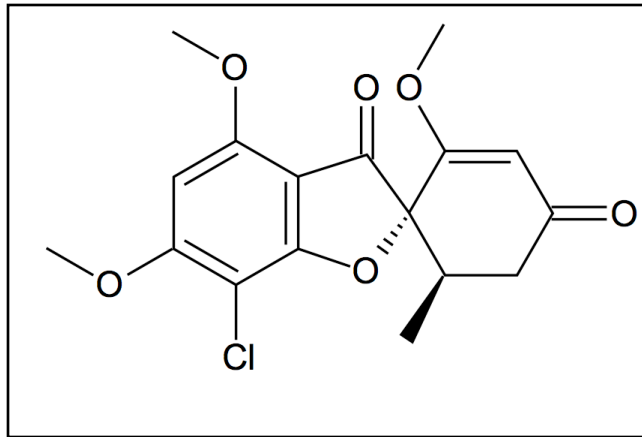
Déterminisme des résistances

- **Naturelles ou acquises,**
les résistances ont un déterminisme génétique
 - informations inscrites dans le génome de l'agent pathogène
- **Les résistances acquises résultent:**
 - de mutations (modification cible, blocage de l'accès à la cible)
 - de la dérégulation de l'expression de certains gènes
→ sur expression (↗cible, ↘CIC d'ATF)

Mécanismes cellulaires des résistance

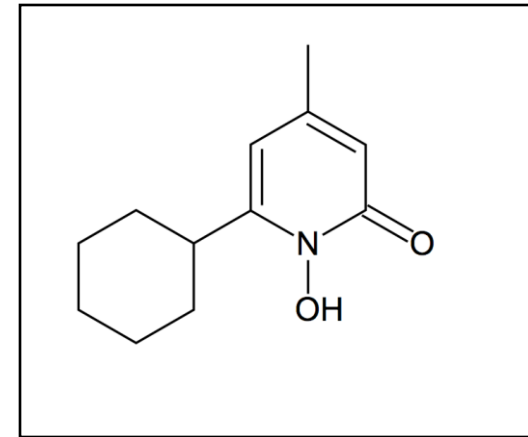


Antifongiques pour lesquels les mécanismes de résistance ne sont pas connus



Griséofulvine

ATF d'origine naturelles

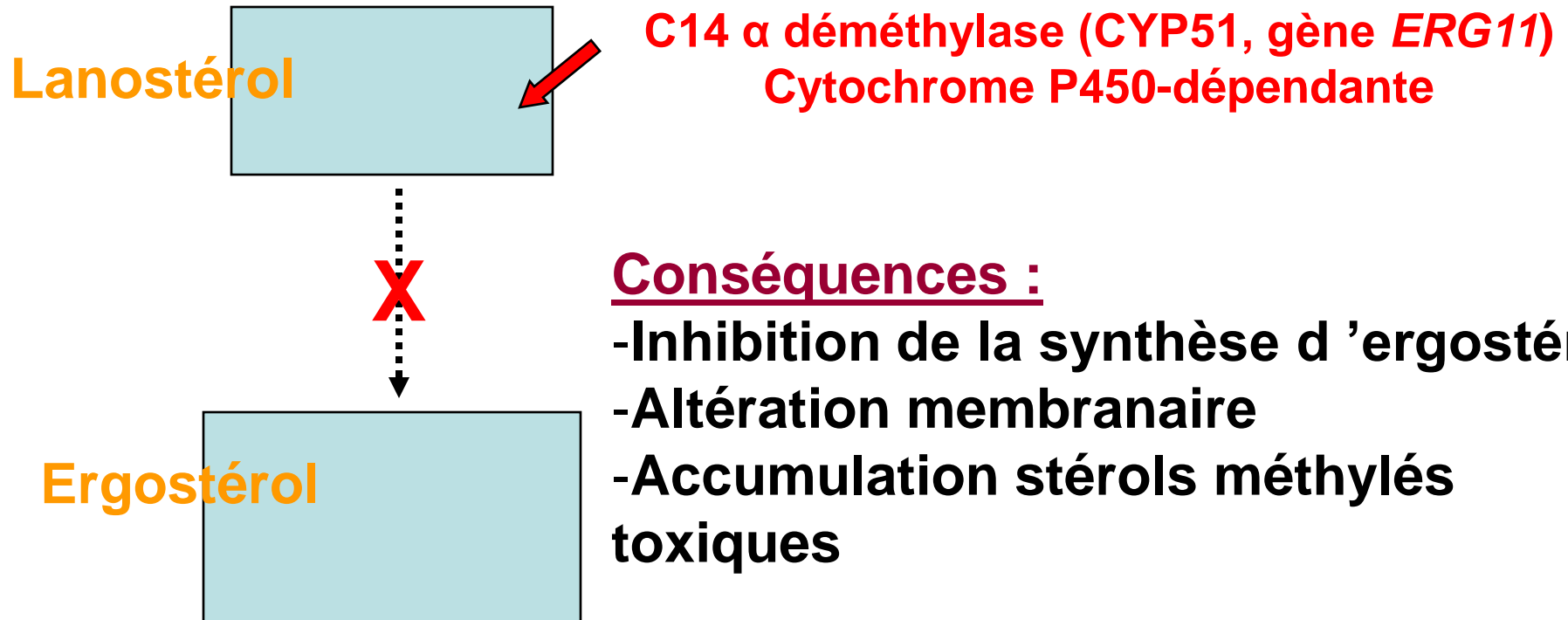


Ciclopiroxolamine

**ATF synthétique
(hydroxy-pyridone)**

Résistance aux antifongiques azolés

Cible : voie de biosynthèse de l'ergostérol



Mode d'action des azolés

Mécanismes de résistance aux azolés

Sanglard et Odds, 2002, The Lancet Infectious Diseases, 2: 73-85

1- Surproduction de la cible CYP51 codée par le gène *ERG11*

- Amplification génique de *ERG11*

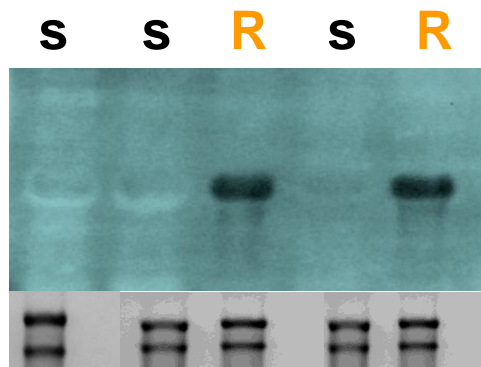
Duplication en plusieurs copies

→ augmentation mRNA

- Augmentation de la transcription de *ERG11*

→ surexpression

mRNA augmentés par facteur 3 à 10



mRNA *ERG11*

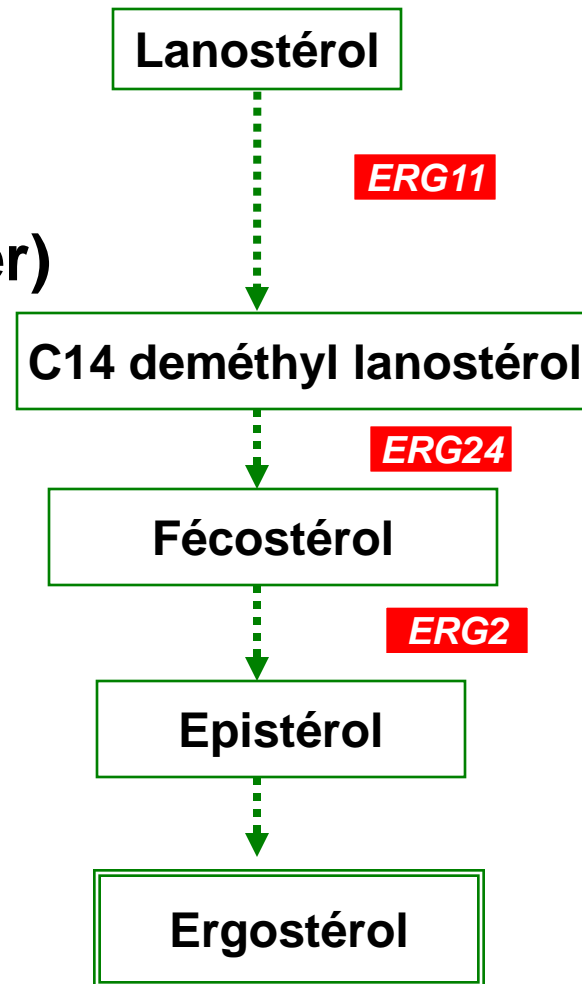
RNA ribosomiques

UPC2 : Activateur de transcription des gènes *ERG* ***C. albicans***

- **Facteur transcription *UPC2***
(*Zinc family*, Zn(2)-Cys(6) finger)

➔ se lie à "TCGTATAA" dans promoteur gènes des *ERG*

- **A643T, A643V, G648D**
- **Surexpression des gènes *ERG* (dont *ERG11*)**



hapE : facteur de transcription des gènes *ERG:A. fumigatus*

Discovery of a *hapE* Mutation That Causes Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus* through Whole Genome Sequencing and Sexual Crossing

Simone M. T. Camps^{1,2,3,5}, Bas E. Dutilh^{3,5}, Maiken C. Arendrup⁴, Antonius J. M. M. Rijs^{1,2}, Eveline Snelders^{1,2}, Martijn A. Huynen³, Paul E. Verweij^{1,2}, Willem J. G. Melchers^{1,2}

1 Department of Medical Microbiology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands, **2** Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (N4i), Nijmegen, The Netherlands, **3** Centre for Molecular and Biomolecular Informatics, Nijmegen Centre for Molecular Life Sciences, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands, **4** Unit of Mycology, Department of Microbiological Surveillance and Research, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

➤ Facteur transcription hapE

➔ se lie à "CCAAT" dans promoteur gènes des *ERG*

➤ P88L

➤ Résistance aux azolés chez *A. fumigatus*

Table 7. MICs of recombinants with either the G54E substitution in Cyp51A (positive control) or the P88L substitution in HapE.

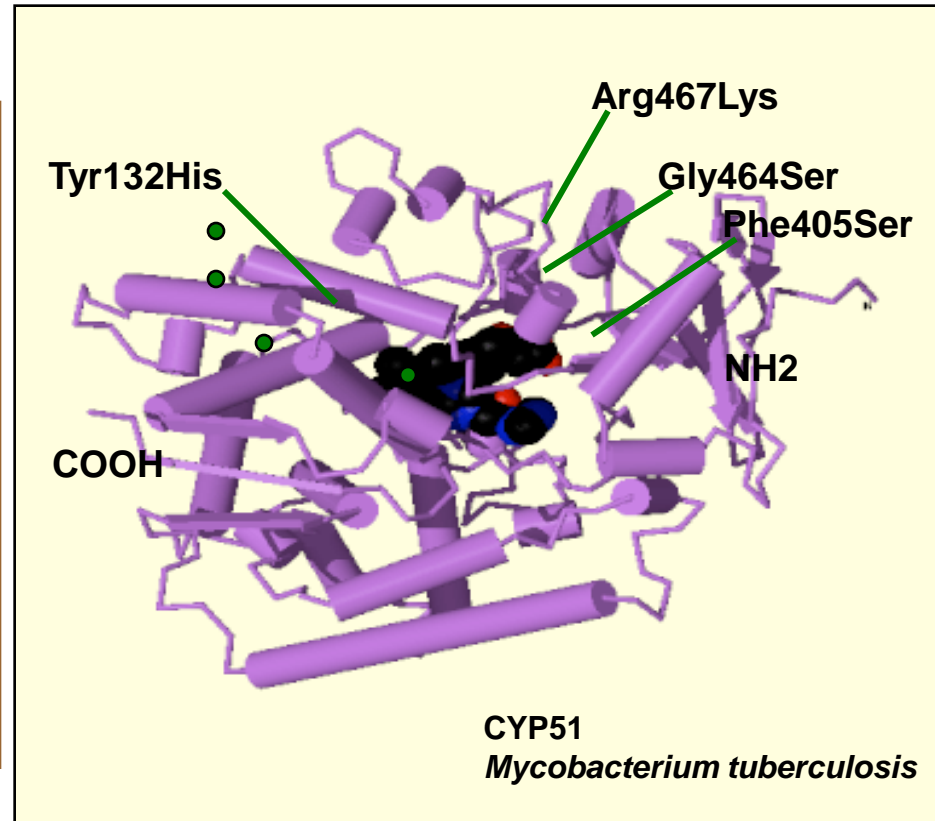
Isolate	Substitutions		MIC		
	Cyp51A	HapE	ITZ	VOR	POS
Transformation recipient <i>akU6</i> ^{AKU60}	-	-	0.125	0.25	0.032
Positive control Cyp51A (1)	G54E	-	>16	0.125	0.5
Positive control Cyp51A (2)	G54E	-	>16	0.125	1
HapE (1)	-	P88L	>16	1	0.125
HapE (2)	-	P88L	>16	1	0.125

MIC, minimum inhibitory concentration; ITZ, itraconazole; VOR, voriconazole; POS, posaconazole.

2 - Modification de la cible: diminution de l'affinité pour l'azolé

Mutations ponctuelles du gène *ERG11* : substitution d'un acide aminé
↳ altération de la liaison CYP51-Azole

- *C. albicans*: > 140 mutations
K143R, S405F, G464S, R467K et I471T +++
- *C. neoformans*: G468S, Y145F
- *A. fumigatus*: ≈ 40 mutations
- G54, L98, G138, M220 et G448+++
- TR₄₆/Y121F/T289A++ (CYP51A)

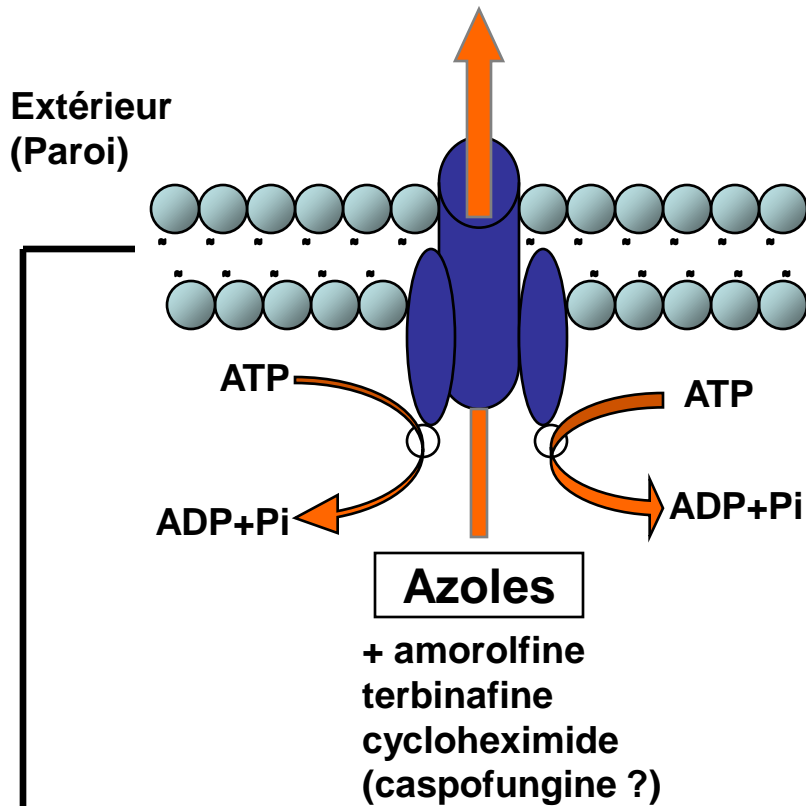


3 - Systèmes d'efflux

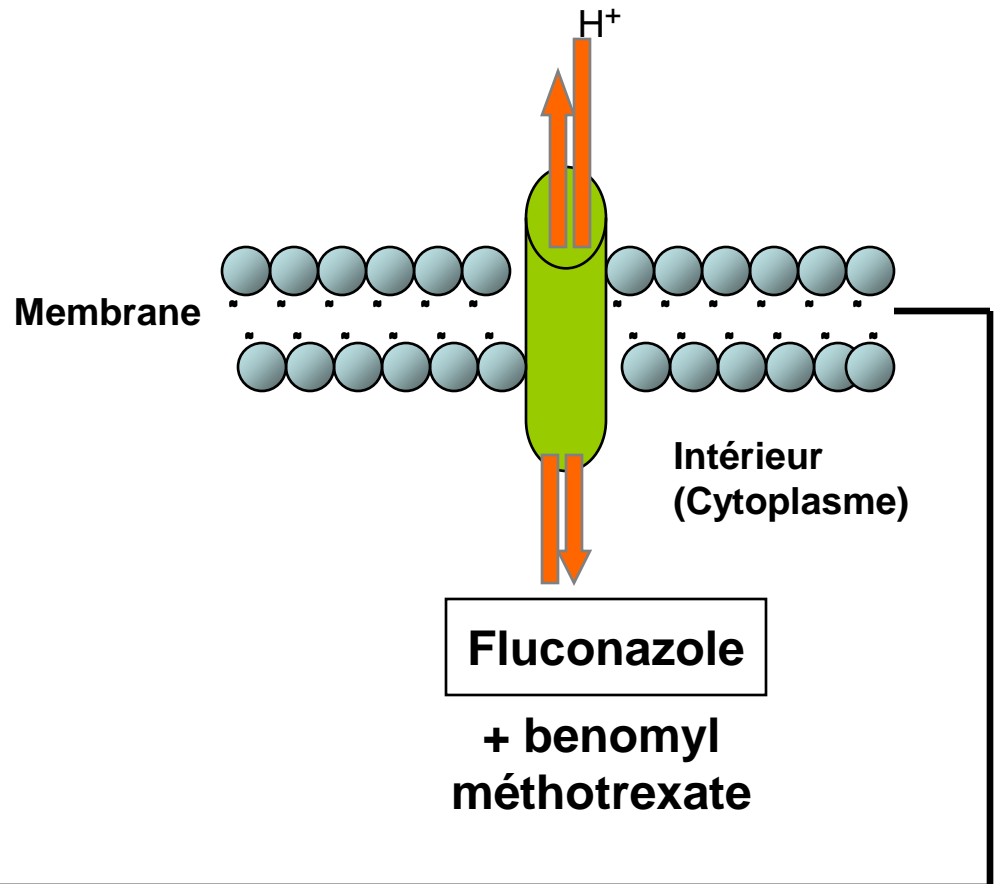
- Réseau de transporteurs membranaires (pompes)
Fonction : évacuer les substances toxiques
 - Systèmes répandus dans toutes les cellules de tous les règnes
 - Chez levures, 2 familles de transporteurs impliquées dans la résistance aux azolés. Se distinguent par :
 - l'énergie nécessaire à leur fonctionnement
 - leurs spectres vis-à-vis des substrats antifongiques
- + Famille de gènes régulateurs → quantité de transporteurs

Pompes d'efflux

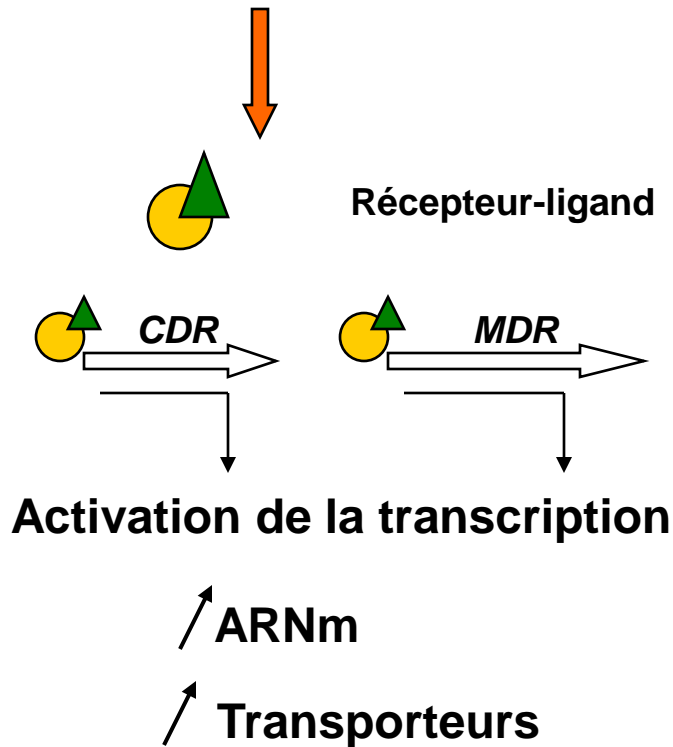
**Pompes de type ABC
(ATP-Binding Cassette)**
Gènes *CDR1*, *CDR2*, etc.



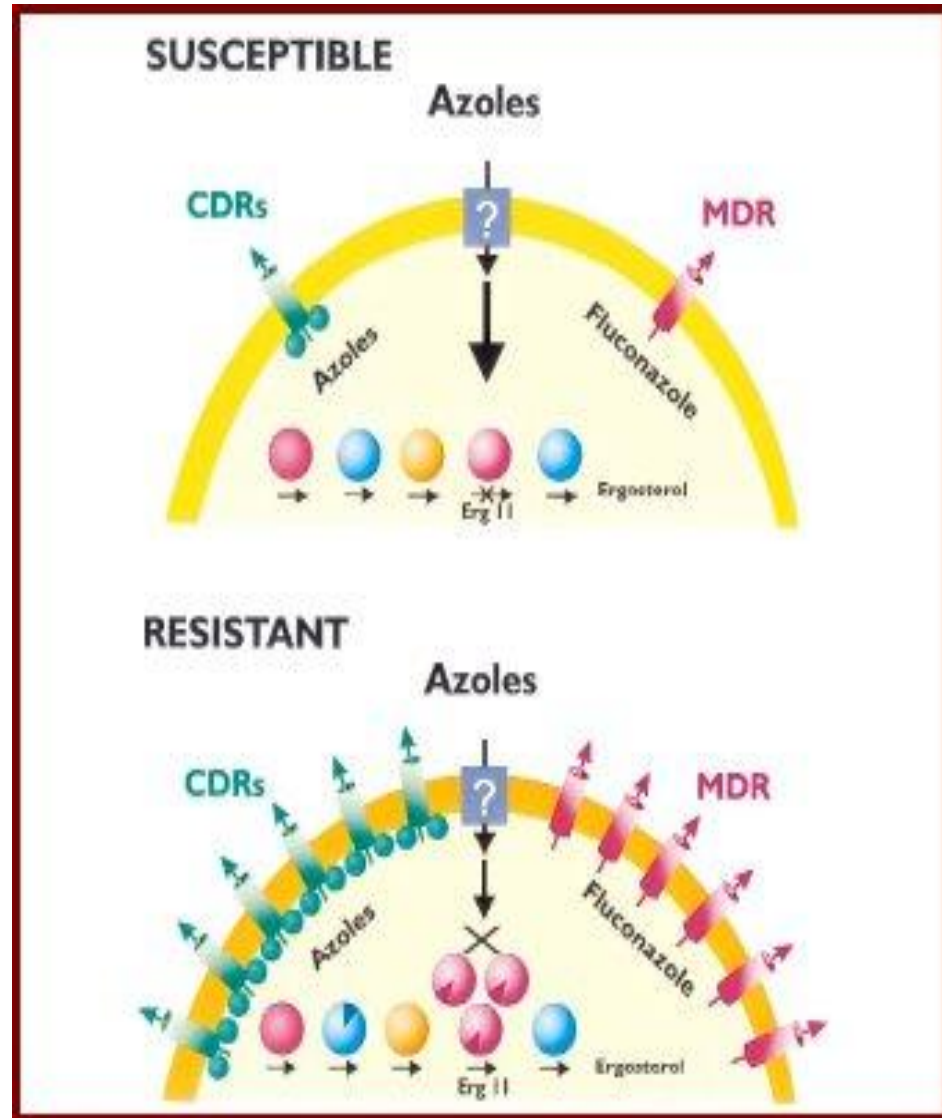
**Pompes de type MF
(Major Facilitator)**
Gènes *MDR1* (*FLU1*)



Gènes régulateurs de l'expression des gènes CDR et MDR

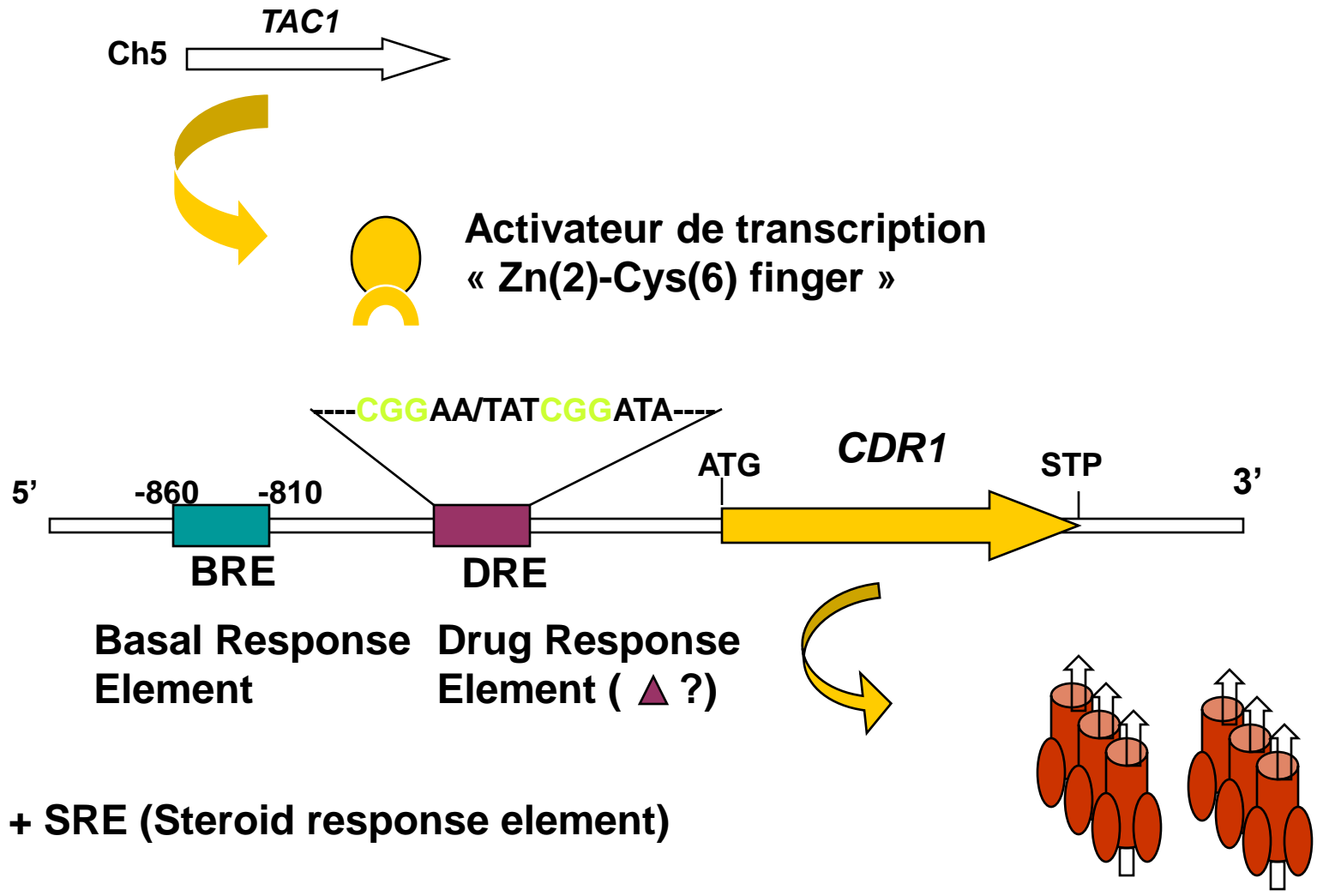


White et al., 1998, CMR 11, 382-402



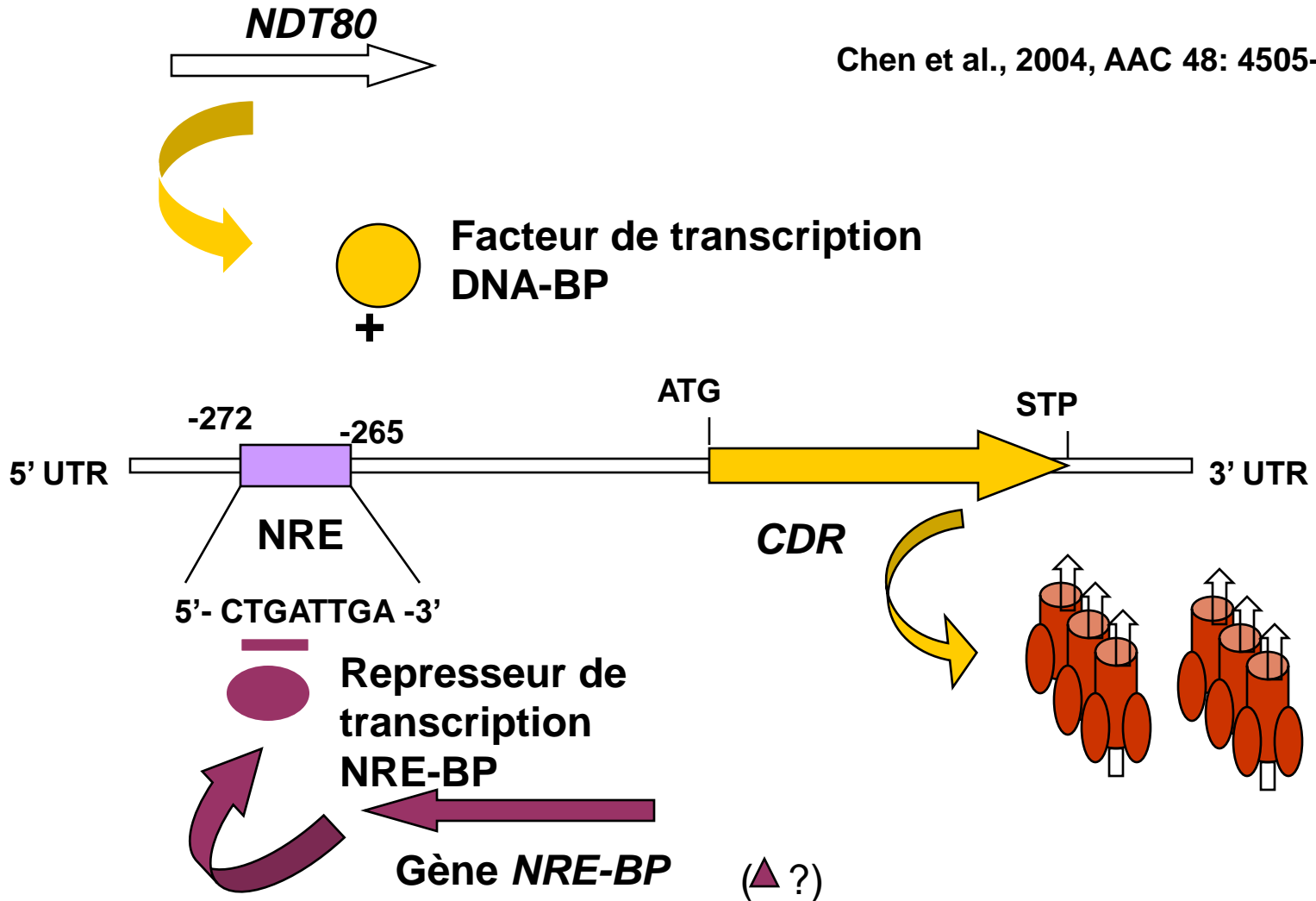
Activateurs de transcription des gènes *CDR* *C. albicans*

Coste et al., 2004, Eukaryotic Cell 3: 1639-52



Activateurs de transcription des gènes *CDR* *C. albicans*

Chen et al., 2004, AAC 48: 4505-12





Efflux pump proteins in antifungal resistance

Rajendra Prasad* and Manpreet K. Rawal

Membrane Biology Laboratory, School of Life Sciences, Jawaharlal Nehru University, New Delhi, India

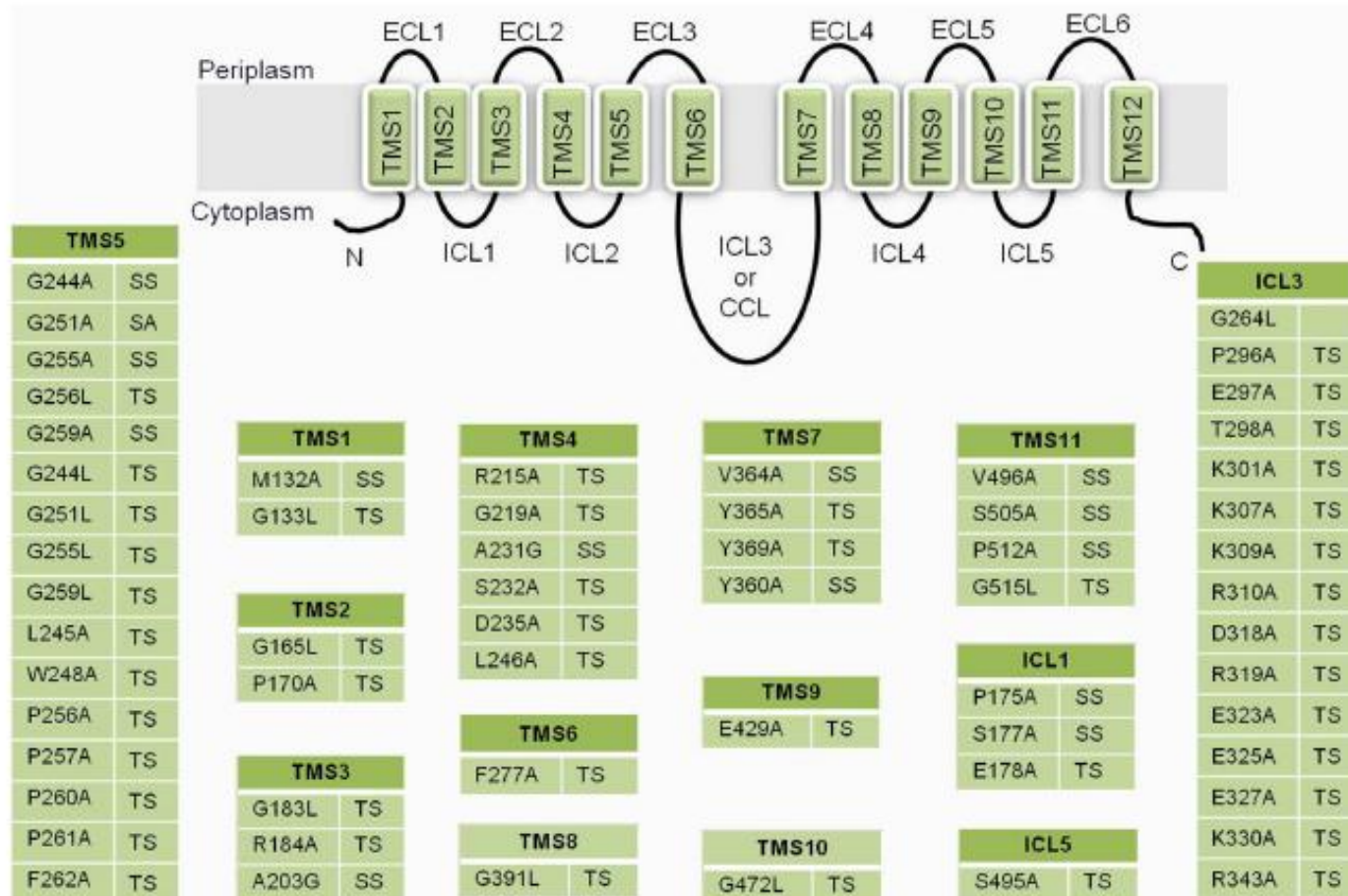
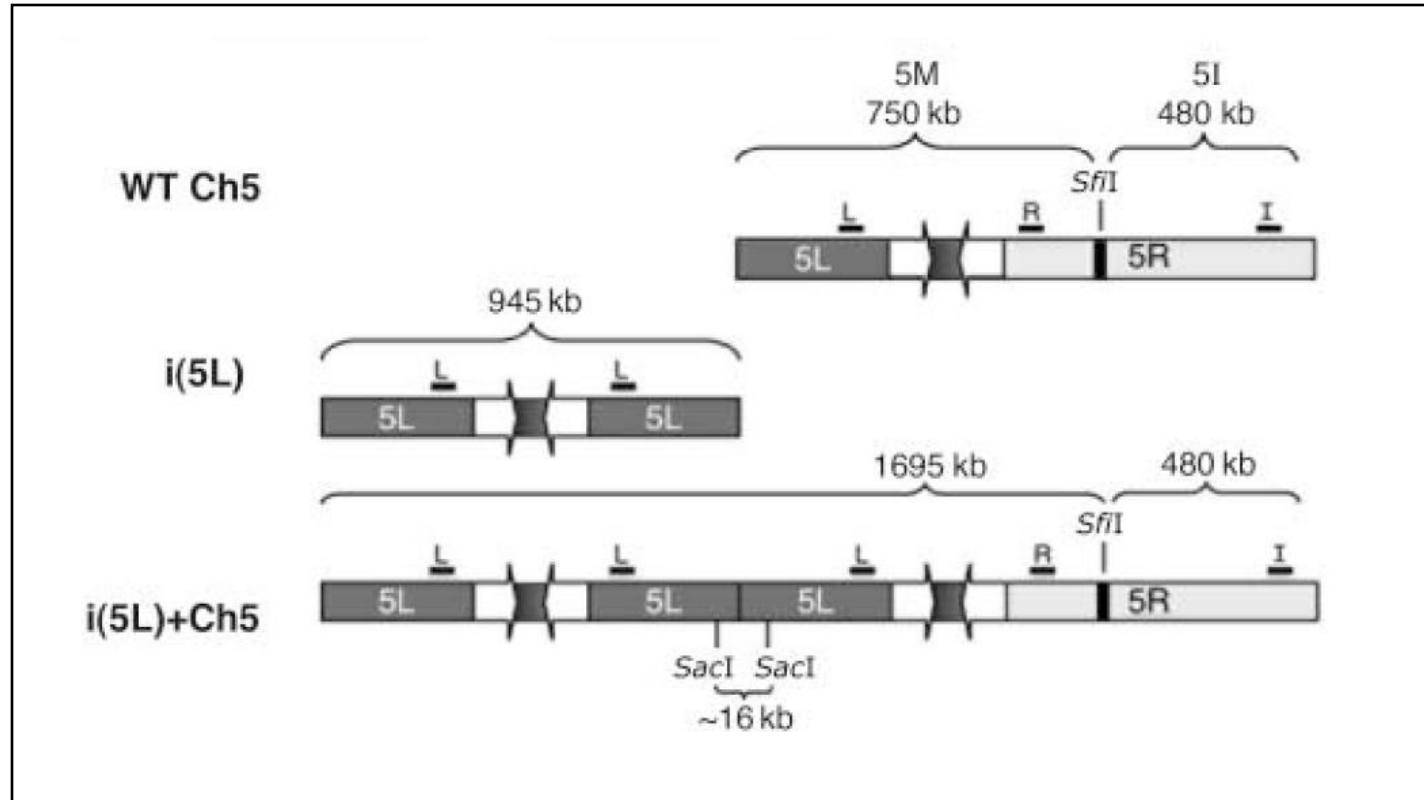


FIGURE 6 | A list of residues from CaMdr1p that upon substitution gave a phenotype. TS, susceptible to all drugs; SS, selectively susceptible; ECL, extracellular loop; TMS, transmembrane segments; ICL, intracellular loops; CCL, central cytoplasmic loop.

Régulation des résistances aux azolés ?

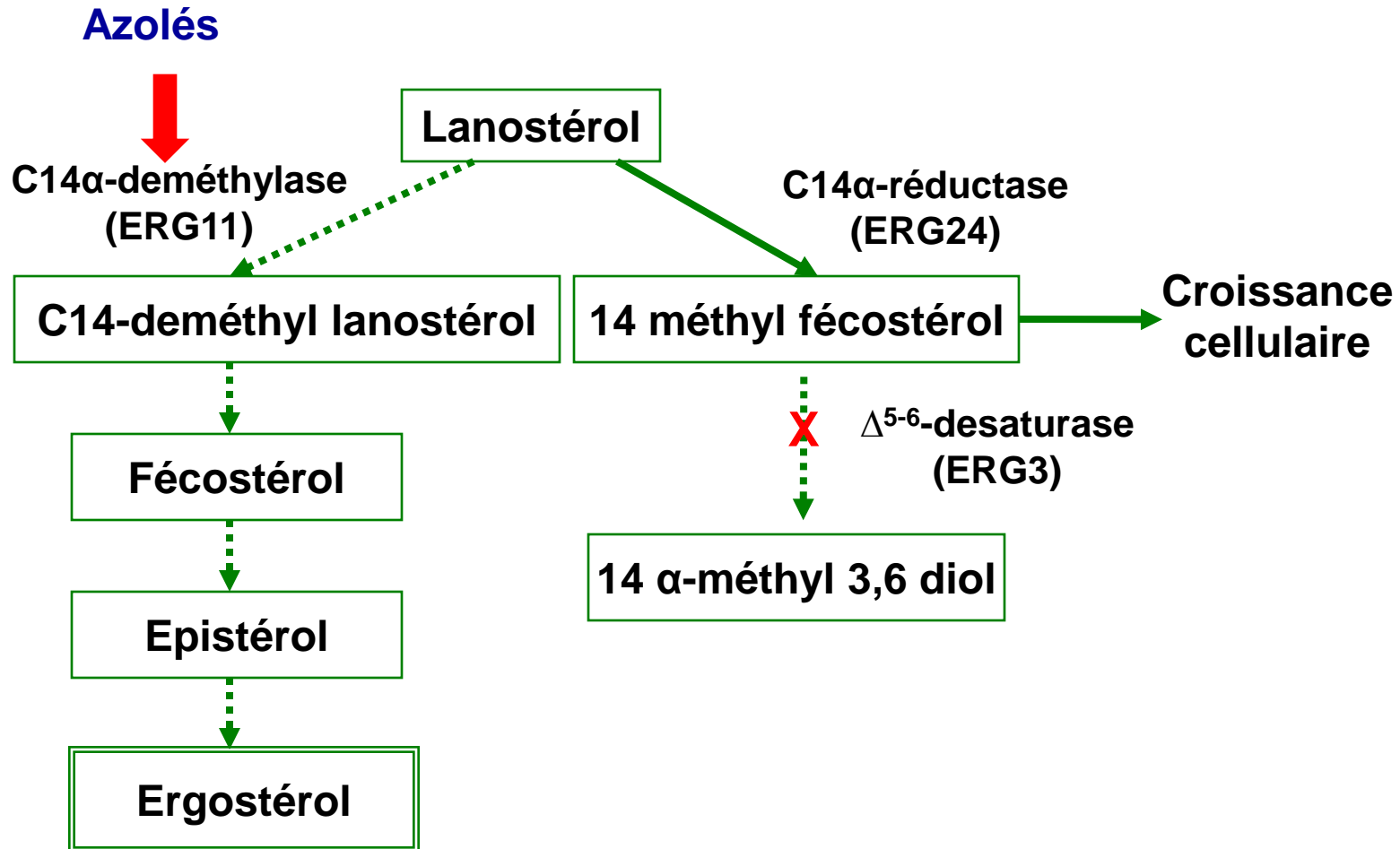
Effet dosage de gènes



Formation d' isochromosome et aneuploïdie partielle
du chromosome 5

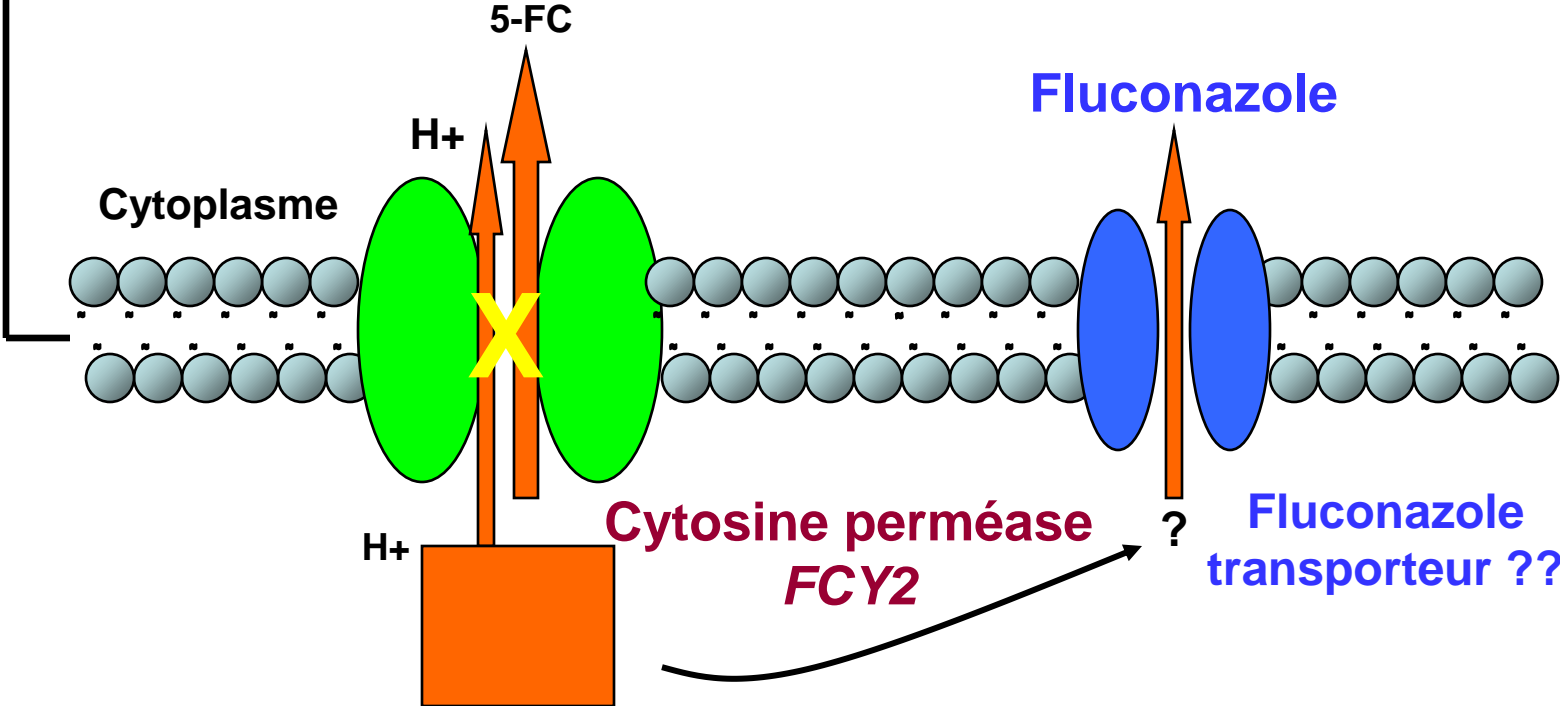
5LCh5 : *ERG11*, *TAC1*, *CDR*, *MDR*

4- Sauvetage: by-pass métabolique



5- Inhibition du transport d'entrée de fluconazole ?

Résistance croisée flucytosine / fluconazole
chez des isolats cliniques *fcy1* et *fcy2* de *C. lusitaniae*
et mutants de laboratoire *fcy1Δ* et *fcy2Δ*



Noël et al., 2003, AAC 47
Chapeland-Leclerc et al., 2005, AAC 49
Papon et al., 2007, AAC 51

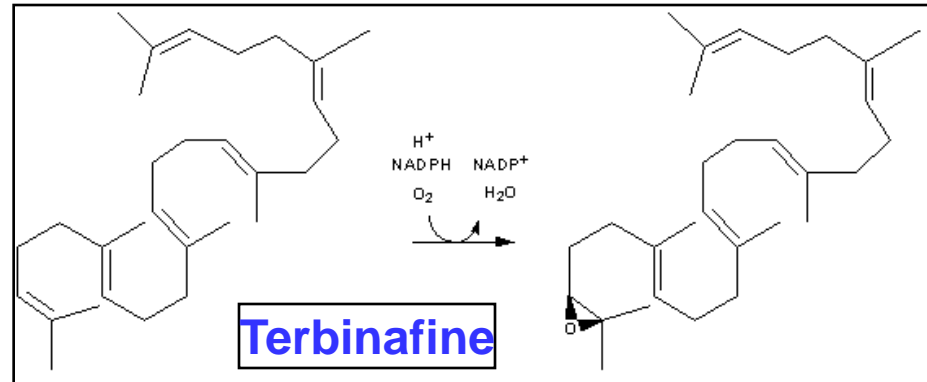
Résistance à la terbinafine

Cible : voie biosynthèse de l'ergostérol

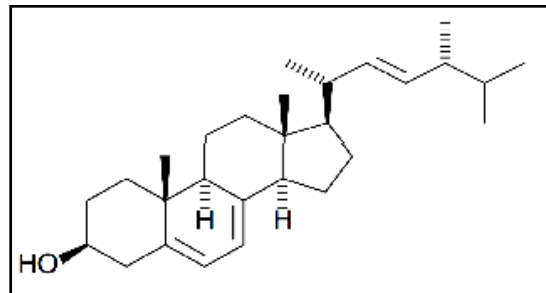
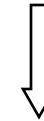
. Inhibition squalène
Epoxidase

. Accumulation de
squalène toxique

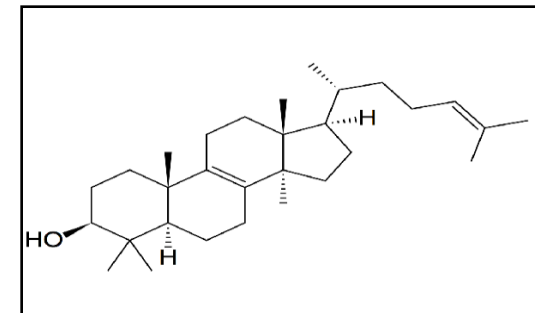
. Inhibition synthèse
ergostérol



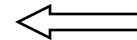
Squalène \longrightarrow Squalène epoxide



Ergostérol



Lanostérol



Mode d'action des allylamines

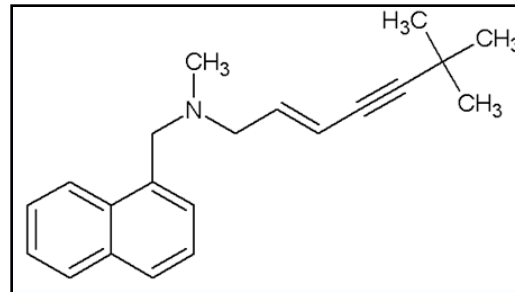
Mutéines de squalène epoxidases fongiques Conférant une résistance à la terbinafine

Espèce	Mutation	Réf
<i>T. rubrum</i>	L393F F397L	Osborne et al., AAC, 2006
<i>A. fumigatus</i>	F389L	Rocha et al., AAC, 2006
<i>S. cerevisiae</i>	L251F F402L F420L P430S F433S	Leber et al., AAC, 2003

Cannon RD, Lamping E, Holmes AR, et al. Efflux-mediated antifungal drug resistance. Clin Microbiol Rev 2009

Autres mécanismes de résistance à la terbinafine

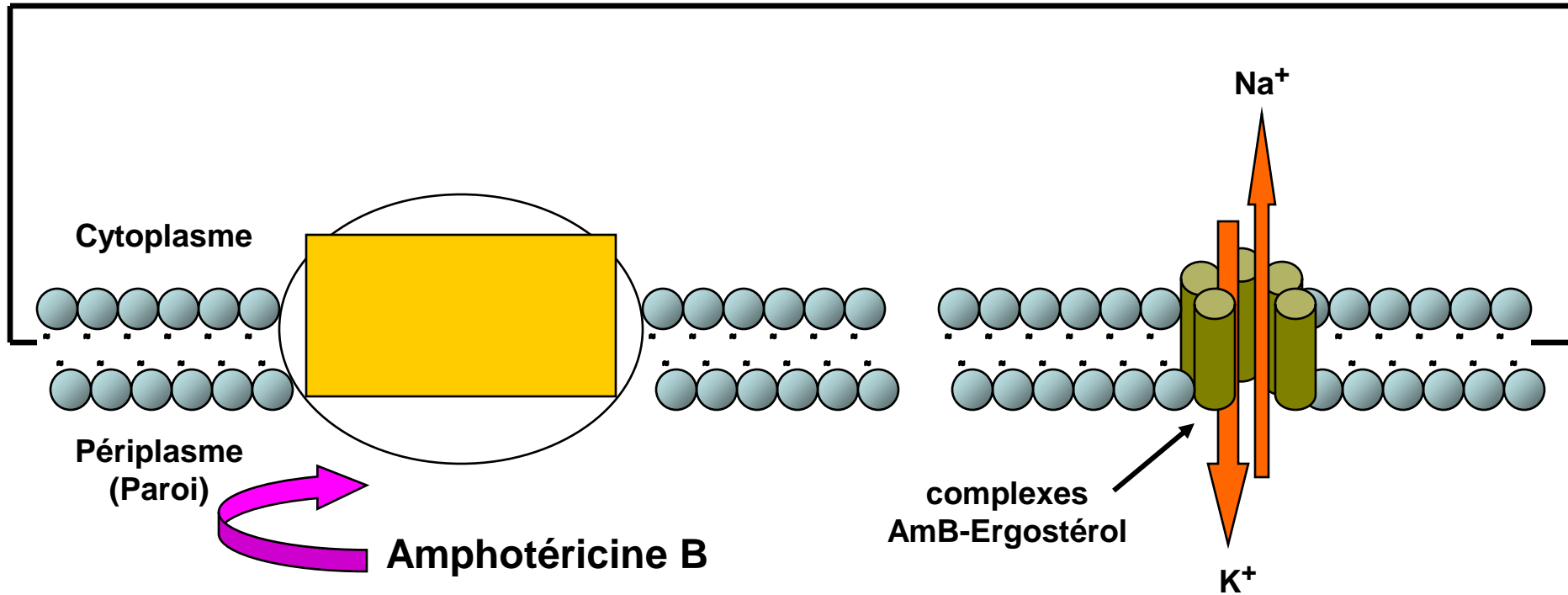
- Chez *C. albicans*, *T. rubrum* : implication des transporteurs membranaires ABC
 - Délétion gène codant Pompe Cdr1p : hypersensibilité chez *Ca*
 - Surexpression *CDR2* : résistance chez *Ca*, modulation chez *T. rubrum*
- Chez *Emericella nidulans* : gène *salA*
 - Salicylate 1-monooxygénase : dégradation naphthalène
 - Rôle possible dans la dégradation du cycle naphthalène de la terbinafine
 - **Détoxification ?**



Graminha et al., AAC, 2004

Résistance à l'amphotéricine B

Cible : Membrane plasmique (ergostérol)



- Perte fluidité membranaire
- Formation de pores
- Échanges incontrôlés d'électrolytes
- Mort cellulaire

Mode d'action de l'amphotéricine B

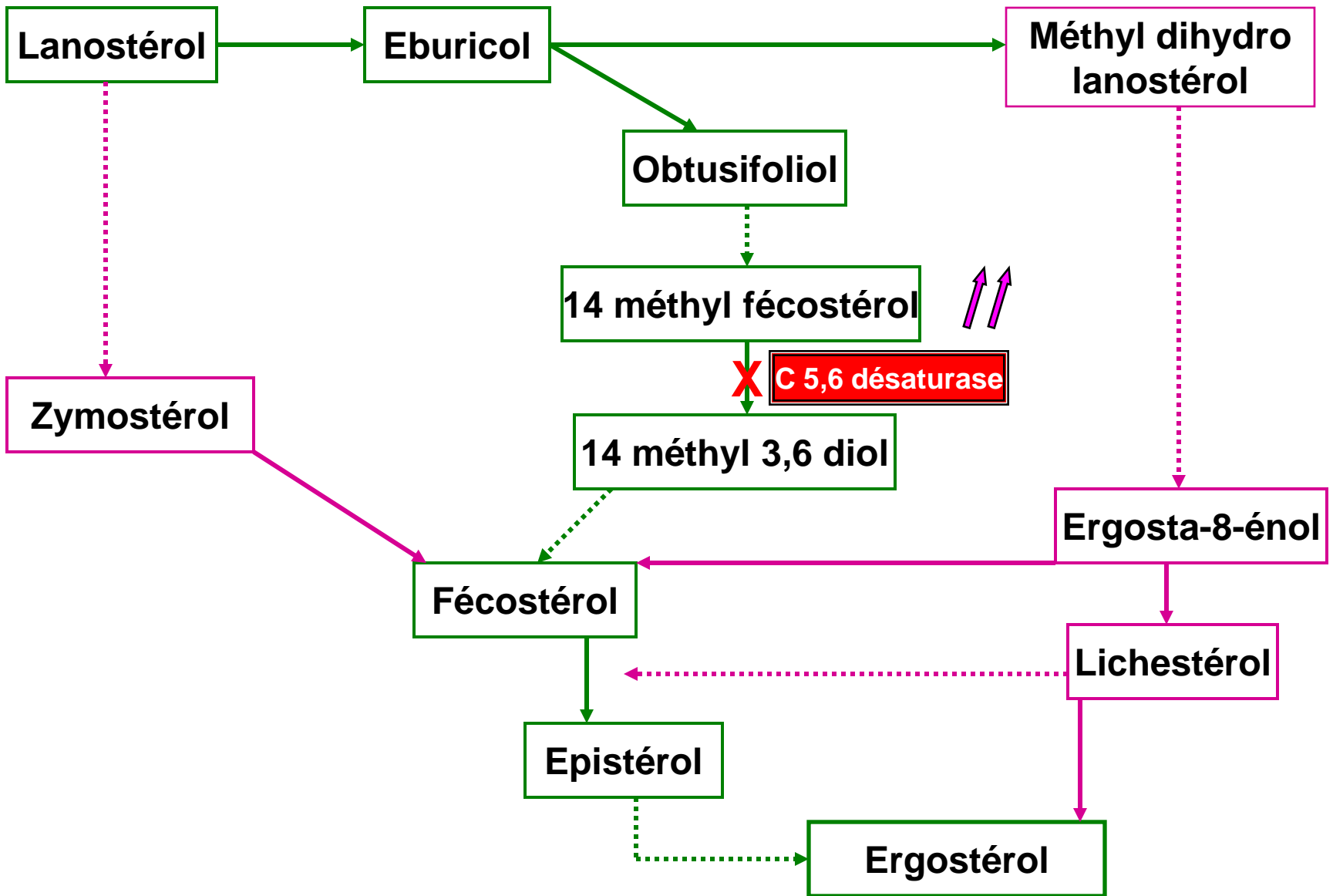
Mécanismes de résistance à l'amphotéricine B

- **Régulation de l'expression des gènes *ERG* ?**
 - **Effet démontré pour azolés, allylamines**
 - **Pas de démonstration pour Amb, Nystatine**
- **Système de disparition de cible en 2 étapes**
 - **Blocage par mutation la voie de biosynthèse de l'ergostérol**
 - **Remplacement de l'ergostérol par d'autres stérols "viables"**

Kelly et al., 1996, Lancet 348: 1523-24

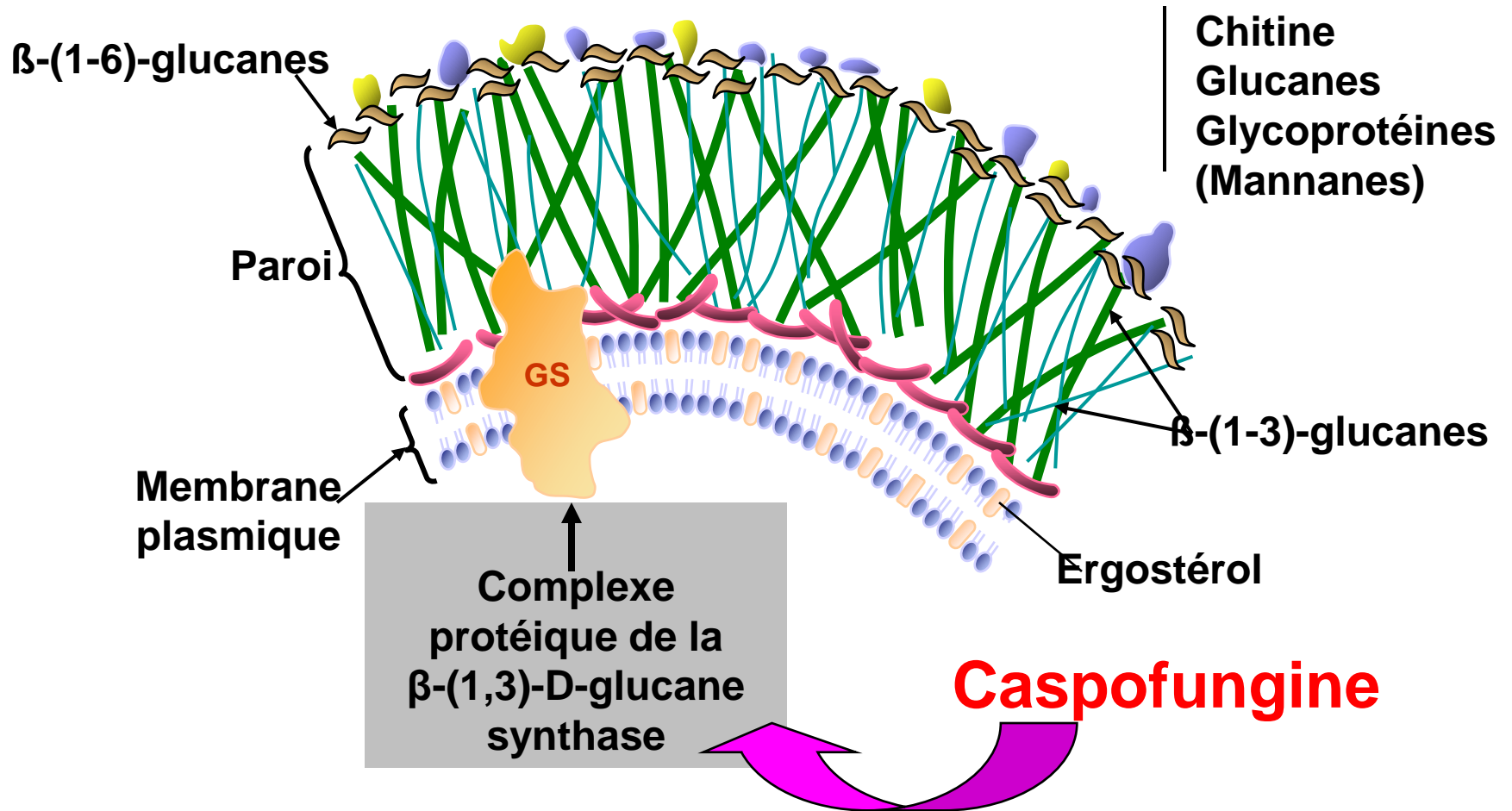
Nolte et al., 1997, AAC 41: 196-99

Young et al., 2003, AAC 47: 2717-24



Résistance à la caspofungine

Cible : Paroi (β -Glucanes)



mode d'action de la caspofungine

Mécanismes de résistance à la caspofungine Chez *S. cerevisiae*

Denning, 2003, Lancet 362: 1142-51

Complexe glucane synthase

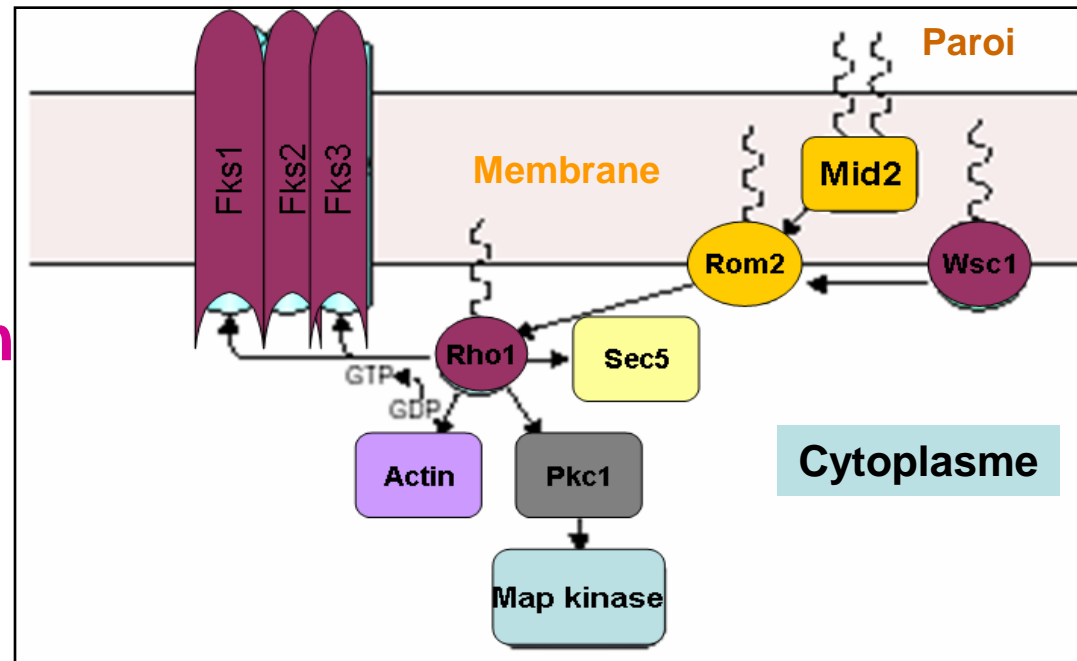
- Sous-unités membranaires
Fks1, Fks2, Fks3
- Sous-unité cytoplasmique
Rho1

Régulation par interaction

- Senseurs (ex. Wsc1)
- MAP kinase

Résistance

- Mutation gène codant pour
la sous-unité Fks1 (*fks1*Δ résistant)
- Surexpression de glucane synthase via Mid2-Rho1-MAP kinase cascade



Ohyama et al., 2004, AAC 48: 319-22

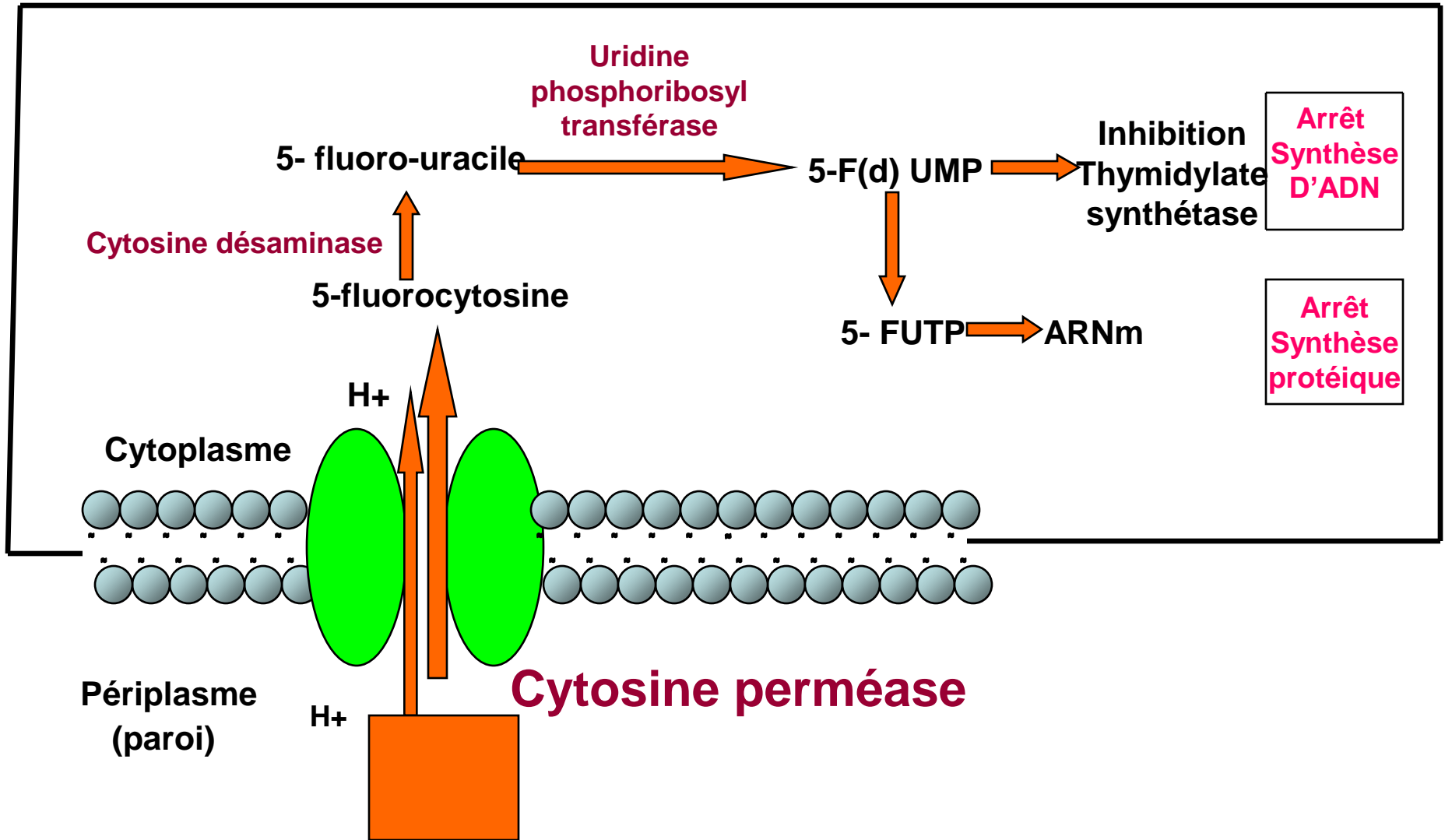
Schuetzler et al., 2003, Mol Microbiol 48: 225-35

Mécanismes de résistance à la caspofungine chez *Candida*

Substitutions des acides aminés des protéines Fks de *Candida*

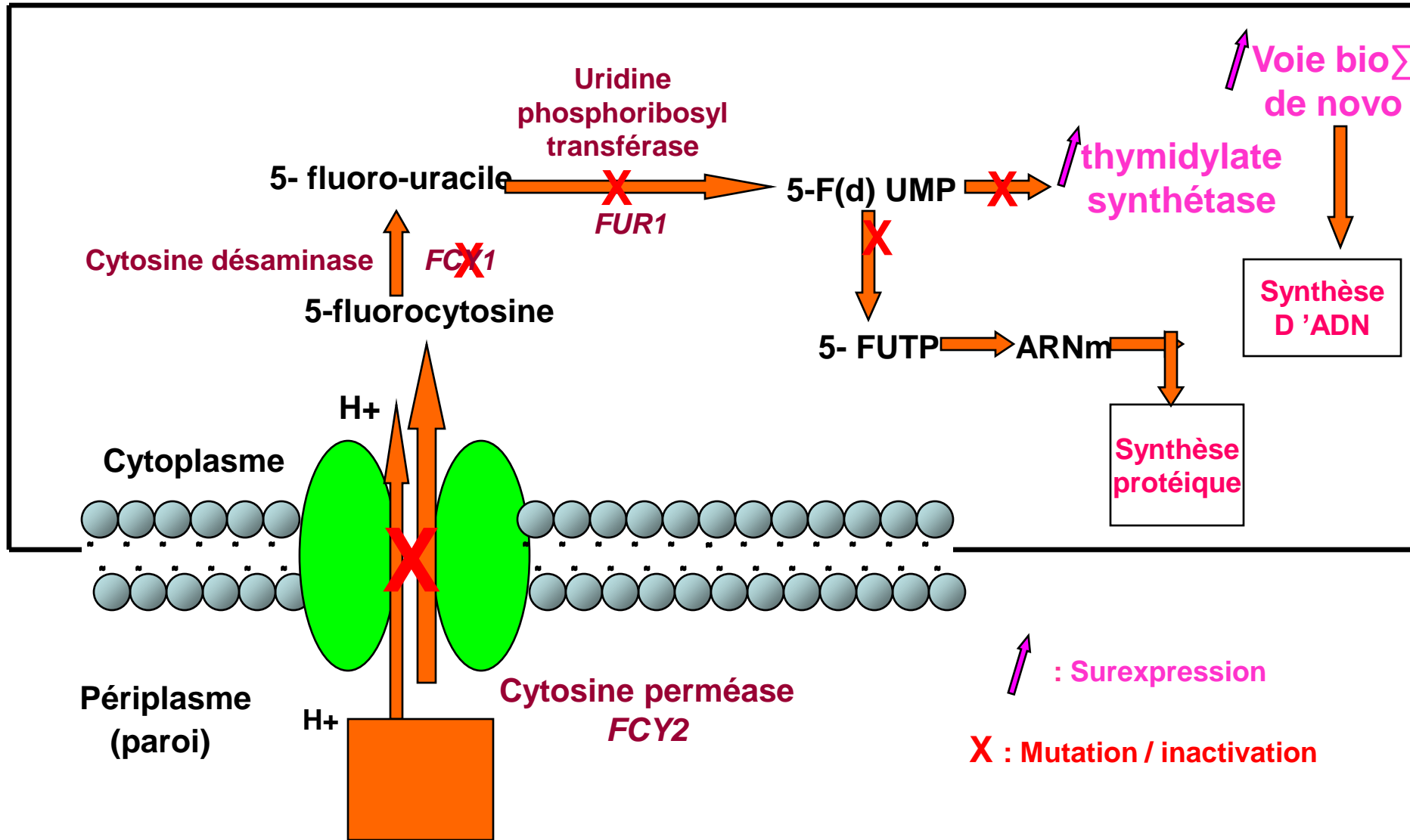
<i>C. albicans</i> (10)	<i>C. dubliniensis</i> (1)	<i>C. glabrata</i> (11)	<i>C. krusei</i> (3)	<i>C. tropicalis</i> (4)
Fks1p F641S F641S S645Y S645F S645P (n=3) S645F R1361R/H D648Y P649H	Fks1p S645P	Fks1p F625S S629P D632G Fks2p F659V F659S (n=2) S663P S663F D666G D666E	Fks1p R1361G F655F/C L658W & L701M "D700M" "L701M"	Fks1p F76S S80P (n=3) "V213I & V265I"

Résistance à la flucytosine (5- fluorocytosine)



Mode d'action de la Flucytosine

Mécanismes de résistance à la Flucytosine



Caractéristiques de la résistance à la Flucytosine

Fréquence :

- Nombreux gènes cibles de mutations
 - Fréquence théorique de résistance élevée
 - Pas d'utilisation de la 5FC en monothérapie
- En pratique, confirmation fréquence de résistance élevée

Spécificités :

- Niveaux résistance variables selon:
 - + gènes (*FCY2*, *FCY1*, *FUR1*)
 - + homo- ou hétérozygotie des mutations
- Relation mutation / gène et espèce fongique
(ex : *C. albicans* et *fcy1* et *fur1*)

**Détection des résistances:
Etude *in vitro* de la sensibilité aux
antifongiques**

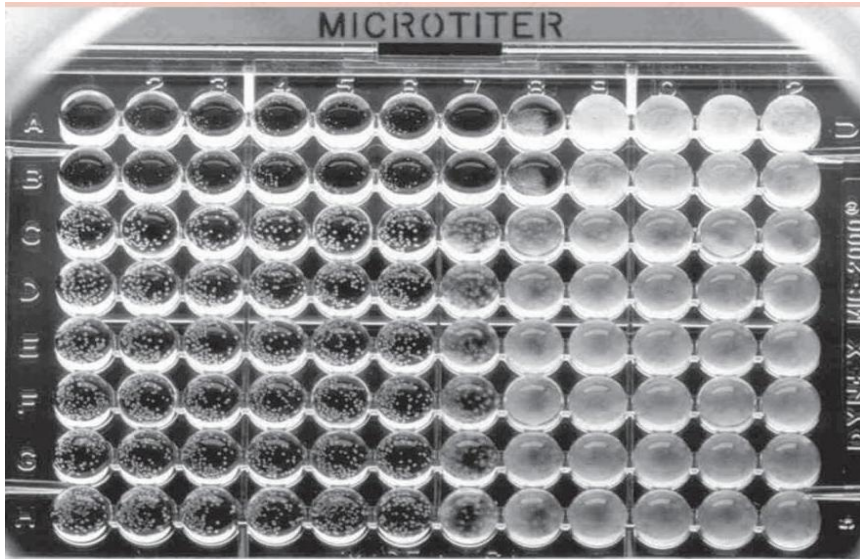
Indications

Prélèvement
profond

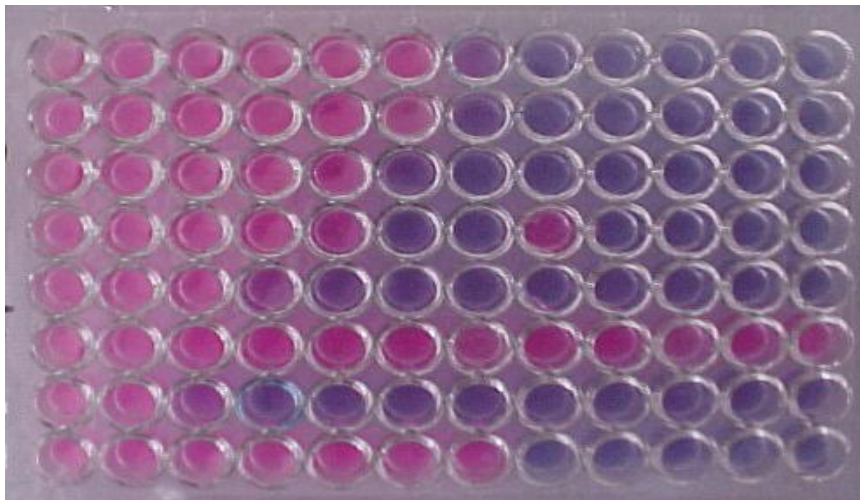
Infections
superficielle:
récidive ou
échec

ID ou risque
de R
(prophylaxie)

Techniques disponibles



POS
AMB
FCZ
ITZ
KTZ
5FC
VOR
CAS



Techniques disponibles

Technique	Principe	Avantages	Inconvénients
CLSI / EUCAST	Microdilution liquide	Méthode de Référence	Non commercialisée Lourd, CQ ++
CLSI	Diffusion en gélose (disques)	Méthode de Référence	lourd
Sensititre Yeast one	Microdilution liquide colorimétrique	Commercialisée	Kit
Etest	Diffusion en gélose	Commercialisée Simple, Validée	Coût
VITEK2®	Microdilution semi liquide (carte AST-YS06)	automatisé standardisé rapide	Levure + Filamenteux -
Autres	Variable	Certaines commercialisées	Non validées

Nouvelles techniques: cytométrie en flux; spectrométrie de masse; IMC (isothermal microcalorimetry); plaque 4D

Les techniques standardisées: les problèmes

Azolés – Trailing: pousse résiduelle normale avec les azolés

- Certaines souches S_{24h} mais R_{48h}
- A considérer comme **S** in vivo
- Surtout *C. albicans* et *C. tropicalis*



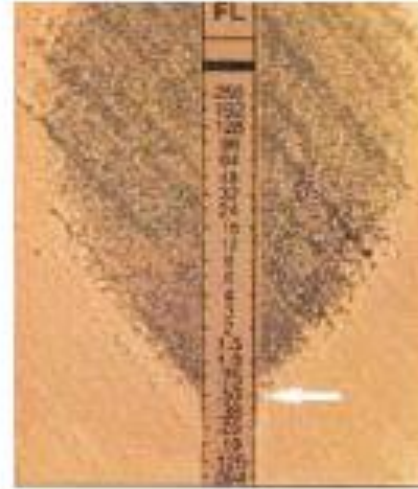
POS

Microcolonies
CMI=0.012 $\mu\text{g/ml}$



ITZ

Microcolonies
0.19 $\mu\text{g/ml}$



FCZ

Microcolonies
0.5 $\mu\text{g/ml}$



FCZ

Macrocolonies
>256 $\mu\text{g/ml}$

Les techniques standardisées: les problèmes

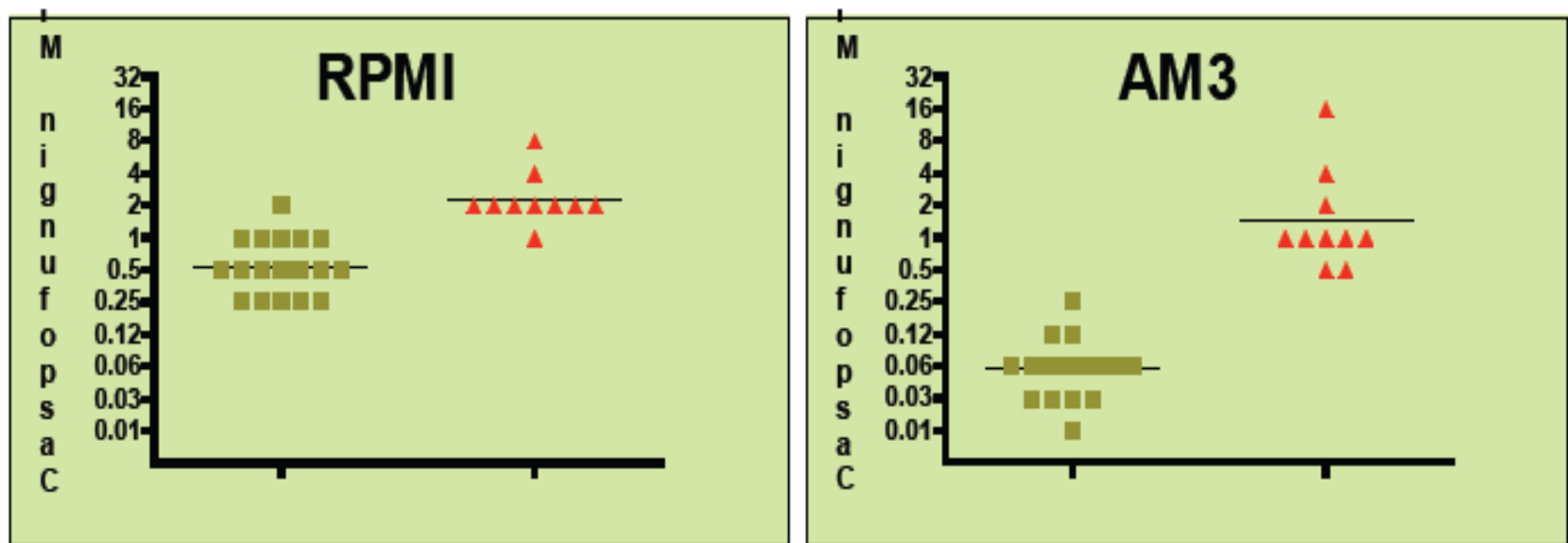
Détermination de la résistance à l'amphotéricine B

- Faible dispersion des CMI en milieu RPMI
- ↳ Améliorée par utilisation du milieu AM3
- ↳ E test +++

Souche	Statut	CLSI (µg/ml)	Etest (µg/ml)	
			RPMI	AM3
<i>C. lusitaniae</i>	R	1-2	4-8	> 32
<i>C. lusitaniae</i>	R	1-2	32	> 32
<i>C. lusitaniae</i>	R	0.5	1	> 32
<i>C. lusitaniae</i>	R	1	1	4
<i>C. albicans</i>	R	1	32	> 32
<i>C. tropicalis</i>	R	2	> 32	> 32
<i>C. parapsilosis</i>	S	0.25	0.5	0.5

Les techniques standardisées: les problèmes

Détection des résistances aux échinocandines



30 souches cliniques S (fks sauvage) et R (mutation fks)

Les techniques standardisées: les problèmes caspofungine trailing et croissance paradoxale - *Aspergillus*

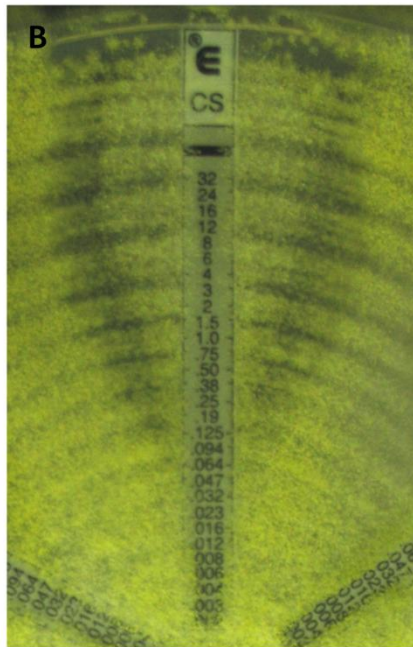
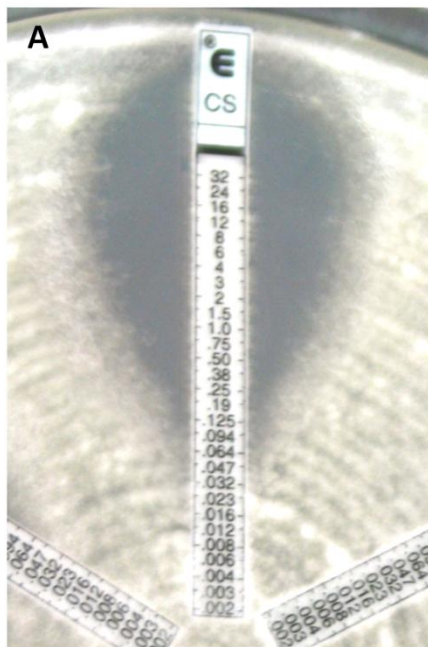
Trailing or paradoxical growth of *Aspergillus flavus* exposed to caspofungin is independent of genotype

Inès Hadrich,¹ Sourour Neji,¹ Fattouma Makni,¹ Ali Ayadi,¹ Moez Elloumi² and Stéphane Ranque^{3,4}

¹Laboratoire de Biologie Moléculaire Parasitaire et Fongique, Faculté de Médecine de Sfax, Rue Magida Boulila, 3029 Sfax, Tunisia

²Service d'Onco-hématologie, CHU Hedi-Chaker, 3029 Sfax, Tunisia

³Parasitology & Mycology, CHU Timone-Adultes, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, 13005 Marseille, France



Croissance paradoxale



Trailing

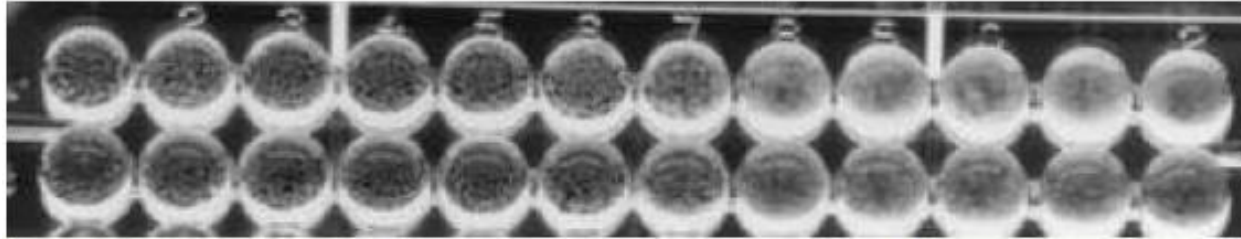
Les techniques standardisées: les problèmes

Echinocandines et filamenteux: MEC

Aspergillus fumigatus

CLSI

Etest



**MEC :
concentration
minimale effective**

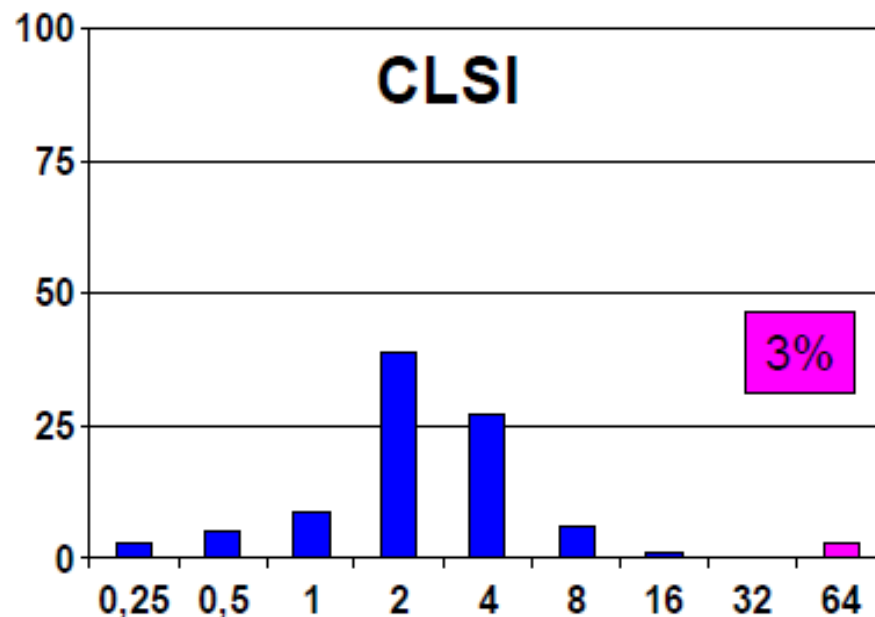
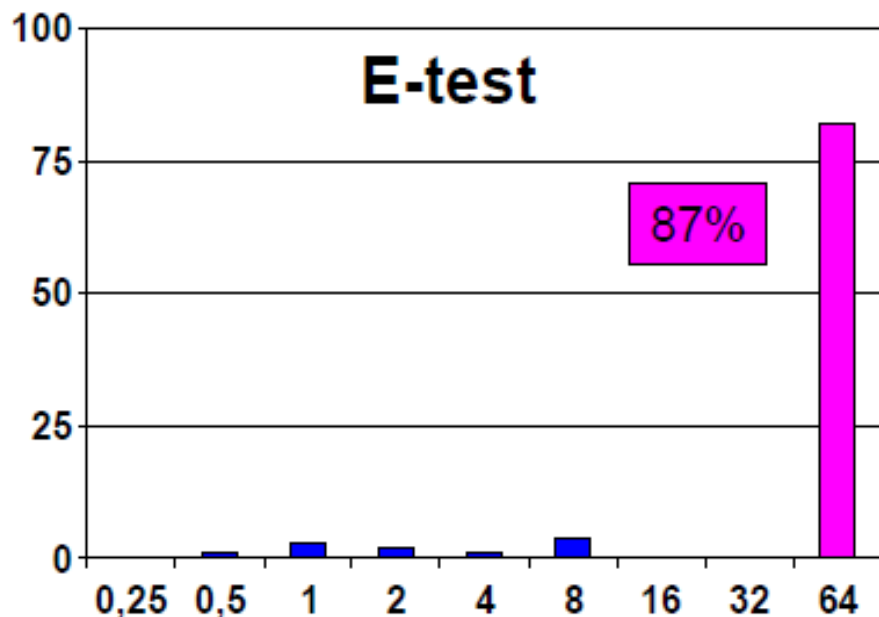


Les techniques standardisées: les problèmes

E-test: 87% des isolats de *C. neoformans* résistants à la 5FC!



94 isolats cliniques



Deux problèmes majeurs au cours de l'étude des résistances:

✚ Pas de valeurs seuils d'interprétation ou discordance entre les 2 standards CLSI et EUCAST

✚ Absence de corrélation in vitro/in vivo

Table 1EUCAST antifungal breakpoints for *Candida* species as of 2013 (current CLSI breakpoints are included and indicated in grey for comparison).

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>
<i>Amphotericin B</i>														
EUCAST	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	IE	IE	IE	IE
CLSI	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1	IE
<i>Anidulafungin</i>														
EUCAST	0.03	0.03	0.06	0.06	0.06	0.06	0.002	4	0.06	0.06	IE ²	IE ²	IE	IE
CLSI	0.25	0.5	0.12	0.25	0.25	0.5	2	4	0.25	0.5	2	4	ND	ND
<i>Caspofungin</i>														
EUCAST	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	Note ³	IE ²	IE ²	Note ³	Note ³
CLSI	0.25	0.5	0.12	0.25	0.25	0.5	2	4	0.25	0.5	2	4	ND	ND
<i>Fluconazole</i>														
EUCAST	2	4	0.002	32	–	–	2	4	2	4	IE ²	IE ²	2	4
CLSI	2	4	0.002	32	–	–	2	4	2	4	ND	ND	ND	ND
<i>Flucytosine</i>														
EUCAST	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CLSI	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	4	16
<i>Itraconazole</i>														
EUCAST	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP	IP
CLSI	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.125	0.5
<i>Micafungin</i>														
EUCAST	0.016	0.016	0.03	0.03	IE ⁴	IE ⁴	0.002	2	IE ⁴	IE ⁴	IE ⁴	IE ⁴	IE	IE
CLSI	0.25	0.5	0.06	0.125	0.25	0.5	2	4	0.25	0.5	2	4	ND	ND
<i>Posaconazole</i>														
EUCAST	0.06	0.06	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.06	0.06	0.06	0.06	IE ²	IE ²	IE	IE
CLSI	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<i>Voriconazole</i>														
EUCAST	0.12 ⁵	0.12 ⁵	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.12 ⁵	0.12 ⁵	0.12 ⁵	0.12 ⁵	IE ²	IE ²	IE	IE
CLSI	0.12	0.5	–	–	0.5	1	0.12	0.5	0.12	0.5	ND	ND	ND	ND

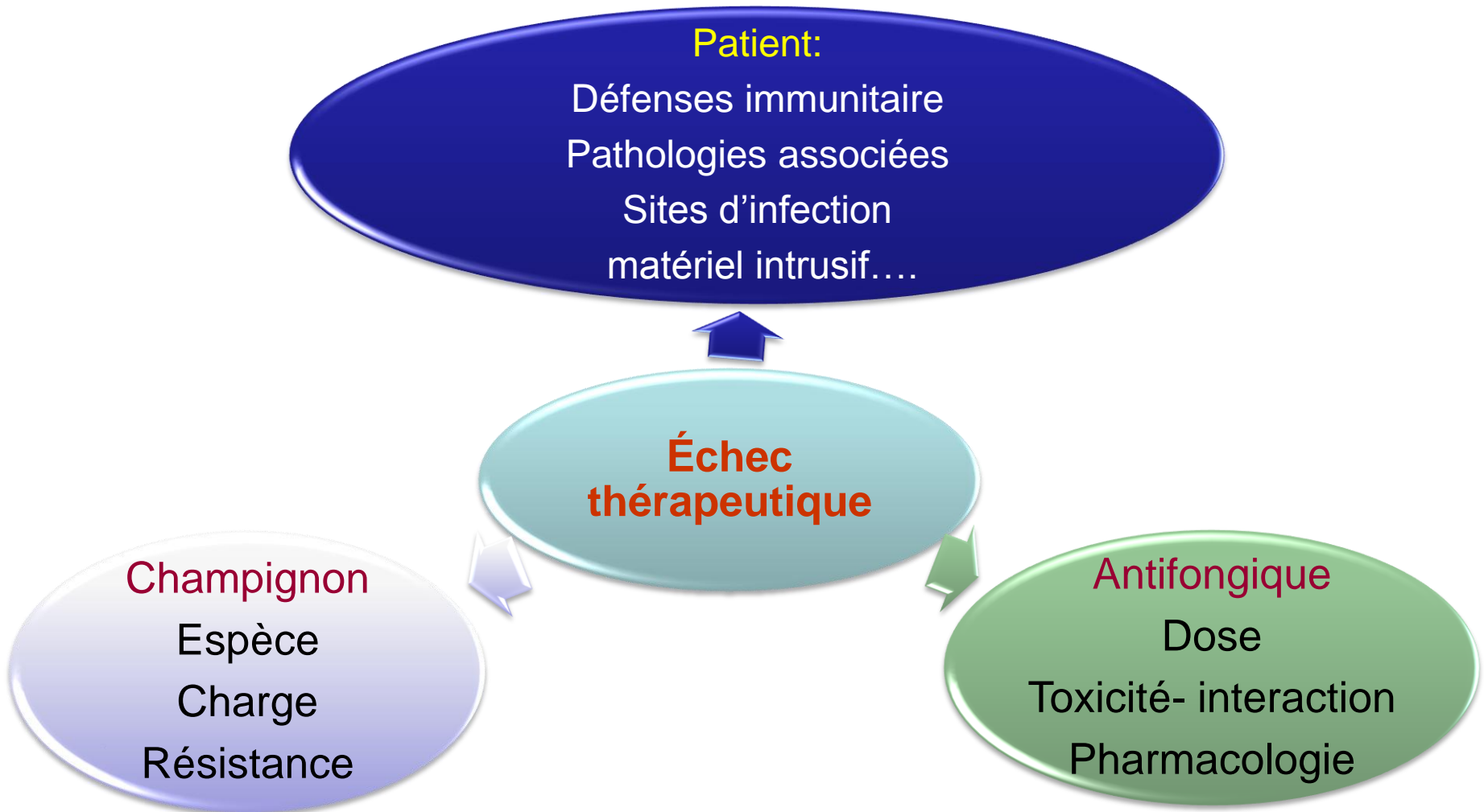
ND, not done; IP, in preparation; IE, insufficient evidence.

Table 2
 EUCAST antifungal breakpoints for *Aspergillus* species as of 2013.

Antifungal agent	MIC breakpoint (mg/L)											
	<i>A. flavus</i>		<i>A. fumigatus</i>		<i>A. nidulans</i>		<i>A. niger</i>		<i>A. terreus</i>		Non-species related breakpoints ¹	
	S _≤	R _{>}	S _≤	R _{>}	S _≤	R _{>}	S _≤	R _{>}	S _≤	R _{>}	S _≤	R _{>}
Amphotericin B	IE ²	IE ²	1	2	Note ³	Note ³	1	2	–	–	IE	IE
Anidulafungin	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE
Caspofungin	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE
Fluconazole	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Itraconazole ⁴	1	2	1	2	1	2	IE ^{2,5}	IE ^{2,5}	1	2	IE ⁵	IE ⁵
Micafungin	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE	IE
Posaconazole ⁴	IE ²	IE ²	0.12 ⁶	0.25 ⁶	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	0.12 ⁶	0.25 ⁶	IE	IE
Voriconazole ⁴	IE ²	IE ²	1	2	IE	IE	IE ²	IE ²	IE ²	IE ²	IE	IE

Corrélation in vitro/in vivo: non absolue

- Souche **S** répond au TT dans **90 %** des cas
Souche **R** répond dans **50 %** des cas
- Efficacité clinique: multifactorielle



Epidémiologie des résistances aux antifongiques



Sentinel surveillance of invasive candidiasis in Spain: epidemiology and antifungal susceptibility

M.C. Nieto*, O. Tellería, R. Cisterna

Table 5

Antifungal susceptibility test results for the main *Candida* identified species.

Species (n)	Antifungal agent	MIC range (µg/ml)	MIC ₅₀ (µg/ml)	MIC ₉₀ (µg/ml)	No. (%) of isolates			
					S	S- DD	R	NS
<i>C. albicans</i> (353)	Amphotericin B	0.03–4	2	4	BD	BD	BD	BD
	Fluconazole	0.03–64	0.25	1	345 (97.7)	3 (0.8)	5 (1.5)	-
	Voriconazole	0.03–16	0.03	0.12	341 (96.6)	0	12 (3.4)	-
	Caspofungin	0.03–0.5	0.03	0.06	353 (100)	-	-	0
	Anidulafungin	0.03–4	0.03	0.03	352 (99.7)	-	-	1 (0.3)
<i>C. parapsilosis</i> (160)	Amphotericin B	0.03–8	2	4	BD	BD	BD	BD
	Fluconazole	0.03–64	0.5	2	156 (97.5)	3 (1.9)	1 (0.6)	-
	Voriconazole	0.03–2	0.03	0.12	159 (99.4)	1 (0.6)	0	-
	Caspofungin	0.03–16	0.25	0.50	158 (98.7)	-	-	2 (1.3)
	Anidulafungin	0.03–8	1	2	159 (99.4)	-	-	1 (1.6)
<i>C. glabrata</i> (94)	Amphotericin B	0.03–8	2	4	BD	BD	BD	BD
	Fluconazole	0.03–64	4	16	84 (89.3)	9 (9.6)	1 (1.1)	-
	Voriconazole	0.03–8	0.12	1	NB	NB	NB	-
	Caspofungin	0.03–2	0.03	0.12	94 (100)	-	-	0
	Anidulafungin	0.03–1	0.03	0.06	94 (100)	-	-	0
<i>C. tropicalis</i> (44)	Amphotericin B	0.03–4	2	4	BD	BD	BD	BD
	Fluconazole	0.12–8	0.5	1	4 (100)	0	0	-
	Voriconazole	0.03–2	0.03	0.25	42 (95.4)	2 (4.6)	-	-
	Caspofungin	0.03–16	0.03	0.06	43 (97.7)	-	-	1 (2.3)
	Anidulafungin	0.03–16	0.03	0.06	43 (97.7)	-	-	1 (2.3)
<i>C. krusei</i> (16)	Amphotericin B	0.25–4	4	4	BD	BD	BD	BD
	Fluconazole	0.03–64	32	64	NR	NR	NR	NR
	Voriconazole	0.03–1	0.25	1	16 (100)	-	0	-
	Caspofungin	0.03–1	0.12	0.50	16 (100)	-	-	0
	Anidulafungin	0.03–0.5	0.03	0.06	16 (100)	-	-	0

Trends in Antifungal Susceptibility of *Candida* Species – one Year Observation

M. GOŁAŚ¹, I. NETSVYETAYEVA¹, M. SIKORA², K. PISKORSKA¹, B. SULIK-TYSZKA³
and E. SWOBODA-KOPEĆ^{2,3}

Table I
MICs and antifungal susceptibility of *Candida* species

Species (isolates)	Amphotericin B			Fluconazole			Itraconazole		
	Range [mg/l]	MIC ₉₀ [mg/l]	S/R S%	Range [mg/l]	MIC ₉₀ [mg/l]	S/R S%	Range [mg/l]	MIC ₉₀ [mg/l]	S/R S%
<i>C. glabrata</i> (71)	0.032–0,38	0.25	71/0 100	not tested	–	not tested	0.023–32	>32	4/1/66 5.6
<i>C. albicans</i> (34)	0.004–0,19	0.094	34/0 100	0,016–2	1	26/0 100	0.012–0.25	0.125	33/1/0 97
<i>C. krusei</i> (17)	0.047–0,5	0.38	17/0 100	not tested	–	not tested	0, 16–32	0.5	12/3/2 70.6
<i>C. tropicalis</i> (14)	0.047–0,5	0.38	14/0 100	0.25–3.0	3	3/0 100	0.064–1.5	1	9/3/2 64.3
<i>C. parapsilosis</i> (7)	0.016–0.25	0.125	7/0 100	1.5–6.0	6	2/1 100	0.023–0.25	0.125	6/1/0 857
<i>C. inconspicua</i> (7)	0.006–0.094	0.094	7/0 100	6.0–16.0	16	5/1 83	0.125–0.5	0.38	1/6/0 14.3
<i>C. kefyr</i> (2)	0.125–0.19	0.125	2/0 100	1	1	2/0 100	0.5–1.0	1	0/1/1 0
<i>C. sake</i> (1)	0094	–	1/0 100	8	–	1/0 100	0.38	–	0/1/0 0

Species (isolates)	Voriconazole			Posaconazole			Caspofungin		
	Range [mg/l]	MIC ₉₀ [mg/l]	S/R S%	Range [mg/l]	MIC ₉₀ [mg/l]	S/R S%	Range [mg/l]	MIC ₉₀ [mg/l]	S/R S%
<i>C. glabrata</i> (71)	0.012–32	1.5	64/4/3 90,2	0.008–32	1.5	56/15 78.9	0,032–0,19	0,125	71/0 100
<i>C. albicans</i> (34)	0.008–0.064	0.032	34/0/0 100	0.016–0.19	0.19	34/0 100	0,006–0,125	0,125	33/0 100
<i>C. krusei</i> (17)	0.016–0.38	0.25	17/0/0 100	0.006–1.5	0.19	17/0 100	0,094–0,5	0,38	17/0 100
<i>C. tropicalis</i> (14)	0.002–0.19	0.125	14/0/0 100	0.032–0.19	0.19	13/0 100	0,023–0,25	0,125	14/0 100
<i>C. parapsilosis</i> (7)	0.023–0.25	0.125	7/0/0 100	0.023–0.125	0.125	7/0 100	0,064–0,5	0,5	7/0 100
<i>C. inconspicua</i> (7)	0.064–0.19	0.19	7/0/0 100	0.064–0.19	0.125	6/0 100	0,047–0,125	0,125	7/0 100
<i>C. kefyr</i> (2)	0.032–0.047	0.047	2/0/0 100	0.25–0.38	0.38	2/0 100	0,012–0,016	0,016	2/0 100
<i>C. sake</i> (1)	not tested	–	not tested	0.064	–	1/0 100	0,064	–	1/0 100



Short Communication

Surveillance of antifungal susceptibilities in clinical isolates of *Candida* species at 36 hospitals in China from 2009 to 2013Lei Zhang^a, Shusheng Zhou^a, Aijun Pan^a, Jiabin Li^{b,c,*}, Bao Liu^{a,d,*}**Table 2**In vitro antifungal susceptibilities of 952 clinical isolates of *Candida* species as determined by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) method

<i>Candida</i> species (No. of isolates)	Antifungal agents	MIC ($\mu\text{g/ml}$) ^a			% R ^b
		Range	50%	90%	
<i>C. albicans</i> (625)	Fluconazole	0.125–64	0.25	2	4.3
	Voriconazole	0.0313–4	0.125	0.25	2.1
	Itraconazole	0.0078–0.5	0.0313	0.0625	1.3
	Flucytosine	0.0625–8	0.0625	0.125	0.8
	Amphotericin B	0.0313–2	0.25	0.25	1.1
<i>C. glabrata</i> (193)	Fluconazole	1–64	2	8	6.2
	Voriconazole	0.0313–2	0.0625	0.25	4.7
	Itraconazole	0.125–8	0.5	1	2.1
	Flucytosine	0.0313–4	0.25	0.25	1.0
	Amphotericin B	0.125–1	0.25	0.5	0
<i>C. tropicalis</i> (84)	Fluconazole	0.125–32	0.5	1	10.7
	Voriconazole	0.0313–4	0.0625	0.25	7.1
	Itraconazole	0.0313–2	0.0625	0.125	4.8
	Flucytosine	0.0313–8	0.25	0.25	1.2
	Amphotericin B	0.0625–1	0.25	0.5	0
<i>C. krusei</i> (29)	Fluconazole	16–>64	32	>64	75.9
	Voriconazole	0.125–8	0.25	1	6.9
	Itraconazole	0.125–2	0.25	0.5	3.4
	Flucytosine	2–32	4	16	6.9
	Amphotericin B	0.0625–2	0.5	0.5	3.4
<i>C. parapsilosis</i> (13)	Fluconazole	0.125–8	0.25	2	15.4
	Voriconazole	0.0313–0.5	0.125	0.25	0
	Itraconazole	0.0313–0.25	0.0625	0.0625	0
	Flucytosine	0.0625–0.25	0.125	0.125	0
	Amphotericin B	0.0625–1	0.125	0.25	0
Other species (8)	Fluconazole	0.125–4	0.25	1	0
	Voriconazole	0.0313–0.125	0.0313	0.0625	0
	Itraconazole	0.0078–0.25	0.0625	0.0625	0
	Flucytosine	0.0313–0.25	0.125	0.25	0
	Amphotericin B	0.0313–1	0.25	0.5	0

Antifungal Susceptibilities of Bloodstream Isolates of *Candida* Species from Nine Hospitals in Korea: Application of New Antifungal Breakpoints and Relationship to Antifungal Usage

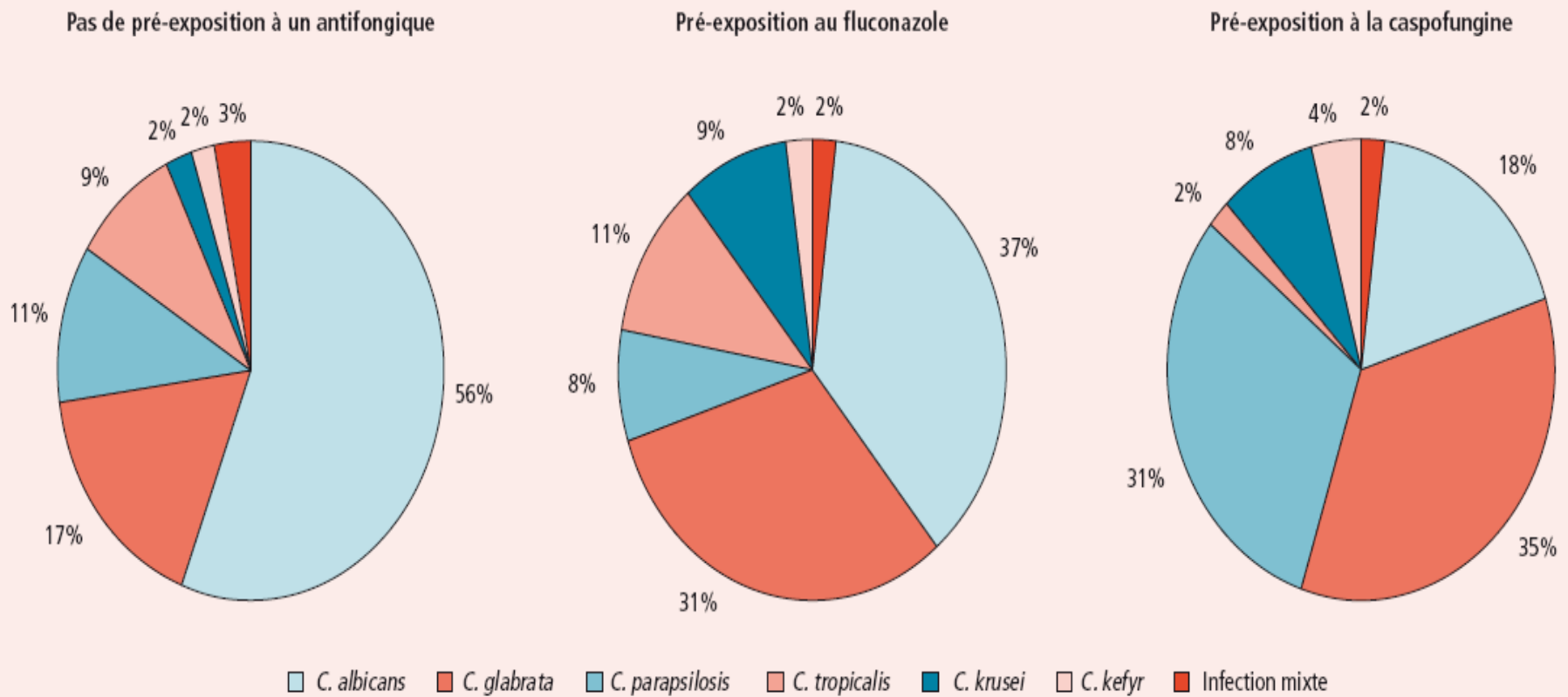
Eun Jeong Won¹, Jong Hee Shin^{1*}, Min Ji Choi¹, Wee Gyo Lee², Yeon-Joon Park³, Young Uh⁴, Shine-Young Kim⁵, Mi-Kyung Lee⁶, Soo Hyun Kim¹, Myung Geun Shin¹, Soon Pal Suh¹, Dong Wook Ryang¹

Table 1. Susceptibility to azoles and echinocandins of 450 *Candida* bloodstream isolates from nine hospitals as determined by the CLSI method.

Species (No. of isolates)	Antifungal agent	MIC ranges (µg/ml)	No. (%) of isolates by new CBPs ^a				No. (%) of isolates with MIC ≥4 µg/ml	
			Susceptible	SDD / I	Resistance	NA		
<i>C. albicans</i> (183)	Fluconazole	0.125–4	182	1	0	0	1	
	Voriconazole	0.03–0.06	183	0	0	0	0	
	Caspofungin	0.003–0.125	183	0	0	0	0	
	Micafungin	0.003–0.03	183	0	0	0	0	
<i>C. parapsilosis</i> (101)	Fluconazole	0.25–8	96	4	1	0	5	
	Voriconazole	0.03–0.125	101	0	0	0	0	
	Caspofungin	0.06–1	101	0	0	0	0	
	Micafungin	0.125–4	99	2	0	0	2	
<i>C. tropicalis</i> (82)	Fluconazole	0.125–4	80	2	0	0	2	
	Voriconazole	0.03–0.125	82	0	0	0	0	
	Caspofungin	0.003–0.25	82	0	0	0	0	
	Micafungin	0.003–0.125	82	0	0	0	0	
<i>C. glabrata</i> (58)	Fluconazole	1– >64	0	52	6	0	50	
	Voriconazole	0.03–2	NA	NA	NA	58	0	
	Caspofungin	0.003–0.125	58	0	0	0	0	
	Micafungin	0.015–0.06	58	0	0	0	0	
<i>C. guilliermondii</i> (9)	Fluconazole	1–8	NA	NA	NA	9	5	
	Voriconazole	0.03–0.125	NA	NA	NA	9	0	
	Caspofungin	0.125–1	9	0	0	0	0	
	Micafungin	0.06–2	9	0	0	0	0	
<i>C. krusei</i> (4) ^b	Fluconazole	16–16	0	0	4	0	4	
	Voriconazole	0.125–0.25	4	0	0	0	0	
	Caspofungin	0.06–0.25	4	0	0	0	0	
	Micafungin	0.03–0.25	4	0	0	0	0	
Others (13) ^c	Fluconazole	0.25–8	NA	NA	NA	13	5	
	Voriconazole	0.03–0.125	NA	NA	NA	13	0	
	Caspofungin	0.06–0.125	NA	NA	NA	13	0	
	Micafungin	0.012–0.25	NA	NA	NA	13	0	
Total (450)	Fluconazole	0.125– >64	358 (83.6)	59 (13.8)	11 (2.6)	22	72 (16.0)	
	Voriconazole	0.03–2	370 (100)	0 (0)	0 (0)	80	0 (0)	
	Caspofungin	0.003–1	437 (100)	0 (0)	0 (0)	13	0 (0)	
	Micafungin	0.006–4	435 (99.5)	2 (0.5)	0 (0)	13	2 (0.4)	

Candidémies en Île-de-France : données de l'Observatoire des levures (2002-2010)

Figure Répartition des espèces de Candida non rares responsables d'un premier épisode de fongémie, selon l'exposition dans les 30 jours précédents au fluconazole (n=135), à la caspofungine (n= 53) ou à aucun antifongique (n=2 383), Observatoire des levures d'Île-de-France, octobre 2002-septembre 2010 /
Figure Distribution of non-rare species of Candida responsible for incident fungemia according to the lack (n=2,383) or the presence of pre-exposure to fluconazole (n=135) or caspofungin (n=53), YEASTS program, Paris area, France, October 2002-September 2010



Pourcentage d'isolats ayant une sensibilité diminuée aux antifongiques (ODL France)

	FCZ ≥ 8 µg/ml	VRZ ≥ 1 µg/ml	5FC ≥ 16 µg/ml	CAS ≥ 1 µg/ml
<i>C. albicans</i> (911)	2	1	2.2	4
<i>C. glabrata</i> (305)	87	16	1.7	13
<i>C. tropicalis</i> (179)	7	7	34	18
<i>C. parapsilosis</i> (239)	7	1	-	50
<i>C. krusei</i> (n=49)	98	10	2.7	41
<i>C. kefyr</i> (38)	-	-	12.5	-
<i>Cr. neoformans</i> (88)	36	-	2.7	99
<i>P. guilliermondii</i> (18)	83	5	-	11

Frequency of Decreased Susceptibility and Resistance to Echinocandins among Fluconazole-Resistant Bloodstream Isolates of *Candida glabrata*

M. A. Pfaller,^a M. Castanheira,^a S. R. Lockhart,^b A. M. Ahlquist,^b S. A. Messer,^a and R. N. Jones^{a,c}

JMI Laboratories, North Liberty, Iowa, USA^a; Mycotic Disease Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA^b; and Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA^c

Eur J Clin Microbiol Infect Dis (2014) 33:1489–1496

DOI 10.1007/s10096-014-2096-9

ARTICLE

Emergence of echinocandin-resistant *Candida* spp. in a hospital setting: a consequence of 10 years of increasing use of antifungal therapy?

A. Fekkar • E. Dannaoui • I. Meyer • S. Imbert • J. Y. Brossas •
M. Uzunov • G. Mellon • S. Nguyen • E. Guiller • E. Caumes •
V. Leblond • D. Mazier • M. H. Fievet • A. Datry

Les septicémies à levures : Etude épidémiologique et sensibilité aux antifongiques (Sfax 2000 – 2014): 469 cas

	ATF	S		SDD		R	
		M27-S4	%	M27-S4	%	M27-S4	%
<i>C. tropicalis</i>: 26 % (60)	FLZ	≤ 2,0	93,3	4	6,7	≥ 8,0	0
	VOR	≤ 0,12	88,3	0,25 - 0,5	10	≥ 1,0	1,7
	CAS	≤ 0,25	96,6	0,5	1,7	≥ 1,0	1,7
	AMB	≤ 1,0*	98,3	-	0	> 1,0	1,7
<i>C. albicans</i>: 23 % (68)	FLZ	≤ 2,0	94,1	4	4,4	≥ 8,0	1,5
	VOR	≤ 0,12	92,6	0,25 - 0,5	5,9	≥ 1,0	1,5
	CAS	≤ 0,25	98,5	0,5	0	≥ 1,0	1,5
	AMB	≤ 1,0*	100	-	0	> 1,0	0
<i>C. glabrata</i>: 12% (23)	FLZ	-	0	≤ 32	82,6	≥ 64	17,4
	VOR	-	0	-	0	-	0
	CAS	≤ 0,12	91,3	0,25	4,3	≥ 0,5	4,4
	AMB	≤ 1,0*	100	-	0	> 1,0	0
<i>C. parapsilosis</i>: 11% (22)	FLZ	≤ 2,0	86,4	4	13,6	≥ 8,0	0
	VOR	≤ 0,12	86,4	0,25 - 0,5	9,1	≥ 1,0	4,5
	CAS	≤ 2,0	95,5	4	0	≥ 8,0	4,5
	AMB	≤ 1,0*	100	-	0	> 1,0	0
<i>C. krusei</i>: 3% (10)	FLZ	-	-	-	-	-	-
	VOR	≤ 0,5	90	1	0	≥ 2,0	10
	CAS	≤ 0,25	80	0,5	20	≥ 1,0	0
	AMB	≤ 1,0*	100	-	0	> 1,0	0
<i>C. guilliermondii</i>: 2% (5)	CAS	≤ 2,0	100	4	0	≥ 8,0	0
	AMB	≤ 1,0*	100	-	0	> 1,0	0

Epidémiologie des résistances des *Aspergillus*

■ Estimation de la prévalence de résistance difficile:

Étude in vitro non systématique dans la majorité des laboratoires

■ Résistance aux azolés d'*A. fumigatus* reportée depuis 1997:

Chine (2.7%), USA (1-35%), Danemark (4.5%), France (0.85-8%), Allemagne, Belgique, Inde, Iran...

➤ Pays-Bas: **1.8-12.8%** R azolés (vander Linden 2011)

➤ Le Royaume-Uni: **20%** en 2009 (beid A 2010)

➤ SCARE- Network 2010: 3249 *A. fumigatus* , 20 pays:

prévalence de résistance: **0-4.2%** (100% ITZ, 60% VOR, 58% POS)

■ **Espagne : *Aspergillus*: 10.8%** R AmB, **10-12.7%** R triazolés (Alastruey-Izquierdo 2013)

Amphotericin B *in vitro* resistance is associated with fatal *Aspergillus flavus* infection

INÈS HADRICH*, FATTOUMA MAKNI*, SOUROUR NEJI*, FATMA CHEIKHROUHOU*, HATEM BELLAJ†, MOEZ ELLOUMI†, ALI AYADI* & STÉPHANE RANQUE‡

*Laboratoire de Biologie Moléculaire Parasitaire et Fongique, Faculté de Médecine, Sfax, Tunisia, †Service d'Hématologie, CHU Hedi-Chaker, Sfax, Tunisia, and ‡Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, Université de la Méditerranée, AP-HM Timone, Marseille, France

14 cas d'aspergillose invasive à *A. flavus*



84% des isolats étaient AmB-R (31/37)



Taux de survie après TT par AmB:

66.7% AmB-S

22.2% AmB-R

Implication clinique des résistances aux antifongiques

Limites potentielles des traitements antifongiques

➤ « Résistance » ou moindre sensibilité :

- *Candida sp.* et azolés
- *Aspergillus sp.* et azolés ± polyènes [TT au long cours]
- nouvelles espèces à CMI hautes ou inconnues (Immunodéprimés) ± émergeant sous antifongiques

➤ Toxicité : AmB

➤ Pharmacologie :

- système nerveux central, œil, urines
- interférences médicamenteuses [azolés]
- peu disponibles IV. et per os

➤ Spectre : FCZ, 5FC et... filamenteux

➤ Coût des nouveaux médicaments...

Coût des antifongiques

(tarif AP-HP 2004 en euros)

	CTJ Adulte 70 kg (euros)
FUNGIZONE: 1 mg/kg/j	9,2
ABELCET: 3 mg/kg/j	438
AMBISOME : 3 mg/kg/j	608
AMBISOME: 5 mg/kg/j	1225
CANCIDAS 50 mg	486 (618/70mg)
TRIFLUCAN IV 400mg	43,2
SPORANOX PO 400 mg	23,25
VFEND IV 8 mg/kg/j	640
VFEND 400 mg/j	86

Spectre d'antifongiques

Levures, *Candida*, *Cryptococcus*

	AMB	5FC	FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	CAS
<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>	■	■	■	■	■	■	■

Spectre d'antifongiques









































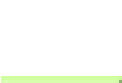







Champignons filamenteux *Aspergillus*, *Fusarium*, *Scedosporium*, Mucorales

	AMB	5FC	FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	CAS
<i>Aspergillus fumigatus</i>	■	■	■	■	■	■	■
<i>Aspergillus terreus</i>	■	■	■	■	■	■	■
<i>Fusarium spp.</i>	■	■	■	■	■	*	■
<i>Scedo. apiospermum</i>	■	■	■	■	■	■	■
<i>Scedo. prolificans</i>	■	■	■	■	■	■	■
<i>Rhizopus spp.</i>	■	■	■	■	■	■	■
<i>Absidia spp.</i>	■	■	■	■	■	■	■
<i>Mucor spp.</i>	■	■	■	■	■	■	■

* Résistant in vitro

Spectre d'antifongiques

Champignons rares, champignons bizarres et parasites

	AMB	FCZ	ITZ	VRZ	PSZ	CAS
<i>H. capsulatum</i>						
<i>C. immitis</i>						
<i>B. dermatitidis</i>						
<i>P. brasiliensis</i>						
<i>S. schenkii</i>						
<i>P. marneffeii</i>						
<i>Pneumocystis jirovecii</i>						
<i>Leishmania spp.</i>						

Prise en charge des IFI

Schéma interventionnel

PROPHYLAXIE I

F de R
et pas
d'infection
et pas de
microbiologie

PREEMPTIF

F de R
et
colonisation
multi site
et pas de
signes
cliniques

EMPIRIQUE

Fièvre
résistante aux
ATB
et
Pas de
microbiologie

CURATIF

Infection
clinique
et
Microbiologie
positive

PROPHYLAXIE II

Plus d'infection
et
Microbiologie
positive

Candidose
Aspergillose
Pneumocystose
Scédosporium

Candidose

Neutropénie
fébrile

Candidose
Aspergillose
Cryptococcose
Scédosporium
Fusariose
Mucormycose
Pneumocystose
Histoplasmose

Aspergillose
Pneumocystose
Scédosporium

Quelle stratégie thérapeutique pour les candidoses systémiques ?

1- Stratégies du traitement curatif

ATF	Dosage	IDSA 2009	ESCMID 2012
D-AMB L-AMB ABLC	0.7-1mg/kg/j 3 mg/kg/j 5 mg/kg/j	A-I A-I (PN: A-II) A-I (PN: A-II)	D-I (PN: D-II) B-I (PN: B-II) C-II (PN: C-II)
Caspofungine Anidulafungine Micafungine	70 mg à J1 puis 50 mg/j 200 mg à J1 puis 100 mg/j 100 mg/j	A-I (PN: A-II) A-I (PN: A-III) A-I (PN: A-II)	A-I (PN: A-II) A-I (PN: B-II) A-I (PN: A-II)
Fluconazole Voriconazole	800 mg à J1 puis 400 mg/j 2X6mg/kg à J1 puis 2X3mg/kg	A-I (PN: B-III) A-I (PN: B-III)	C-I (PN: C-II) B-I (PN: C-II)
D-AMB+FCZ D-AMB+5FC	0.7mg/kg/j+800 mg/j 0.7-1mg/kg/j+4X25mg/kg/j	B-III (endophtalmie) A-III (endophtalmie) B-III (endocardite)	D-I D-II
Lipide-AMB+5FC		B-III (CNS)	B-III (CNS)

Recommandations IDSA 2009

- 1. Une échinocandine est préférable (A-III)**
 - pour les infections modérées à sévères
 - chez les patients récemment exposés à un antifongique azolé
- 2. Remplacer l'échinocandine par le fluconazole si le patient est stable et infecté par une espèce sensible (A-II)**
- 3. En cas de candidémie à *C. glabrata*, une échinocandine est recommandée B-III**
 - ↪ Si le choix initial était un triazolé et que l'état du patient est satisfaisant, on peut ne pas modifier le traitement B-III
- 4. En cas de candidémie à *C. parapsilosis*, le fluconazole est recommandé B-III**
 - ↪ Si le choix initial était une échinocandine et que l'état du patient est satisfaisant, on peut ne pas modifier le traitement B-III

Quelle stratégie thérapeutique pour les candidoses systémiques ?

2- Stratégies du traitement empirique

Pathologie sous jacente	ATF	IDSA 2009	ESCMID 2012
Patient non neutropénique	Fluconazole 800 puis 400 mg/j Caspofungine 70 puis 50 mg/j Anidulafungine 200 puis 100 mg/j Micafungine 100 mg/j AmB-d 0.5-1 mg/kg/j LFA-AmB 3-5 mg/kg/j	B-III B-III B-III B-III B-III B-III	C-II C-II C-II C-II
Patient neutropénique	LFA-AmB 3-5 mg/kg/j Caspofungine 70 puis 50 mg/j Voriconazole 6X2 puis 3X2 mg/kg/j Fluconazole 800 puis 400 mg/j Itraconazole 200 mgX2/j AmB-d 0.5-1 mg/kg/j Micafungine 100 mg/j	A-I A-I B-I B-I B-I A-I	A-I (B-I: ABLC) A-I B-I C-I B-I D-II B-II

Quelle stratégie thérapeutique pour les candidoses systémiques ?

3- Stratégies du traitement prophylactique

Pathologie sous jascente	ATF	IDSA 2009	ESCMID 2012
Patient hospitalisé en réanimation	Fluconazole 400 mg/j Caspofungine 50 mg/j	B-I ---	B-I C-II
Transplanté d'organes solides: Foie Pancréas bowel	Fluconazole 400 mg/j L-AMB 1-2mg/j	A-I B-II B-III	
Patient neutropénique sous chimiothérapie	Fluconazole 400 mg/j Posaconazole 200 mgX3/j Caspofungine 50 mg/j Itraconazole 200 mgX2/j	A-I A-I B-II A-I	C-I C-II C-I C-I
Receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques , neutropéniques	Fluconazole 400 mg/j Posaconazole 200 mgX3/j Micafungine 50 mg/j	A-I A-I A-I	C-II

Quelles recommandations à tenir compte dans nos hôpitaux tunisiens?

IDSA2009?? ou ESCMID 2012 ??

✚ Epidémiologie locale:

C. tropicalis +++ (FCZ-R: 0% SDD:6.7%)

C. albicans ++ (FCZ-R: 1.5% SDD:4.4%)

C. glabrata: 12% (FCZ-R: 17.4 % SDD:82.6%)

C. Krusei: 3%

✚ Emergence de la résistance des *Candida* aux échinocandines dans le monde

✚ Situation financière++

Quelle stratégie thérapeutique pour les aspergilloses invasives?

Traitement de première ligne IDSA 2008

Voriconazole	AI
Ambisome	AI
ABLC	BII
Caspofungine	CIII (<i>dose</i>)
Itraconazole	CIII
AmB-d	DI
Combinaisons	DII

- En cas d'infection survenant sous prophylaxie:
 - Changement de classe BII
 - Combinaison BIII

Traitement prophylactique:

Posaconazole (200 mgX3/j)

CONCLUSION (1)

1. Présentation simplifiée

✓ complexité des mécanismes

interactions entre molécules / voies métaboliques

2. Événements aléatoires

✓ mutations

3. Événements rares

Règle générale = sensibilité

CONCLUSION (2)

Évolution de la fréquence des résistances acquises?

≈ Stabilité

- ✓ Meilleure gestion usage prophylactique
- ✓ Posologie mieux adaptée

CONCLUSION (3)

Évolution de la fréquence des résistances primaires?

- ✓ Chez levures, déséquilibre au profit de non-*albicans* ?
Cas particulier de *C. glabrata*
- ✓ Chez champignons filamenteux, émergence d'espèces résistantes à certains antifongiques (*Fusarium*, *Scedosporium*, Zygomycètes...)

Équilibre des écosystèmes fongiques modifié ?

CONCLUSION (4)

Politique locale de bon usage des antifongiques

- ✓ **Fongémie = urgence**
- ↪ Choisir le bon traitement antifongique:
Connaître l'écologie locale fongique
- ↪ Désescalade thérapeutique dès que possible
- ✓ **Mise en place d'une politique coordonnée indispensable**
 - Multidisciplinarité
 - Interactivité
 - Traçabilité et évaluation des actions