

# RECOMMANDATIONS FRANCAISES ET INTERNATIONALES

Dr Céline Cazorla

Service des maladies infectieuses

# RECOMMANDATIONS

- Révisions des définitions (1)
- Recommandations thérapeutiques françaises (2)
- Recommandations thérapeutiques internationales sur la prise en charge des infections fongiques (candida et champignons filamenteux) : IDSA et ECIL

(3, 4, 5)

(1) *De Pauw B, Clin Infec Dis 2008; 46, 1813-21*

(2) *Conférence de consensus 2004 SFAR*

(3) *Pappas G et al. Clin Infec Dis 2009;48: 503-05.*

(4) *Walsh TJ et al. Clin Infec Dis 2008; 46: 327-60.*

(5) *ECIL 2 2007*

# DEFINITION DES INFECTIONS FONGIQUES

*( De Pauw B, Clin Infec Dis 2008: 46, 1813-21)*

- EORTC et NIAID
- Infection prouvée : microbiologique ou anapath ou cytologique
  - Isolement dans un prélèvement réalisé dans des conditions stériles
  - D'un site anatomique normalement stérile (exclues urine et muqueuse)
  - Dans le sang
  - Dans le contexte **clinique ou anapath** d'une infection

# DEFINITION DES INFECTIONS FONGIQUES

Infection probable

=

1 facteur hôte + 1 critère clinique  
+ 1 critère mycologique

# DEFINITION DES INFECTIONS FONGIQUES

- Facteurs hôte :
  - Neutropénie  $< 500/\text{mm}^3$  et  $> 10\text{j}$
  - Greffe moelle allogénique
  - Ttt immunosuppresseur, anti-TNF, anticorps monoclonal spécifique, cyclosporine 90j avant
  - Immunodéficience acquise
  - Corticothérapie prolongée

# DEFINITION DES INFECTIONS FONGIQUES

- Critères cliniques :
  - Poumon: 1 des 3 signes suivants
    - Nodule +/- halo
    - Croissant gazeux
    - Excavation
  - Tracheobronchite : escarre, ulcération, nodule pseudo-membrane
  - Sinus : 1 des 3 signes (douleur localisée, escarre noire, thrombophlébite des sinus )
  - Candidose disséminée : microabcès hépato +/- spléniques, exsudats rétiniens

# DEFINITION DES INFECTIONS FONGIQUES

- Critères mycologiques :
  - Direct : filaments myceliens,
  - Confirmation par culture, dans LBA, aspiration sinusienne
  - Indirect :
    - Aspergillus : Ag galactomannan +
      - serum, plasma, LBA, LCR
      - Seuil : 0,5 ou 1,5
    - Autres mycoses invasives (hors cryptocoque) : Béta D-glucan sérique

# DEFINITION DES INFECTIONS FONGIQUES

Infection possible

=

Infection probable

Sans critère mycologique

# ANTIFONGIQUES

- Polyènes : toutes les formes d'amphotéricine B
- Echinocandines :
  - Caspofungine : 70 mg puis 50mg/j
  - Anidulafungine : 200 mg puis 100 mg
  - Micafungine : 100 mg
- Inhibiteurs de la synthèse des ac.nucléiques : 5-fluorocytosil
- Triazolés (fongistatiques) : fluconazole, voriconazole, posaconazole

# ACTIVITE SUR CANDIDA

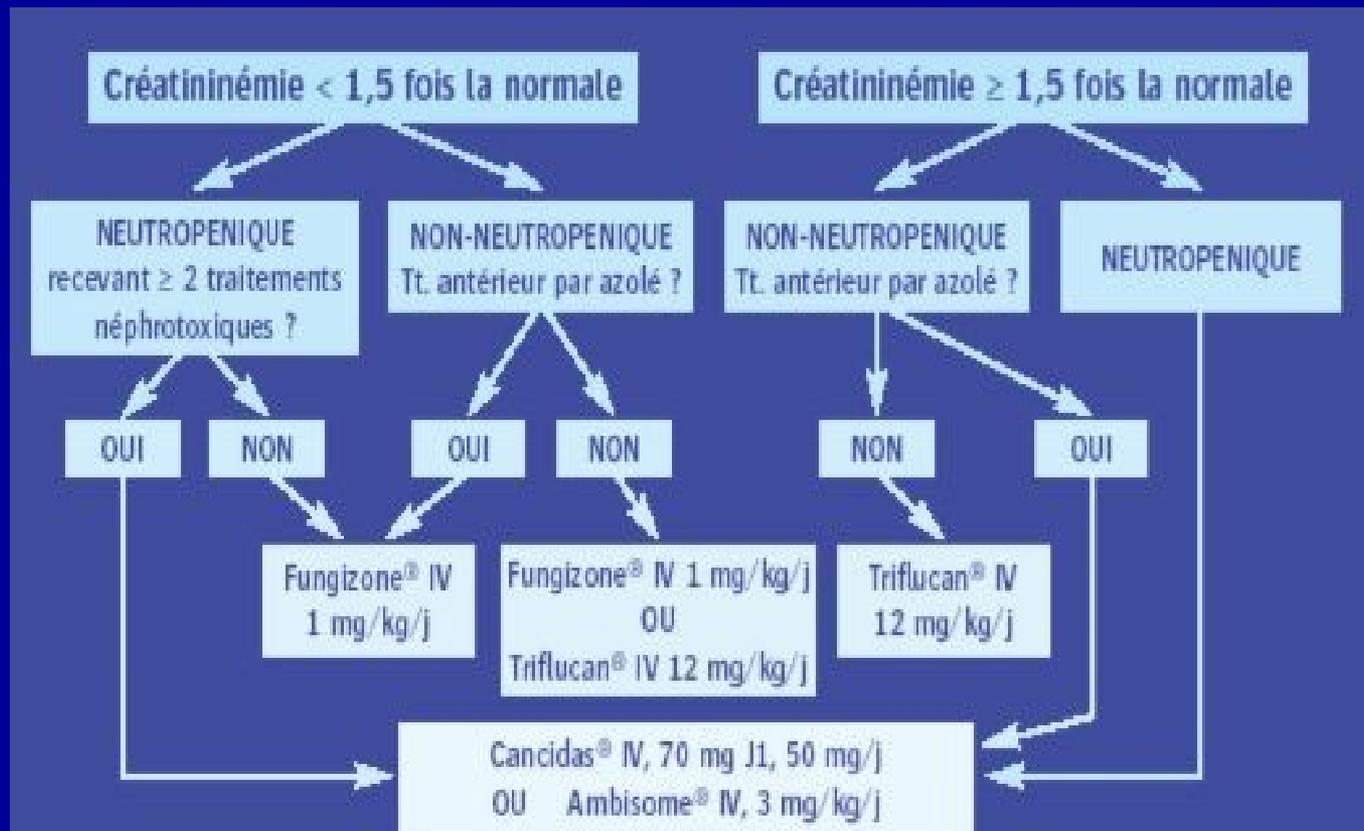
Espèces	Fluco	Itra	Vori	Posa	5FC	Ampho B	Candines
<i>C albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>C parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S à R
<i>C glabrata</i>	S(DD) à R	S(DD à R	S (DD) à R	S(DD) à R	S	S à I	S
<i>C krusei</i>	R	S(DD) à R	S	S	I ou R	S à I	S
<i>C lusitaniae</i>	S	S	S	S	S	S à R	S

# SYSTEME D'EVALUATION CDC

QUALITE DES PREUVES	NIVEAU DE RECOMMANDATION
<p>I : Au moins une étude randomisée bien conduite</p> <p>II : Au moins une étude clinique sans randomisation bien conduite ; cohortes ou cas-témoins; séries chronologiques,</p> <p>III : Opinion d'experts basées sur expérience clinique, études descriptives, comités d'experts</p>	<p>A : fortement recommandé</p> <p>B: généralement recommandé (preuve modérée à forte d'une efficacité mais bénéfice clinique limité)</p> <p>C: optionnel (preuve insuffisante d'efficacité)</p> <p>D : non recommandé</p> <p>E : jamais recommandé</p>

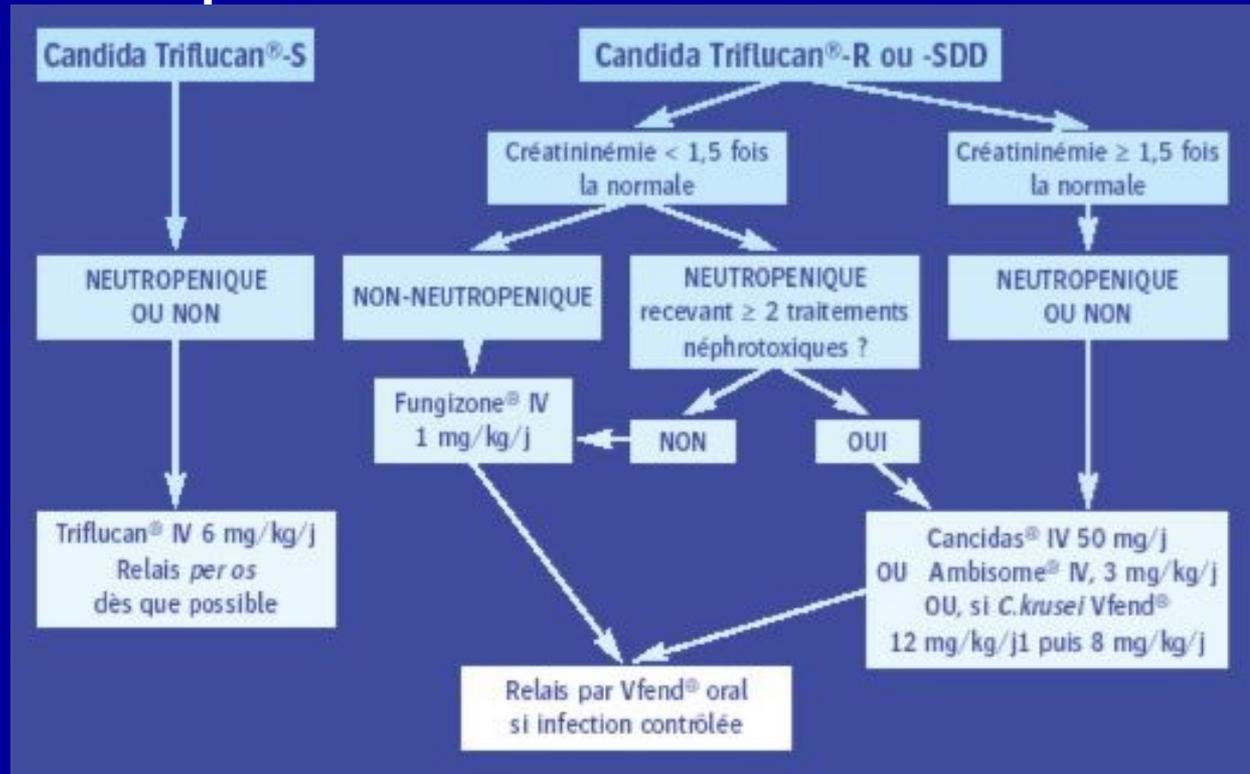
# RECOMMANDATIONS FRANÇAISES (MAI 2004)

- Après isolement d'une levure et avant identification de l'espèce



# RECOMMANDATIONS FRANCAISES (MAI 2004)

- Après identification de l'espèce de *Candida* sp.



# RECOMMANDATIONS IDSA : CANDIDEMIE

Pappas P, Clin Infect Dis 2009; 48: 503-35

## Non neutropénique : (AI)

- **ATTENTE DE L'IDENTIFICATION**
  - Fluconazole : 800 mg puis 400mg/j 
  - Echinocandine
    - SI infection sévère
    - SI prise azolés antérieure (A III)
  - Alternatives : Amphotéricine B liposomale ou desoxylate (A I)
- **IDENTIFICATION :**
  - SI S au fluconazole : restreindre au fluconazole (A II) 
  - SI C.glabrata : echinocandine (B III)
  - Si C. parapsilosis : fluconazole (B III)
  - Si C. krusei : voriconazole
- DUREE : 2 semaines après hémocultures < 0 et résolution des symptômes
- Ablation du KT (A-II)

# RECOMMANDATIONS IDSA : CANDIDEMIE

- **NEUTROPENIQUE**

- **Avant identification**

- Echinocandine ou amphotéricine B liposomale (A-II)
- Alternative : fluconazole si pas sévère et pas d'azolé antérieur (B III)

- Adaptation en fonction de l'identification
- Si amélioration clinique et si les cultures sont négatives, on peut poursuivre le même traitement.
- Durée : 2 semaines après la dernière hémoc +, résolution des signes et sortie de la neutropénie

# RECOMMANDATIONS IDSA

## traitement empirique

- **Non neutropénique (B-III)**

Fluconazole ou echinocandine (id que 1)

- **Neutropénique (A-I)**
- Amphotéricine B liposomale ou caspofungine

# ECIL2

## CANDIDEMIES AVANT IDENTIFICATION

antifongiques	Population globale	Patients d'hématologie
Caspofungine	AI 	BII
Anidulafongine	AI 	BII 
Micafungine	AI	BII 
Ampho B liposomale	AI 	BII
Fluconazole	AI (sans prophylaxie ant)	CIII
Voriconazole	AI (sans prophylaxie ant)	BII

# ECIL 2 APRES IDENTIFICATION

- *C.albicans* :
  - A I : Ampho B liposomale ou conventionnelle  
si population globale, echinocandine,  
voriconazole, fluconazole
- *C.glabrata* :
  - B I : idem sauf azolés
- *C. Krusei* :idem sauf fluconazole

# ACTIVITE SUR ASPERGILLUS

Espèces	Ampho B5 FC	Fluco	Itra	Vorico	Caspo	
<i>A fumigatus</i>	S	R	R	S/R	S	S/R
<i>A flavus</i>	S	R	R	S	S	S
<i>A terreus</i>	R	R	R	S	S	S

# ASPERGILLOSE INVASIVE

## IDSA

*Walsh TJ et al. Clin Infec Dis 2008; 46: 327-60.*

- Confirmée , chez le **neutropénique**
- Voriconazole (V-FEND) : A-I
  - 6mg/kg toutes les 12h à J1 puis 4 mg/kg/12h
  - IV au début puis relai oral
- Alternatives :
  - amphotéricine B liposomale (A I) ou
  - ampho B complexe lipidique (A II), caspofungine, micafungine, posaconazole (B II)
  - Association non recommandée en première intention
- Evaluation clinique et radiologique 7-10j
- Indications chirurgicales possibles
- Durée :
  - 6 à 12 semaines pour les formes pulmonaires,
  - toute la durée de l'immunodépression + résolution des symptômes



# ECIL 2

## ASPERGILLOSE PULMONAIRE

Antifongique	Grade	Commentaires
Voriconazole	A1 	2 x 6 mg/kg/j puis 2x4
Ambisome	BI	3-5 mg/kg/j
ABLC	BII	5 mg/kg/j
Caspofungine	CIII	
Itraconazole	CIII	
AmphoB conv	DI	
Association	DIII	

# ECIL2 TTT SAUVETAGE

- Ambisome ou Ampho B complexe lipidique (B III),
- Caspofungine , posaconazole (B II)
- Association :
  - Caspofungine + ampho B liposomale : CII
  - Caspofungine + voriconazole : CII
  - Ampho B + azole : ?

# MONITORAGE DES DOSAGES

- Vivement conseillé pour l'itraconazole et le voriconazole
- Variabilité inter et intraindividuelle
- Plutôt recommandé pour les traitements de longue durée > 4 semaines
- Corrélation montrée entre sous-dosage et échec et sur dosage et toxicité

# CONCLUSION

- Prévention : environnement, choix des donneurs de moelle TLR 4, prophylaxie ciblée
- Amélioration des techniques de diagnostic par PCR
- Association d'antifongiques