

# ***Risque fongique : quelles stratégies thérapeutiques pour quels patients ?***

Prof. Pierre Tattevin <sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Maladies Infectieuses et Réanimation Médicale – CHU Pontchaillou, Rennes

<sup>2</sup> INSERM U835 – Université Rennes-I



# Conflits d'intérêts 'potentiels' 2008-2013

---

- **Intervenant au titre de consultant**

Galderma

- **Intervenant au titre d'orateur**

Pfizer, Janssen, BMS, Novartis, Aventis, ViiV, Abbott, AstraZeneca, Cellestis

- **Participation à des groupes de travail**

AstraZeneca, Janssen, BMS, Gilead

- **Invitations à des congrès ou des journées scientifiques**

Astellas, AstraZeneca, Janssen, Aventis, Pfizer, Novartis, BMS, MSD

# Plan

---



- ✓ **Epidemiologie des Infections Fongiques Invasives (IFI)**
- ✓ **Incidence et facteurs de risque d'IFI**
  - Greffe de cellules souches hématopoïétiques
  - Greffe d'organes solides
  - Réanimation (adultes, néo-natologie)
- ✓ **Stratégies**
  - Prévention non médicamenteuse
  - Chimio prophylaxie
  - Traitement empirique / traitement pré-emptif

# Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances

Dounia Bitar<sup>1</sup>, Olivier Lortholary<sup>2,3</sup>, Françoise Dromer<sup>2</sup>, Bruno Coignard<sup>1</sup>, Didier Che

**BEH**

Bulletin  
épidémiologique  
hebdomadaire

**InVS**  
INSTITUT  
DE VEILLE SANITAIRE

**Tableau 1 Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2001-2010 : cas et décès par type d'infection**  
*politan France, 2001-2010: cases and deaths by type of infection*

	Cas				Létalité (%)
	N	Hommes (%)	Âge (ans) Médiane, IQ*	Incidence**	
Candidémies	15 559	58,8	64 [51-75]	2,5	40,0
Pneumonies à <i>Pneumocystis</i>	9 365	71,3	44 [37-55]	1,5	9,2
Aspergilloses invasives <sup>1</sup>	8 563	63,9	58 [45-68]	1,4	28,5
Cryptococcoses <sup>2</sup>	1 859	72,3	43 [36-55]	0,3	15,0
Mucormycoses <sup>3</sup>	530	57,7	58 [43-71]	0,1	16,8
<b>Total</b>	<b>35 876</b>	<b>63,9</b>	<b>56 [42-70]</b>	<b>5,9</b>	<b>27,6</b>

\* IQ : intervalle interquartile ; \*\*cas pour 100 000 personnes par an.

<sup>1</sup> Dont 91,7% pulmonaires et 8,3% disséminées.

<sup>2</sup> Dont 63,8% cérébrales ou disséminées.

<sup>3</sup> Dont 50,9% pulmonaires, rhinocérébrales ou disséminées et 16,9% cutanées.

# Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances

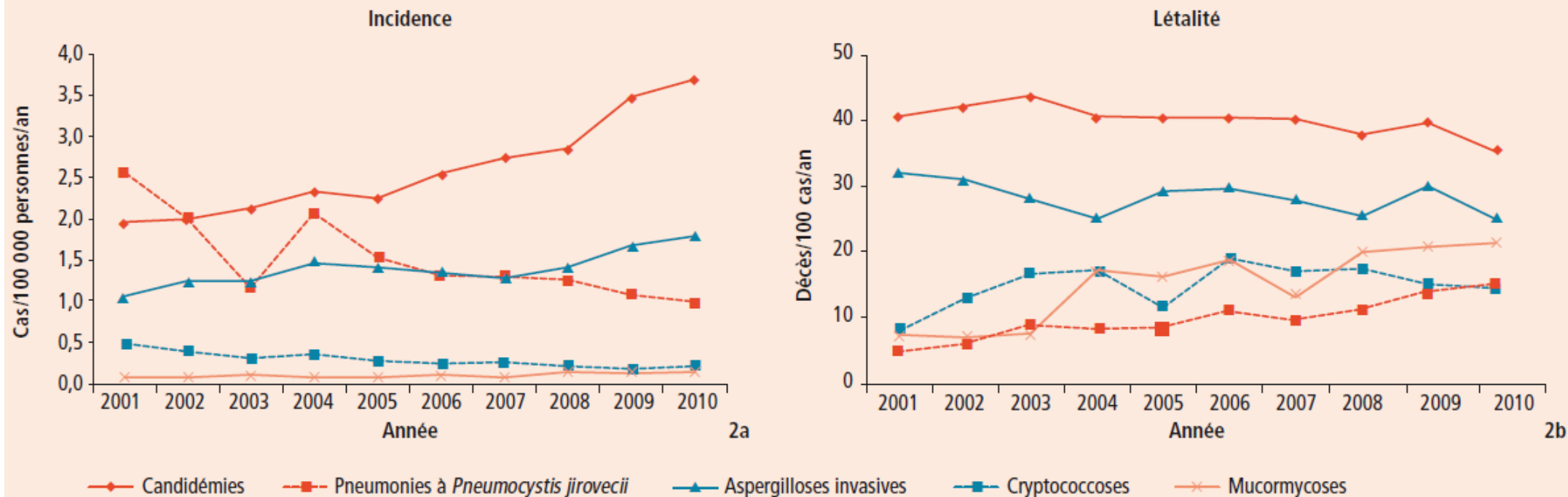
Dounia Bitar<sup>1</sup>, Olivier Lortholary<sup>2,3</sup>, Françoise Dromer<sup>2</sup>, Bruno Coignard<sup>1</sup>, Didier Che

**BEH**

Bulletin  
épidémiologique  
hebdomadaire

**InVS**  
INSTITUT  
DE VEILLE SANITAIRE

Figure 2 Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2001-2010 : évolution des taux annuels d'incidence (2a) et de létalité (2b) | Figure 2 Invasive fungal infections in metropolitan France, 2001-2010: trends of the annual incidence (2a) and lethality (2b) rates



## 3 IFI émergentes ( $P < 0,05$ )

- ✓ candidémies + 7,8% par an
- ✓ aspergilloses invasives + 4,4% par an
- ✓ mucormycoses + 7,3% par an

# Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances

Dounia Bitar<sup>1</sup>, Olivier Lortholary<sup>2,3</sup>, Françoise Dromer<sup>2</sup>, Bruno Coignard<sup>1</sup>, Didier Che

**BEH**

Bulletin  
épidémiologique  
hebdomadaire

**InVS**  
INSTITUT  
DE VEILLE SANITAIRE

**Tableau 3** Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2004-2010 : répartition des facteurs de risque et évolution annuelle moyenne de l'incidence en population générale / **Table 3** Invasive fungal infections in France, 2004-2010: distribution of risk factors and average annual trends of the incidence in the general population

Facteurs de risque	Candidémies		Aspergilloses invasives		Mucormycoses		Pneumocystoses		Cryptococcoses	
	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution
Hémopathies malignes (HM)	1 710	5,8	3 496	4,3	143	10,3	869	3,3	88	
<i>avec transplantation de moelle</i>	276	6,4	890	10,3	40		115		7	
<i>avec neutropénie</i>	721	7,0	1 540	8,0	53	20,7	203		15	
<i>HM seule</i>	713	4,4	1 066	-5,4	50		551	- 6,9	66	
VIH-sida	142		94		15		4 047	- 15,1	656	- 16,4
Greffe d'organes solides	190	7,3	231	12,5	9		108	13,0	29	
Cancers d'organes solides	3 683	14,6	473	4,6	19		227	9,9	35	
Maladies inflammatoires systémiques	178	8,3	140		9		106		30	
Diabète	1 123	8,3	207		68		76		51	
Maladies respiratoires chroniques	433	4,7	529		13		33		17	
Insuffisance rénale chronique	336	10,3	68	21,0	8		88	13,5	20	

# Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances

Dounia Bitar<sup>1</sup>, Olivier Lortholary<sup>2,3</sup>, Françoise Dromer<sup>2</sup>, Bruno Coignard<sup>1</sup>, Didier Che

**BEH**

Bulletin  
épidémiologique  
hebdomadaire

**InVS**  
INSTITUT  
DE VEILLE SANITAIRE

Tableau 3 Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2004-2010 : répartition des facteurs de risque et évolution annuelle moyenne de l'incidence en population générale / *Table 3 Invasive fungal infections in France, 2004-2010: distribution of risk factors and average annual trends of the incidence in the general population*

Facteurs de risque	Candidémies		Aspergilloses invasives		Mucormycoses		Pneumocystoses		Cryptococcoses	
	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution
Hémopathies malignes (HM)	1 710	5,8	3 496	4,3	143	10,3	869	3,3	88	
avec transplantation de moelle	276	6,4	890	10,3	40		115		7	
avec neutropénie	721	7,0	1 540	8,0	53	20,7	203		15	
HM seule	713	4,4	1 066	-5,4	50		551	- 6,9	66	
VIH-sida	142		94		15		4 047	- 15,1	656	- 16,4
Greffe d'organes solides	190	7,3	231	12,5	9		108	13,0	29	
Cancers d'organes solides	3 683	14,6	473	4,6	19		227	9,9	35	
Maladies inflammatoires systémiques	178	8,3	140		9		106		30	
Diabète	1 123	8,3	207		68		76		51	
Maladies respiratoires chroniques	433	4,7	529		13		33		17	
Insuffisance rénale chronique	336	10,3	68	21,0	8		88	13,5	20	

# Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances

Dounia Bitar<sup>1</sup>, Olivier Lortholary<sup>2,3</sup>, Françoise Dromer<sup>2</sup>, Bruno Coignard<sup>1</sup>, Didier Che

**BEH**

Bulletin  
épidémiologique  
hebdomadaire

**InVS**  
INSTITUT  
DE VEILLE SANITAIRE

**Tableau 3** Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2004-2010 : répartition des facteurs de risque et évolution annuelle moyenne de l'incidence en population générale / **Table 3** Invasive fungal infections in France, 2004-2010: distribution of risk factors and average annual trends of the incidence in the general population

Facteurs de risque	Candidémies		Aspergilloses invasives		Mucormycoses		Pneumocystoses		Cryptococcoses	
	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution
Hémopathies malignes (HM)	1 710	5,8	3 496	4,3	143	10,3	869	3,3	88	
avec transplantation de moelle	276	6,4	890	10,3	40		115		7	
avec neutropénie	721	7,0	1 540	8,0	53	20,7	203		15	
HM seule	713	4,4	1 066	-5,4	50		551	- 6,9	66	
VIH-sida	142		94		15		4 047	- 15,1	656	- 16,4
Greffe d'organes solides	190	7,3	231	12,5	9		108	13,0	29	
Cancers d'organes solides	3 683	14,6	473	4,6	19		227	9,9	35	
Maladies inflammatoires systémiques	178	8,3	140		9		106		30	
Diabète	1 123	8,3	207		68		76		51	
Maladies respiratoires chroniques	433	4,7	529		13		33		17	
Insuffisance rénale chronique	336	10,3	68	21,0	8		88	13,5	20	



# Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances

Dounia Bitar<sup>1</sup>, Olivier Lortholary<sup>2,3</sup>, Françoise Dromer<sup>2</sup>, Bruno Coignard<sup>1</sup>, Didier Che

**BEH**

Bulletin  
épidémiologique  
hebdomadaire

**InVS**  
INSTITUT  
DE VEILLE SANITAIRE

**Tableau 3** Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2004-2010 : répartition des facteurs de risque et évolution annuelle moyenne de l'incidence en population générale / **Table 3** Invasive fungal infections in France, 2004-2010: distribution of risk factors and average annual trends of the incidence in the general population

Facteurs de risque	Candidémies		Aspergilloses invasives		Mucormycoses		Pneumocystoses		Cryptococcoses	
	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution
Hémopathies malignes (HM)	1 710	5,8	3 496	4,3	143	10,3	869	3,3	88	
avec transplantation de moelle	276	6,4	890	10,3	40		115		7	
avec neutropénie	721	7,0	1 540	8,0	53	20,7	203		15	
HM seule	713	4,4	1 066	-5,4	50		551	- 6,9	66	
VIH-sida	142		94		15		4 047	- 15,1	656	- 16,4
Greffe d'organes solides	190	7,3	231	12,5	9		108	13,0	29	
Cancers d'organes solides	3 683	14,6	473	4,6	19		227	9,9	35	
Maladies inflammatoires systémiques	178	8,3	140		9		106		30	
Diabète	1 123	8,3	207		68		76		51	
Maladies respiratoires chroniques	433	4,7	529		13		33		17	
Insuffisance rénale chronique	336	10,3	68	21,0	8		88	13,5	20	

# Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances

Dounia Bitar<sup>1</sup>, Olivier Lortholary<sup>2,3</sup>, Françoise Dromer<sup>2</sup>, Bruno Coignard<sup>1</sup>, Didier Che

**BEH**

Bulletin  
épidémiologique  
hebdomadaire

**InVS**  
INSTITUT  
DE VEILLE SANITAIRE

Tableau 3 Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2004-2010 : répartition des facteurs de risque et évolution annuelle moyenne de l'incidence en population générale / *Table 3 Invasive fungal infections in France, 2004-2010: distribution of risk factors and average annual trends of the incidence in the general population*

Facteurs de risque	Candidémies		Aspergilloses invasives		Mucormycoses		Pneumocystoses		Cryptococcoses	
	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution
Hémopathies malignes (HM)	1 710	5,8	3 496	4,3	143	10,3	869	3,3	88	
<i>avec transplantation de moelle</i>	276	6,4	890	10,3	40		115		7	
<i>avec neutropénie</i>	721	7,0	1 540	8,0	53	20,7	203		15	
<i>HM seule</i>	713	4,4	1 066	-5,4	50		551	- 6,9	66	
VIH-sida	142		94		15		4 047	- 15,1	656	- 16,4
Greffe d'organes solides	190	7,3	231	12,5	9		108	13,0	29	
Cancers d'organes solides	3 683	14,6	473	4,6	19		227	9,9	35	
Maladies inflammatoires systémiques	178	8,3	140		9		106		30	
Diabète	1 123	8,3	207		68		76		51	
Maladies respiratoires chroniques	433	4,7	529		13		33		17	
Insuffisance rénale chronique	336	10,3	68	21,0	8		88	13,5	20	

# Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances

Dounia Bitar<sup>1</sup>, Olivier Lortholary<sup>2,3</sup>, Françoise Dromer<sup>2</sup>, Bruno Coignard<sup>1</sup>, Didier Che

**BEH**

Bulletin  
épidémiologique  
hebdomadaire

**InVS**  
INSTITUT  
DE VEILLE SANITAIRE

**Tableau 3** Infections fongiques invasives en France métropolitaine, 2004-2010 : répartition des facteurs de risque et évolution annuelle moyenne de l'incidence en population générale / **Table 3** Invasive fungal infections in France, 2004-2010: distribution of risk factors and average annual trends of the incidence in the general population

Facteurs de risque	Candidémies		Aspergilloses invasives		Mucormycoses		Pneumocystoses		Cryptococcoses	
	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution	N	% évolution
Hémopathies malignes (HM)	1 710	5,8	3 496	4,3	143	10,3	869	3,3	88	
<i>avec transplantation de moelle</i>	276	6,4	890	10,3	40		115		7	
<i>avec neutropénie</i>	721	7,0	1 540	8,0	53	20,7	203		15	
<i>HM seule</i>	713	4,4	1 066	-5,4	50		551	- 6,9	66	
VIH-sida	142		94		15		4 047	- 15,1	656	- 16,4
Greffe d'organes solides	190	7,3	231	12,5	9		108	13,0	29	
Cancers d'organes solides	3 683	14,6	473	4,6	19		227	9,9	35	
Maladies inflammatoires systémiques	178	8,3	140		9		106		30	
Diabète	1 123	8,3	207		68		76		51	
Maladies respiratoires chroniques	433	4,7	529		13		33		17	
Insuffisance rénale chronique	336	10,3	68	21,0	8		88	13,5	20	

**Réanimation** comme FDR pour:

- ✓ **6,9%** des candidémies
- ✓ **4,8%** des aspergilloses invasives
- ✓ **4,9%** des mucormycoses

# Greffe de cellules souches hématopoïétiques

## ✓ Cohorte TRANSNET

23 centres US, 2001-2006

=> 983 IFI

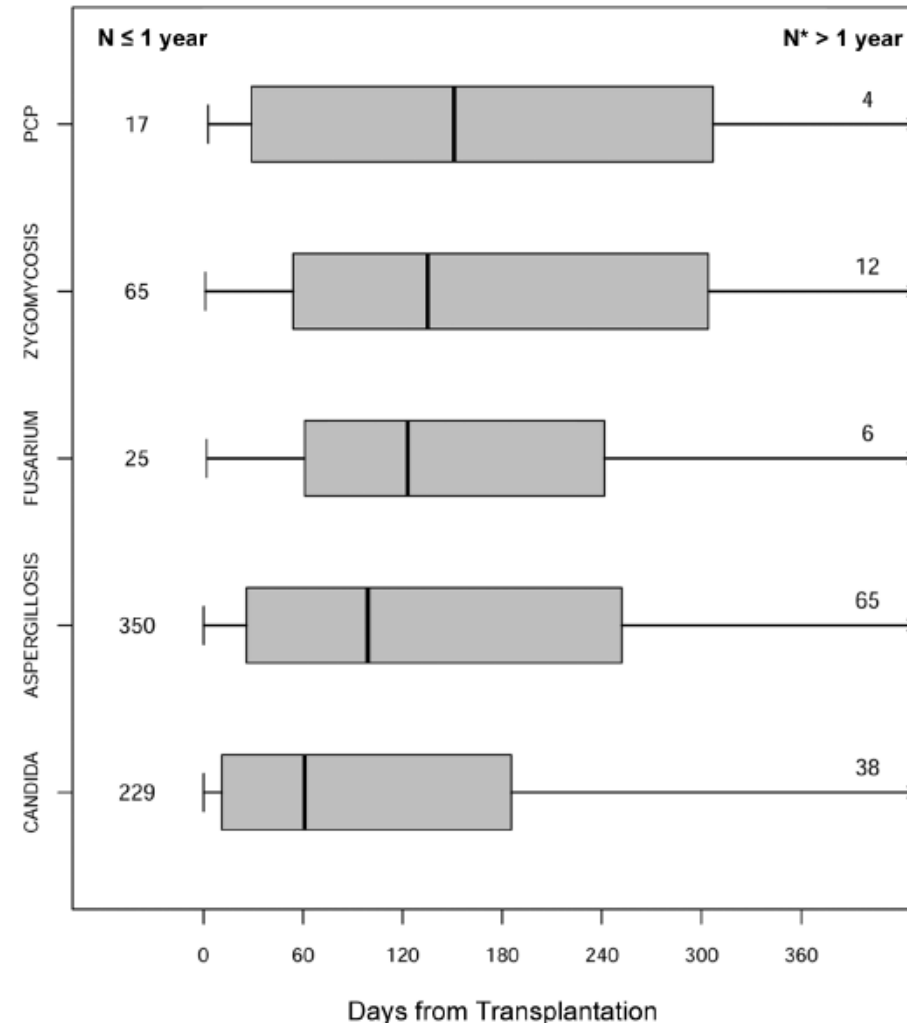


## ✓ Principales IFI

- Aspergillose invasive 43% (médiane, J99)
- Candidose invasive 28% (médiane, J61)

## ✓ Incidence à M12 selon type greffe

- 8,1% si allogreffe mismatch apparentée
- 7,7% si allogreffe non-apparentée
- 5,8% si allogreffe appariée & apparentée
- 1,2% si allogreffe



# Greffe de cellules souches hématopoïétiques

## ✓ Cohorte TRANSNET

23 centres US, 2001-2006

=> **983 IFI**

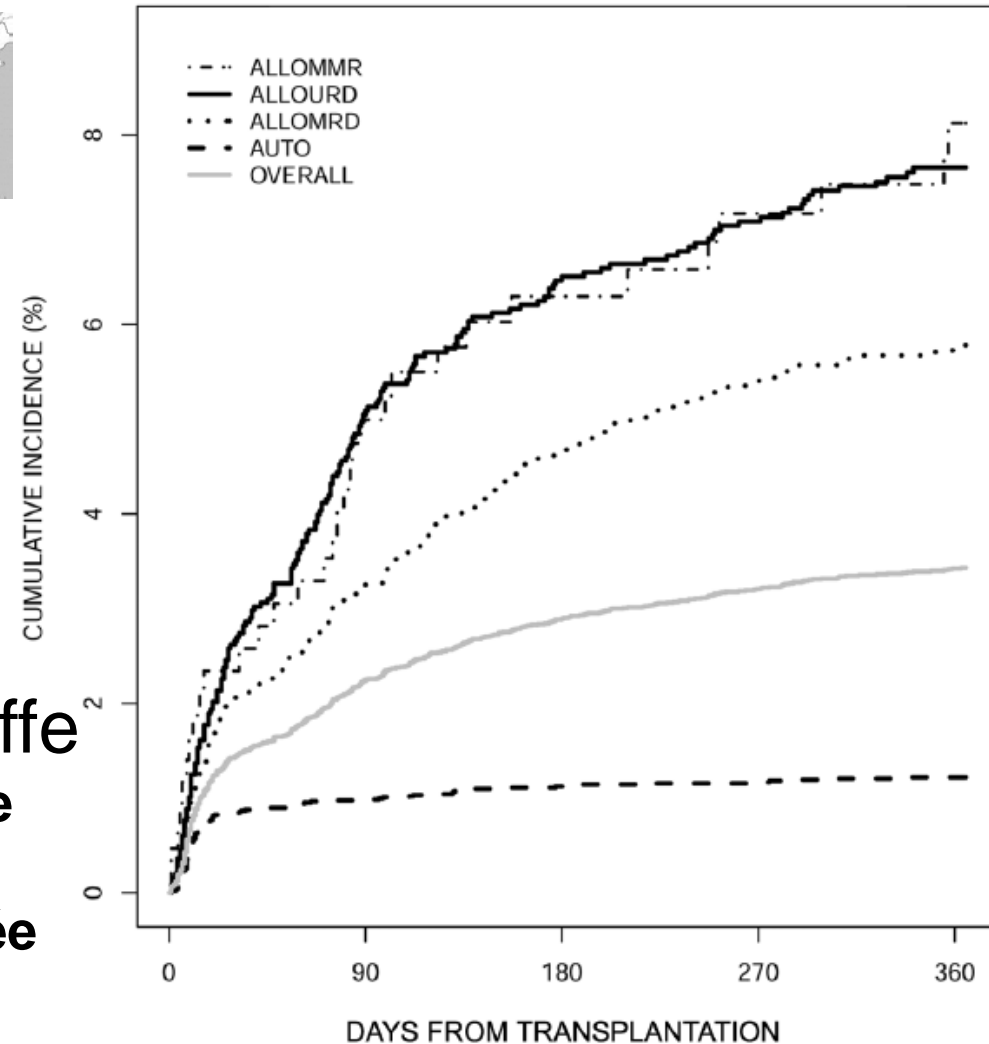


## ✓ Principales IFI

- Aspergillose invasive 43%
- Candidose invasive 28%

## ✓ Incidence à M12 selon type greffe

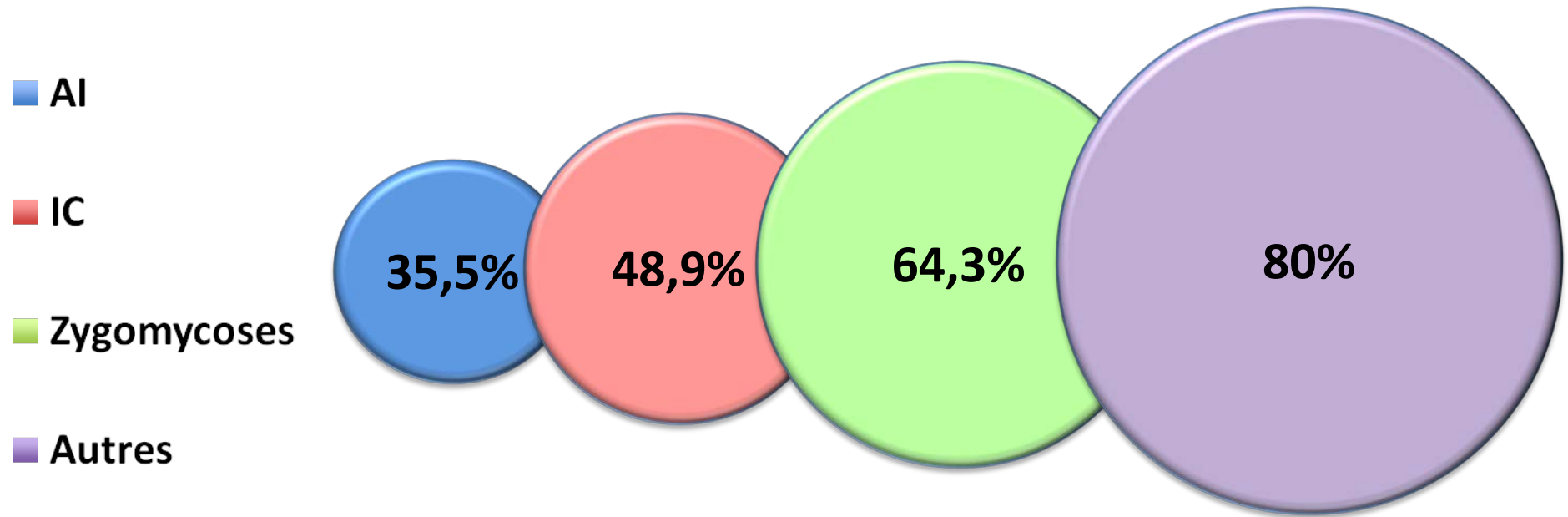
- 8,1% si allogreffe mismatch apparentée
- 7,7% si allogreffe non-apparentée
- 5,8% si allogreffe appariée & apparentée
- 1,2% si autogreffe



Type d'infection fongique invasive (IFI)	Cohorte greffe CSH US 2001-2006 (n=875 IFI)
Aspergillose Invasive	425 (43%)
<i>A.fumigatus</i>	187 (44%)
<i>A.terreus</i>	22 (5%)
<i>A.niger</i>	36 (9%)
<i>A.flavus</i>	31 (7%)
Candidose Invasive	276 (28%)
<i>C.albicans</i>	55 (20%)
<b><i>C.glabrata</i></b>	<b>92 (33%)</b>
<i>C.krusei</i>	17 (6%)
<i>C.parapsilosis</i>	39 (14%)
<i>C.tropicalis</i>	23 (8%)
Zygomycoses	77 (8%)
Autres moisissures	66 (7%)
Moisissure non spécifiée	55 (6%)
Fusarioses	31 (3%)
Pneumocystoses	21 (2%)
Levures non <i>Candida</i>	16 (2%)

# Mortalité à 12 semaines des IFI en hématologie

---



# Risque fongique en hématologie

---

## ✓ Forte hétérogénéité du risque

- TRANSNET, greffe CSH US: **risque moyen IFI = 3,4% (extrêmes [0,9%-13,2%])**
- **Une des explications pour l'hétérogénéité des pratiques ?**

## ✓ Tendances

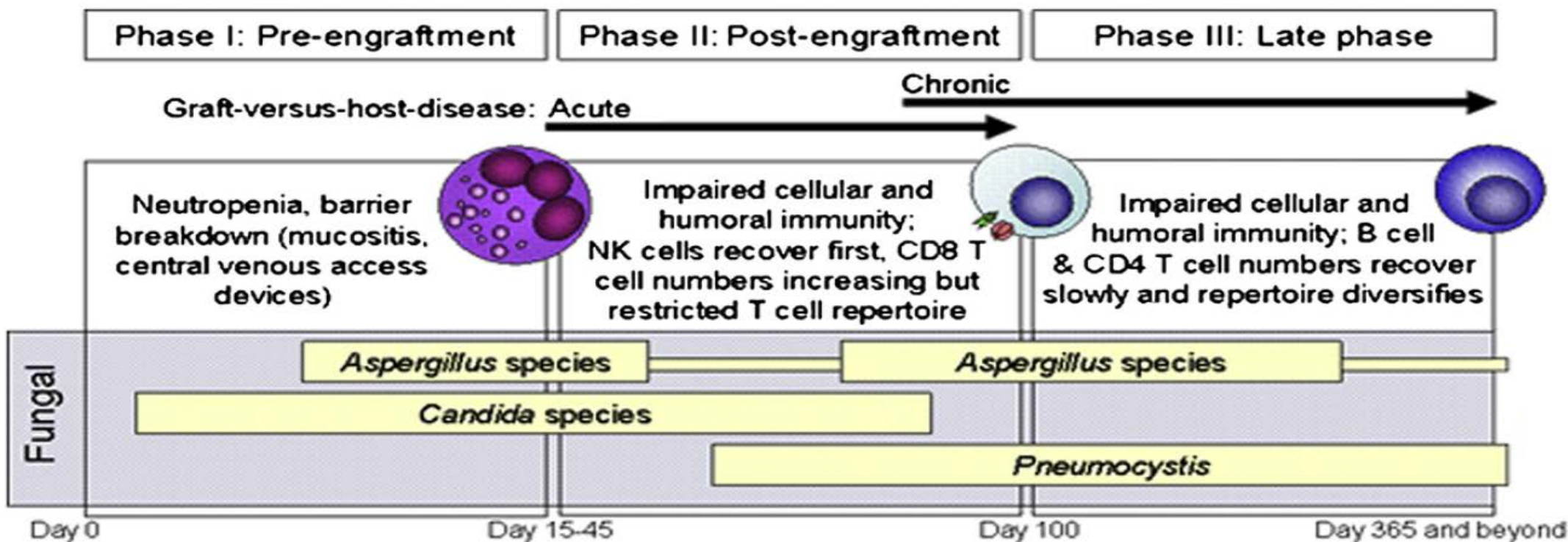
- **Maladies émergentes (cf. données France 2001-2010)**
  - candidémies c/o hémopathies malignes **+5,8% par an**
  - aspergilloses invasives c/o hémopathies malignes **+4,3% par an**
  - mucormycoses c/o hémopathies malignes **+10,3% par an**
- **Emergence des *Candida non-albicans***
  - **> 70%** dans TRANSNET (*C. glabrata* > *C. albicans*)
  - prescription large d'azolés en prophylaxie



# Risque fongique et greffe de CSH

## ✓ 2 phases à différencier

- Phase I = neutropénie
- Phase II = restauration progressive des défenses immunitaires vs. **GVH**



# Greffe d'organes solides

## ✓ Cohorte TRANSNET

23 centres US, 2001-2006

=> 1208 IFI

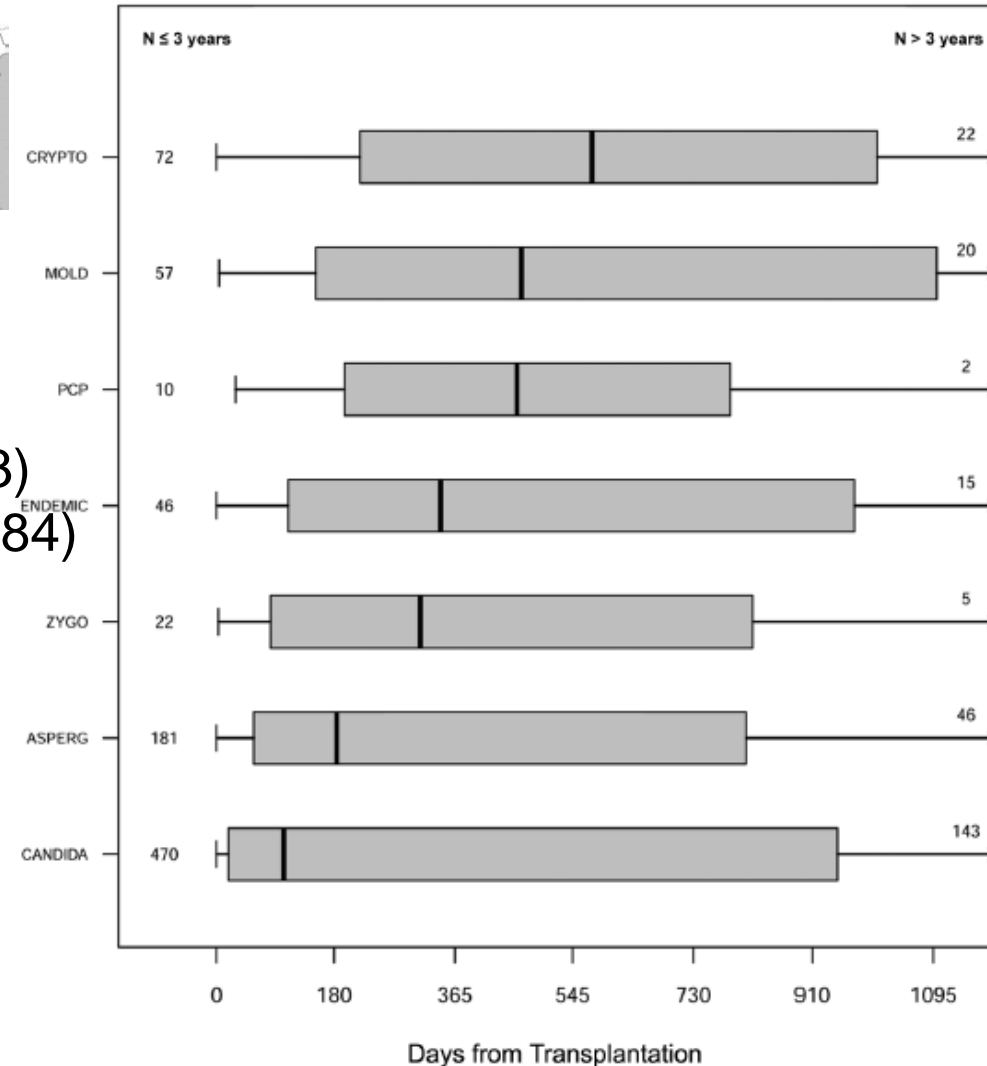


## ✓ Principales IFI

- Candidose invasive 53% (médiane, J103)
- Aspergillose invasive 19% (médiane, J184)

## ✓ Incidence à M12 selon organe

- 11,6% si greffe intestin
- 8,6% si greffe poumon(s)
- 4,7% si greffe foie
- 4% si greffe coeur
- 1,3% si greffe rein



# Greffe d'organes solides

## ✓ Cohorte TRANSNET

23 centres US, 2001-2006

=> 1208 IFI

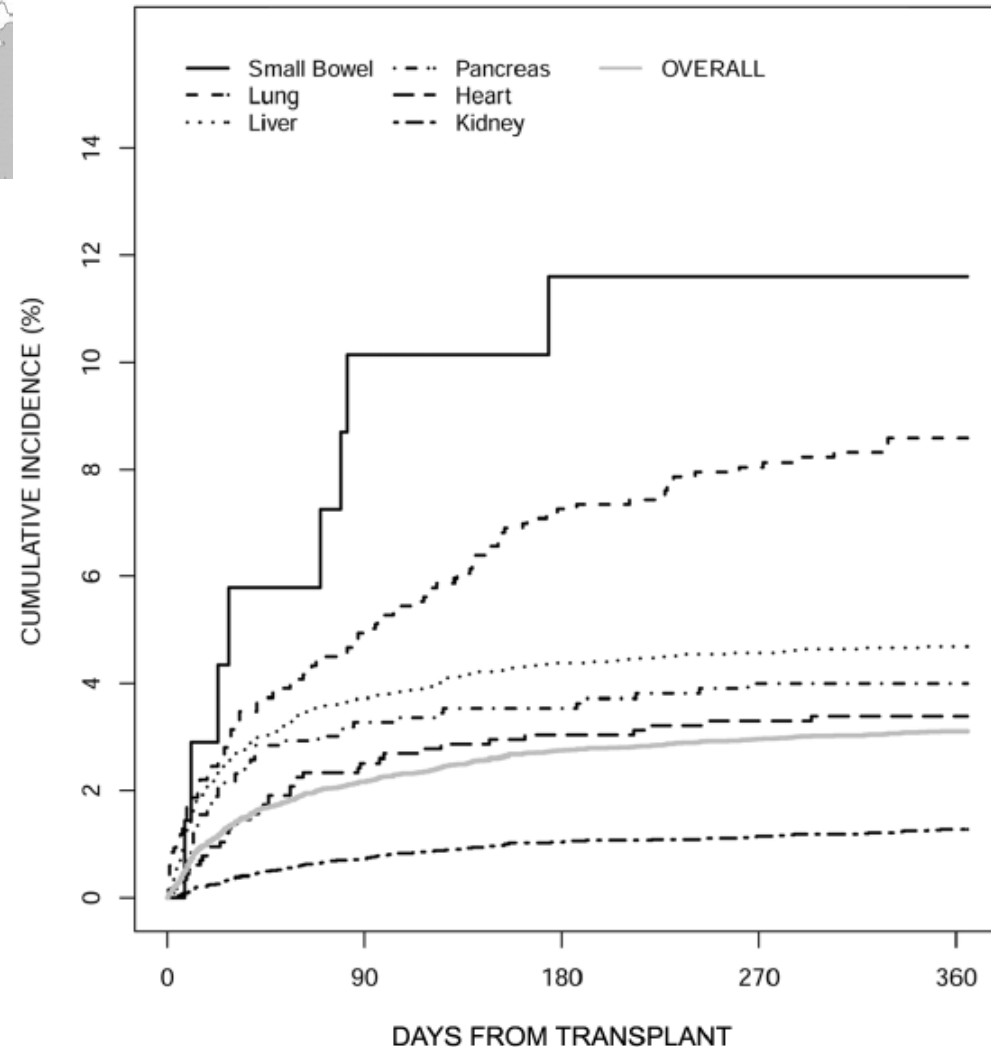


## ✓ Principales IFI

- Candidose invasive 53%
- Aspergillose invasive 19%

## ✓ Incidence à M12 selon organe

- 11,6% si greffe intestin
- 8,6% si greffe poumon(s)
- 4,7% si greffe foie
- 4% si greffe coeur
- 1,3% si greffe rein



# Risque fongique après greffe d'organe solide

## ✓ Forte hétérogénéité du risque

- TRANSNET, US 2001-2006: risque moyen IFI = 3,1% (extrêmes [1,2%-6,1%])
- Une des explications pour l'hétérogénéité des pratiques ?

## ✓ Tendances

- **Maladies émergentes (cf. données France 2001-2010)**
  - candidémies après greffe organe solide **+7,3% par an**
  - aspergilloses invasives c/o greffe organe solide **+12,5% par an**
- **Stabilité de l'épidémiologie des *Candida***

<i>Candida albicans</i>	295/639 (46.2)	184/408 (45.1)
<i>Candida glabrata</i>	158/639 (24.8)	98/408 (24.0)
<i>Candida krusei</i>	13/639 (2.0)	11/408 (2.7)
<i>Candida parapsilosis</i>	55/639 (8.6)	35/408 (8.6)
<i>Candida tropicalis</i>	28/639 (4.4)	19/408 (4.7)
<i>Candida lusitanae</i>	5/639 (0.8)	1/408 (0.3)

NOTE. Data are no. (%) of patients or cases,

# Risque fongique en réanimation adulte

✓ Essentiellement **candidémies**, risque global = 1-2%

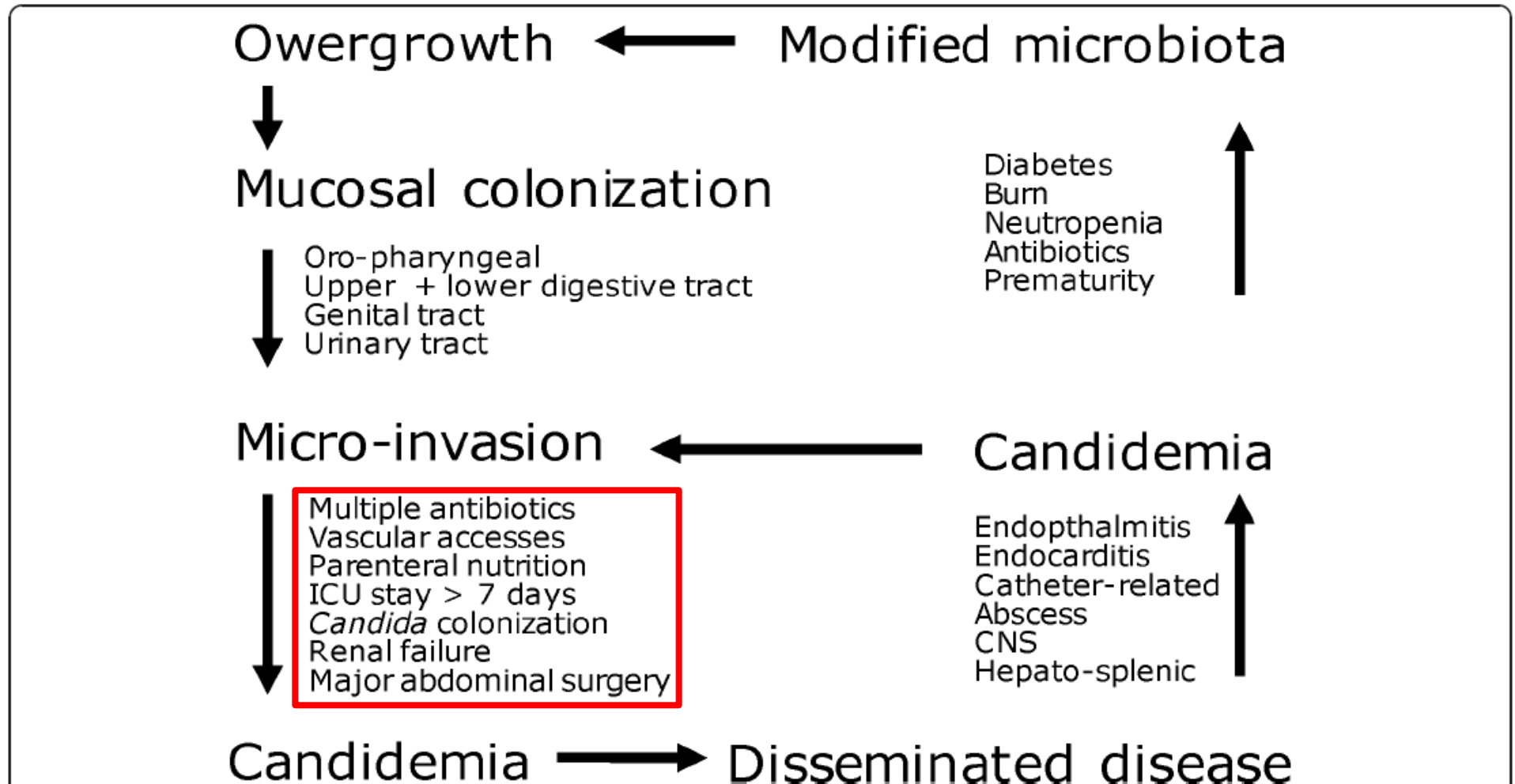


Figure 1 Pathophysiology of invasive candidiasis.

*Eggimann P et al. Annals Intensive Care 2011*

# Risque fongique en réanimation adulte

**Table 3 Criteria used for antifungal prophylaxis in adult critically ill patients**

Study	Criteria used for prophylaxis	Antifungal used for prophylaxis	Invasive candidiasis	Commentary
<b>Positive prophylactic studies</b>				
*Slotman et al. 1987 [77]	<u>Abdominal surgery</u> + ≥ 3 risk factors	Ketoconazole 200 mg/d PO Placebo	0/27 (0%) 5/30 (17%) <sup>†</sup>	Costs: \$4,800 vs. \$10,000 <sup>†</sup> LOS: 6.0 vs. 12.5 days <sup>†</sup>
*Savino et al. 1992 [78]	<u>Surgical patients</u> + hypermetabolism	Nystatin/norfloxacin PO Placebo	6/25 (24%) 13/21 (62%) <sup>†</sup>	NI per patient: 0.9 vs. 2.0 <sup>†</sup>
Desai et al. 1992 [79]	Severely burned patients	Nystatin/polymyxin SDD No prophylaxis	34/1042 (3.3%) 0/1439 (0%) <sup>†</sup>	Superficial infections: 59 (21%) vs. 22 (10%) <sup>†</sup>
Eggimann et al. 1999 [39] *	<u>Abdominal surgery</u> + tertiary peritonitis	Fluconazole 400 mg/d IV Placebo	1/23 (9%) 7/20 (35%) <sup>†</sup>	Candida peritonitis 1 (4%) vs. 7 (35%) <sup>†</sup>
Pelz et al. 2001 [43] *	<u>Surgical patients</u> + LOS > 3 days	Fluconazole 400 mg/d PO Placebo	11/130 (8%) 20/130 (15%) <sup>†</sup>	> 75% colonized at randomization
Garbino et al. 2002 [42] *	Mechanically ventilated > 96 h	Fluconazole 100 mg PO + SDD Placebo + SDD	4/103 (4%) 10/101 (10%) <sup>†</sup>	Candidemia: 9 vs. 1 (RR 0.1; CI 0.02-0.74) <sup>†</sup>
Jacobs et al. 2003 [80] *	ICU + septic shock	Fluconazole 200 mg IV/d Placebo	0/32 (0%) 1/39 (3%) <sup>†</sup>	Mortality significantly reduced in peritonitis
He et al. 2003 [81]	<u>Severe acute pancreatitis</u>	Fluconazole 100 mg IV/d Placebo	2/22 (9%) <sup>†</sup> 7/23 (30%) <sup>†</sup>	Mortality 2/2 (100%) Mortality 3/7 (43%)

# Risque fongique en réanimation néo-natologie

## ✓ Risque étroitement corrélé au poids de naissance

- 0,26% si > 2500 g
- 3,1% si < 1500 g
- 5,5% si < 1000 g

## ✓ Forte variations inter-centres

- US: moyenne si < 1000 g = 7%  
(extrêmes [2-28%])

## ✓ Diagnostic difficile

- Volume prélèvements 0,5-1 mL

## ✓ Pronostic sombre

- 73% décès ou séquelles neuro

**TABLE 3.** Multivariate analysis of risk factors for candidemia adjusting for birth weight  $\leq 1000$  g and abdominal surgery, NEMIS, October, 1993, to November, 1995

Third Variable	OR	CI <sub>95</sub>	P
Gestational age <32 wk	4.00	1.20, 14.39	0.022
Apgar <5 at 5 min	3.40	1.32, 8.08	0.012
Shock	3.55	1.61, 7.73	0.001
Antibiotic number >2	3.83	1.44, 11.44	0.005
Parenteral nutrition >5 days	2.93	1.11, 8.39	0.027
Lipid use >7 days	2.91	1.22, 7.19	0.014
Catheter (central)	3.94	1.48, 12.34	0.004
H2 blockers	2.44	1.11, 5.29	0.025
LOS >7 days	5.33	1.23, 48.40	0.019
Intubation	10.71	1.66, 450.13	0.004

# Quelles stratégies thérapeutiques ?

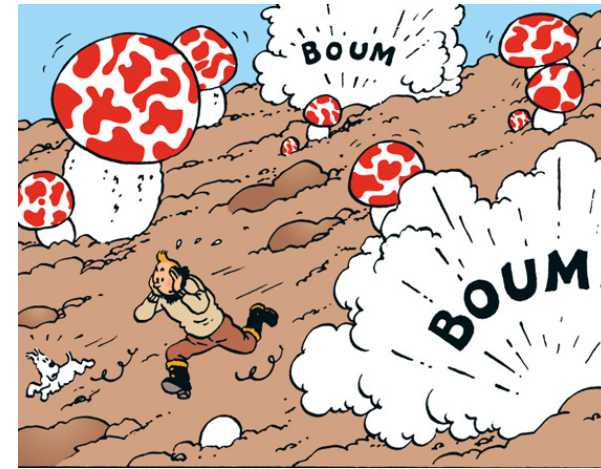
---

**Diagnostic difficile + pronostic sombre => prévention +++**

## 1. Prévention non médicamenteuse

### ✓ **Aspergillose invasive ⇔ exogène**

- **Isolement** respiratoire pendant périodes à risque
  - **Filtres 'HEPA'** (High Efficiency Particulate Air)
  - **Flux laminaires**
- **Précautions lors de travaux**



### ✓ **Candidose invasive ⇔ endogène**

- **Limiter les FDR d'invasion** (KTC, ATB large spectre)

### ✓ **Pneumocystose ⇔ mixte, endogène / exogène**

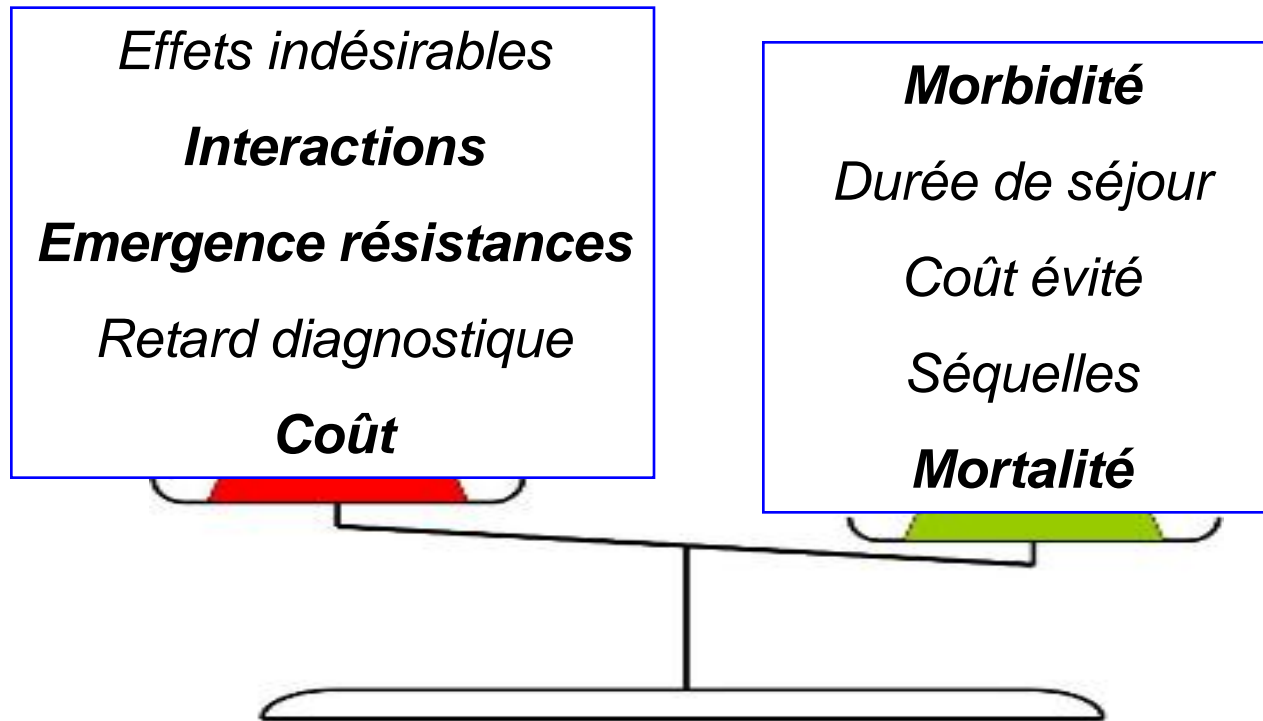
- **Eviter cohabitation patient pneumocystose / patient à risque**



# Chimioprophylaxie antifongique

---

Principes: **balance bénéfices/risques** pas toujours nette



# Chimioprophylaxie antifongique: principes

---

**Qui n'en justifie pas ?**

**=> Si risque < 1-2%**

- autogreffe CSH + neutropénie brève
- greffe de rein
- patient de réanimation sans FDR majeur

**Qui peut se contenter du fluconazole ?**

**=> Si tous les critères suivants**

- risque significatif de candidose invasive (> 5% ?)
- faible risque filamenteux
- faible prévalence *Candida* sp. résistants
- interactions 'gérables'

# Chimio prophylaxie antifongique et greffe CSH: Recommandations internationales 2009 (1)

## Adults at standard risk for fungal infections

Indication	First choice	Alternatives
Allogeneic HSCT recipients or autologous HSCT recipients who have or will have prolonged neutropenia and mucosal damage from intense conditioning regimens, graft manipulation, or who have recently received purine analogues	Fluconazole 400 mg/day PO or IV (AI)	Fluconazole 200 mg/day PO or IV (BI) Itraconazole, oral solution 200 mg BID PO (CI) Micafungin 50 mg QD IV (BI) Voriconazole 4 mg/kg BID IV or 200 mg BID PO (BI) Posaconazole 200 mg TID PO (BI)

Recommendations from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, National Marrow Donor Program, European Blood and Marrow Transplant Group, American Society of Blood and Marrow Transplantation, Canadian Blood and Marrow Transplant Group, Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America, Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada, Centers for Disease Control and Prevention

**Grade A** Should always be offered  
**Grade B** Should generally be offered  
**Grade C** Optional

*Tomblyn M et al. Biol Blood Marrow Transplant 2009*

# Chimio prophylaxie antifongique et greffe CSH: Recommandations internationales 2009 (2)

Adults at high risk for infections from moulds or fluconazole-resistant *Candida* species

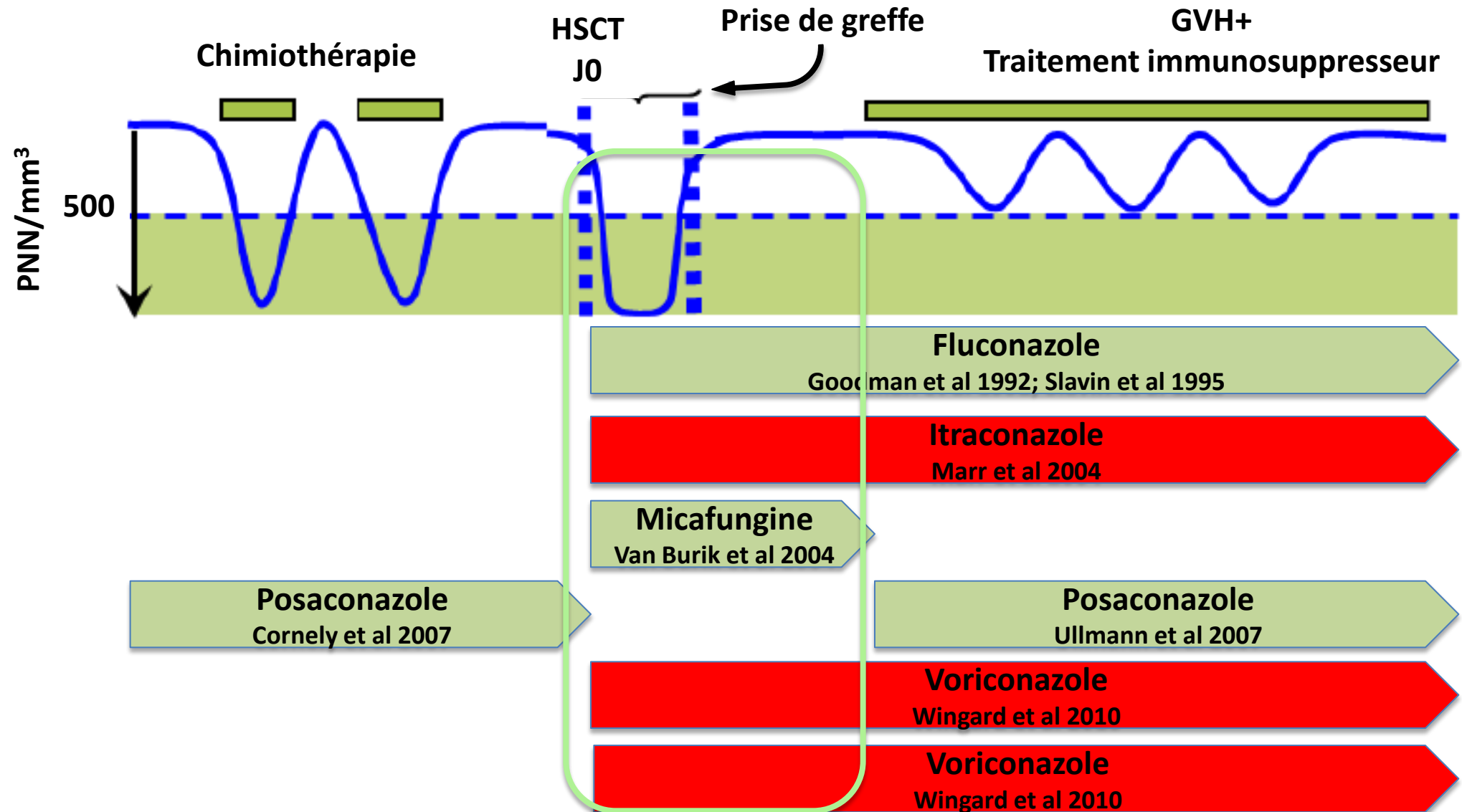
Indication	First choice	Alternatives
Prophylaxis in the setting of prolonged neutropenia	Micafungin 50 mg QD IV (BI)	
Prophylaxis in the setting of GvHD	Posaconazole 200 mg TID PO (BI)	Voriconazole 4 mg/kg BID IV or 200 mg BID PO (BI)

Recommendations from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research, National Marrow Donor Program, European Blood and Marrow Transplant Group, American Society of Blood and Marrow Transplantation, Canadian Blood and Marrow Transplant Group, Infectious Diseases Society of America, Society for Healthcare Epidemiology of America, Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada, Centers for Disease Control and Prevention

**Grade A** Should always be offered  
**Grade B** Should generally be offered  
**Grade C** Optional

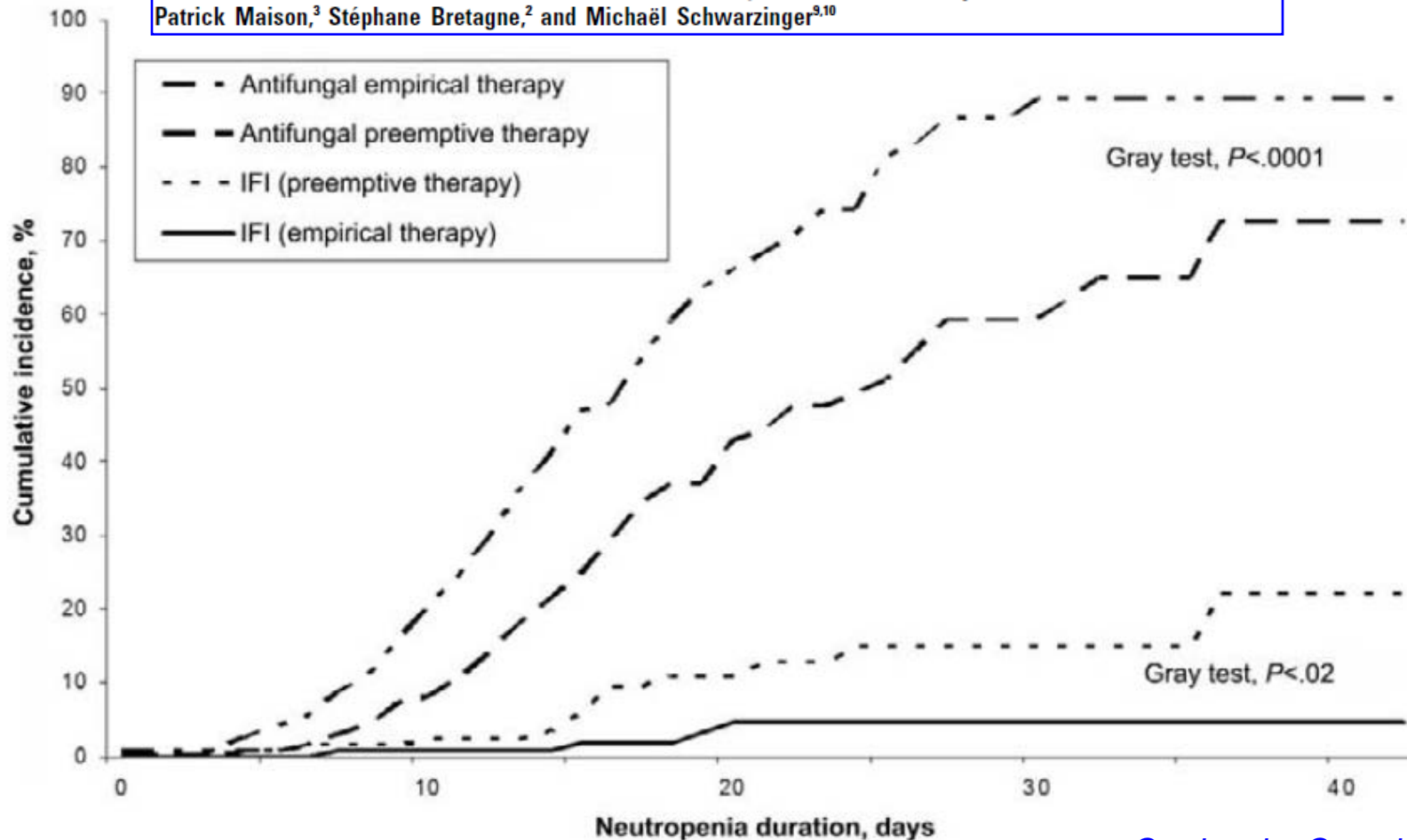
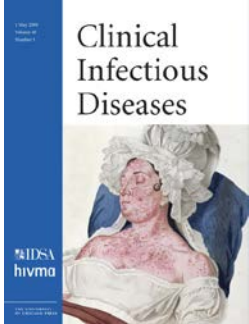
*Tomblyn M et al. Biol Blood Marrow Transplant 2009*

# Chimio prophylaxie antifongique et greffe CSH: Les essais cliniques randomisés



# Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients: A Randomized, Controlled Trial

Catherine Cordonnier,<sup>1</sup> Cécile Pautas,<sup>1</sup> Sébastien Maury,<sup>1</sup> Anne Vekhoff,<sup>4</sup> Hassan Farhat,<sup>11</sup> Felipe Suarez,<sup>5</sup> Nathalie Dhédin,<sup>6</sup> Françoise Isnard,<sup>7</sup> Lionel Ades,<sup>12</sup> Frédérique Kuhnowski,<sup>8</sup> Françoise Foulet,<sup>2</sup> Mathieu Kuentz,<sup>1</sup> Patrick Maison,<sup>3</sup> Stéphane Bretagne,<sup>2</sup> and Michaël Schwarzniger<sup>9,10</sup>



Cordonnier C et al. Clin Infect Dis 2009

Figure 2. Cumulative incidence of antifungal therapy and invasive fungal infection (IFI) during neutropenia ( $n = 287$ )

# Chimio prophylaxie antifongique et greffe organes solides: recommandations US

---

## ✓ **Transplantation hépatique + au moins 2 FDR**

- Retransplantation
- Insuf. rénale
- Cholédocho-jéjunostomie
- Transfusion per-op > 40 UI
- Chirurgie prolongée
- Colonisation fongique

## ✓ **Transplantation pancréas**

- Systématique jusqu'à J14

*Pappas P et al. Clin Infect Dis 2009*

## ✓ **Transplantation poumon(s)**

- Systématique ? Selon colonisation ? Séquentielle ?

# Chimioprophylaxie antifongique et réanimation

## ✓ Adultes

- Identifier situations à risques (> 10% ?)

**TABLE 3.** Recommendations on antifungal prophylaxis in ICU patients

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE	References	Comment
Recent abdominal surgery AND recurrent gastrointestinal perforations or anastomotic leakages	To prevent intraabdominal <i>Candida</i> infection	Fluconazole 400 mg/day	B	I	[8]	Placebo N = 43
		Caspofungin 70/50 mg/day	C	II <sub>u</sub>	[9]	Single arm N = 19
Critically ill surgical patients with an expected length of ICU stay ≥3 day	To delay the time to fungal infection	Fluconazole 400 mg/day	C	I	[10]	Placebo N = 260
Ventilated for 48 h and expected to be ventilated for another ≥72 h	To prevent invasive candidiasis/candidaemia	Fluconazole 100 mg/day	C	I	[162]	Placebo N = 204 SDD used
Ventilated, hospitalized for ≥3 day, received antibiotics, CVC, and ≥1 of: parenteral nutrition, dialysis, major surgery, pancreatitis, systemic steroids,	To prevent invasive candidiasis/candidaemia	Caspofungin 50 mg/day	C	II <sub>a</sub>	[5]	Placebo N = 186 EORTC/MSG criteria used

*Cornely O et al. Clin Microbiol Infect 2012*

## ✓ Néonatalogie

- Prophylaxie systématique si poids de naissance < 1000 g ?
- Premier choix fluconazole ou micafungine

*Tripathi N et al. Semin Perinatol 2012*



# Conclusions (1)

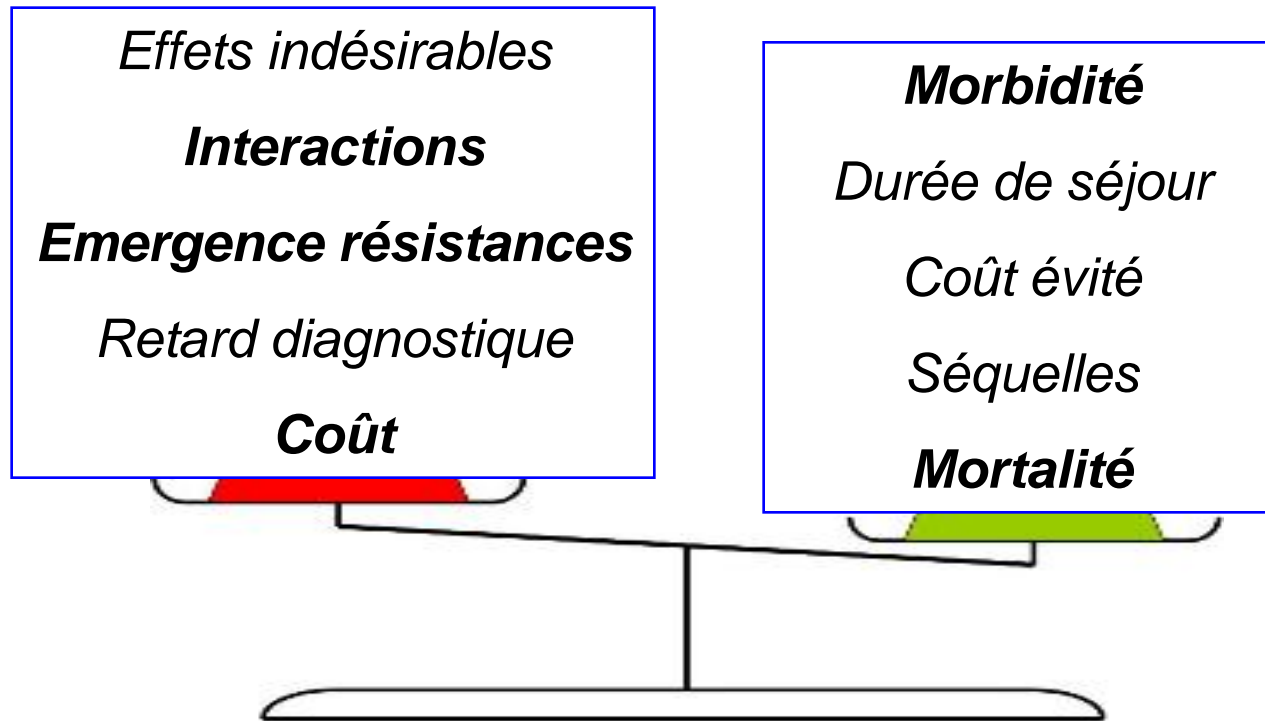
---

- ✓ **Infections fongiques invasives nettement 'émergentes'**
  - candidémies + 7,8% par an
  - aspergilloses invasives + 4,4% par an
  - mucormycoses + 7,3% par an**(données InVS/PMSI 2000-2010)**
- ✓ **Risque fongique de mieux en mieux connu et hiérarchisé**
  - cohortes (greffes CSH, organes solides)
  - études randomisées (réanimation, greffes CSH)
- ✓ **Indications prophylaxie antifongique de mieux en mieux définies**
  - Allogreffe CSH
  - Greffes foie + FDR
  - Greffes pancréas (=> J15), poumons (=> M6)
  - Réanimations (chirurgie digestive lourde ou multiple, néo-natologie < 1000 g)

# Conclusions (2)

---

- ✓ Les choix restent **complexes**, en pratique => **prophylaxies 'à la carte'**
  - o Hétérogénéité des risques fongiques (notamment inter-centres) => **Surveillance**
  - o Multiplication des options (azolés, candines, polyènes)
  - o Balance bénéfices/risques



# Merci de votre attention !

---

