

# Recommandation pour la prise en charge des candidoses systémiques.

Commission des Anti-Infectieux  
CHU de Limoges

Les traitements utilisables (AMM 2005) lors des candidoses systémiques sont :

DCI	Nom commercial	Posologie
Fluconazole	Triflucan <sup>®</sup>	400 – 800 mg/j (IV/po)
Amphotéricine B conventionnelle	Fungizone <sup>®</sup>	0,6 – 1 mg/kg/j (IV)
Caspofungine	Cancidas <sup>®</sup>	70 mg (J1) puis 70 ou 50 mg / j selon le poids (voir fiche spécifique)
Voriconazole	Vfend <sup>®</sup>	4 – 6 mg/kg/j après une dose de charge (IV/per os) (voir fiche spécifique)
Amphotericine B liposomale	Ambisome <sup>®</sup>	3 mg/kg/j (IV) (voir fiche spécifique)

Le coût des molécules au CHU de LIMOGES en 2005 est de

Nom commercial	Coût journalier	Coût pour 21 jours de TMT. Patient de 70 kg
Fungizone <sup>®</sup>	20,4 €	429 € (2.814 FF) 1
Triflucan <sup>®</sup> per os	25 €	517 € (3.392 FF)
Triflucan <sup>®</sup> IV	50 €	1.046 € (6.862 FF)
Vfend <sup>®</sup> per os	83,7 €	1.759 € (11.390 FF)
Vfend <sup>®</sup> IV	475 €	9.970 € (65.403 FF)
Cancidas <sup>®</sup>	488 €	10.248 € (67.227 FF) 24
Ambisome <sup>®</sup>	776 €	16.295 € (106.895 FF) 40

## **I - Traitement de première intention chez le patient non neutropénique :**

### **- Pas d'utilisation récente d'azolés :**

- Fluconazole IV puis relais per os.
- Amphotéricine B IV ou si le Fluconazole ne peut être utilisé [(résistance naturelle : *C. krusei*), localisation cardiaque, interactions médicamenteuses].
- Le voriconazole peut être utilisé dans cette indication lorsque le Fluconazole ne peut pas être utilisé (résistance naturelle : *C. krusei*, par exemple)

- **Utilisation récente d'azolés :**

- Amphotéricine B IV si pas d'insuffisance rénale
- Caspofungine IV ou Voriconazole ou Amphotéricine B liposomale IV si insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 25ml/mn) ou utilisation concomitante d'au moins deux médicaments néphrotoxiques

**II - Traitement de première intention chez le patient neutropénique :**

- **Pas d'insuffisance rénale et pas d'utilisation concomitante d'au moins deux traitements néphrotoxiques :**

- Amphotéricine B IV

- **Fonction rénale altérée ou utilisation concomitante d'au moins deux traitements néphrotoxiques :**

- Caspofungine IV ou Amphotéricine B liposomale IV

**III – Après identification de l'espèce de *Candida sp* :**

- ***Candida albicans* ou *non albicans* sensible au fluconazole**

- Fluconazole IV puis relais per os dès que possible.

- ***Candida sp* résistant ou SDD au fluconazole**

- Amphotéricine B IV,
- ou Caspofungine IV ou Amphotéricine B liposomale IV si insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 25ml/mn) ou utilisation concomitante d'au moins deux traitements néphrotoxiques.
- Relais par Voriconazole per os possible si infection contrôlée.

**IV – Durée des traitements :**

- **Candidémie :**

- 15 jours après la dernière hémoculture positive **et** la disparition des symptômes,

- et, en cas de neutropénie, au moins 7 jours après la régression de la neutropénie (> 500 neutrophiles/mm<sup>3</sup>)
  
- **Endocardite :**
  - Au moins 6 semaines après la chirurgie.
  
- **Méningite :**
  - Au moins 4 semaines après la disparition des symptômes, soit, en règle : 6 à 8 semaines.
  
- **Endophtalmie :**
  - Au moins 6 à 12 semaines.
  
- **Candidose Hépatosplénique :**
  - 6 mois en moyenne.
  
- **Péritonite sur cathéter de dialyse :**
  - Un traitement de deux semaines est recommandé avant de pouvoir reposer un cathéter.
  
- **Toutes ces recommandations ne sont valables que pour des infections systémiques.**
- **L'attitude est différente pour les infections cutanées, muqueuses, digestives ou urinaires sans manifestations systémiques.**
- **Les associations d'antifongiques ne sont pas recommandées à l'heure actuelle dans les infections systémiques à Candida à l'exception des méningites à Candida où son utilisation a été documentée.**

Limoges, le 11/07/2005

Pr Pierre Weinbreck, pour La Commission  
des Anti-Infectieux du CHU de Limoges.

# Fiche de bon usage

## Caspofungine - CANCIDAS<sup>®</sup>

(Laboratoire MSD)

### Présentation :

- Poudre pour solution à diluer pour perfusion : 50 et 70 mg par flacon.
- Prix 2005 : Flacon de 50 mg : 488,038 € - 70 mg : 620,76 €.

### Indications :

**Basées sur l'AMM 2005 et adaptées pour le CHU de Limoges**

- Candidoses invasives dans les indications précisées par la Fiche de Recommandations du CHU de Limoges sur la Prise en charge des Candidoses systémiques.
- Aspergilloses invasives réfractaires au traitement classique (absence d'amélioration après 7 jours de traitement aux doses thérapeutiques) ou intolérantes à l'Amphotéricine B, l'Amphotéricine B liposomale ou l'itraconazole.
- Traitement empirique des infections présumées fongiques (candidoses, aspergilloses) chez le patient neutropénique fébrile (pour les candidoses chez les patients neutropéniques, voir la Fiche de Recommandations du CHU de Limoges sur la Prise en charge des Candidoses systémiques).
- Toute autre indication, hors AMM, devra avoir obtenu l'accord d'un infectiologue du Service de Maladies Infectieuses.

### Posologies :

- Produit uniquement utilisable par voie veineuse :
  - Dose de charge : 70 mg IV en 1 injection le premier jour,

- Dose d'entretien : si poids > 80 kg : 70 mg IV 1 fois/j  
si poids < 80 kg : 50 mg IV 1 fois/j

### **Précautions d'emploi :**

- Pas d'adaptation posologique nécessaire en cas d'insuffisance rénale.
- En cas d'insuffisance hépatique :
  - Si cirrhose Child A : Pas d'adaptation,
  - Si cirrhose Child B : Même dose de charge (70 mg) et dose d'entretien 35 mg IV /j,
  - Si cirrhose Child C : Pas d'étude.
- Chez l'enfant : Pas d'étude : utilisation non recommandée.
- Grossesse : Pas d'étude mais toxicité chez l'animal.

### **Interactions médicamenteuses :**

- Pas de métabolisation par le cytochrome P450 et pas d'inhibition du système du cytochrome P450 mais interférence avec d'autres médicaments.
- Augmentation des aires sous la courbe de la caspofungine par la ciclosporine A (NEORAL<sup>®</sup>, SANDIMMUN<sup>®</sup>), mais pas de modification des taux de ciclosporine A par la caspofungine.
- Diminution des aires sous la courbe de la caspofungine par la rifampicine (RIFADINE<sup>®</sup>, RIMACTAN<sup>®</sup>, RIFATER<sup>®</sup>, RIFINAH<sup>®</sup>), la carbamazépine (TEGRETOL<sup>®</sup>), la phénytoïne (DI-HYDAN<sup>®</sup>, DILANTIN<sup>®</sup>), la dexaméthasone (DECTANCYL<sup>®</sup>...) ou toute autre substance inductrice,
- Diminution des taux de tacrolimus (PROGRAF<sup>®</sup>) de 26 % .
- **Il est impératif de consulter la rubrique "Interactions" du Vidal<sup>®</sup> lors de toute prescription avec des médicaments associés.**

## Personnes autorisées :

- **A prescrire et sous leur responsabilité** : Dans les services d'Hématologie Clinique et de Réanimation : le médecin "Réfèrent anti-infectieux", à défaut, après l'accord d'un Infectiologue du Service des Maladies Infectieuses. Dans les autres services : Le médecin "Réfèrent anti-infectieux" après l'accord d'un Infectiologue du Service des Maladies Infectieuses.
- **A dispenser** : un Pharmacien.
- **A administrer** : Une Infirmière diplômée d'état.
- Pas de modification des taux de ciclosporine A.

## Reconstitution et administration du produit :

- Reconstitution de la forme injectable :
  - Laisser le flacon revenir à température ambiante.
  - Ajouter 10,5 ml d'eau PPI (**pas d'utilisation de Glucosé 5%**).
  - Puis transfert dans 250 ml de sérum physiologique ou Ringer Lactate (**Pas de solution glucosée**). Un volume de 100 ml peut être proposé si nécessaire pour des doses de 35 et 50 mg.
- Administration :
  - Administration par voie veineuse en 1 h.
  - Ne pas administrer d'autres médicaments pendant la perfusion de Caspofungine.
  - La solution peut se conserver 24h à 25°C.

Limoges, le 14/04/2005

Pr Pierre Weinbreck, pour La Commission  
des Anti-Infectieux du CHU de Limoges.

# Fiche de bon usage

## Amphotéricine B liposomale - AMBISOME<sup>®</sup>

(Laboratoire Gilead)

### Présentation

- Poudre pour suspension pour perfusion : 50 mg
- Prix : Flacon de 50 mg : 155,192 €

### Indications :

**Basées sur l'AMM 2005 et adaptées pour le CHU de Limoges**

- Mycoses systémiques et/ou profondes (aspergilloses, candidoses, cryptococcoses méningées) en cas d'insuffisance rénale ou d'apparition d'insuffisance rénale sous Amphotéricine B conventionnelle (clairance de la créatinine < 25 ml/mn). (Voir la fiche de recommandations du CHU de Limoges sur la Prise en charge des Candidoses systémiques)
- Traitement empirique des infections invasives, présumées fongiques (candidoses, aspergilloses), chez le patient neutropénique fébrile, en cas d'insuffisance rénale ou d'apparition d'insuffisance rénale sous Amphotéricine B conventionnelle (clairance de la créatinine < 25 ml/mn). (Voir la fiche de recommandations du CHU de Limoges sur la Prise en charge des Candidoses systémiques).

- Leishmanioses viscérales en cas de résistance prouvée ou probable aux antimoniés.
- Toute autre indication, hors AMM, devra avoir obtenu l'accord d'un Infectiologue du Service de Maladies Infectieuses.

### **Posologies :**

- Uniquement utilisable par voie veineuse :
  - Pour les infections fongiques : 3 mg/kg/j en IV par jour
  - Pour les leishmanioses : 18 à 24 mg/kg en 6 perfusions réparties sur 5 jours plus une perfusion au 10<sup>ème</sup> jour.

### **Précautions d'emploi :**

- Malgré la meilleure tolérance rénale que l'Amphotéricine B conventionnelle, la surveillance de la fonction rénale est impérative au cours du traitement avec adaptation voir arrêt du traitement si nécessaire.
- Hémodialyse : Administration du produit en fin de dialyse sans adaptation des doses.
- Grossesse : Pas d'étude chez l'homme mais pas de toxicité démontrée chez l'animal. A n'utiliser donc que si nécessaire en faisant attention à la toxicité rénale au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre chez l'enfant.

### **Interactions médicamenteuses :**

- Eviter les médicaments hypokaliémiants (diurétiques de l'anse, laxatifs, corticoïdes) car l'amphotéricine B entraîne une hypokaliémie. Attention lors de l'utilisation des digitaliques.
- Zidovudine (AZT, RETROVIR<sup>0</sup>) : majoration de la toxicité médullaire.
- Risque accru de néphrotoxicité avec les aminosides, la ciclosporine (NEORAL<sup>®</sup>, SANDIMMUN<sup>®</sup>) et le tacrolimus (PROGRAF<sup>®</sup>).

## Personnes autorisées :

- **A prescrire et sous leur responsabilité** : Dans les services d'Hématologie Clinique et de Réanimation : le médecin "Réfèrent anti-infectieux", à défaut après l'accord d'un Infectiologue du Service des Maladies Infectieuses. Dans les autres services : Le médecin "Réfèrent anti-infectieux" après l'accord d'un Infectiologue du Service des Maladies Infectieuses.
- **A dispenser** : Le Pharmacien.
- **A administrer** : Une Infirmière diplômée d'état.

## Reconstitution et administration du produit :

- Reconstitution de la forme injectable :
  - Ajout de 12 ml d'eau PPI (**pas d'utilisation de sérum physiologique car incompatible**).
  - Produit reconstitué : 4 mg/ml.
  - Dilution au travers d'un filtre de 5 microns dans du Glucosé 5% pour obtenir une concentration finale de 0,2 à 2 mg/ml
- Administration
  - Administration par voie veineuse en 30 à 60 minutes
  - Une fois reconstitué et /ou dilué, le produit ne doit pas être conservé plus de 24 h au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).

Limoges, le 14/04/2005

Pr Pierre Weinbreck, pour La Commission  
des Anti-Infectieux du CHU de Limoges.

# Fiche de bon usage

## Voriconazole -VFEND<sup>®</sup>

(Laboratoire Pfizer)

### Présentation :

- Poudre pour solution à diluer pour perfusion : 200 mg.
- Comprimés pelliculés : 50 et 200 mg.
- Prix :
  - Flacon de 200 mg : 158,25 €
  - Comprimé à 50 mg : 10,51 €
  - Comprimé à 200 mg : 41,86 € .

### Indications :

**Basées sur l'AMM 2005 et adaptées pour le CHU de Limoges**

- Aspergillose invasive.
- Candidose invasive grave résistante au Fluconazole (TRIFLUCAN<sup>®</sup>) y compris *Candida krusei*. (pour les candidoses chez les patients neutropéniques, voir la Fiche de Recommandations du CHU de Limoges sur la Prise en charge des Candidoses systémiques).
- Candidémies chez le patient non-neutropénique.
- Infection à *Scedosporium sp.* et *Fusarium sp.*
- Toute autre indication, hors AMM, devra avoir obtenu l'accord d'un infectiologue du Service de Maladies Infectieuses.

## **Posologies :**

- Par voie veineuse :
  - dose de charge : 6 mg/kg toutes les 12 h pendant 24 h puis,
  - dose d'entretien : 4 mg/kg toutes les 12 h par la suite.
- Par voie orale :

Pour un patient > 40 kg :

  - dose de charge : 400 mg toutes les 12 h pendant 24 h puis,
  - dose d'entretien : 200 mg toutes les 12 h par la suite.

Pour un patient < 40 kg :

  - dose de charge : 200 mg toutes les 12 h pendant 24 h puis,
  - dose d'entretien : 100 mg toutes les 12 h par la suite.
- **La biodisponibilité de la forme orale est de 96 %. Le relais oral peut se faire dès que possible avec la même efficacité lorsqu'elle est tolérée sur le plan digestif.**
- **Les comprimés doivent être pris au moins 1 h avant ou 1 h après le repas.**

## **Précautions d'emploi :**

- Pas d'adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale, mais il faut privilégier la forme orale si la clairance de la créatinine est < 50 ml/mn (le solvant est néphrotoxique).
- Insuffisance hépatique
  - Si cirrhose Child A ou B : Même dose de charge et posologie d'entretien divisée par 2,
  - Si cirrhose Child C : Pas d'étude : Utilisation uniquement si le bénéfice attendu est supérieur au risque d'utilisation.

- Chez l'enfant :
  - Pas d'étude chez les enfants de moins de 2 ans.
  - Entre 2 et 12 ans : dose de charge : 6 mg/kg toutes les 12 h pendant 24 h puis 4 mg/kg toutes les 12 h par la suite (dose d'entretien).
  - Chez l'enfant de plus de 12 ans : utiliser les posologie d'adulte.
- Grossesse : Pas d'étude mais toxicité sur la reproduction chez l'animal.
- Femme en âge de procréer : Utilisation d'une contraception durant la période de traitement.

### **Interactions médicamenteuses :**

- Métabolisé par **et** induit une inhibition des cytochromes p450 2C19, 2C9, 3A4.
- Diminution des taux sanguins de Voriconazole par la Rifampicine (RIFADINE<sup>®</sup>, RIMACTAN<sup>®</sup>, RIFATER<sup>®</sup>, RIFINAH<sup>®</sup>), le Phénobarbital (GARDENAL<sup>®</sup>, ALEPSAL<sup>®</sup>...), la Carbamazépine (TEGRETOL<sup>®</sup>). Augmentation des taux sanguins par la Cimétidine (TAGAMET<sup>®</sup>, STOMEDINE<sup>®</sup>).
- Augmentation des taux sanguins de Sirolimus (RAPAMUNE<sup>®</sup>), de Tacrolimus (PROGRAF<sup>®</sup>), de la Ciclosporine (NEORAL<sup>®</sup>, SANDIMMUN<sup>®</sup>) et de la Prednisolone (HYDROCORTANCYL<sup>®</sup>, SOLUPRED<sup>®</sup>), par le Voriconazole.
- **Cette liste est non exhaustive et il est impératif de consulter la rubrique "Interactions" du Vidal<sup>®</sup> lors de toute prescription avec des médicaments associés.**
- L'administration concomitante de Voriconazole et de Cisapride (PREPULSID<sup>®</sup>), Pimozide (ORAP<sup>®</sup>), Quinidine (QUINIMAX<sup>®</sup>), Rifampicine, Carbamazépine, Phénobarbital, alcaloïdes de l'ergot de seigle (GYNERGENE CAFEINE<sup>®</sup>, IKARAN<sup>®</sup>, SEGLOR<sup>®</sup>, TAMIK<sup>®</sup>), Sirolimus, Efavirenz (SUSTIVA<sup>®</sup>) est contre-indiquée.

## Personnes autorisées :

- **A prescrire et sous leur responsabilité** : Dans les services d'Hématologie Clinique et de Réanimation : le médecin "Réfèrent anti-infectieux", à défaut après l'accord d'un Infectiologue du Service des Maladies Infectieuses. Dans les autres services : Le médecin "Réfèrent anti-infectieux" après l'accord d'un Infectiologue du Service des Maladies Infectieuses.
- **A dispenser** : Le Pharmacien.
- **A administrer** : Une Infirmière diplômée d'état.

## Reconstitution et administration du produit :

- Reconstitution de la forme injectable :
  - ajout de 19 ml d'eau PPI.
- Administration du produit :
  - Administration possible dans du Glucosé 5% ou du chlorure de sodium à 0,9%.
  - Administration par voie veineuse à la vitesse maximale de 3 mg/kg/h pendant 1 à 2 h.
  - Ne pas administrer sous forme de bolus.
  - La solution reconstituée ne doit pas être conservée plus de 24 h au réfrigérateur (entre +2°C et +8°C).

Limoges, le 14/04/2005,  
révisé le 07.07.05

Pr Pierre Weinbreck, pour La Commission  
des Anti-Infectieux du CHU de Limoges.