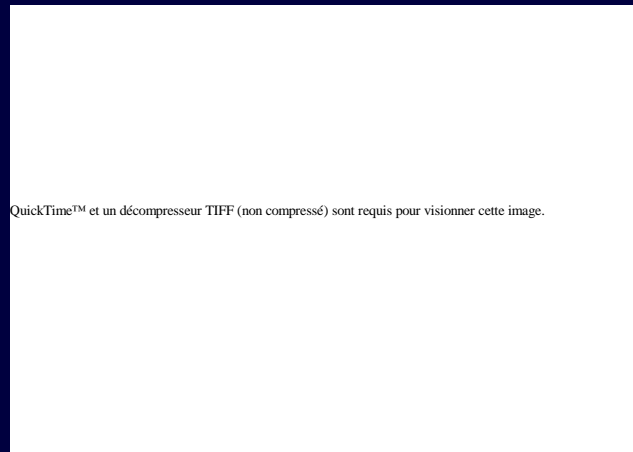




Traitements des candidoses en 2007

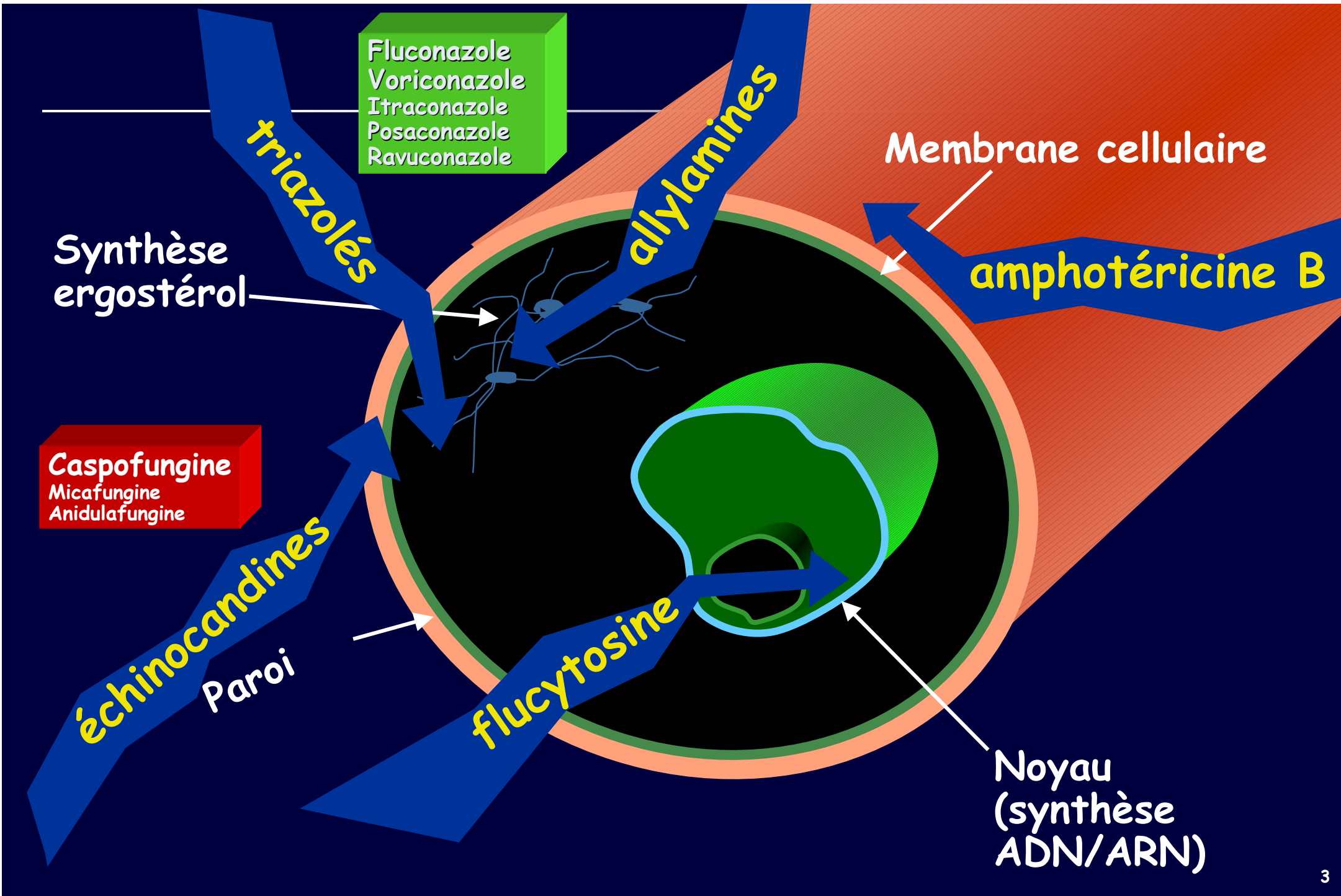


Olivier LORTHOLARY

Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker-Enfants malades,
Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques, Institut Pasteur, Paris

T1 : ANTIFONGIQUES topiques et mycoses superficielles

Nom générique	Nom commercial	Présentation
Candidoses cutanées, buccales et vaginales : topiques actifs électivement sur Candida		
Amphotéricine	Fungizone®	lotion, gélules et suspension
Nystatine	Mycostatine®	suspension, dragées, comprimés gynécologiques
Candidoses cutanées, buccales et vaginales, dermatophytoses, pityriasis versicolor : topiques à large spectre (Candida, Trichosporon et dermatophytes)		
Dérivés imidazolés		
Bifonazole	Amycor®	crème, solution, poudre
Butoconazole	Gynomyk®	ovules
Econazole	Pévaryl®	crème, lait, spray, poudre et solution, lotion
	Gynopévaryl®	ovules
Isoconazole	Fazol®	crème, émulsion, ovules, poudre
Kétoconazole	Kétoderm®	crème, gel moussant
Miconazole	Daktarin®	gel dermique et gynécologique, gel buccal
	Gynodaktarin®	ovules
Tioconazole	Trosyd®	crème
	Gyno-trosyd®	ovules
Ciproxirolamine	Mycoster®	crème, solution 1 %, vernis 8 %



Propriétés pharmacodynamiques différentes

Famille	Conc dépendance	Temps dépendance	<i>Aspergillus</i>	<i>Candida</i>	EPA
Triazolés	/	AUC/CMI	Cide	Statique	long
Polyènes	C_{\max} /CMI	/	Cide	Cide	long
Echinocandines	C_{\max} /CMI AUC/CMI	/	Statique	Cide	long

Azolés/flucytosine et prédiction thérapeutique :

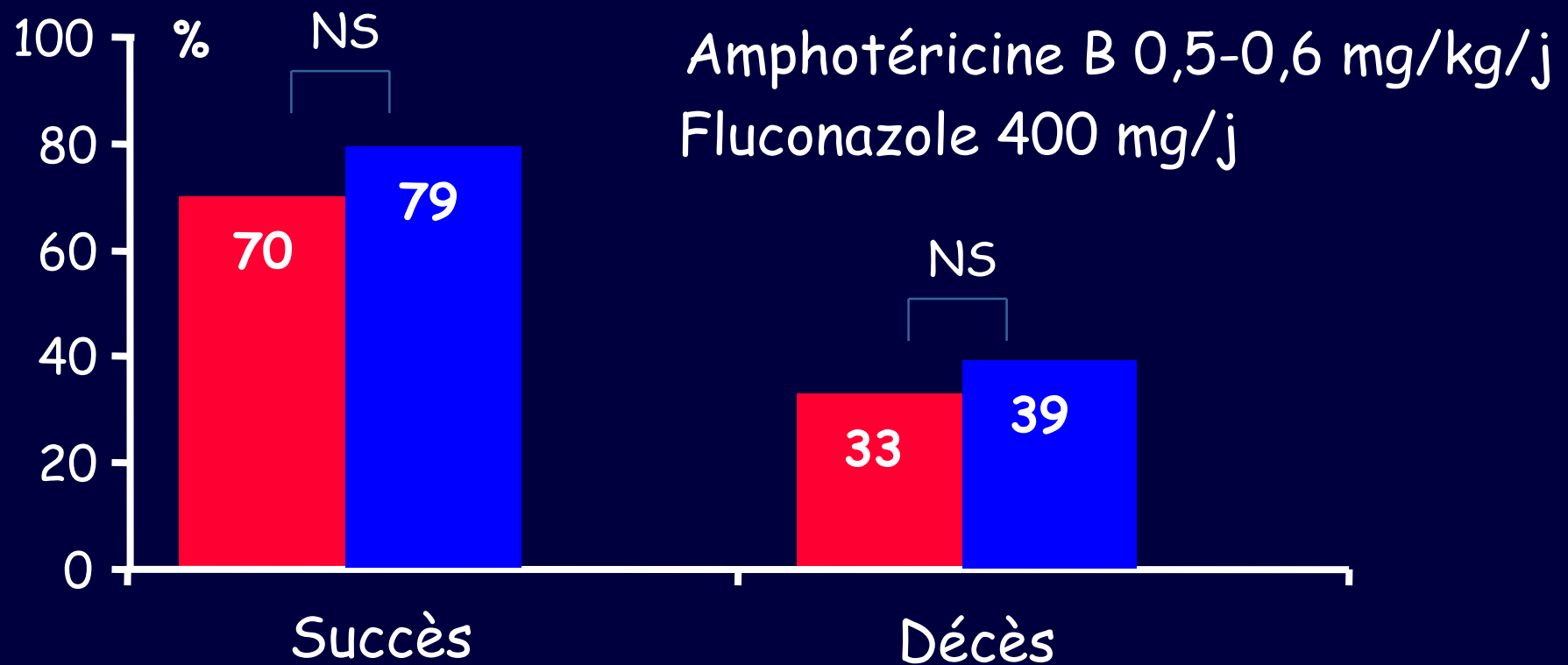
CMI prédictives de succès ou d'échec thérapeutique (*Candida*)

Antifongique	Sensible (S)	Sensible Dose-Dépendant (SDD)	Intermédiaire (I)	Résistant (R)
Fluconazole	≤ 8	16 - 32		≥ 64
Itraconazole *	$\leq 0,125$	0,25 - 0,5		≥ 1
5-fluorocytosine **	≤ 4		8 - 16	≥ 32

* Importance des dosages sériques pour les souches S-DD et R

Effacité thérapeutique du fluconazole

Étude multicentrique : 206 candidémies chez des patients sans autre foyer infectieux documenté



Fluco vs AmB dans candidémies/candidoses invasives

Auteur	(an)	Étude	n	Poso. Fluco (mg/j)
Rex	(94)	PRM	237	400
Anaissie	(96)	PRM*	164	400
Phillips	(97)	PRM	106	800 J1 400
Nguyen	(95)	PMO*	446	100-800
Graninger	(92)	PO	65	5 vs 10 mg/kg

* inclusion de pts neutropéniques.

Rex JH et al. *N Engl J Med* 1994; 331: 1325-30. Anaissie EJ et al. *CID* 1996; 23: 964-72.
Phillips P et al. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 1997; 16: 337-45. Nguyen. *Arch Intern Med* 1995.

Activité comparée des antifongiques azolés sur les différentes espèces de *Candida* (n = 2047)

Pourcentage d'isolats «sensibles»

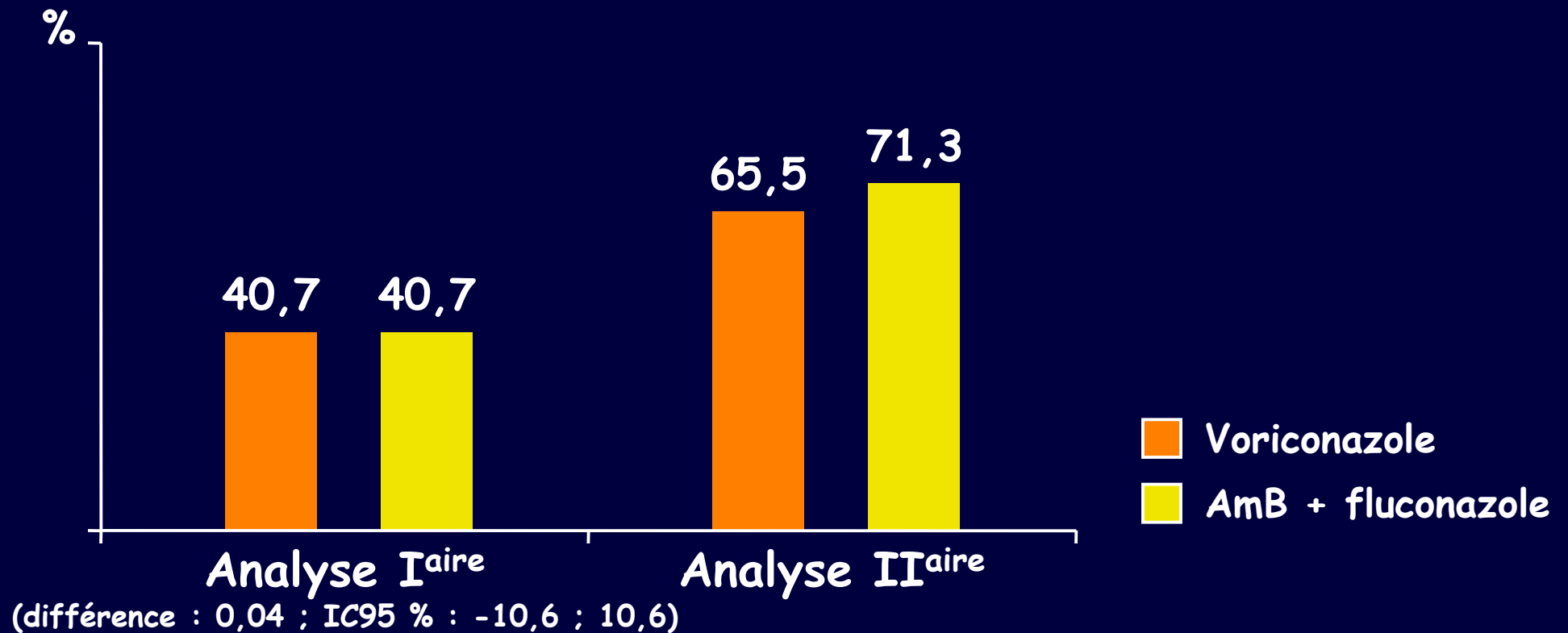
	Fluconazole	Voriconazole	Posaconazole	Ravuconazole
<i>C. albicans</i> (1114)	98-100	98-100	98-100	98-100
<i>C. glabrata</i> (334)	63-75	90-100	88-100	89-100
<i>C. parapsilosis</i> (301)	100	100	100	100
<i>C. tropicalis</i> (209)	96-100	97-100	99-100	97-100
<i>C. krusei</i> (39)	9-20	100	100	95-100
<i>C. lusitaniae</i> (18)	67-100	100	100	67-100

Voriconazole dans le traitement de 1^{re} ligne des candidoses invasives chez le patient non neutropénique (1/2)

- Etude prospective, randomisée, ouverte, voriconazole (6 mg/kg/12 h i.v. x 2, puis 3 mg/kg/12 h) *versus* AmB (0,7-1,0 mg/kg/j pdt 3-7 j) + relais par fluconazole (400 mg/j)
- Critère d'évaluation de l'efficacité :
 - ◆ succès à S12 après fin de traitement (Analyse I^{aire})
 - ◆ succès survenant à tout temps de l'étude (Analyse II^{aire})

Voriconazole dans le traitement de 1^{re} ligne des candidoses invasives chez le patient non neutropénique (2/2)

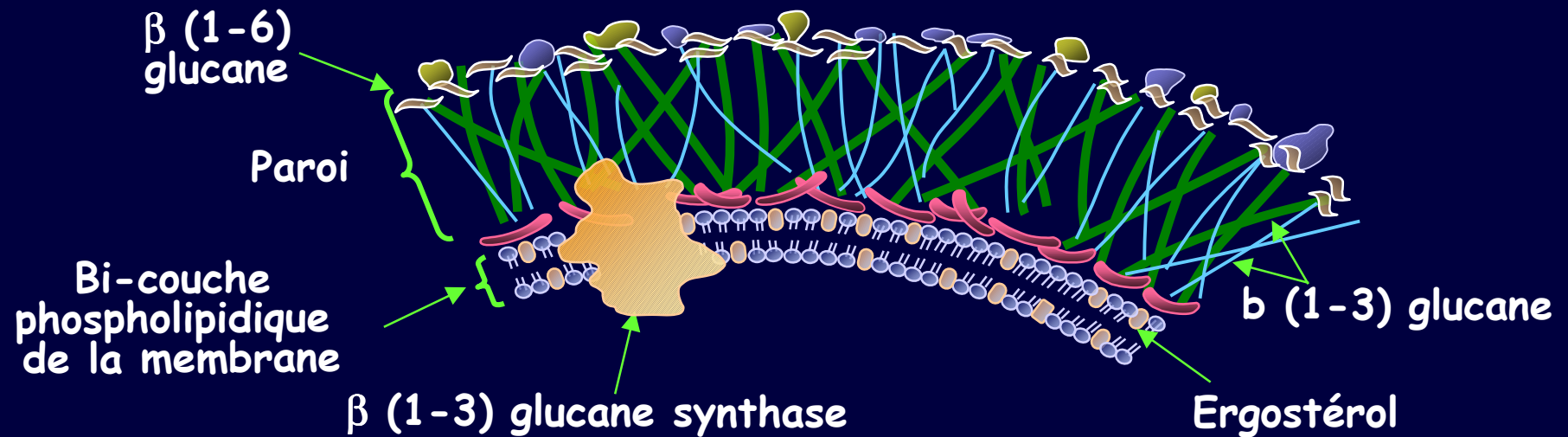
Taux de succès en MITT (n = 370)



Formulations lipidiques d'AmB

- Développement d'une IR sous AmB (Créat. > 220 $\mu\text{mol/l}$) ou Cl. Créat. < 25 ml/min. ou altération pré-existante de la fonction rénale
- ABLC vs Amb : 5 mg/kg/j vs 0,6-1 mg/kg/j, 14 j
 - ◆ Efficacité : 65 vs 61 %
 - ◆ Pas de différence pour survie et rechute
 - ◆ 28 % vs 47 % de toxicité rénale

Echinocandines



Concentrations Minimales Inhibitrices des différentes espèces de *Candida* (n = 2000) vis-à-vis des échinocandines

	Caspofungine		Micafungine		Anidulafungine	
	50 %	90 %	50 %	90 %	50 %	90 %
<i>C. albicans</i> (733)	0,5	0,5	0,03	0,03	0,03	0,03
<i>C. glabrata</i> (458)	0,5	1	0,03	0,06	0,03	0,13
<i>C. parapsilosis</i> (391)	2	2	1	2	2	2
<i>C. tropicalis</i> (307)	0,5	1	0,03	0,06	0,03	0,13
<i>C. krusei</i> (50)	1	2	0,13	0,25	0,06	0,13
<i>C. lusitaniae</i> (20)	1	2	0,06	2	0,06	0,25

Caspofungine : activité *in vitro* sur *Candida sp.*

% d'inhibition à CMI = 1 µg/ml

Fongicide	FCZ S	n = 3479	93
	FCZ S-DD	n = 323	95
	FCZ R	n = 157	99

Caspofungine dans candidoses invasives

- Étude randomisée, double-aveugle, multicentrique chez adulte
 - ◆ Caspofungine vs. Amphotéricine B déoxycholate
 - ◆ Caspofungine 50 mg/j (70 mg J1)
 - ◆ Amphotéricine (non-neutropénique 0,6-0,7 mg/kg/j ; neutropénique 0,7-1,0 mg/kg/j)
 - ◆ Étude de non-infériorité ; évaluation (I) : fin du TT i.v. 95,6 % IC pour la différence entre groupes pour réponse favorable comprend 0 et limite inf de IC > - 20 %
 - ◆ Patients stratifiés en fonction de neutropénie ($500/\text{mm}^3$) et score Apache II (< 20 or > 20)
 - ◆ Au moins 10 j de TT i.v. ; relais par FCZ possible > J10 ; TT 14 j après dernière hémoc +

Caspofungine : critères d'inclusion et d'exclusion

- Inclusion : évidence clinique et microbiologique d'infection invasive à *Candida sp.*
 - ◆ Clinique : dans 48 h
 - ◆ Microbiologique : culture positive du sang ou autre site stérile témoignant de l'invasion
- Exclusion :
 - ◆ atteinte muqueuse isolée (ou KT), endocardite, ostéomyélite, méningite ou infection de prothèse
 - ◆ plus de 2 jours d'antifongique, survie < 5 j

Caspofungine : principales caractéristiques

	Caspofungine 70/50 mg (n = 109) %	Amphotéricine B 0,6 - 1,0 mg/kg (n = 115) %
Neutropéniques	13	9
Scores Apache II > 20	19	20
Moyenne	15	15
KT	73	78
Hémoc +	83	79
Fluide péritonéal	7	7
Durée de TTT i.v.	11 j	10 j
Relais FCZ	25	35
Mortalité	34	30
Ascension créat	3,7	22,6

Caspofungine : efficacité dans candidoses invasives

Réponse globale à fin du traitement intra-veineux

Analyse	Caspofungine 70/50 mg n/m (%)	Amphotéricine B 0,6-1,0 mg/kg n/m (%)	Différence estimée % (95,6 % CI)
MITT (n = 224)	80/109 (73,4)	71/115 (61,7)	12,7 % * (-0,7, 26,0)
Patients évaluable (n = 185)	71/88 (80,7)	63/97 (64,9)	15,4 % ** (1,1, 29,7)

* P = 0,09

** P = 0,03

Caspofungine: réponse en fonction de neutropénie

Réponse globale à la fin du traitement intra-veineux (MITT)

	Caspofungine 70/50 mg	Amphotéricine B 0.6-1.0 mg/kg
	n/m	n/m
	(%)	(%)
Neutropéniques (PNN \leq 500 μ L à inclusion)	7/14 (50)	4/10 (40)
Non-neutropéniques (PNN $>$ 500 μ L à inclusion)	73/95 (77)	67/105 (64)

Réponses en fonction des espèces de *Candida*

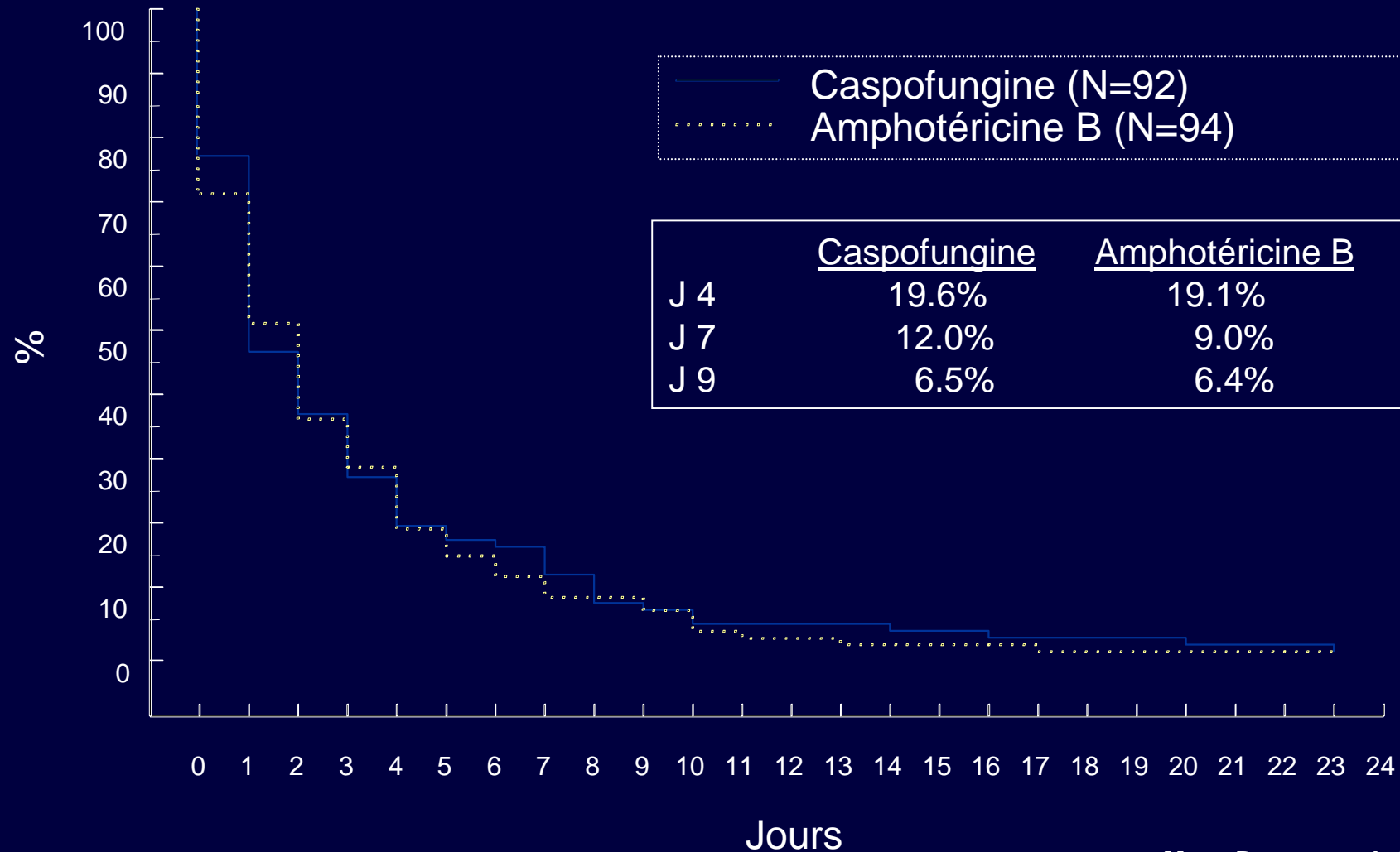
Pathogène	Caspofungine 70/50 mg		Amphotéricine B 0.6-1.0 mg/kg	
	n/m	(%)	n/m	(%)
<i>C. albicans</i>	23/36	(64)	34/59	(58)
<i>C. parapsilosis</i>	14/20	(70)	13/20	(66)
<i>C. tropicalis</i>	17/20	(85)	10/14	(71)
<i>C. glabrata</i>	10/13	(77)	8/10	(80)
<i>C. guilliermondii</i>	3/3	(100)	1/1	(100)
<i>C. krusei</i>	4/4	(100)	0/1	(0)
Infection mixte	3/3	(100)	2/4	(50)

Causes d'échec ou de rechute

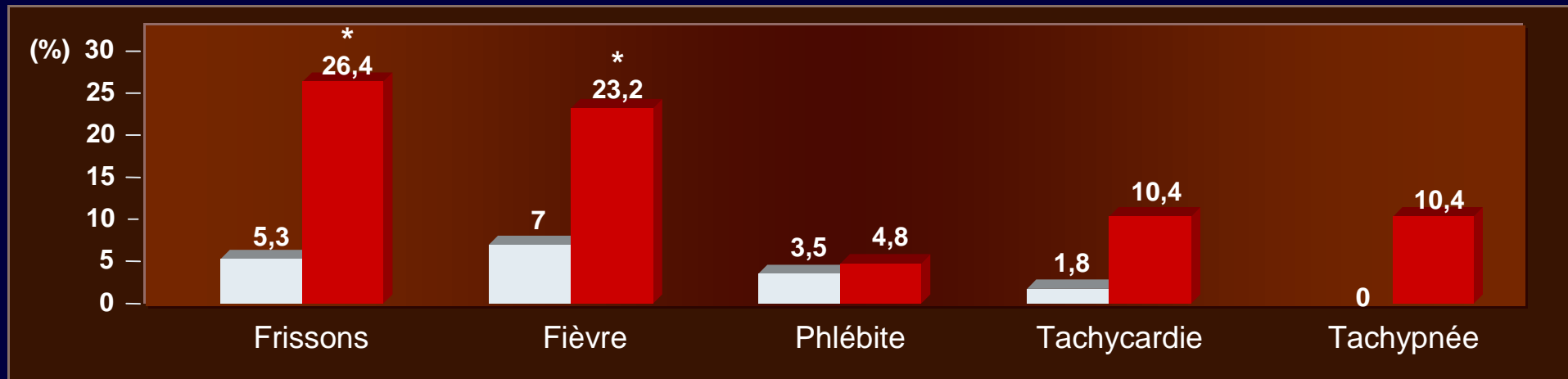
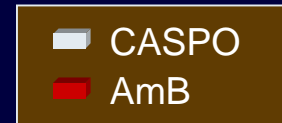
	Caspofungine 70/50 mg (n=109)		Amphotéricine B 0.6-1.0 mg/kg (n=115)	
	n	(%)	n	(%)
Echec (fin du traitement)	29	(27)	44	(38)
Persistance cultures (+)	9	(8)	10	(9)
Nouvelles lésions à distance	4	(4)	5	(4)
Persistance signes/symptômes	6	(6)	5	(4)
Toxicité nécessitant changt de TTT*	3	(3)	19	(17)
Sortie \leq 4 jours/Indéterminées	7	(6)	5	(4)
Rechute (6-8 sem après TTT)	7	(6)	8	(7)
Infection documentée à <i>Candida</i>	5	(5)	2	(2)
Infection possible à <i>Candida</i>	2	(2)	6	(5)

* P = 0.0277

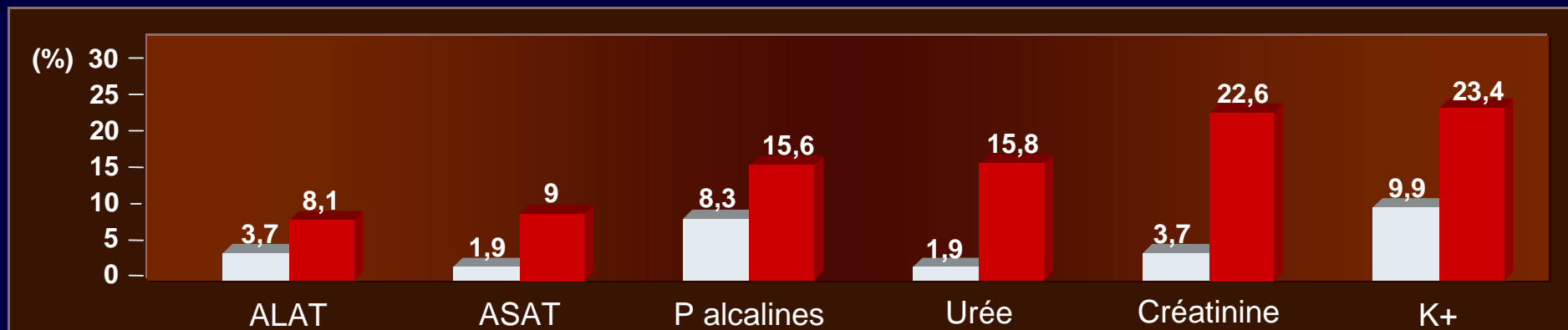
Délai de négativation des hémocultures



Caspofungine : *Effets secondaires*



* P < 0,05



Et la flucytosine...?

Sensibilité :

C. albicans 97 % ; *C. glabrata* 99 % ; *C. krusei* 5 %

Pfaller MA et al. *AAC* 2002; 46: 3518-21.

• Quand associer la flucytosine ? [+ AmB]

- ◆ • Espèces non-*albicans* ? (mais *C. krusei* I ou R)
- ◆ • Certains sites (méninges, endocardie, urosepsis, ± œil ± os)
[IDSA guidelines; Pappas et al. *CID* 2004]

• Pas de démonstration de l'efficacité de l'association échinocandines + AmB/azolés

• Place de Caspofungine + 5FC?



Candidémies : AmB + FCZ

Pas d'antagonisme chez l'homme

- FCZ 800 mg/j + placebo [107] vs FCZ + AmB (0,7 mg/kg/j) [112]
- Administration i.v. (AmB ou vit) : 5-6 j; APACHE > ds gpe FCZ
- 60% *C. albicans*

	FCZ	FCZ + AmB	p
Succès (modèle)	56 %	69 %	,043
Echec/hémoc +	17 %	6 %	,02
Décès	39 %	40 %	NS

- Toxicité rénale significativement accrue avec AmB
- Changement de cathéter : clairance significativement + rapide
- Pas influence des CMI ou administration antérieure de FCZ



Conclusion : stratégie



1ère ligne (enlever KT) :

Non-neutropénique

FCZ (pas prophylaxie par azolé, pas colonisation SDD our R) ou AmB

AmB (1 mg/kg/j) [ou caspofungine] si ttt antérieur par azolé

Dérivé lipidique AmB/Caspo si insuff rénale (créatinine > 1,5 fois normale)
ou ≥ 2 néphrotoxiques

Neutropénique

AmB (ou dérivé lipidique) [ou caspofungine]

Dérivé lipidique AmB/caspo si insuff rénale

Réévaluation systématique à 48eh :

relais par fluconazole si *Candida S*; relais par voriconazole si *C. krusei*

Conclusion



- Élargissement de l'arsenal anti-candidosique systémique
- Maintien de l'activité des "antifongiques anciens" sur *Candida albicans*
- Activité des nouveaux azolés sur souches FCZ R, mais...
- Surveiller l'épidémiologie de la co-résistance de *Candida sp.* aux azolés
- Activité fongicide des échinocandines *in vitro* et *in vivo*
- Redéfinir place de la flucytosine dans bithérapies "nouvelles"

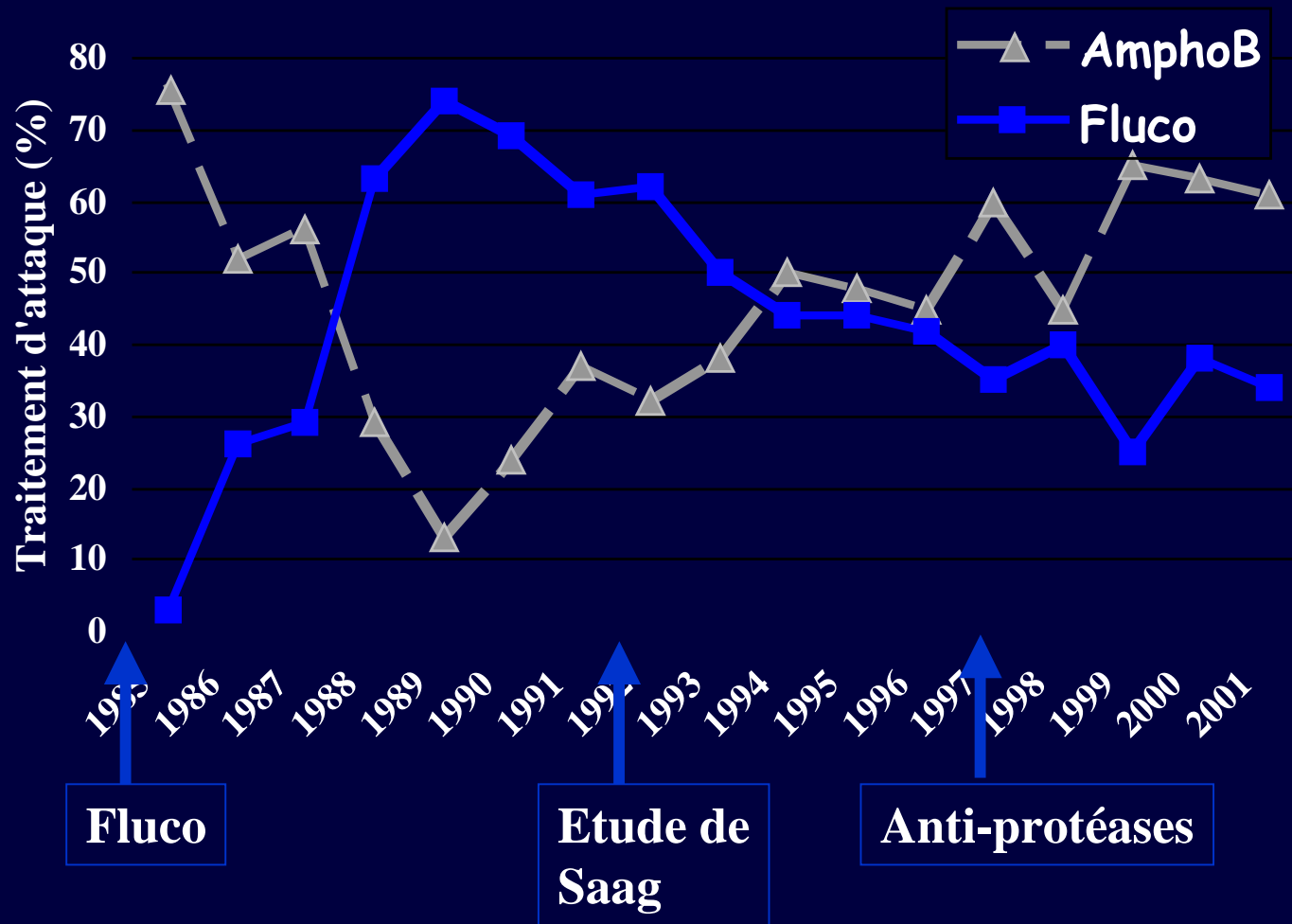
Traitement des cryptococcoses

Quelques notions

- Cryptococcoses rares avant infection par le VIH
- Stratégie thérapeutique basée sur essais randomisés
- Stratégie chez VIH- dérivée de celle chez VIH+
- Traitement dépend peu du statut VIH+/- mais surtout du bilan d'extension
- Polyènes/5-FC/FCZ ± ITZ : pas nx azolés ou échinocandines
- Importance de la prise de pression du LCR
- Suivi mycologique S2-S10
- Traitement d'entretien : durée dépend du déficit immunitaire

Tendances thérapeutiques en France (VIH +/-)

(données du CNRMA, avril 2002)



Comparaison AMB vs. AMB + 5FC pour le traitement d'attaque chez VIH+

(van der Horst et al. NEJM 1997)

- **Patients** : inclus : LCR+, VIH+ ; exclus : coma, CI azoles)
 - 1 - AmB (0,7mg/kg/j) + 5FC (100 mg/kg/j) ou AmB seule
 - 2 - si stable, FCZ (800mg 2j/ 400 mg/j, 8 sem)
ou ITZ (600 mg 3j / 400 mg/j, 8 sem)
- **Evaluation** : culture LCR (J0, S2, S4, S10), conscience, succès = LCR neg + clinique normale (S10) ou améliorée (S2)
ATTENTION : LCR non testés considérés comme +

Comparaison AMB vs. AMB + 5FC pour le traitement d'attaque chez VIH+

(van der Horst et al. NEJM 1997, 337: 15-21)

	AMB + 5FC (n = 202)	AMB (n = 179)
Hémoc + initiale	58%	61%
Conscience Nle	88%	90%
LCR - à S2	122/169 (72%)	91/136 (67%)
LCR+ à S2	47/169 (28% et non 40%*)	55/136 (40% et non 49%*)
Succès clinique	78%	83%
Décès**	11	10

* calculé en incluant les patients n'ayant pas eu de PL!

** liés à HTIC pour 13/14

Donc intérêt de la 5FC

Comparaison AMB vs. AMB + 5FC pour le traitement d'attaque chez VIH+

(van der Horst et al. NEJM 1997, 337: 15-21)

- Facteurs prédictifs de la négativation du LCR à S2
 - ◆ Hémoculture initiale négative
 - ◆ Association AMB + 5FC
 - ◆ Fièvre initiale
- Facteurs prédictifs de la négativation du LCR à S10
 - ◆ LCR négatif à S2
 - ◆ Relais par FCZ plutôt que ITZ

=> Schéma actuel : AMB + 5FC, relais FCZ

FCZ vs. ITZ en ttt d'entretien (200 mg/j, 12 mois)

(Saag et al. CID 1999; 28: 291-296)

- Patients :

méningite traitée \geq 6sem. par AmB + 5FC, FCZ ou ITZ

LCR stérile à S-2

pas de CI triazolés

- Evaluation :

Clinique régulière + LCR à J0 et M12

Echec = culture +, DC ou rechute clinique (?)

Dosage FCZ (moy = 9,4 μ g/ml) et ITZ (moy = 0,6 μ g/ml)

FCZ vs. ITZ en ttt d'entretien (200 mg/j, 12 mois)

(Saag et al. CID 1999; 28: 291-296)

	FCZ (n = 51)	ITZ (n = 57)
Guérison (n/n ayant terminé l'étude)	10/13 (20%)	14/28 (25%)
Echec clinique	1/13 (2%)	1/28 (2%)
Echec mycologique	2/13 (4%)	13/28 (23%)

Seuls facteurs prédictifs de rechute :

- traitement d'entretien avec ITZ
- absence de 5FC en ttt d'attaque +++

Recommandations thérapeutiques actuelles dans méningite à *C. neoformans* : VIH+

- AMB ($\geq 0,7$ mg/kg/j) + 5FC (100 mg/kg/j) \geq S2
- Relais FCZ (400 mg/j) > ITZ [\geq S 10]
- Echec thérapeutique plus fréquent à S10 si :
 - ◆ Traitement initial moins « agressif »
 - ◆ Culture du LCR + à S2
 - ◆ Hypertension intracrânienne non prise en compte
- Traitement d'entretien : FCZ = 200-400 mg/j [*Interruption possible si restauration immunitaire*] > ITZ
- Risque de rechute augmenté si :
 - ◆ ITZ
 - ◆ Pas d'utilisation de 5FC en traitement d'attaque

Recommandations thérapeutiques actuelles dans méningite à *C. neoformans* : VIH+

- Pas d'efficacité supérieure de l'amphotéricine B liposomiale à 3 ou 6 mg/kg/j [Hamill et coll.]
- Meilleure tolérance de la forme liposomiale : AMM si insuffisance rénale
- Pas de valeur prédictive des CMI initiales pour le devenir des patients [Dannaoui et coll. ICAAC 2003]
- Si pas possibilité donner polyène :
 - ◆ FCZ + 5-FC

Traitement de la cryptococcose méningée en Afrique du sud au CHBH

(A. Karstaedt, Johannesburg, 5th ICCO, Adelaide 2002)

	USA	Johannesburg	
		Hôpital A	Hôpital B
Hommes	91%	49%	47%
HAART	Oui	Non	Non
Pas de tr. de conséquence	90%	64%	48%
Mortalité aiguë	5.5%	31%	38%

Donc, pas de raison de revenir à l'AMB
mais nécessité d'améliorer le pronostic

Recommandations thérapeutiques cryptococcoses extra-méningées, VIH+

Symptomatologie modérée

Fluconazole (ou ITZ) : 200 - 400 mg/j

Symptomatologie sévère :

AMB +/- 5FC

FCZ + 5FC (150 mg/kg/j) mais toxicité +++

Traitement d'entretien à vie : FCZ 200 mg/j

Traitement prophylactique de la cryptococcose chez les patients VIH+

Arrêt du traitement d'entretien de la cryptococcose si :

- ◆ Traitement d'attaque + entretien > 9 mois
- ◆ Cryptococcose contrôlée : cultures négatives + antigène sérique faible, stable ou négatif depuis > 3 mois
- ◆ CD4+ > 200/mm³ depuis > 6 mois

Reprise du traitement d'entretien de la cryptococcose

- ◆ à discuter si CD4+ < 200/mm³ malgré les ARV
- ◆ impérative si CD4+ < 100/mm³

Recommandations thérapeutiques cryptococcoses méningées, VIH négatif

Classique : AmB (0,7-1 mg/kg) + 5FC (100 mg/kg/j) pendant 4 à 6 sem (selon terrain et gravité)

Calqué sur VIH+ :

- ◆ Induction : AmB (0,7-1 mg/kg) + 5FC (100 mg/kg/j), 15j ou jusqu'à stérilisation du LCR
- ◆ Consolidation : FCZ (ou ITZ) : 400 mg/j, 8-10 semaines

Entretien, si immunodépression durable : FCZ 200 mg, 6-12 mois

Réduire les doses de corticoïdes si possible

Recommandations thérapeutiques

Cryptococcoses extra-méningées, VIH négatif

- PL impérative pour éliminer une atteinte méningée
- Asymptomatique et immunocompétent : FCZ 200-400 mg/ 3-6 mois (ou ITZ)
- Peu grave et immunocompétent : FCZ 200-400 mg / 6-12 mois (ou ITZ)
- Grave ou évolutive ou immunodéprimé : traitement d'une localisation méningée

HTIC sans hydrocéphalie

(Graybill CID 2000)

Symptômes à J0

Pression (cm H ₂ O)	<19	19-25	25-35	>35
nb Patients	52	50	59	60
ag LCR (log2)	9	10	11	12 *
s. méningés	25%	40%	42%	64% *
Œdème papill.	8%	4%	9%	29% *
Surdité	4%	0%	3%	12% *
Cult. autres	24%	31%	38%	20%
Lésions scanner	0/10	0/15	0/17	0/8

HTIC sans hydrocéphalie

(Graybill CID 2000)

Pression (cm H ₂ O)	<19	19-25	25-35	>35
nb Patients	52	50	59	60
guérison clin. à S2	83%	80%	80%	82%
LCR stérile à S2	69%	64%	47%	45% *
LCR stérile à S10	62%	60%	59%	52%
Survie (Méd. Mois)	11	10	7	6 *

* malgré antifongiques + PL évacuatrice si P>25 mm

⇒ Pression J0 : prédictive de date de stérilisation
de survie à long terme

HTIC sans hydrocéphalie (Graybill CID 2000)

	Pression LCR mesurée à S2			
	↓ 10 mm n = 81	stable n = 24	↑ 10 mm n = 56	
Echec clinique	2	4	20 *	p < 0,001
Echec myco	33	21	43	

**Paramètres indépendants prédictifs de DC =
pression LCR à J0
mauvaise évolution clinique S2**

Effets de fortes doses de corticoïdes sur l'évolution de la cryptococcose

(Graybill et al. CID 2000; 30: 47-54)

	Avec cortic. n = 41	sans cortic. n = 191
Réponse clinique S2	66%	86% *
Réponse mycologique S2	41%	62% *
Pression LCR J0 > 350 mmH ₂ O	13/31	39/ ?
dont DC	4/13	1/39 *
DC avant J15	8/41 (20%)	6/191 (3%) *

nb LCR avec P>350mm/ nb LCR avec pressions mesurées

* p < 0.001

Traitement des complications

Hydrocéphalie (Park et coll. CID 1999; 28: 629)

Clinique : 10/153 patients du NIH (non SIDA)

Survenue (médiane)	6 mois (0-7ans)
Tr. conscience, confusion	10
Tr. de la marche	5
Nerfs crâniens / œdème papill.	2 / 1
Imagerie cérébrale (5 Δg pdt le ttt)	10
Dérivation ventriculaire	10
LCR encore positif quand shunt placé	8
Efficacité retour à normal / amélioré	6 / 3
Délai d'amélioration	7 j à > 2mois

Traitement des complications

Hydrocéphalie (Park et coll. CID 1999; 28: 629)

- Efficacité non liée au délai entre dérivation et 1ère symptômes
- Amélioration parfois lente
- Non stérilisation du LCR = non contre-indication à poser une dérivation : pas de septicémie, pas de péritonite

=> y penser devant une aggravation clinique même tardive
SCANNER / IRM

=> traiter

Paramètres associés à l'issue thérapeutique de la cryptococcose

(Robinson et al. CID 1999; 28:82)

236 patients co-infectés VIH + *C. neoformans*

- Paramètre associé à la non stérilisation du LCR à S2
 - ◆ LCR initial $\geq 1/1024$ vs. $\leq 1/16$: OR = 9 (3,7 - 22, 95%CI ; $<0,0001$)
 - ◆ AMB 0,3 mg/kg/j vs. 0,7mg/kg/j : OR = 1,9 (1,0 - 3,6 ; $p<0,04$)
- Paramètre associé à l'échec thérapeutique à S10 (DC ou non stérilisation du LCR)
 - ◆ Non stérilisation du LCR à S2 : OR = 5 (2,2 - 10,9 ; $p<0,0001$)
 - ◆ LCR initial $\geq 1/4096$ vs. $\leq 1/2048$: OR = 2,9 (1,5 - 5,8 ; $p<0,002$)

→ Titres élevés de mauvais pronostic (valeur non absolue)

Paramètres associés à l'issue thérapeutique de la cryptococcose évaluée à 10 semaines (Robinson et al. CID 1999; 28:82)

236 patients traités AMB + 5FC

29 (12%) DC < S2

62 (26%) DC < S10

129 (55%) vivant à S10

Paramètres associés à l'issue thérapeutique de la cryptococcose évaluée à 10 semaines (Robinson et al. CID 1999; 28:82)

236 patients traités AMB + 5FC

A S10 :

204 patients vivants et 129 (63%) succès thérapeutique



Donc importance du contrôle du LCR à S2 et S10 !

Conclusion : la cryptococcose

- Toujours à évoquer...
- Toujours un bilan d'extension
- Toujours la recherche d'un déficit immunitaire
- Toujours prise de pression dans LCR
- Toujours un contrôle microbiologique S2/S10
- Toujours un traitement d'entretien

- Parfois évoquer IRIS
- Parfois traitement d'entretien peut être interrompu

Traitement histoplasmosse à Hc

- Primo-infection modérée, non hospitalisée :
 - ◆ Abstention thérapeutique si évolution favorable (< 3-4 semaines)
 - ◆ Certains par prudence prescrivent 2 mois de itraconazole 200 - 400 mg/j.
- Primo-infection sévère ou à évolution défavorable ou chez l'immunodéprimé, le nourrisson ou BPCO:
 - ◆ itraconazole 400 mg/j (adulte) x 2 à 3 mois

Traitement histoplasmosse à Hc

- Forme disséminée

- ◆ Menaçant le pronostic vital: amphotéricine B IV 0,7 - 1 mg/kg/j (les formes lipidiques sont plus efficaces (3 mg/kg/j) pendant 10 - 15 jours) puis relais par itraconazole oral 400/mg/kg/j x 3- 6 mois + prophylaxie secondaire 200 mg/j tant que dure l'immunodépression. Corticothérapie initiale x 15j si hypoxie

- Histoplasmosse pulmonaire chronique

- ◆ itraconazole oral 200 - 400 mg/j x 6 mois
- ◆ nizoral oral 200 - 400 mg/j x 6 mois
- ◆ amphotéricine B IV si contre indication aux azolés
- ◆ Chirurgie d'exérèse des lésions.