

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DES INFECTIONS A *ASPERGILLUS SP.* ET *CANDIDA SP.* CHEZ LE PATIENT IMMUNODEPRIME

Date limite de validité de la version 4: 30 septembre 2005

Version 4 : Novembre 2004

Version 3 : Avril 2004 - Version 2 : Décembre 2003 - Version1 : Décembre 2002

Version 1 Validée par :

La Commission des Antiinfectieux du CHRU de Lille le 2 décembre 2002

La Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux du CHRU de Lille le 4 mars 2003

La Commission Médicale d'Établissement du CHRU de Lille le 11 mars 2003

Groupe de travail du CHRU de Lille

Coordination : Gilles Beaucaire, infectiologie, CHRU de Lille

ALFANDARI Serge, infectiologie, CH de Tourcoing, rédacteur du chapitre concernant le patient immunodéprimé

LEROY Olivier, réanimation et maladies infectieuses, CH de Tourcoing, rédacteur du chapitre concernant le patient immunocompétent

TILLIE Isabelle, pneumologie, CHRU de Lille, rédactrice du chapitre concernant le patient de pneumologie

AJANA Faïza, infectiologie, expert bibliographe

CAMUS Daniel, mycologie

DEI-CAS Eduardo, mycologie

D'HAVELOOSE Annie, pharmacie

DUROCHER Alain, réanimation, expert méthodologiste

GRANDBASTIEN Bruno, épidémiologie

POULAIN Daniel, mycologie

ARBON Germain, anesthésie – réanimation, chirurgie viscérale

DE BOTTON Stéphane, hématologie

DEBROUCKER Vincent, réanimation, brûlés

DECLERCK Nicole, anesthésie – réanimation, greffe d'organe

HEBBAR Mohamed, oncologie

FOURRIER François, réanimation

LEROY Bernard, réanimation chirurgicale

MATTHIEU Daniel, réanimation

MAZINGUE Françoise, pédiatrie

PUISIEUX François, gériatrie

YAKOUB-AGHA Ibrahim, hématologie

Liste des lecteurs au CHRU de Lille

CASTANER Michel, urologie

GIRARDIE Patrick, réanimation

Liste des lecteurs extérieurs au CHRU de Lille

CAILLOT Denis, hématologie, CHU de Dijon

CORDONNIER Catherine, hématologie, Hôpital Henri Mondor

DUPONT Bertrand, infectiologie, Hôpital Necker

FALLER Jean Pierre, réanimation, Centre Hospitalier de Belfort

GUERIN Jean Claude, réanimation, Croix Rousse, Lyon

HERBRECHT Raoul, hématologie, CHU de Strasbourg

LORTHOLARY Olivier, infectiologie, Hôpital Avicenne

STAHL Jean Paul, infectiologie, CHU de Grenoble

TIMSIT Jean François, réanimation et maladies infectieuses, Hôpital Bichat – Claude Bernard

WOLFF Michel, réanimation et maladies infectieuses, Hôpital Bichat – Claude Bernard

Un grand merci à vous tous pour votre formidable travail et votre enrichissante contribution

Avertissement

1. Le référentiel proposé pour la prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections fongiques est le fruit d'une réflexion et d'un travail consensuel de longue haleine qui a débuté il y a environ une année. Ce sont plus de 150 heures qui ont été passées individuellement ou collectivement en réunion, en rédaction, en relecture, en mise en forme.
2. **L'objectif de ce référentiel est de permettre une meilleure utilisation des thérapeutiques antifongiques systémiques au CHRU de Lille.** Pour ce faire les stratégies diagnostiques ont également été rediscutées et mises à niveau, car l'utilisation inadaptée des antifongiques peut être liée en partie à des stratégies diagnostiques non performantes.
3. Aucun référentiel ne permet à lui seul de modifier significativement et durablement les pratiques de prescriptions. Il faut impérativement lui adjoindre de nouveaux modes de dispensation. C'est pour cette raison que **la dispensation de certains antifongiques ne se fera que sur ordonnance nominative à durée limitée à 7 jours maximum.** Mais pour que ce nouveau mode de dispensation remplisse également un rôle pédagogique, les ordonnances proposées sont dites « renseignées », permettant ainsi pour le prescripteur de prendre connaissance des indications respectives des différents antifongiques.
4. Toutes les situations cliniques nécessitant la prescription d'un antifongique systémique ne peuvent être prises en compte dans un référentiel. Il s'agit alors de **situations rares mais complexes qui nécessitent le plus souvent l'avis d'un expert.**
5. les coûts de traitements journaliers (CTJ) théoriques ont été calculés à partir des posologies moyennes recommandées dans le référentiel
6. La durée de validité de ce référentiel est limitée, compte tenu de l'évolution attendue des connaissances en terme de diagnostic et de traitement des infections fongiques. Pour cette raison, la date limite de validité de ce référentiel a été fixée par le groupe de travail au **30 septembre 2005.** Tout nouvel élément objectif apparaissant avant cette date, et améliorant de façon significative la stratégie diagnostique et/ou thérapeutique, fera l'objet d'une information

Le document se présente en 3 parties :

- **un argumentaire** précisant, lorsque cela était possible, le niveau de preuve ;
- **un recueil des référentiels** avec une présentation sous forme de texte et de logigrammes, et **des modèles d'ordonnance renseignées** correspondantes
- **un recueil de fiches d'informations** sur les modalités de reconstitution / dilution, modes d'administration, conditions de conservation, effets indésirables, contre indications et interactions médicamenteuses, coûts journaliers de traitement des antifongiques à dispensation contrôlée, qui ne dispensent pas en cas de besoin d'information exhaustive de consulter les monographies existantes (VIDAL).

Enfin, les membres du groupe de travail ont émis un certain nombre de recommandations d'actions à mettre en œuvre rapidement :

- **création au CHRU de Lille d'un registre des infections fongiques** ayant conduit à la prescription d'un traitement antifongique ;
- **évaluation prospective de la PCR** (aspergillus ou candida) dans le cadre d'un protocole de recherche, car cette technique ne peut être actuellement recommandée en routine devant l'absence de standardisation et de reproductibilité des résultats obtenus à ce jour ;
- **réalisation d'un essai d'évaluation des associations d'antifongiques** en première intention dans le traitement des aspergilloses prouvées ou probables chez le patient immunodéprimé.

SOMMAIRE

Introduction	4
Identification des informations :	4
Gradation des informations	4
Définitions des types de traitement	4
I-A. Epidémiologie	5
I-A-1. Aspergillose	5
I-A-2. Candidoses	5
I-B. Diagnostic	6
I-B-1. Définition des mycoses invasives	6
• Infection prouvée :	6
• Infection probable (tableau I-3)	6
• Infection possible (tableau I-3)	6
I-B-2. Techniques biologiques en cours d'évaluation	6
I-B-3. Explorations invasives et imagerie	7
I-B-4. Stratégies diagnostiques	8
I-B-4-a. Aspergillose	8
I-B-4-b. Candidose	8
I-C. Traitement	8
I-C-1. Traitement prophylactique	8
I-C-2. Traitement probabiliste	9
I-C-3. Traitement documenté	10
I-C-4. Stratégies thérapeutiques	13
I-C-4-a. Traitement probabiliste	13
I-C-4-b. Aspergillose	14
I-C-4-c. Candidose	15
Références bibliographiques	18
Figures et ordonnances	22
Figure 1 : diagnostic d'aspergillose pulmonaire invasive chez le patient immunodéprimé	22
Figure 2 : diagnostic de candidose chez le patient immunodéprimé	23
Figure 3 : traitement probabiliste des mycoses invasives chez le patient immunodéprimé	24
Figure 4: traitement prophylactique de l'aspergillose invasive chez le patient immunodéprimé	25
Figure 5 : traitement documenté de l'aspergillose invasive chez le patient immunodéprimé	26
Figure 6: traitement prophylactique des candidoses chez le patient immunodéprimé	27
Figure 7: traitement documenté des candidoses chez le patient immunodéprimé	28
Ordonnance : Traitement probabiliste de l'immunodéprimé	29
Ordonnance : Aspergillose de l'immunodéprimé	30
Ordonnance : Candidose de l'immunodéprimé	31
Coûts théoriques des traitements journaliers antifongiques 2004-2006	32

INTRODUCTION

AVERTISSEMENT

Ce texte doit être considéré comme un “ work in progress ” :

- Des articles majeurs sur les infections fongiques invasives de l'immunodéprimé sont publiés régulièrement pouvant aboutir à des modifications substantielles des recommandations.
- L'arrivée de nouvelles molécules susceptibles d'être utilisées en association risque de modifier, à court terme, la conduite pratique du traitement.

Des mises à jour, au moins annuelles, de ce texte sont indispensables.

IDENTIFICATION DES INFORMATIONS :

Ce travail repose sur une analyse critique de la littérature.

Les bases de données consultées sont le medline “ pubmed ” et la base “ inist ”. La recherche d'articles s'est faite en utilisant les mots clés, en français et en anglais, de 1966 à 2004 pour le medline, et de 1990 à 2004 pour l'inist:

- “ aspergillus ”, “ aspergillosis ”, “ candida ”, “ candidosis ” en catégories “ clinical trial ”, “ practice guidelines ”, “ meta-analysis ” ou “ randomized controlled trials ”
- en croisant “ aspergillus ”, “ aspergillosis ”, “ aspergillose ”, “ candida ”, “ candidosis ”, “ candidose ”, avec “ amphotericin/e ”, “ azoles ”, « posaconazole », “ itraconazole ”, “ caspofungin/e ”, « micafungin/e », « anidulafungin/e », “ voriconazole ”, “ therapy ”, “ treatment ”, “ traitement ”, “ leukemia ”, “ leucémie ”, “ bone marrow transplant/ation ”, “ greffe de moelle ”, “ transplantation ”, “ organ transplant ”, “ lung transplant/ation ”, “ liver transplant/ation ”, “ renal transplant/ation ”, “ hiv ”, “ aids ”, “ vih ”, “ sida ”, “ intensive care ”, “ réanimation ”, “ intra-abdominal surgery ”, chirurgie abdominale ”, “ pcr ”.

Parmi les documents cités, figurent des conférences de consensus ou des réunions d'experts nationaux et internationaux. Les conclusions de ces documents sont rapportées sans remonter aux différents argumentaires qui y sont largement commentés.

GRADATION DES INFORMATIONS

L'ensemble des recommandations formulées par les experts et le niveau de preuves sur lesquelles elles s'appuient ont été classés en fonction des règles suivantes : Society of Critical Care Medicine Rating System for Strength of Recommendation and Quality of Evidence Supporting the References, 1997.

- **Score d'évaluation des références**
 - ◆ **A** : études prospectives, randomisées, contrôlées
 - ◆ **B** : études non randomisées, comparaisons simultanées ou historiques de cohortes
 - ◆ **C** : mises au point, revues générales, éditoriaux, séries substantielles de cas publiés dans des revues à comité de lecture et révisées par des experts extérieurs
 - ◆ **D** : publications d'opinions publiées dans des journaux ou livres sans comité de lecture
- **Score de recommandations**
 - ◆ **Niveau 1** : recommandations justifiées par des preuves scientifiques indiscutables
 - ◆ **Niveau 2** : recommandations justifiées par des preuves scientifiques et le soutien consensuel des experts
 - ◆ **Niveau 3** : recommandations ne reposant pas sur des preuves scientifiques adéquates mais soutenues par des données disponibles et l'opinion des experts.

DEFINITIONS DES TYPES DE TRAITEMENT

En 1994, les experts britanniques ont proposé les définitions suivantes [1] :

- **Traitement prophylactique** : traitement appliqué à une population de patients sans prise en compte des risque individuels dans le but de prévenir la survenue d'une mycose invasive.
- **Traitement pré-emptif (pre-emptive therapy)** : traitement préventif appliqué à un patient donné qui présente des risques élevés de développer une mycose invasive.
- **Traitement empirique** : traitement appliqué à un patient suspect de présenter une mycose invasive, mais sans aucune confirmation microbiologique, histologique ou sérologique.
- **Traitement curatif** : traitement instauré chez un patient qui présente une mycose invasive prouvée.

L'une des premières constatations faites lors de la revue de la littérature est celle d'une certaine confusion dans les termes utilisés pour dénommer les divers traitements antifongiques appliqués au patient.

Dans un but de simplicité et de meilleure compréhension eu égard à la terminologie couramment employée, nous utilisons dans ce rapport les définitions suivantes.

- **Traitement prophylactique** : traitement antifongique appliqué à un patient présentant des facteurs de risque de développement d'une mycose invasive dans le but de prévenir la survenue d'une infection.
- **Traitement probabiliste** : traitement antifongique appliqué à un patient donné qui est suspect de présenter cliniquement une mycose invasive alors qu'il n'existe aucune confirmation microbiologique, histologique ou sérologique, soit, en particulier, la majorité des situations chez l'immunodéprimé entrant dans la catégorie des « mycoses possibles » définies dans ce document..

- **Traitement documenté** : traitement antifongique appliqué à un patient présentant une mycose invasive prouvée ou probable sur des arguments cliniques, radiologiques, histologiques et/ou microbiologiques.

PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DES INFECTIONS A ASPERGILLUS SP. ET A CANDIDA SP. CHEZ LE PATIENT IMMUNODEPRIME

Les infections fongiques invasives sont une cause majeure de morbidité et de mortalité chez l'immunodéprimé (A1). Il existe, dans la littérature, de multiples critères diagnostics, variant largement selon les études rendant difficile toute comparaison entre études. Cette confusion est en partie responsable des larges variations dans les critères et modalités d'utilisation des antifongiques.

Ce document analyse les principaux articles publiés (articles originaux, conférences d'experts, revues générales) et fournit des propositions de stratégie diagnostique et thérapeutique des infections fongiques invasives de l'immunodéprimé en se limitant aux aspergilloses et candidoses. Le diagnostic et les indications thérapeutiques des infections à *Candida* sp. étant largement envisagés par le sous groupe "réanimation-chirurgie viscérale", il ne seront évoqués que dans le cadre des manifestations spécifiques aux situations d'immunodépression.

I-A. EPIDÉMIOLOGIE

I-A-1. ASPERGILLOSE

I-A-1-a. Facteurs de risques d'acquisition et fréquence

L'aspergillose invasive est une des plus sévères complications infectieuses de l'immunodéprimé [1-4]. Le facteur de risque le mieux documenté est la durée de neutropénie (A1), particulièrement $< 500/\text{mm}^3$. Au cours des allogreffes de moelle, la réaction chronique du greffon contre l'hôte de grade 3-4 est un facteur de risque également bien documenté (A1). D'autres facteurs de risque sont incriminés avec une relation moins largement documentée : corticothérapie générale (au moins égale à l'équivalent de 1 mg/kg/j de prednisonne), et traitement par immunosuppresseurs.

La porte d'entrée est dans la majorité des cas pulmonaire expliquant la grande fréquence des atteintes pulmonaires radiologiques. Une infection disséminée, en particulier au système nerveux central peut survenir.

L'incidence de l'aspergillose invasive varie selon le type d'immunodépression (tableau I-1) [5-18]. L'aspergillose invasive est rare au cours des tumeurs solides [19,20].

I-A-1-b. Mortalité

Deux revues générales ont évalué la mortalité de l'aspergillose. Denning [21], en 1996, a inclus 1223 cas provenant de séries de plus de 4 patients fournissant les données individuelles de chaque patient. Lin et coll. [22], en 2001, reprennent 1941 cas provenant d'études incluant au moins 10 patients y compris des données agrégées. Le tableau I-2 présente la mortalité par pathologie.

La mortalité en cas d'aspergillose disséminée ou cérébrale est le plus souvent supérieure à ces chiffres qui sont principalement basés sur des aspergilloses pulmonaires.

I-A-2. CANDIDOSES

I-A-2-a. Facteurs de risques d'acquisition et fréquence

Certains facteurs de risque de candidose invasive apparaissent communs à toutes les populations de patients : présence d'un cathéter veineux central avec ou sans alimentation parentérale, antibiothérapie à large spectre, mucite et longue durée de neutropénie (A1).

Parallèlement, certains facteurs de risque sont plus particulièrement retrouvés chez certaines catégories de patients :

- **En hématologie** : un haut niveau de colonisation par *Candida* (plus de 10 colonies sur au moins 2 sites) est associé à un risque élevé de candidose invasive [23]. Chez les patients allogreffés, la colonisation mais également la survenue d'une bactériémie et d'une infection à CMV sont des facteurs de risque de candidémie en analyse multivariée [24]. De même certaines techniques de transplantation médullaire et l'utilisation d'antiviraux à large spectre [2] sont incriminées comme facteurs de risque.
- **En transplantation hépatique** : la technique chirurgicale, le nombre de réinterventions, et la survenue d'une infection à CMV sont incriminés [25]. Le taux de CD4 joue un rôle déterminant chez les patients infectés par le VIH.

Il faut noter en pratique que ces facteurs spécifiques, par l'amélioration des techniques de conditionnement, des techniques chirurgicales, des traitements antirétroviraux et/ou les réductions de doses de corticoïdes se traduisent par une baisse du nombre de candidoses invasives dans ces populations [2].

L'espèce la plus fréquemment rencontrée est *Candida albicans* mais d'autres espèces sont également observées à des fréquences variables selon les centres [2]. En particulier *Candida krusei* est fréquemment retrouvé dans les centres utilisant largement le fluconazole en prophylaxie [2].

I-A-2-b. Mortalité

La mortalité globale des candidoses invasives est proche de 60% dont 15 à 38% de mortalité attribuable à *Candida*. Outre cette mortalité immédiate, les patients sont exposés au risque de dissémination sous forme d'endophtalmie ou de

candidose hépatosplénique. Ces atteintes surviennent à distance de la candidémie initiale et souvent après correction de la neutropénie.

I-B. DIAGNOSTIC

I-B-1. DEFINITION DES MYCOSES INVASIVES

I-B-1-a. Etat de la littérature

La méthode de référence pour le diagnostic des mycoses invasives est l'étude histologique. Celle-ci nécessite des gestes invasifs et est rarement employée chez les patients immunodéprimés.

Des critères moins spécifiques associant des données cliniques, biologiques et d'imagerie sont le plus souvent employés. Plusieurs groupes ont ainsi proposé des critères classant les mycoses invasives en "prouvée", "probable", "suspecte", "possible"... Les définitions de ces catégories sont rarement similaires entre différents groupes conduisant à une impossibilité de comparaison directe.

A l'initiative de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) et du NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) un consensus international vient de proposer une classification en trois catégories "prouvée", "probable", et "possible" [26]. Cette définition a par ailleurs été proposée antérieurement par la conférence de consensus sur la prévention de l'aspergillose invasive, menée à l'initiative de la Société Française d'Hygiène Hospitalière [27]. **Elle concerne spécifiquement les patients atteints de cancer (traités ou non) et les receveurs de cellules souches hématopoïétiques.** Cet article a servi de base à ce paragraphe et, seuls les articles publiés après la date de soumission de cet article (novembre 2000) ont été par ailleurs analysés.

Le type et la qualité du prélèvement mycologique sont particulièrement importants. Une souche isolée d'un site habituellement stérile et cliniquement évocateur d'infection aura plus de valeur que si elle est isolée d'un site pouvant être colonisé (ECBC, LBA, sinus..).

Cette classification n'utilise à aucun moment le dosage des anticorps anti-aspergillus. Elle est de plus très restrictive quant à l'interprétation des résultats du dosage d'antigénémie aspergillaire. A noter que le texte ne précise pas que les 2 antigénémies aspergillaires doivent être consécutives. Il n'est pas fait référence à l'étude de la colonisation fongique.

I-B-1-b. Définitions

Nous proposons d'utiliser à partir de maintenant cette classification au CHRU de Lille (A1) [26,27]. L'opinion du groupe de rédaction est que ces définitions peuvent être adaptées à toutes les catégories de patients immunodéprimés (greffés d'organe, patients sous immunosuppresseurs ou patients infectés par le VIH...) (C3).

- **Infection prouvée :**
 - Aspergillose :
 - soit présence de filaments de type moisissure et/ou tête aspergillaire à l'examen histo- ou cytologique d'une biopsie ou aspiration à l'aiguille ET signe d'une atteinte tissulaire (soit au microscope, soit en cas d'absence de doute par imagerie)
 - soit culture positive d'un prélèvement obtenu de manière aseptique d'un site stérile **ET** anomalies cliniques ou radiologiques évoquant une infection (excepté les urines et les muqueuses).
 - Candidose :
 - soit présence de levures ou filaments de type levure à l'examen histo- ou cytologique d'une biopsie ou aspiration à l'aiguille à l'exception des prélèvements muqueux
 - soit culture positive d'un prélèvement obtenu de manière aseptique d'un site stérile **ET** anomalies cliniques ou radiologiques évoquant une infection (excepté les sinus, les urines et les muqueuses).
- **Infection probable (tableau I-3)**
Présence d'au moins un critère lié à l'hôte **ET** d'un critère microbiologique **ET** d'un critère clinique majeur (ou 2 mineurs) d'un site évoquant une pathologie infectieuse
- **Infection possible (tableau I-3)**
Présence d'au moins un critère lié à l'hôte **ET** d'un critère microbiologique **OU** d'un critère clinique majeur (ou 2 mineurs) d'un site évoquant une pathologie infectieuse

I-B-2. TECHNIQUES BIOLOGIQUES EN COURS D'EVALUATION

Les techniques d'amplification génique sont en cours d'évaluation dans cette indication.

I-B-2-a. Aspergillose

Le dosage du galactomannane plasmatique et dans le LBA faisant partie des critères diagnostiques EORTC/MSG, il ne sera fait mention que du risque de faux positif de ce test chez certains patients recevant de la piperacilline-tazobactam [28-30].

Les techniques d'amplification génique sont en cours d'évaluation dans cette indication :

Plusieurs méthodes développées par différentes équipes sont proposées dans le sang et/ou le liquide de LBA. Des études récentes rapportent des résultats prometteurs, particulièrement en PCR nichée ou quantitative. Toutes ces études utilisent des critères diagnostiques de l'aspergillose assez différents entre eux et de ceux du consensus.

Buchheid et coll. [31] ont développé une PCR permettant d'obtenir dans le LBA une sensibilité, une spécificité, une valeur prédictive positive (VPP), et une valeur prédictive négative (VPN) respectivement de 100%, 92.6%, 76.5%, et 100%. Sur des prélèvements sanguins, les valeurs étaient respectivement de 91.7%, 81.3%, 49.3%, et 98%. La même équipe, lors

d'une comparaison de trois méthodes conclut à une supériorité d'une PCR nichée (sensibilité et spécificité de 63,6 et 63,5%) sur la détection de galactomannane (33,3% et 98,9%)[32].

Kami et coll. [33] rapportent leurs résultats de PCR sanguine en temps réel qui présente l'intérêt de fournir un résultat quantitatif. Ils obtiennent une sensibilité, une spécificité, une VPP, et une VPN respectivement de 79%, 92%, 79%, et 92%, à comparer aux valeurs de 58%, 97%, 86%, et 86% pour un dosage d'antigénémie faite en parallèle par ELISA.

Kawasu et al [34] comparent une détection du galactomannane, une PCR en temps réel et une détection du beta-D-glucane. Les valeurs prédictives positives étaient respectivement de : 55, 40 et 40% et les valeurs prédictives négatives de : 100, 96 et 96%.

Lass-Florl et al [35] ont évalué une PCR sur les prélèvements sanguins et pulmonaires profonds chez des patients sous traitement antifongique pour aspergillose prouvée, probable ou possible. En cas d'infection prouvée, la sensibilité était de 100% pour les prélèvements pulmonaires et 40% dans le sang soit une valeur prédictive négative de 44%.

I-B-2-b. Candidose

Lin et coll. [36] évaluent une PCR nichée pour le diagnostic des candidémies. Il n'est pas présenté de résultats statistiques mais chez quatre patients chez lesquels sera porté un diagnostic de candidose hépato splénique, la PCR était positive et les hémocultures stériles.

Remarques du groupe de travail

*La PCR (*Aspergillus* ou *Candida*) ne peut être recommandée en routine devant l'absence de standardisation et de répliquabilité des résultats obtenus à ce jour (C3).*

Il est recommandé de l'évaluer prospectivement dans le cadre d'un protocole de recherche.

I-B-3. EXPLORATIONS INVASIVES ET IMAGERIE

I-B-3-a. Aspergillose

La plupart des études récentes reconnaissent le peu d'intérêt de la radiographie standard qui ne se positive que tardivement. Malgré le peu d'études méthodologiquement indiscutables, les données actuelles permettent de promouvoir le scanner thoracique comme examen de première intention pour le diagnostic d'aspergillose pulmonaire (B2). Les images les plus évocatrices d'aspergillose sont le signe du halo, relativement précoce et le signe du croissant, plus tardif. Deux études récentes illustrent l'intérêt de nouvelles stratégies. Caillot et coll. [37] ont comparé deux périodes, l'une sans scanner thoracique systématique, l'autre avec scanner systématique. La réalisation de ce dernier raccourcit le délai entre signes et diagnostic de 7 +/- 5,5 à 1,8 +/- 1,3 jours et permet un traitement plus précoce. Sa sensibilité est évaluée à 94%. La mortalité attribuable à l'aspergillose passe de 50 à 21%. Une étude japonaise [38] portant sur 30 aspergilloses retrouve que, sur les 10 patients ayant une radiographie standard normale le scanner est anormal dans 9 cas. Les anomalies sont observées au scanner plus précocement (n=22), simultanément (n=7) ou plus tardivement (n=1) que sur la radiographie standard. En ne considérant comme significatifs que les signes du halo et du croissant, la sensibilité et la spécificité sont respectivement à 44% et 98%. En incluant les nodules multiples, la sensibilité passe à 94% (spécificité non précisée).

La réalisation précoce d'explorations scannographiques permet la mise en route plus rapide de mesures diagnostiques et thérapeutiques. Le lavage broncho-alvéolaire (LBA), dirigé selon le résultat des explorations, peut avoir jusqu'à 60% de sensibilité en ne considérant que l'examen direct ou la culture et près de 80% en y ajoutant la recherche d'antigène aspergillaire [37]. Cette prise en charge plus agressive permet d'entraîner une amélioration du pronostic (C3) [15,39,40].

I-B-3-b. Candidose

La principale particularité des patients immunodéprimés, hors VIH, est la candidose hépatosplénique ou candidose disséminée qui s'accompagne d'une hyperthermie et d'un syndrome inflammatoire majeur [41]. Une surveillance fréquente des phosphatases alcalines et la réalisation en cas d'anomalies d'une exploration par scanner ou IRM permet de mettre en route un traitement précoce (C3). Chez le patient infecté par le VIH, la pathologie invasive la plus fréquente est la candidose oesophagienne qui est, au mieux, diagnostiquée par une fibroscopie digestive (A1) [42].

I-B-4. STRATEGIES DIAGNOSTIQUES

I-B-4-a. Aspergillose

- **Patients à haut risque** (allogreffe médullaire [dans les 12 mois suivant la greffe, y compris en l'absence de neutropénie], induction de LAM ou de LAL, ATCD d'aspergillose possible, greffe pulmonaire) ET 2 antigénémies aspergillaires positives 2 jours de suite (**B2**) OU symptomatologie pulmonaire OU fièvre persistante malgré une antibiothérapie de 72 h OU fièvre débutant plus 10j après le début de la neutropénie :
 - ◆ scanner thoracique en coupes fines (**B2**)
 - ◆ si anomalies : LBA pour examen direct, culture et antigène aspergillaire (**C3**)
- **Patient à faible risque** (autogreffe médullaire, lymphome, LLC, LMC, greffe d'organe solide, Sida) ET symptomatologie pulmonaire :
 - ◆ scanner thoracique en coupes fines (**C3**)
 - ◆ si anomalies : LBA pour examen direct, culture et antigène aspergillaire ET mesure de l'antigène aspergillaire dans le sang (**C3**)

I-B-4-b. Candidose

- Dosage des phosphatases alcalines 2 fois par semaine en sortie de neutropénie (**C3**)
 - ◆ si élévation : imagerie abdominale (scanner ou IRM) (**C3**)
- Hémocultures en cas d'hypothermie ou d'hyperthermie (**C3**)

I-C. TRAITEMENT

L'analyse de la littérature est limitée par les facteurs suivants :

- existence d'une certaine confusion dans l'emploi des termes " prophylaxie, pré-emptif et empirique ".
- études hétérogènes, regroupant des patients ayant des pathologies sous-jacentes variées et ne présentant que rarement les résultats en les stratifiant par pathologie.
- critères diagnostiques non standardisés.
- critères de jugement variés et parfois exotiques. Les études dont l'analyse est effectuée en intention de traiter (ITT) ou en ITT modifiée (limitée aux patients ayant reçu au moins un dose du produit évalué) sont signalées.

I-C-1. TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Trois recommandations récentes sont particulièrement à considérer. La conférence de consensus SPILF-SRLF-SFAR n'évoque une prophylaxie primaire de l'aspergillose, par itraconazole, que pour les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques ayant une corticothérapie prolongée. [43]. La conférence de consensus sur la prévention de l'aspergillose invasive, menée à l'initiative de la Société Française d'Hygiène Hospitalière ne recommande pas de prophylaxie primaire de l'aspergillose [27]. La recommandation est identique chez le transplanté médullaire pour les Sociétés Américaines de Maladies Infectieuses et de Transplantation Médullaire [44].

Les trois recommandations reconnaissent l'utilité de la prophylaxie secondaire sans prendre position sur des modalités précises (**C3**).

Les études de prophylaxie sont généralement contradictoires, portent sur des petits nombres de patients, comportent des modalités et des durées de traitement très variables. Les plus récentes sont détaillées ci dessous.

I-C-1-a. Hématologie

Une méta-analyse de 24 études dont 21 de prophylaxie chez le neutropénique, publiée en 1997 fournit quelques indications [45]. Quatorze études concernaient les leucémies aiguës et 10 la greffe médullaire. Dans l'analyse globale, la prophylaxie réduisait le nombre d'infections fongiques mais pas la mortalité. Les études utilisant de l'amphotéricine réduisaient les infections et la mortalité, mais sur ces 7 études, 1 comportait de l'amphotéricine per os et 3 étaient des études de traitement empirique. Les 5 études comportant du fluconazole montraient une réduction des infections mais pas de la mortalité.

Parmi les études plus récentes, celle de Schwartz et coll. en 1999 [46] conclue à l'inefficacité des aérosols d'amphotéricine B. Une étude randomisée suggère une efficacité de l'itraconazole solution sur la réduction des mycoses invasives [47]. Une méta-analyse récente non encore publiée retrouve également une efficacité de l'itraconazole solution mais pas de l'itraconazole gélules [48].

En prophylaxie secondaire, une étude de 1998 [49] démontre la possibilité de procéder à une allogreffe médullaire sans surmortalité chez des patients ayant des antécédents d'aspergillose invasive. Sur 48 patients, 30 étaient considérés guéris au moment de la greffe. La durée médiane entre résolution de l'aspergillose et greffe était de 3 mois. Une prophylaxie

secondaire était administrée chez 41 patients (amphotéricine B: n=16, itraconazole: n=6, amphotéricine liposomale : n=6). Une rechute aspergillaire a été observée chez 33% des patients.

I-C-1-b. Greffe d'organe

En cas de transplantation pulmonaire, le principal risque fongique est l'aspergillose. Un des principaux facteurs de risque reconnu est une coinfection par le CMV [6]. Des données limitées suggèrent l'efficacité d'une prophylaxie par itraconazole [14], ou d'une association fluconazole et aérosols d'amphotéricine B [50]. Une étude a évalué en ouvert un traitement par fluconazole ou itraconazole des transplantés pulmonaires, en cas d'isolement de champignons dans les prélèvements respiratoires, et selon l'espèce isolée [51], mais cette attitude est controversée en raison du faible nombre de patients colonisés qui développent ultérieurement une infection [1].

En cas de transplantation hépatique, le risque fongique majeur est la candidose, en particulier en présence de facteurs de risque (retransplantation, insuffisance rénale, colonisation, cholédoco-jéjunostomie). Le fluconazole, 100 ou 400mg/j, ou l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®), 1 mg/kg/j, ont démontré une efficacité [25,52]. Les résultats de l'amphotéricine B sont contrastés [16,25]. Les transplantations pancréatiques semblent similaires en terme de risque de candidose. Pour les autres greffes d'organes le risque semble trop faible pour justifier une prophylaxie [53].

I-C-1-c. Prophylaxie et résistance

La prescription en prophylaxie primaire d'azolés, que ce soit le fluconazole ou l'itraconazole est associée à l'émergence de souches résistantes aux azolés, ce d'autant que la posologie employée est faible [54]. L'impact sur la mortalité globale reste discuté [24,55-57]. Cela doit avoir un impact sur la stratégie thérapeutique en cas de traitement empirique ou curatif. Les patients ayant été exposés aux azolés doivent être considérés comme suspects d'être porteurs de souches résistantes imposant le choix d'autres familles thérapeutiques. A l'inverse, un patient n'ayant jamais reçu d'azolés peut bénéficier d'un azolé en première intention, s'il n'est pas à haut risque de présenter une aspergillose [53].

I-C-1-d. Avenir

L'amélioration des techniques biologiques (antigénémie et PCR quantitative) devraient permettre de définir des seuils individualisés de mise en route de prophylaxie à l'instar de ce qui est réalisé pour les infections à CMV.

I-C-2. TRAITEMENT PROBABILISTE

C'est une situation fréquente chez le neutropénique que celle de la fièvre résistant à une antibiothérapie à large spectre. Seule une minorité des ces patients présente une infection fongique invasive. Un critère important dans le choix de la thérapeutique, outre l'efficacité, sera donc la tolérance [58].

I-C-2-a. Amphotéricine B deoxycholate (AmB-D, Fungizone®)

C'est la thérapeutique pour laquelle on possède la plus grande expérience. Le taux de réponse global est de 37% [21] pour une posologie de 0,5 à 1 mg/kg/j. Cette formulation a une toxicité rénale notable et entraîne des réactions d'hypersensibilité.

I-C-2-b. Formulations lipidiques d'amphotéricine B : amphotéricine B liposomale (AmB-L, Ambisome®) ; amphotéricine B lipid complex (AmB-LC, Abelcet®)

Trois produits sont disponibles dont 2 commercialisés en France : l'amphotéricine B liposomale (AmB-L) et l'amphotéricine B lipid complex (AmB-LC). Il n'existe que 5 études randomisées comparant ces formulations à l'amphotéricine B ou entre elles. Les autres publications sont sans comparateur ou comparent des séries historiques.

Prentice et coll. [59], dans le premier essai randomisé, ont évalué chez 338 patients 2 doses d'AmB-L à 1 ou 3 mg/kg/j, comparé à l'AmB-D à 1mg/kg/j (étude de supériorité en ITT). Le critère de jugement principal était la tolérance. Les effets secondaires étaient moins fréquents dans les groupes AmB-L (36% et 43% pour 1 et 3 mg/kg/j) versus 64% pour l'AmB-D ($p<0.01$). Les chiffres de néphrotoxicité étaient respectivement de 10%, 12%, et 24% ($p<0.01$). La réponse au traitement était de 58%, 64%, et 49% ($p=0.03$).

Walsh et coll. [60] ont comparé l'AmB-L à 3 mg/kg/j, à l'amphotéricine B à 0,6 mg/kg/j, chez 687 patients (étude d'équivalence en ITT modifiée). Le succès était composé de 5 critères (survie 7 jours après introduction de l'antifongique, apyrexie obtenue pendant la neutropénie, traitement efficace d'une éventuelle mycose documentée à l'initiation du traitement, pas d'émergence d'une mycose documentée sous traitement ou dans les 7 jours suivant la fin du traitement et absence d'arrêt de traitement pour toxicité ou inefficacité). Le taux de succès était similaire pour l'AmB-L et l'AmB-D, respectivement 50.1% et 49.4% . Une réduction des réactions lors de la perfusion était notée pour l'AmB-L (20.6% contre 50.2%, $p<0.001$) ainsi qu'une moindre néphrotoxicité (12% contre 26%, $p<0.001$)

Wingard et coll. [61] ont publié la seule étude randomisée en double aveugle comparant l'AmB-L à 3 et 5 mg/kg/j, et l'AmB-LC à 5 mg/kg/j, chez 244 patients (étude de supériorité en ITT modifiée). Le critère de jugement principal était la présence de frissons à J1. Les réactions lors de la perfusion étaient moins fréquente sous AmB-L (21% et 24.3% pour 3 et 5 mg/kg,) que sous AmB-LC (50.7%, $p<0.001$), y compris après J1. La néphrotoxicité était également réduite, respectivement 29.4%, 25.9%, et 62.8%, $p<0.001$. L'efficacité était similaire, respectivement 40%, 42%, et 33.3%, NS.

White et coll. [62] ont comparé l'AmB-LC à 4 mg/kg/j à l'AmB-D à 0,8 mg/kg/j chez 196 patients dans une étude randomisée en double aveugle (étude de supériorité). Le critère principal de jugement semblait être la tolérance. Le taux de réponse (basé sur un indice composite) était de 50% pour les patients sous AmB-LC contre 43.2% pour ceux sous AmB-D ($p=0.31$). La néphrotoxicité était moins importante sous AmB-LC, 19.6% vs 51%, $p<0.0001$.

Fleming et coll. [63], dans une étude randomisée portant sur 82 épisodes fébriles chez 75 patients ont comparé l'AmB-L à 3 à 5 mg/kg/j, et l'AmB-LC à 3 à 5 mg/kg/j. Le critère de jugement principal était le taux de réponse en ITT. La prescription était probabiliste dans 80% des cas et documentée dans 20%. La majorité des épisodes de fièvres d'origine inconnue (12/16) et de candidoses (7/9) recevaient de l'AmB-LC. Le taux de réponse global était de 63% pour l'AmB-LC contre 39% pour l'AmB-L ($p=0.03$). Pour les infections fongiques documentées, les taux de réponse respectifs étaient de 30% et 29%, $p=0.95$.

I-C-2-c. Fluconazole (Triflucanâ)

Le fluconazole a une activité anti-*Candida* mais n'est pas actif sur *Aspergillus* sp. Il a été évalué à 400 mg/j dans cette indication en comparaison à l'AmB-D à 0,5 mg/kg/j [64]. Trois cent dix sept patients ont été inclus (étude de supériorité en ITT modifiée). Le critère de jugement était composite (apyrexie, pas de signes cliniques ou biologiques de mycose, pas de nécessité d'un traitement antifongique). Le taux de réponse était de 68 et 67% pour le fluconazole ou l'AmB-D, $p=0.9$.

I-C-2-d. Itraconazole (Sporanoxâ)

Une étude randomisée récente a comparé l'itraconazole en IV suivi d'un relais PO à l'AmB-D [65]. Le critère de jugement principal était l'efficacité (apyrexie et sortie de neutropénie) dans une étude d'équivalence. Les taux de réponse globaux étaient de 47% pour l'itraconazole et 38% pour l'AmB-D (intervalle de confiance à 95% pour la différence : -0.8 à 19.5). Le nombre d'effets secondaires était moins important dans le groupe itraconazole (5% vs 54% , $p=0.001$).

I-C-2-e. Voriconazole (Vfendâ)

Il a été comparé à l'amphotéricine B liposomale (ambisome®) dans un essai randomisé ouvert portant sur 837 patients [66]. L'étude de non infériorité en intention de traitement modifiée (MITT : analyse des patients ayant reçu au moins une dose du produit randomisé) comparait voriconazole 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h à l'ambisome® 3 mg/kg/j. Le critère de jugement principal de l'essai était un critère composite, fréquemment employé pour évaluer les antifongiques. Le succès était défini par les 5 critères suivants : pas d'émergence d'une mycose documentée sous traitement et survie 7 jours après arrêt de l'antifongique, absence d'arrêt prématuré de traitement, apyrexie obtenue pendant la neutropénie, traitement efficace d'une éventuelle mycose documentée à l'initiation du traitement.

Plus de la moitié des patients dans chaque groupe recevaient une prophylaxie par antifongiques systémiques (molécules non précisées dans l'étude). La médiane d'administration du traitement a été de 7 jours dans les deux groupes. Les taux de réponse étaient proches, 26% pour le voriconazole et 30,6% pour l'Ambisome® (intervalle de confiance à 95% pour la différence : -10.6 à 1.6). Or, le seuil de significativité de la différence était fixé à -10. Le voriconazole n'a pas démontré qu'il n'était pas inférieur à l'ambisome pour le critère composite. Un seul des 5 composants du critère de jugement était significatif, l'émergence d'une mycose documentée sous traitement, moins fréquente dans le groupe voriconazole (1.9% vs 5%, $p=0.02$). La présentation des résultats ne permet pas d'évaluer le nombre d'arrêt de traitements liés à une toxicité des produits. Il n'a pas obtenu d'AMM dans cette indication.

I-C-2-f. Caspofungine (Cancidasâ)

Elle a été comparée à l'ambisome® dans un essai randomisé en double aveugle portant sur 1095 patients [67]. L'étude de non infériorité en MITT comparait caspofungine, dose de charge de 70mg à J1 puis 50 mg/j à l'ambisome® 3 mg/kg/j. Le critère de jugement principal de l'essai était le même critère composite que l'étude précédente. Plus de la moitié des patients dans chaque groupe recevaient une prophylaxie par antifongiques systémiques. Les taux de réponse ont été similaires, 33,9% pour la caspofungine et 33,7% pour l'Ambisome®. L'essai a démontré la non infériorité de la caspofungine à l'ambisome® (IC95 pour la différence: -5.6 à 6). Une différence significative en faveur de la caspofungine était observée pour 3 éléments de l'indice composite : efficacité sur une mycose invasive présente à l'inclusion (51,9 vs 25,9% ; $p = 0.004$), survie 7 jours après l'arrêt de l'antifongique (92,6 vs 89,2% ; $p=0,05$) et absence d'arrêt du traitement pour toxicité ou inefficacité (89,7 vs 85,5% ; $p=0,03$).

I-C-3. TRAITEMENT DOCUMENTÉ

Cela correspond au traitement d'une infection fongique invasive. Compte tenu de la létalité extrêmement importante de ces infections, la priorité thérapeutique sera l'efficacité, la tolérance pouvant passer au second plan.

I-C-3-a. Aspergillose

- **Amphotéricine B deoxycholate (AmB-D, Fungizoneâ)**

C'est le produit pour lequel l'expérience est la plus grande [4]. Il devrait être prescrit à la dose maximale tolérée de 1 à 1,5 mg/kg/j, mais sa toxicité est importante.

- **Formulations lipidiques d'amphotéricine B (AmB-L, Ambisomeâ ; AmB-LC, Abelcetâ)**

Leenders et coll. [68], dans une petite étude sur 66 patients [dont seuls 26 avaient une infection prouvée], ont comparé l'AmB-L à 5 mg/kg/j à l'AmB-D à 1 mg/kg/j. Il s'agissait d'une étude de supériorité dont le critère de jugement principal était les taux de réponse en ITT. Le taux de réponse complète en fin de traitement était de 44% pour l'AmB-L contre 18% pour l'AmB-D ($p=0.03$) avec une mortalité non diminuée (22% vs 38%, $p=0.19$).

Ellis et coll. [69], dans un essai de l'EORTC sur 87 patients, ont évalué 2 posologies d'AmB-L à 1 et 4 mg/kg/j (étude de supériorité). Les critères de jugement étaient le taux de réponse et la survie. Les taux de réponse étaient de 64 et 48% dans les groupes 1 et 4 mg respectivement ($p=0.144$). Il faut ajouter que les groupes n'étaient pas strictement comparables avec plus d'immunodépressions sévères et d'aspergilloses prouvées dans le groupe 4 mg.

Des données fragmentaires suggèrent que des posologies plus élevées d'AmB-L, jusqu'à 15 mg/kg/j, peuvent être plus efficaces [70] mais cela demande à être confirmé par des essais cliniques.

Bowden et coll. [71] a comparé l'amphotéricine B en dispersion colloïdale (Amphotec®), non disponible en France, à 6 mg/kg/j à l'AmB-D à 1-1.5 mg/kg/j dans une étude randomisée en double aveugle récemment publiée. Il s'agissait d'une étude d'équivalence dont le critère de jugement principal était les taux de réponse en ITT modifiée. L'étude a été arrêtée après 4 ans en raison des difficultés de recrutements après avoir inclus 174 patients (sur 346 prévus). Les taux de réponse étaient identiques dans les deux groupes : 35% (p=0.5).

- **Formulation liposomale de nystatine.**

Une étude récente [72] rapporte l'utilisation en sauvetage de nystatine liposomale chez 24 patients réfractaires et 2 intolérants à l'amphotéricine. La posologie était de 4 mg/kg/24h. Le taux de réponse global était de 28% (7/25; IC95 : 12 à 49%). Une seule réponse complète a été observée.

- **Itraconazole (Sporanox®)**

L'itraconazole PO souffre d'une absorption digestive variable et particulièrement mauvaise chez les patients ayant une symptomatologie digestive, en particulier les GVH digestives. L'utilisation de la forme solution permet d'améliorer l'absorption. Quelle que soit la forme galénique, l'itraconazole est susceptible d'interagir avec de multiples molécules, en particulier la ciclosporine.

La forme PO à 400 mg/j a fait l'objet d'un petit essai randomisé (32 patients) contre l'AmB-D seule à 0.6 mg/kg/j ou associée à 0.3 mg/kg/j à la flucytosine [73]. Les taux de réponse étaient de 62.5% pour l'itraconazole contre 56.2% pour l'AmB-D (p=0.72).

La formulation IV, non disponible hors essais cliniques, a fait l'objet d'une étude ouverte récente portant sur 31 patients [74]. Après 14 jours IV à 400 puis 200 mg/j, sous couvert de dosages sériques, les patients recevaient de l'itraconazole PO à 400 mg/j. Le taux de réponse complètes ou partielles a été de 48%.

- **Voriconazole (Vfend®)**

Une étude multicentrique européenne [75] a évalué le voriconazole en traitement de première intention (n=60) ou de seconde intention (n=56) d'aspergilloses invasives prouvées (n=48) ou probables (n=68). Une réponse complète ou partielle a été observée dans 14% et 34% des cas respectivement dont 60% pour les atteintes pulmonaires et 16% pour les cérébrales.

Le voriconazole a été comparé à l'amphotéricine B désoxicholate dans une étude randomisée ouverte [76]. L'étude, de non infériorité, a évalué en MITT, 277 patients qui recevaient voriconazole 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h ou amphotéricine B, 1 à 1,5 mg/kg/j.

Elle retrouvait un meilleur taux de réponse (52,8% vs 31,6%, IC95 : 10,4 à 32,9). Statistiquement, cela indiquait une supériorité du voriconazole. Cette meilleure réponse était retrouvée dans les sous groupes des patients allogreffés (32,4 vs 13,3%) ou chez les patients d'hématologie neutropéniques (63 vs 38,1%). Une amélioration globale de la survie à 12 semaines (70,8% vs 57,9%, Risque relatif : 0,59 ; IC95 : 0,4 à 0,88 ; p=0,02) était observée dans le groupe voriconazole.

Le voriconazole a obtenu l'AMM en France en traitement de première intention des infections fongiques invasives pouvant menacer le pronostic vital chez les patients immunodéprimés.

- **Caspofungine (Cancidas®)**

Une étude, issue du dossier d'AMM mais très récemment publiée est à ce jour disponibles [77]. La caspofungine a été prescrite, en ouvert, en cas d'aspergillose prouvée ou probable, réfractaire ou d'intolérance aux autres traitements. Une évaluation a pu être menée chez 83 patients ayant reçu au moins une dose du produit parmi les 90 inclus. La majorité (80%) était en échec d'un traitement préalable. Seuls 23% étaient neutropéniques à l'inclusion. 25% étaient allogreffés.

Le taux de réponse global était de 44,6% dont 39,4% en cas d'atteinte réfractaire et de 75% en cas d'intolérance (p = 0,3). La réponse était de 41,7% pour les hémopathies malignes contre 14,3% chez les allogreffés (p<0,1), 26,3% chez les neutropéniques et 50% chez les non neutropéniques.

- **Associations d'antifongiques**

Il n'existe pas d'études randomisées démontrant l'intérêt des associations d'antifongiques dans l'aspergillose invasive. Elles ne sont pas recommandées par la conférence de consensus et n'ont pas d'AMM.

Plusieurs études ouvertes suggèrent l'intérêt d'une association entre échinocandines, actives sur la paroi et azolés ou polyènes, actifs sur la membrane. Des travaux expérimentaux suggèrent une synergie entre la caspofungine et l'AmB-D [78], un effet additif entre la caspofungine et le voriconazole [79] et une absence d'antagonisme entre nouveaux triazolés et polyènes [80]. Sur un plan conceptuel, par analogie à la synergie bêta-lactamine - aminoside sur les cocci à Gram positif, il est tentant d'imaginer une synergie entre la caspofungine et les azolés.

Quelques données préliminaires portant sur plus de 150 patients suggèrent une efficacité de ces associations en traitement de sauvetage d'aspergilloses extensives [81-86].

L'association caspofungine - ambisome®, utilisée en première ligne ou en sauvetage d'une aspergillose a été évaluée rétrospectivement. Seuls les patients ayant eu au moins 7 jours de traitement ont été évalués. Sur 48 aspergilloses dont 5 prouvées ou 18 probables et 25 possibles, 65% ont reçu l'association après échec d'au moins 7 jours d'ambisome®. Le taux de réponse global a été de 42% [87]. Les éléments associés à un échec étaient aspergillose prouvée ou probable (p = 0,03), et durée de l'association < 14 j (p = 0,01). Seul 18% de réponse était observé chez les patients ayant une aspergillose prouvée ou probable progressive.

L'association de caspofungine et voriconazole a été évaluée chez des patients ayant une aspergillose prouvée ou probable. Elle était évaluée en ouvert, en relais d'un échec ou d'une intolérance à au moins 7 jours d'amphotéricine B (désoxicholate ou lipidique) chez 16 patients suivis depuis février 2001 qui ont été comparés à 31 patients, suivis en 1997 et

2001 et qui n'avaient reçu que du voriconazole. La survie à 3 mois chez les patients ayant, en sauvetage, une association caspofungine – voriconazole [88] était améliorée (10/16 vs 10/31 ; $p=0,048$). L'effet de l'association sur la réduction de mortalité persistait en analyse multivariée incluant les autres facteurs de risque de mortalité (hazard ratio 0,27 ; IC 95 : 0,09-0,78 ; $p = 0,008$). Dans le sous groupe des patients ayant eu au moins 5 jours de traitement, il existait une différence en faveur de la caspofungine 80,7 vs 64,9% de succès, $p=0,03$.

Des résultats, pour l'instant anecdotiques, ont été publiés avec le posaconazole ou la micafungine.

- **Chirurgie**

Les indications chirurgicales en cas d'aspergillose pulmonaire invasive peuvent être de 2 types [89,90]. En cas d'atteinte pulmonaire menaçant un vaisseau sanguin, l'intervention peut éviter une hémoptysie cataclysmique. Celle-ci est particulièrement à craindre en période de sortie d'aplasie. D'autre part, chez des patients devant bénéficier d'autres cures de chimiothérapie et/ou d'une greffe médullaire ultérieure, la résection de masses résiduelles peut diminuer le risque de récurrence de l'aspergillose. Une dernière indication rarissime est celle de la biopsie pulmonaire pour confirmation diagnostique.

Pour d'autres localisations (aspergilloses invasives sinusiennes, atteintes cérébrales uniques et/ou accessibles) une discussion multidisciplinaire est souhaitable.

- **Durée**

La durée optimale de traitement n'est pas connue mais devrait être suffisamment longue pour permettre la régression complète des anomalies scannographiques, la négativation des cultures et la correction de l'anomalie immunologique [4].

I-C-3-b. Candidose

- **Amphotéricine B deoxycholate (AmB-D, Fungizone®)**

C'est la encore l'antifongique de référence. La posologie recommandée par l'AMM est de 0,5 à 1 mg/kg/j [91]. Les recommandations les plus récentes conseillent une posologie minimum de 0,6 mg/kg/j [4] même si de plus faibles doses pourraient être efficaces [92]. L'association à la flucytosine est recommandée dans les formes sévères [91] mais cette molécule a une toxicité hématologique notable.

- **Formulations lipidiques d'amphotéricine B (AmB-L, Ambisome® ; AmB-LC, Abelcet®)**

Peu de données sont disponibles dans cette indication hormis une étude ouverte de l'AmB-LC chez l'enfant [93].

- **Fluconazole (Triflucan®)**

Des études randomisées montrent des taux de réponse similaires à l'AmB-D dans les candidoses invasives aiguës du neutropénique soit près de 66% [94]. Un panel d'experts internationaux recommande d'utiliser le fluconazole à 400 mg/j en l'absence de traitement antérieur par fluconazole et l'AmB-D dans les autres cas [91]. De plus, en cas d'isolement de *Candida* sp. autre que *C. albicans*, ils choisissent l'AmB-D.

En cas de candidose chronique disséminée, le fluconazole semble plus adapté en raison de la longueur prévisible du traitement.

- **Caspofungine (Cancidas®)**

Deux études randomisées récentes [95] ont évalué la caspofungine à 35, 50 ou 70 mg/j contre l'AmB-D à 0,5 mg/kg/j dans le traitement de candidoses oro-pharyngées et/ou oesophagiennes [96]. Les taux de réponse sous caspofungine ont été de 74-90% (50 mg), 82-89% (70 mg) et 65% (35 mg) comparé à 57-63% pour l'AmB-D (non significatif). Le nombre d'effets secondaires imposant l'arrêt du traitement étant moins important sous caspofungine (2-7% contre 3-24%).

Dans les candidoses invasives, une étude randomisée en double aveugle, a comparé la caspofungine à l'AmB-D [97]. 224 patients sont évaluables en ITT modifiée. Les infections étaient pour l'essentiel des candidémies (83%) ou des péritonites (10%). Le taux de réponse en ITT modifiée étaient de 73.4% pour la caspofungine contre 61.7% pour l'AmB-D (IC95 : -0.7 à 26).

- **Voriconazole (Vfend®)**

Une étude randomisée a comparé voriconazole et fluconazole dans les candidoses oesophagiennes [98]. Les taux de succès, 98,3 et 95,1% étaient similaires. Il a été employé en traitement de sauvetage de candidoses invasives [99]. Le voriconazole dispose d'une AMM pour le traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole.

- **Durée**

La durée de traitement pour les candidémies devrait être d'au moins 15 jours après la dernière hémoculture positive et la négativation des signes d'infection [53]. Pour les candidoses hépato-spléniques, elle doit être maintenue jusqu'à disparition ou calcification des lésions.

I-C-4. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

I-C-4-a. Traitement probabiliste

Situation clinique déclenchante : fièvre chez le neutropénique débutant après 7 jours de neutropénie < 500 PNN/mm³ et persistant 72h après le début d'une antibiothérapie à large spectre **OU** fièvre débutant après plus de 10 jours d'une neutropénie < 500 PNN/mm³.

- **Il n'y a pas d'indication à une association d'antifongiques**
- ◆ en présence d'une fonction rénale normale et chez un patient ne recevant pas de façon concomitante de molécule néphrotoxique ou en l'absence de greffe médullaire programmée (**A1**) :
 - AmB-D (**Fungizone**®) à 1 mg/kg/j
- ◆ en présence d'une insuffisance rénale (créatinine ≥ 25 mg/l ou clairance < 25 ml/min.) ou chez un patient recevant de façon concomitante au moins une thérapeutique néphrotoxique (ciclosporine, foscarnet, glycopeptides, aminosides, colimycine, cisplatine, pentamidine, ...), ou en présence d'une greffe médullaire programmée
 - **Choix prioritaire** : formulation lipidique d'amphotéricine B Les posologies sont pour l'AmB-L (Ambisome®) de 3mg/kg/j (A1) et pour l'AmB-LC (Abelcet®) de 5mg/kg/j [hors AMM].
 - Autre choix : Caspofungine (**Cancidas**®) 70mg J1 puis 50mg/j (ou 70 mg/j si > 80 kg), enfant 1mg/kg/j
- ◆ arrêt du traitement si :
 - patient apyrétique ET
 - scanner thoracique en coupes fines normal ET
 - scanner cérébral ou sinusien normal (si il y avait des signes d'appel clinique) ET
 - après concertation avec un expert
- ◆ durée du traitement :
 - 15 jours si amélioration clinique
 - à évaluer au cas par cas en l'absence d'amélioration clinique

I-C-4-b. Aspergillose

◆ Prophylaxie primaire

- ◆ Greffe poumon ou cœur - poumons (B3)
 - Itraconazole (**Sporanox**®) solution orale 400 mg/j (enfant : 5 mg/kg/j) + dosages plasmatiques [hors AMM] durée : 1 mois
- ◆ Allogreffe de moelle avec GVH et corticothérapie à 2 mg/kg/j
 - voriconazole (**Vfend**®) PO [hors AMM]
 - adulte < 40 kg : 200 mg/12 h à J1 puis 100 mg/12h
 - adulte ≥ 40 kg : 400 mg/12 h à J1 puis 200 mg/12 h
 - enfant > 2 ans : 6 mg/kg/12 h à J1 puis 4 mg/kg/12h

◆ Prophylaxie secondaire

- ◆ Patients d'hématologie devant bénéficier d'une nouvelle cure ou d'une greffe (C3) ET antécédents d'aspergillose invasive prouvée ou probable
- ◆ Voriconazole (**Vfend**®) PO
 - adulte < 40 kg : 200 mg/12 h à J1 puis 100 mg/12h
 - adulte ≥ 40 kg : 400 mg/12 h à J1 puis 200 mg/12 h
 - enfant > 2 ans : 6 mg/kg/12 h à J1 puis 4 mg/kg/12h
- ◆ itraconazole (**Sporanox**®) solution orale 400 mg/j (enfant : 5 mg/kg/j) + dosages plasmatiques [hors AMM]

◆ Traitement documenté

◆ Traitement initial

Choix prioritaire : voriconazole (**Vfend**®) IV : 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h (A1)

Autre choix : AmB-L (**Ambisome**®) 5 mg/kg/j [posologie hors AMM] ou AmB-LC (**Abelcet**®) 5mg/kg/j ou caspofungine (**Cancidas**®) 70 mg J1 puis 50mg/j (ou 70 mg/j si > 80 kg), enfant 1mg/kg/j.

◆ Place des associations [hors AMM]

- **Aspergillose pulmonaire invasive** : lésions multiples **ET/OU** extensives malgré une monothérapie (**B3**)

* caspofungine(**Cancidas**®) : 70 mg à J1 puis 50 mg/j (ou 70 mg/j si > 80 kg), enfant : 1 mg/kg/j

ET

* AmB-L (**Ambisome**®) 5 mg/kg/j [posologie hors AMM]

* **OU** voriconazole (**Vfend**®) IV : 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h

- **Aspergillose cérébrale** : (**D3**)

* AmB-L (**Ambisome**®) **ET** voriconazole(**Vfend**®) (il existe un doute sur la synergie de ces deux produits mais la diffusion cérébrale du voriconazole semble supérieure à celle de la caspofungine)

◆ Traitement chirurgical

Concertation médico-chirurgicale précoce (**C2**)

En particulier si lésions proches d'un axe vasculaire et amorce de sortie de neutropénie

◆ Relais oral

* Voriconazole (**Vfend**®), en remplacement soit du voriconazole IV, soit d'un autre antifongique type amphotéricine B :

– adulte < 40 kg : 200 mg/12 h à J1 puis 100 mg/12h

– adulte > 40 kg : 400 mg/12 h J1 puis 200 mg/12 h

– enfant > 2 ans : 6 mg/kg/12 h J1 puis 4 mg/kg/12h

* Itraconazole(**Sporanox**®) solution orale 400 mg/j (enfant : 5 mg/kg/j) + dosages plasmatiques

◆ Durée du traitement

◆ Durée

Le traitement doit être poursuivi jusqu'à la régression complète des anomalies scannographiques, la négativation des cultures et au minimum la correction de l'anomalie immunologique.

La durée de l'association est fonction de l'évolution.

I-C-4-c. Candidose

◆ Prophylaxie (A2)

- ◆ indications
 - allogreffe de moelle, du jour du conditionnement de la greffe à la sortie d'aplasie ($PNN \geq 1000/mm^3$)
 - transplantation hépatique, pendant 1 mois
- ◆ modalités
 - fluconazole (**Triflucanâ**) 6 mg/kg/j
 - intérêt potentiel de voriconazole (**Vfendâ**) PO [hors AMM] si antécédents de portage ou d'infection à *Candida* résistant au fluconazole:
 - adulte < 40 kg : 200 mg/12 h J1 puis 100 mg/12h
 - adulte \geq 40 kg : 400 mg/12 h J1 puis 200 mg/12 h
 - enfant > 2 ans : 6 mg/kg/12 h J1 puis 4 mg/kg/12h

◆ Traitement documenté (A2)

- ◆ Dans l'attente de l'antifongogramme OU espèce résistante au fluconazole :
 - fonction rénale normale et aucune thérapeutique néphrotoxique
 - AmB-D (**Fungizoneâ**) 1 mg/kg/j
 - atteinte rénale préexistante ou au moins 1 molécule néphrotoxique (aminosides, ciclosporine, cisplatine, colimycine, foscarnet, glycopeptides, pentamidine, ...)
 - **choix prioritaire:** AmB-L (**Ambisomeâ**) 3 mg/kg/j OU AmB-LC (**Abelcetâ**) 5 mg/kg/j
 - autre choix : caspofungine (**Cancidasâ**) : 70 mg à J1 puis 50 mg/j (70 mg/j si patient > 80kg ; enfant : 1 mg/kg/j) OU voriconazole (**Vfendâ**) IV : 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h si *C. krusei*
 - Relai oral par le voriconazole (**Vfendâ**) PO si l'infection est contrôlée :
 - adulte < 40 kg : 200 mg/12 h J1 puis 100 mg/12h
 - adulte \geq 40 kg : 400 mg/12 h J1 puis 200 mg/12 h
 - enfant > 2 ans : 6 mg/kg/12 h J1 puis 4 mg/kg/12h
- ◆ espèce sensible au fluconazole
 - fluconazole (**Triflucanâ**) 12 mg/kg/j puis 6 mg/kg/j, avec rapidement passage à la forme orale
- ◆ candidose hépato-splénique : fluconazole (**Triflucanâ**) 12 mg/kg/j puis 6 mg/kg/j, sauf si arguments contraires

◆ Durée du traitement :

- candidémies : 15 jours après la dernière hémoculture positive et la négativation des signes d'infection
- candidoses hépato-spléniques : jusqu'à disparition ou calcification des lésions, soit 6 mois en moyenne.

Tableau I-1 : Incidence de l'aspergillose invasive selon la pathologie sous-jacente (les fourchettes étendues correspondent, pour les bornes hautes, à des situations épidémiques dans un service ou un hôpital).

Pathologie	Incidence (%)	Références
Greffe pulmonaire ou cœur - poumon	8.4-26	[7,13,14]
Allogreffe de moelle	11-24	[11,15]
Leucémie aiguë	7	[12]
Sida	1-7	[10,18]
Greffe hépatique	5-6	[5,16]
Myélome multiple	3.3	[9]
Greffe rénale ou cardiaque	3	[17]
Autogreffe de moelle	0-0.5	[6,11]
Lupus	<1	[8]

Tableau I-2 : Mortalité de l'aspergillose invasive selon la pathologie sous-jacente (%)

	Denning [21] (1972-1994)	Lin et coll. [22] (1995-1999)
Greffe médullaire	90	86.7
Leucémie	77	
Leucémie ou lymphome		49.3
Greffe rénale	70	62
Greffe hépatique	93	66
Greffe cardiaque	50	
Greffe pulmonaire	77	43
Sida	81	85.7

Tableau I-3 : Critères microbiologiques, cliniques ou liés à l'hôte, évoquant une mycose invasive chez le patient immunodéprimé[26].

Type de critère	Critère
• Hôte	<ul style="list-style-type: none"> - Neutropénie (< 500 PNN/mm³, > 10 j) - Fièvre > 96h malgré une antibiothérapie à large spectre appropriée chez un patient à risque élevé - Température >38°C ou < 36°C ET l'un des éléments suivants <ul style="list-style-type: none"> ▪ neutropénie > 10 j dans les 60j précédants ▪ agents immunosuppresseurs dans les 30 j précédants ▪ mycose invasive prouvée ou probable lors d'une neutropénie antérieure ▪ SIDA symptomatique - réaction du greffon contre l'hôte symptomatique en particulier si sévère (> grade 2) ou GVH chronique extensive - corticothérapie > 3 semaines dans les 60 j précédants
• Microbiologie	<ul style="list-style-type: none"> - Culture d'<i>Aspergillus</i> sp .à partir d'un ECBC ou d'un LBA - Culture ou cytopathologie évoquant une moisissure dans un prélèvement sinusien - Histo/cytologie d'un ECBC, LBA ou prélèvement d'un site stérile évoquant une moisissure - Antigène aspergillaire positif dans le LBA, LCR ou au moins 2 prélèvements sanguins - Deux urocultures positives à levures en l'absence de sonde urinaire - Présence de <i>Candida</i> sp dans les urines à l'examen direct en l'absence de sonde urinaire - Candidémie
• Clinique	Doit être en rapport avec le site du prélèvement positif et l'épisode en cours
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Poumon <ul style="list-style-type: none"> - Majeur - Mineur 	<ul style="list-style-type: none"> - Scanner thoracique : signe du halo, du croissant ou cavité au sein d'un infiltrat (hors mycobactérie, legionelle ou <i>Nocardia</i>) - Signe ou symptôme d'infection respiratoire basse, autres anomalies radiologiques, épanchement pleural
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Nez et sinus <ul style="list-style-type: none"> - Majeur - Mineur 	<ul style="list-style-type: none"> - Lésions radiologiques évocatrices : érosion des parois du sinus, extension aux structures voisines, destruction de la base crânienne - Obstruction ou écoulement nasal, ulcération ou escarre nasal, épistaxis, œdème peri-orbitaire, sensibilité maxillaire, lésions nécrotiques ou ulcérées du palais
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Système nerveux central <ul style="list-style-type: none"> - Majeur - Mineur 	<ul style="list-style-type: none"> - Lésions radiologiques évocatrices : mastoïdite, empyème extradural, masse intracérébrale ou intraspinale - Signes de localisation, altérations des fonctions supérieures, méningisme, anomalies biochimiques ou cytologiques du LCR, en l'absence d'autres pathogènes et de cellules malignes
◆ Infection disséminée	- Papules ou nodules sans autre explication, chorioretinite ou endophtalmie
◆ Candidose disséminée chronique	<ul style="list-style-type: none"> - Multiples lésions en cocarde, périphériques et de petite taille dans le foie ou la rate retrouvées en écho, scanner ou IRM <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elévation des phosphatases alcalines <p>MAIS</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aucun critère microbiologique n'est nécessaire pour cette catégorie
◆ Candidémie	- L'hémoculture isolée suffit. Il n'y a pas de candidémie " possible "

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Management of deep *Candida* infection in surgical and intensive care unit patients. British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party. *Int Care Med* 1994; 20: 522-528.

Références

- 1 Mehrad B, Paciocco G, Martinez FJ, et al. Spectrum of *Aspergillus* infection in lung transplant recipients: case series and review of the literature. *Chest* **2001**;119:169-75.
- 2 Singh N. Trends in the epidemiology of opportunistic fungal infections: predisposing factors and the impact of antimicrobial use practices. *Clin Infect Dis* **2001**;33:1692-6.
- 3 Denning DW. Invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **1998**;26:781-803.
- 4 Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2000**;30:696-709.
- 5 Fortun J, Martin-Davila P, Alvarez ME, et al. *Aspergillus* antigenemia sandwich-enzyme immunoassay test as a serodiagnostic method for invasive aspergillosis in liver transplant recipients. *Transplantation* **2001**;71:145-9.
- 6 Grow WB, Moreb JS, Roque D, et al. Late onset of invasive *aspergillus* infection in bone marrow transplant patients at a university hospital. *Bone Marrow Transplant* **2002**;29:15-9.
- 7 Husni RN, Gordon SM, Longworth DL, et al. Cytomegalovirus infection is a risk factor for invasive aspergillosis in lung transplant recipients. *Clin Infect Dis* **1998**;26:753-5.
- 8 Katz A, Ehrenfeld M, Livneh A, et al. Aspergillosis in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* **1996**;26:635-40.
- 9 Lortholary O, Ascioğlu S, Moreau P, et al. Invasive aspergillosis as an opportunistic infection in nonallografted patients with multiple myeloma: a European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the Intergroupe Français du Myelome. *Clin Infect Dis* **2000**;30:41-6.
- 10 Moreno A, Perez-Elias M, Casado J, et al. Role of antiretroviral therapy in long-term survival of patients with AIDS-related pulmonary aspergillosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2000**;19:688-93.
- 11 Ninin E, Milpied N, Moreau P, et al. Longitudinal study of bacterial, viral, and fungal infections in adult recipients of bone marrow transplants. *Clin Infect Dis* **2001**;33:41-7.
- 12 Nosari A, Oreste P, Cairoli R, et al. Invasive aspergillosis in haematological malignancies: clinical findings and management for intensive chemotherapy completion. *Am J Hematol* **2001**;68:231-6.
- 13 Paterson DL, Singh N. Invasive aspergillosis in transplant recipients. *Medicine (Baltimore)* **1999**;78:123-38.
- 14 Patterson JE, Peters J, Calhoun JH, et al. Investigation and control of aspergillosis and other filamentous fungal infections in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis* **2000**;2:22-8.
- 15 Ribaud P, Chastang C, Latge JP, et al. Survival and prognostic factors of invasive aspergillosis after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* **1999**;28:322-30.
- 16 Singh N, Miele L, Yu VL, et al. Invasive aspergillosis in liver transplant recipients: association with candidemia and consumption coagulopathy and failure of prophylaxis with low-dose amphotericin B. *Clin Infect Dis* **1993**;17:906-8.
- 17 Utili R, Zampino R, De Vivo F, et al. Improved outcome of pulmonary aspergillosis in heart transplant recipients with early diagnosis and itraconazole treatment. *Clin Transplant* **2000**;14:282-6.
- 18 Woitas RP, Rockstroh JK, Theisen A, et al. Changing role of invasive aspergillosis in AIDS--a case control study. *J Infect* **1998**;37:116-22.
- 19 Groll AH, Kurz M, Schneider W, et al. Five-year-survey of invasive aspergillosis in a paediatric cancer centre. Epidemiology, management and long-term survival. *Mycoses* **1999**;42:431-42.
- 20 Ohmagari N, Raad II, Hachem R, et al. Invasive aspergillosis in patients with solid tumors. *Cancer* **2004**;101:2300-2.
- 21 Denning DW. Therapeutic outcome in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **1996**;23:608-15.
- 22 Lin SJ, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* **2001**;32:358-66.
- 23 Guiot HF, Fibbe WE, 't Wout JW. Risk factors for fungal infection in patients with malignant hematologic disorders: implications for empirical therapy and prophylaxis. *Clin Infect Dis* **1994**;18:525-32.
- 24 Marr KA, Seidel K, White TC, et al. Candidemia in allogeneic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* **2000**;181:309-16.
- 25 Paya CV. Prevention of fungal and hepatitis virus infections in liver transplantation. *Clin Infect Dis* **2001**;33 Suppl 1:S47-S52
- 26 Ascioğlu S, Rex JH, De Pauw B, et al. Defining Opportunistic Invasive Fungal Infections in Immunocompromised Patients with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplants: An International Consensus. *Clin Infect Dis* **2002**;34:7-14.
- 27 Société Française d'Hygiène Hospitalière. Prévention du risque aspergillaire chez l'immunodéprimé. *Texte Long. Hygiènes* **2000**;8:316-27.

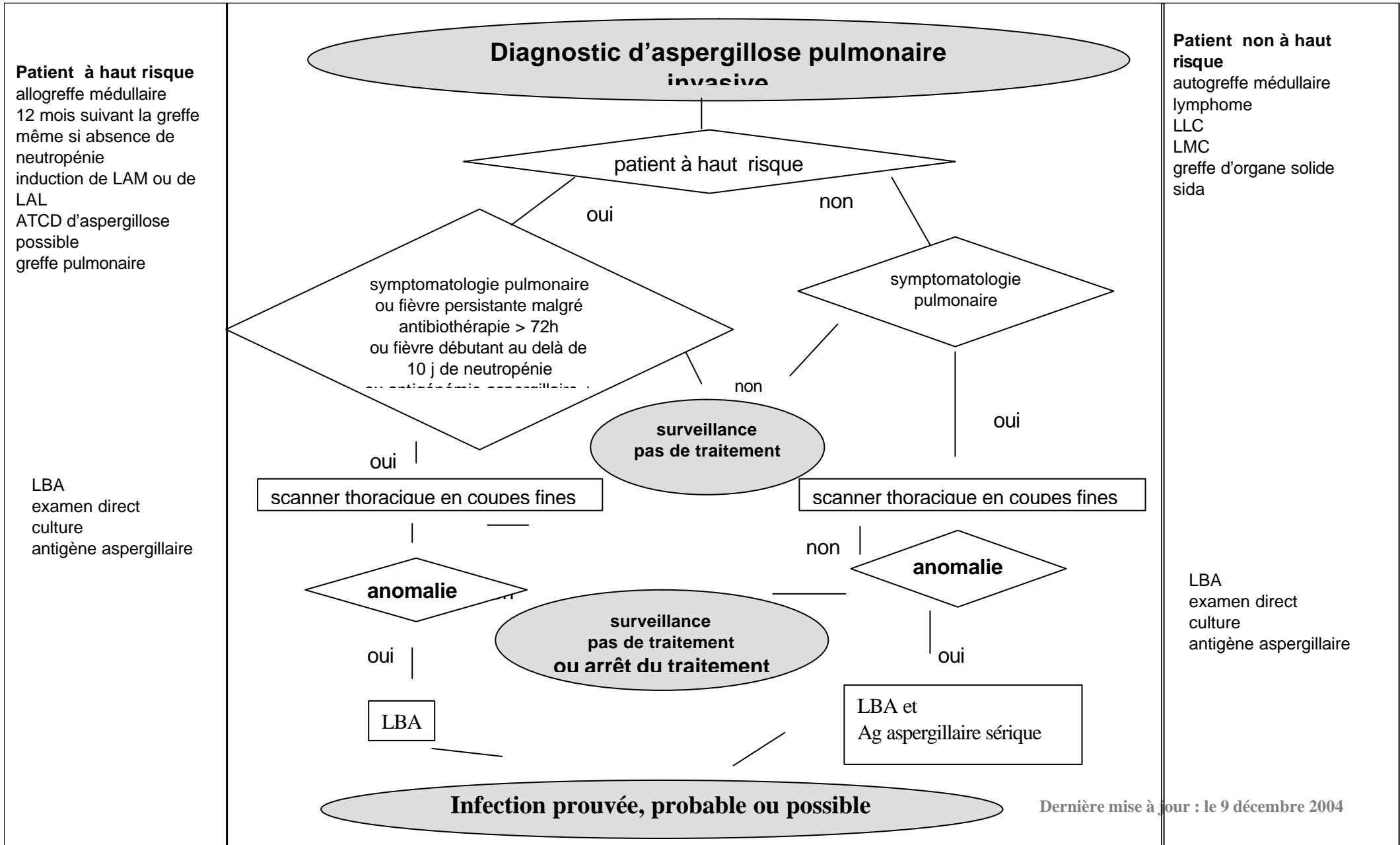
- 28 Sulahian A, Touratier S, Ribaud P. False positive test for aspergillus antigenemia related to concomitant administration of piperacillin and tazobactam. *N Engl J Med* **2003**;349:2366-7.
- 29 Viscoli C, Machetti M, Cappellano P, et al. False-positive galactomannan platelia Aspergillus test results for patients receiving piperacillin-tazobactam. *Clin Infect Dis* **2004**;38:913-6.
- 30 Walsh TJ, Shoham S, Petraitiene R, et al. Detection of galactomannan antigenemia in patients receiving piperacillin-tazobactam and correlations between in vitro, in vivo, and clinical properties of the drug-antigen interaction. *J Clin Microbiol* **2004**;42:4744-8.
- 31 Buchheidt D, Baust C, Skladny H, et al. Detection of Aspergillus species in blood and bronchoalveolar lavage samples from immunocompromised patients by means of 2-step polymerase chain reaction: clinical results. *Clin Infect Dis* **2001**;33:428-35.
- 32 Buchheidt D, Hummel M, Schleiermacher D, et al. Prospective clinical evaluation of a LightCycler-mediated polymerase chain reaction assay, a nested-PCR assay and a galactomannan enzyme-linked immunosorbent assay for detection of invasive aspergillosis in neutropenic cancer patients and haematological stem cell transplant recipients. *Br J Haematol* **2004**;125:196-202.
- 33 Kami M, Fukui T, Ogawa S, et al. Use of real-time PCR on blood samples for diagnosis of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **2001**;33:1504-12.
- 34 Kawazu M, Kanda Y, Nannya Y, et al. Prospective comparison of the diagnostic potential of real-time PCR, double-sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for galactomannan, and a (1-->3)-beta-D-glucan test in weekly screening for invasive aspergillosis in patients with hematological disorders. *J Clin Microbiol* **2004**;42:2733-41.
- 35 Lass-Flörl C, Günsilius E, Gastl G, et al. Diagnosing invasive aspergillosis during antifungal therapy by PCR analysis of blood samples. *J Clin Microbiol* **2004**;42:4154-7.
- 36 Lin MT, Lu HC, Chen WL. Improving efficacy of antifungal therapy by polymerase chain reaction-based strategy among febrile patients with neutropenia and cancer. *Clin Infect Dis* **2001**;33:1621-7.
- 37 Caillot D, Bernard A, Couaillier JF, et al. Stratégies diagnostique et thérapeutique dans les aspergilloses pulmonaires invasives des patients atteints d'hémopathies malignes. *Med Mal Infect* **1998**;28:474-84.
- 38 Kami M, Tanaka Y, Kanda Y, et al. Computed tomographic scan of the chest, latex agglutination test and plasma (IAE3)-beta-D-glucan assay in early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study of 215 patients. *Haematologica* **2000**;85:745-52.
- 39 Caillot D, Mannone L, Cuisenier B, et al. Role of early diagnosis and aggressive surgery in the management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* **2001**;7 Suppl 2:54-61.
- 40 Caillot D, Couaillier JF, Bernard A, et al. Increasing volume and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography scans in patients with neutropenia. *J Clin Oncol* **2001**;19:253-9.
- 41 Anttila VJ, Elonen E, Nordling S, et al. Hepatosplenic candidiasis in patients with acute leukemia: incidence and prognostic implications. *Clin Infect Dis* **1997**;24:375-80.
- 42 Wilcox CM, Darouiche RO, Laine L, et al. A randomized, double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole tablets in the treatment of esophageal candidiasis. *J Infect Dis* **1997**;176:227-32.
- 43 Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. Conférence de Consensus commune organisée conjointement par la SFAR, la SPILF et la SRLF. Texte long. *Med Mal Infect* **2004**;34:in press
- 44 Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* **2000**;49:1-7.
- 45 Gotzsche PC, Johansen HK. Meta-analysis of prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or no treatment in patients with cancer complicated by neutropenia. *BMJ* **1997**;314:1238-44.
- 46 Schwartz S, Behre G, Heinemann V, et al. Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive aspergillus infections during prolonged neutropenia: results of a prospective randomized multicenter trial. *Blood* **1999**;93:3654-61.
- 47 Morgenstern GR, Prentice AG, Prentice HG, et al. A randomized controlled trial of itraconazole versus fluconazole for the prevention of fungal infections in patients with haematological malignancies. U.K. Multicentre Antifungal Prophylaxis Study Group. *Br J Haematol* **1999**;105:901-11.
- 48 Glasmacher A, Hahn C, Molitor E, et al. Itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients: a meta-analysis of 2181 patients. [abstract J-681]. In: 41ème ICAAC, **2001**
- 49 Offner F, Cordonnier C, Ljungman P, et al. Impact of previous aspergillosis on the outcome of bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* **1998**;26:1098-103.
- 50 Calvo V, Borro JM, Morales P, et al. Antifungal prophylaxis during the early postoperative period of lung transplantation. Valencia Lung Transplant Group. *Chest* **1999**;115:1301-4.
- 51 Hamacher J, Spiliopoulos A, Kurt AM, et al. Pre-emptive therapy with azoles in lung transplant patients. Geneva Lung Transplantation Group. *Eur Respir J* **1999**;13:180-6.
- 52 Tollemar J, Hockerstedt K, Ericzon BG, et al. Liposomal amphotericin B prevents invasive fungal infections in liver transplant recipients. A randomized, placebo-controlled study. *Transplantation* **1995**;59:45-50.
- 53 Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2000**;30:662-78.

- 54 Herbrecht R, Neuville S, Letscher-Bru V, et al. Fungal infections in patients with neutropenia: challenges in prophylaxis and treatment. *Drugs Aging* **2000**;17:339-51.
- 55 Rocco TR, Reinert SE, Simms HH. Effects of fluconazole administration in critically ill patients: analysis of bacterial and fungal resistance. *Arch Surg* **2000**;135:160-5.
- 56 Cartledge JD, Midgley J, Gazzard BG. Clinically significant azole cross-resistance in *Candida* isolates from HIV-positive patients with oral candidosis. *AIDS* **1997**;11:1839-44.
- 57 Goldman M, Cloud GA, Smedema M, et al. Does long-term itraconazole prophylaxis result in in vitro azole resistance in mucosal *Candida albicans* isolates from persons with advanced human immunodeficiency virus infection? The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses study group. *Antimicrob Agents Chemother* **2000**;44:1585-7.
- 58 Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* **2002**;34:730-51.
- 59 Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol* **1997**;98:711-8.
- 60 Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* **1999**;340:764-71.
- 61 Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. L Amph/ABLC Collaborative Study Group. *Clin Infect Dis* **2000**;31:1155-63.
- 62 White MH, Bowden RA, Sandler ES, et al. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* **1998**;27:296-302.
- 63 Fleming RV, Kantarjian HM, Husni R, et al. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. amphotericin B in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. *Leuk Lymphoma* **2001**;40:511-20.
- 64 Winston DJ, Hathorn JW, Schuster MG, et al. A multicenter, randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* **2000**;108:282-9.
- 65 Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* **2001**;135:412-22.
- 66 Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* **2002**;346:225-34.
- 67 Walsh TJ, Tepler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* **2004**;351:1391-402.
- 68 Leenders AC, Daenen S, Jansen RL, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* **1998**;103:205-12.
- 69 Ellis M, Spence D, De Pauw B, et al. An EORTC international multicenter randomized trial (EORTC number 19923) comparing two dosages of liposomal amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **1998**;27:1406-12.
- 70 Walsh TJ, Goodman JL, Pappas P, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of high-dose liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients infected with *Aspergillus* species and other filamentous fungi: maximum tolerated dose study. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;45:3487-96.
- 71 Bowden R, Chandrasekar P, White MH, et al. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* **2002**;35:359-66.
- 72 Offner F, Krcmery V, Boogaerts M, et al. Liposomal nystatin in patients with invasive aspergillosis refractory to or intolerant of amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**;48:4808-12.
- 73 van't Wout JW, Novakova I, Verhagen CA, et al. The efficacy of itraconazole against systemic fungal infections in neutropenic patients: a randomised comparative study with amphotericin B. *J Infect* **1991**;22:45-52.
- 74 Caillot D, Bassaris H, McGeer A, et al. Intravenous itraconazole followed by oral itraconazole in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematologic malignancies, chronic granulomatous disease, or AIDS. *Clin Infect Dis* **2001**;33:e83-e90.
- 75 Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **2002**;34:563-71.
- 76 Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* **2002**;347:408-15.
- 77 Maertens J, Raad I, Petrikos G, et al. Efficacy and Safety of Caspofungin for Treatment of Invasive Aspergillosis in Patients Refractory to or Intolerant of Conventional Antifungal Therapy. *Clin Infect Dis* **2004**;39:1563-71.

- 78 Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, et al. In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:245-7.
- 79 Manavathu EK, Ganesan LT, Cutright JL, et al. In vitro antifungal activity of voriconazole in two-drug combination with micafungin, caspofungin and amphotericin B. [abstract j-125]. In: 41ème ICAAC , **2001**
- 80 Najvar LK, Hernandez S, Bocanegra R, et al. Combination posaconazole and amphotericin b therapy of murine pulmonary acute invasive aspergillosis. [abstract M-1818]. In: 42ème ICAAC , **2002**
- 81 Thiebaut A, Antal D, Breyse MC, et al. Refractory invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies: combination of new antifungal agents (voriconazole or caspofungin) with amphotericin b [abstract M-859]. In: 42ème ICAAC , **2002**
- 82 Gentina T, de Botton S, Alfandari S, et al. Combination Antifungals for Treatment of Pulmonary Invasive Aspergillosis (IA) Refractory to Amphotericin B (AmB) in Leukaemia Patients [abstract M-860]. In: 42ème ICAAC , **2002**
- 83 Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, et al. Efficacy and toxicity of the caspofungin/liposomal amphotericin b combination in documented or possible invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. [abstract M-1820]. In: 42ème ICAAC , **2002**
- 84 Ratanatharathorn V, Flynn P, van Burik JA, et al. Micafungin in Combination with Systemic Antifungal Agents in the Treatment of Refractory Aspergillosis (RA) in Bone Marrow Transplant (BMT) Patients. [abstract 2472]. In: 44th ASH , **2002**
- 85 Lum LR, Turco TF, Leone J. Combination therapy with caspofungin and amphotericin B lipid complex. *Am J Health Syst Pharm* **2002**;59:80-1.
- 86 Rubin MA, Carroll KC, Cahill BC. Caspofungin in combination with itraconazole for the treatment of invasive aspergillosis in humans. *Clin Infect Dis* **2002**;34:1160-1.
- 87 Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. *Cancer* **2003**;98:292-9.
- 88 Marr KA, Boeckh M, Carter RA, et al. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* **2004**;39:797-802.
- 89 Yeghen T, Kibbler CC, Prentice HG, et al. Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: a review of 87 consecutive cases at a single institution. *Clin Infect Dis* **2000**;31:859-68.
- 90 Bernard A, Caillet D, Couaillier JF, et al. Surgical management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients. *Ann Thorac Surg* **1997**;64:1441-7.
- 91 Edwards JE, Jr., Bodey GP, Bowden RA, et al. International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections. *Clin Infect Dis* **1997**;25:43-59.
- 92 Nguyen MH, Peacock JE, Jr., Tanner DC, et al. Therapeutic approaches in patients with candidemia. Evaluation in a multicenter, prospective, observational study. *Arch Intern Med* **1995**;155:2429-35.
- 93 Walsh TJ, Whitcomb P, Piscitelli S, et al. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in children with hepatosplenic candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* **1997**;41:1944-8.
- 94 Anaissie EJ, Darouiche RO, Abi-Said D, et al. Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature. *Clin Infect Dis* **1996**;23:964-72.
- 95 Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* **2001**;33:1529-35.
- 96 Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, et al. Randomized, Double-Blind, Multicenter Study of Caspofungin versus Amphotericin B for Treatment of Oropharyngeal and Esophageal Candidiases. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;46:451-7.
- 97 Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, et al. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* **2002**;347:2020-9.
- 98 Ally R, Schurmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis*. **2001** ;33:1447-54.
- 99 Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis*. **2003**;36:1122-31.

FIGURES ET ORDONNANCES

FIGURE 1 : DIAGNOSTIC D'ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE CHEZ LE PATIENT IMMUNODEPRIME



Patient à haut risque
allogreffe médullaire
12 mois suivant la greffe
même si absence de
neutropénie
induction de LAM ou de
LAL
ATCD d'aspergillose
possible
greffe pulmonaire

LBA
examen direct
culture
antigène aspergillaire

**Patient non à haut
risque**
autogreffe médullaire
lymphome
LLC
LMC
greffe d'organe solide
sida

LBA
examen direct
culture
antigène aspergillaire

FIGURE 2 : DIAGNOSTIC DE CANDIDOSE CHEZ LE PATIENT IMMUNODEPRIME

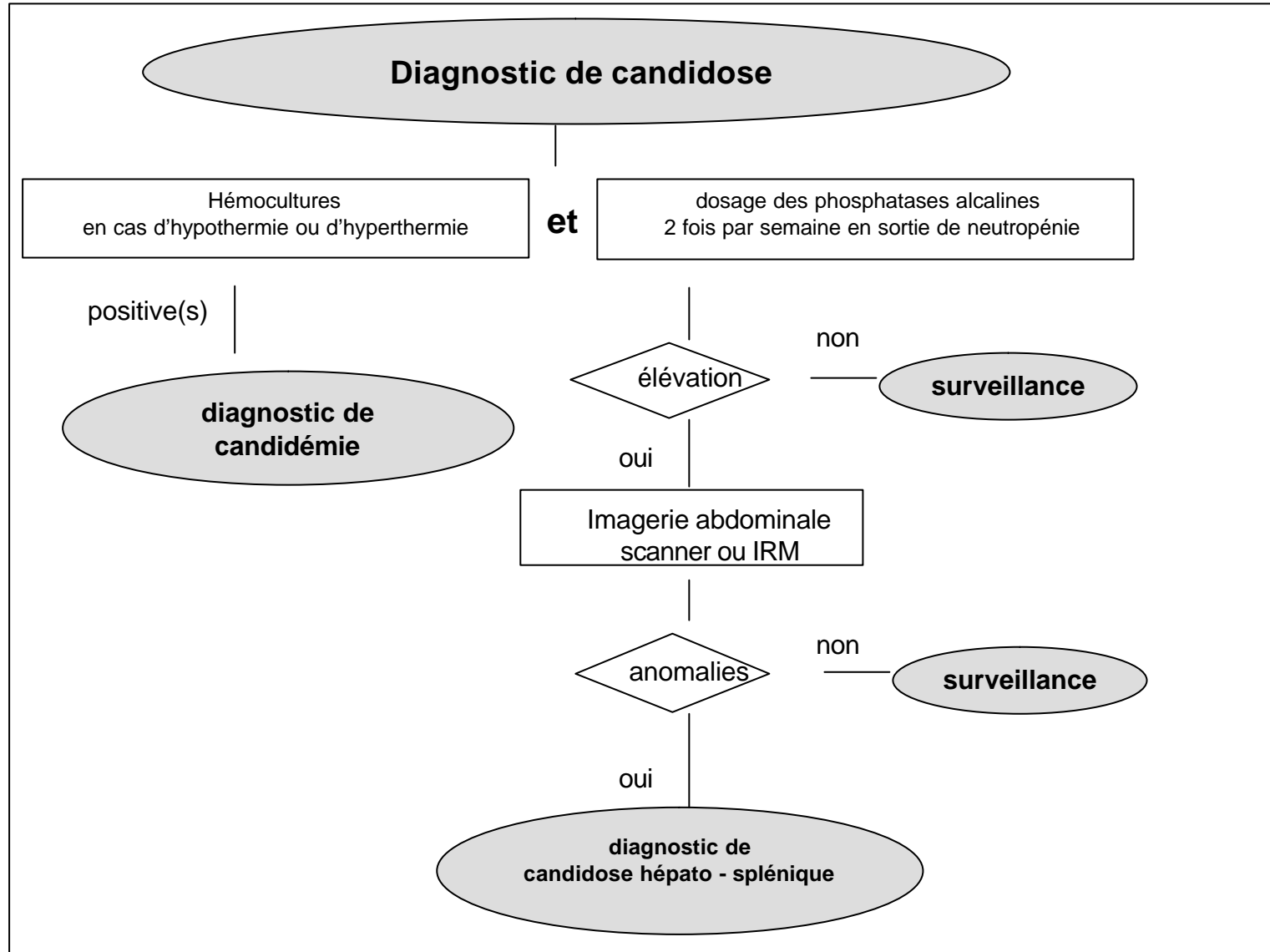


FIGURE 3 : TRAITEMENT PROBABILISTE DES MYCOSES INVASIVES CHEZ LE PATIENT IMMUNODEPRIME

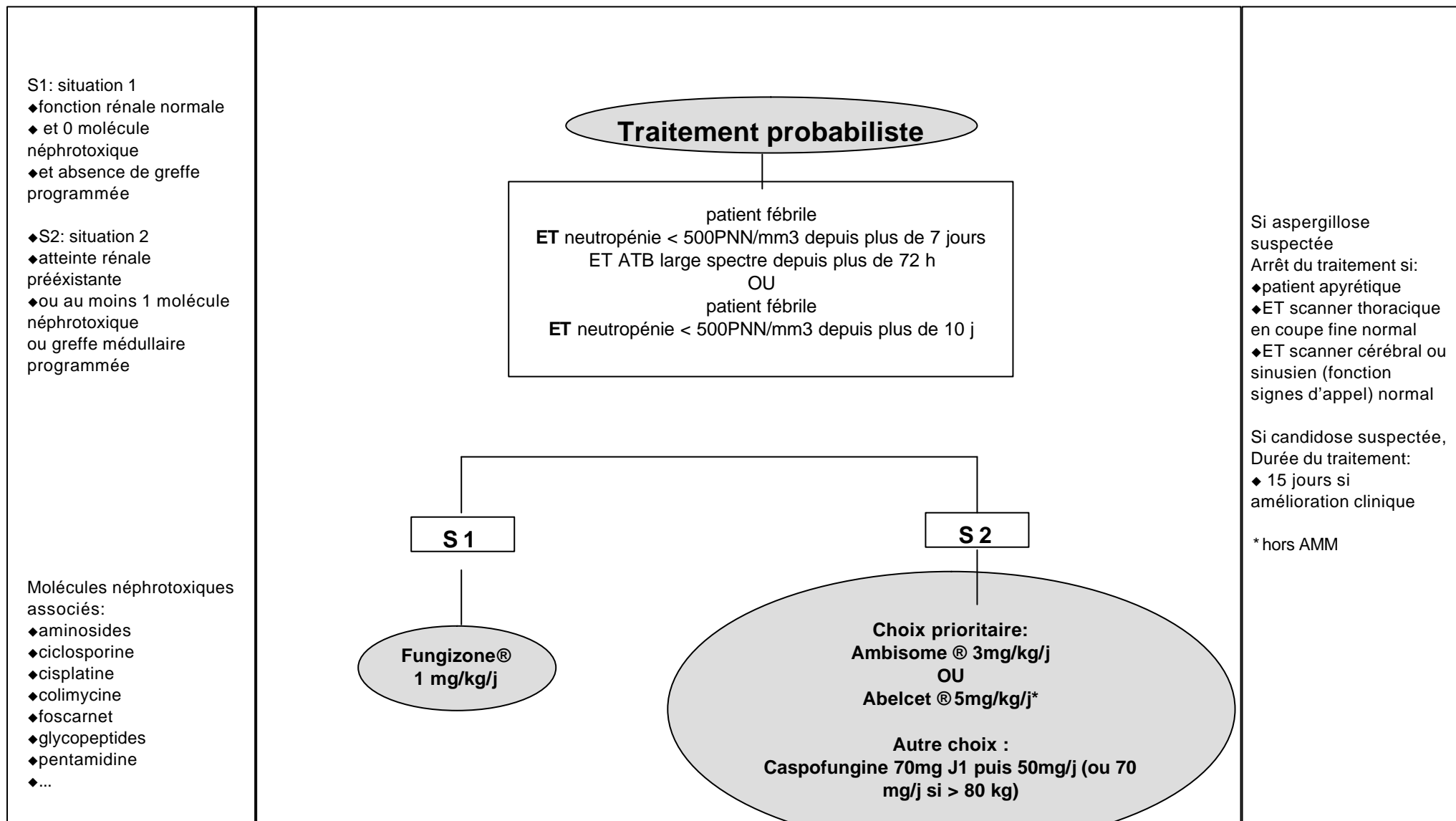
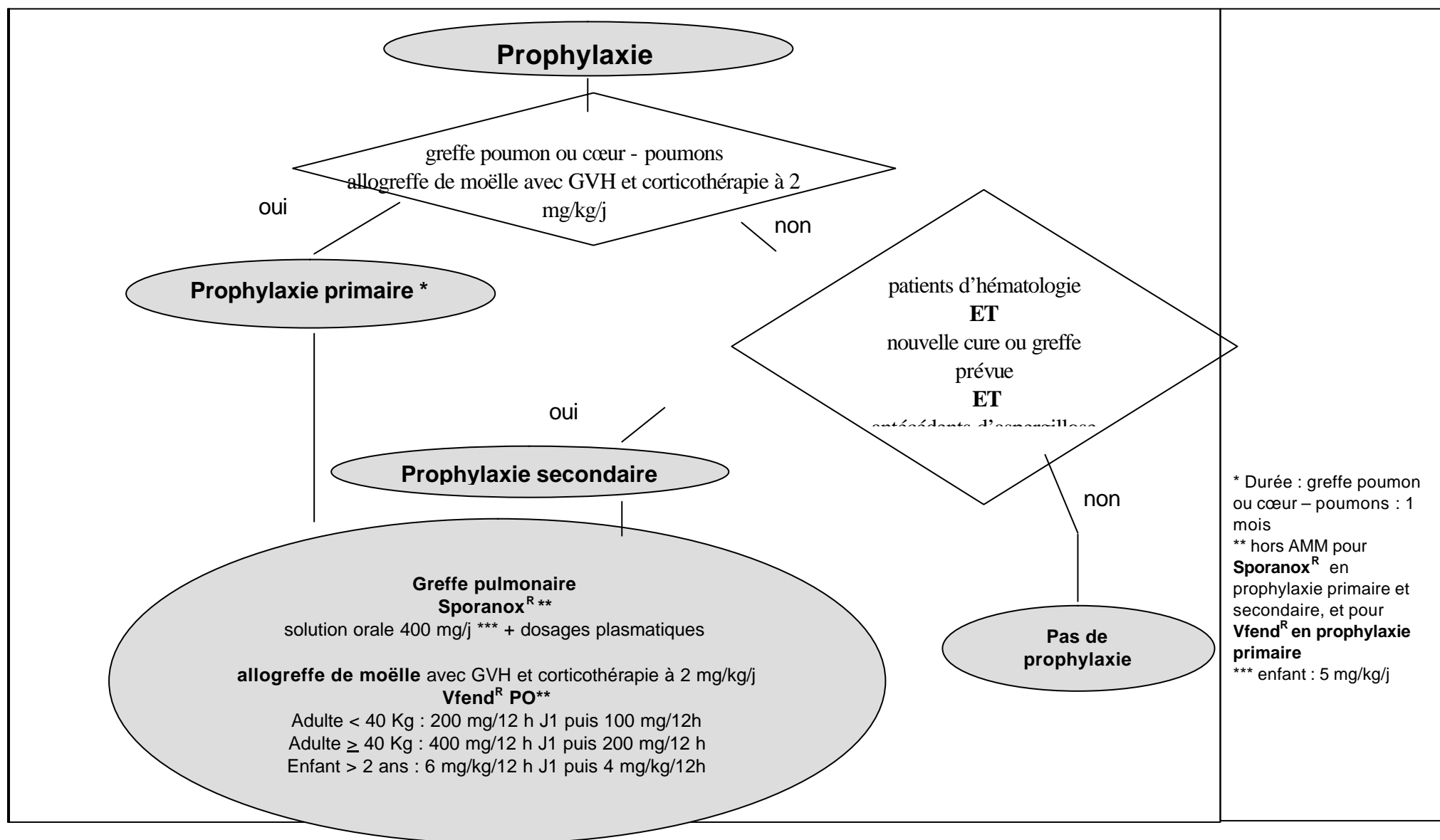


FIGURE 4: TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DE L'ASPERGILLOSE INVASIVE CHEZ LE PATIENT IMMUNODEPRIME



* Durée : greffe poumon ou cœur – poumons : 1 mois
 ** hors AMM pour **Sporanox^R** en prophylaxie primaire et secondaire, et pour **Vfend^R** en prophylaxie primaire
 *** enfant : 5 mg/kg/j

FIGURE 5 : TRAITEMENT DOCUMENTÉ DE L'ASPERGILLOSE INVASIVE CHEZ LE PATIENT IMMUNODEPRIMÉ

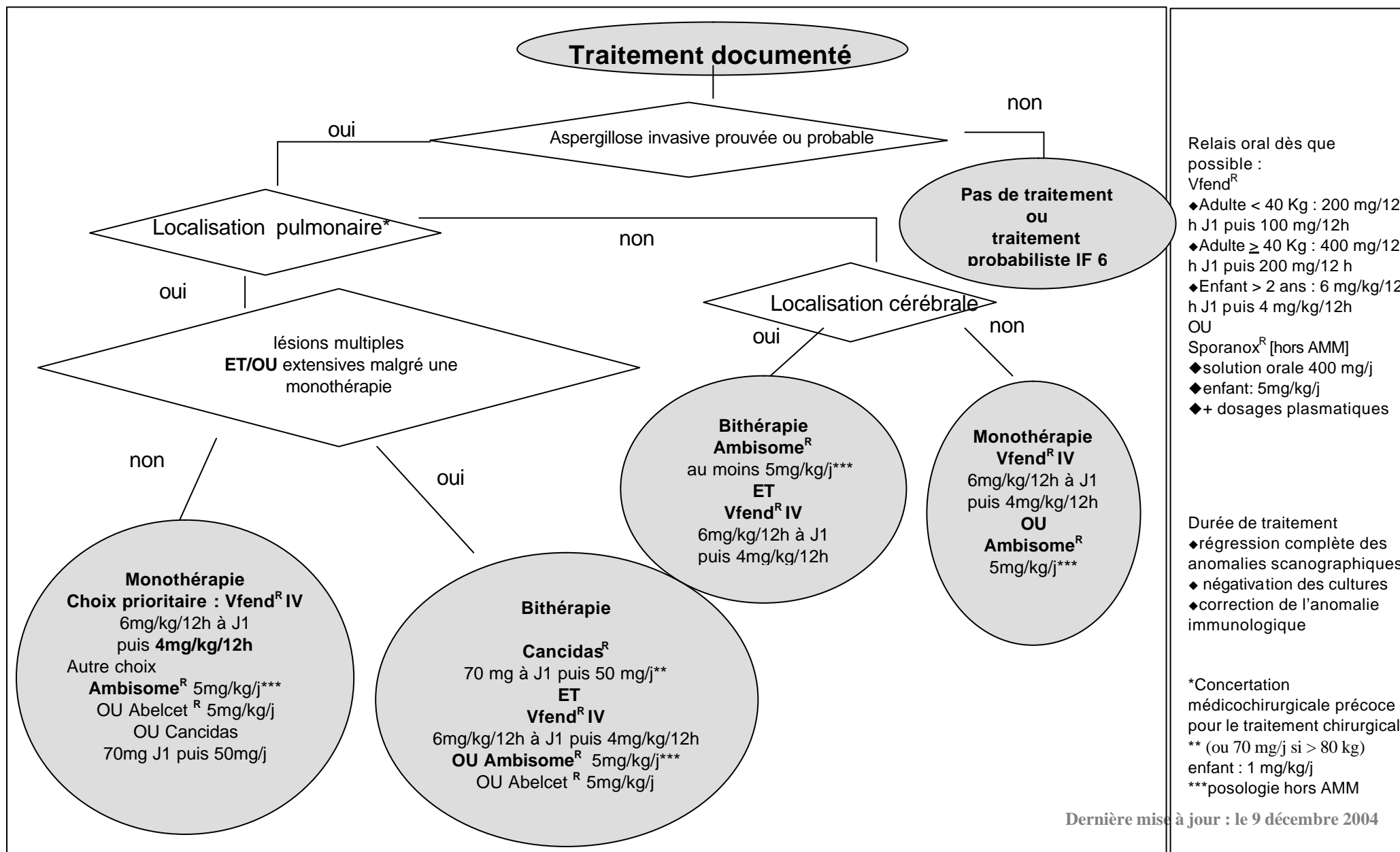


FIGURE 6: TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DES CANDIDOSES CHEZ LE PATIENT IMMUNODEPRIME

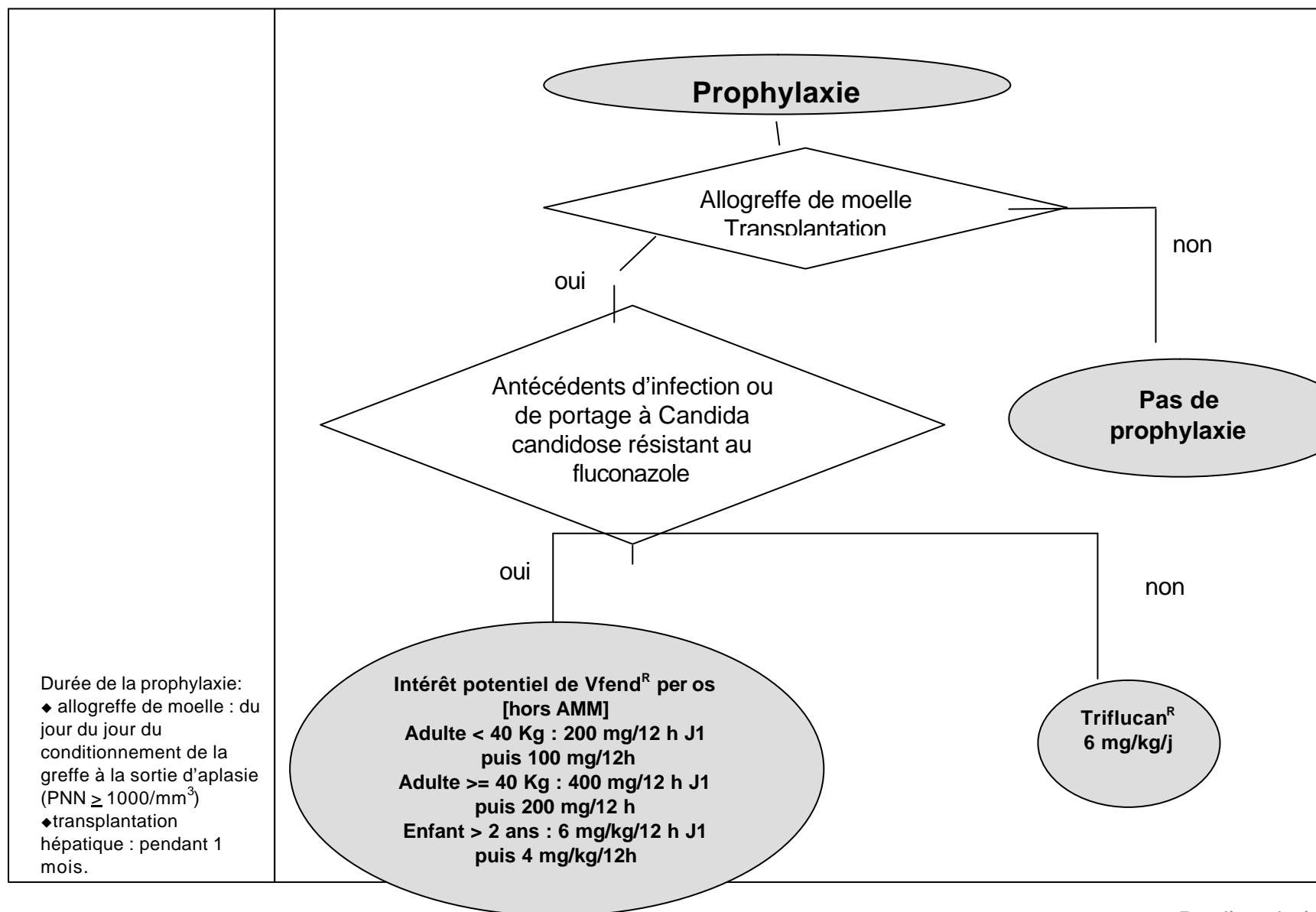
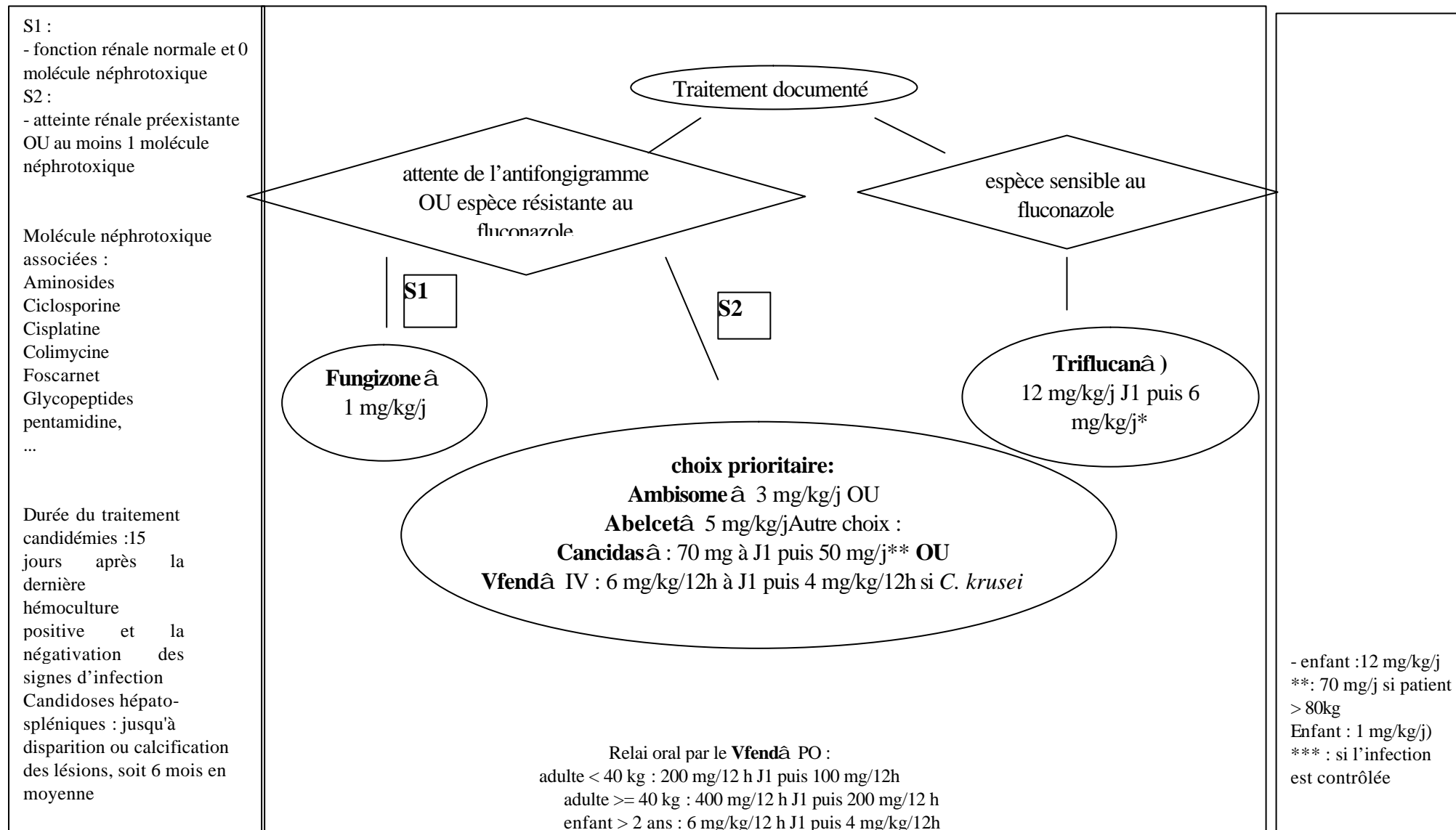


FIGURE 7: TRAITEMENT DOCUMENTE DES CANDIDOSES CHEZ LE PATIENT IMMUNODEPRIME



PHARMACIE CENTRALE DU CHRU DE LILLE
Ordonnance d'antifongiques délivrés pour 7 jours de traitement maximum

ORDONNANCE : TRAITEMENT PROBABILISTE DE L'IMMUNODEPRIME

Coller ici l'étiquette du patient

Service : UF N°: UAM:

Date de l'ordonnance : |__| |__| |__| |__|
 Date de début du traitement : |__| |__| |__| |__|
 Date prévue d'arrêt du traitement : |__| |__| |__| |__|
 Ordonnance pour : 7 jours moins (en clair) : jours
 Poids : kg
 Insuffisance rénale : oui non
 (créatinine ≥ 25 mg/l ou clairance < 25 ml/min)

Observations :

Nom et prénom du prescripteur

N° de poste :

Signature du prescripteur :

A faxer à la pharmacie au 46004

MODELE D'ORDONNANCE VALABLE JUSQU'AU 30/09/2005

	cocher	Fungizoneâ	Ambisomeâ	Abelcetâ	Cancidas®
Traitement probabiliste **				[hors AMM]	
fonction rénale normale ET pas de traitement néphrotoxique concomitant ET pas de greffe médullaire programmée		mg/24h			
insuffisance rénale OU traitement néphrotoxique concomitant OU greffe médullaire programmée			mg/24h	mg/24h	mg/24h

Aucune indication pour : Ancotilâ , Sporanoxâ , Triflucanâ , Vfendâ ; **MONOTHERAPIE** : 1 seule molécule doit être prescrite

* relais oral dès que possible pour **Triflucanâ** ; **durée : arrêt du traitement si apyrexie ET scanner thoracique en coupes fines normal ET scanner cérébral ou sinusien normal (si il y avait des signes d'appel clinique) ET avis d'expert ; *** durée : 15 jours si amélioration clinique

Fungizoneâ IV, 1 adm/j : 1 mg/kg/24h

Abelcetâ IV, 1 adm/j : 5 mg/kg/24h

Ambisomeâ IV, 1 adm/j : 3 mg/kg/24h

Cancidasâ IV, 1 adm/j : 70 mg J1, puis 50 mg/24h
 (70 mg/j si patient >80kg ; enfant : 1 mg/kg/24h)

CTJ : ABE=438 € AMB=600 € FUN inj=5-10 € TRI inj=48 € TRI po=27 € ; CAS 488 €

PHARMACIE CENTRALE DU CHRU DE LILLE
Ordonnance d'antifongiques délivrés pour 7 jours de traitement maximum

ORDONNANCE : ASPERGILLOSE DE L'IMMUNODEPRIME

Coller ici l'étiquette du patient

Service : UF N°: UAM:

Date de l'ordonnance : |__|_|_|_|_|
 Date de début du traitement : |__|_|_|_|_|
 Date prévue d'arrêt du traitement : |__|_|_|_|_|
 Ordonnance pour : 7 jours moins (en clair) : jours
 Poids : kg
 Insuffisance rénale : oui non
 (créatinine ≥ 25 mg/l ou clairance < 25 ml/min)

Observations :

Nom et prénom du prescripteur

N° de poste :

Signature du prescripteur :

A faxer à la pharmacie au 46004

MODELE D'ORDONNANCE VALABLE JUSQU'AU 30/09/2005

	cocher	Vfendâ PO	Vfendâ IV**	Ambisomeâ	Abelcetâ	Cancidasâ	Sporanoxâ
Prophylaxie primaire*		[hors AMM]					[hors AMM]
greffe poumon ou cœur - poumons							mg/24h
allogreffe de moëlle avec GVH et corticothérapie à 2 mg :kg/j		mg/24h					mg/24h
autre							
Prophylaxie secondaire							[hors AMM]
hématologie nouvelle cure OU greffe programmée ET antécédents d'aspergillose invasive prouvée ou probable		mg/24h					mg/24h
autre							
Traitement documenté***							
aspergillose pulmonaire invasive ****		mg/24h	mg/24h	mg/24h	mg/24h	mg/24h	mg/24h
aspergillose pulmonaire invasive ET lésions multiples ET/OU extensives malgré une monothérapie*****		mg/24h	mg/24h	mg/24h	mg/24h	mg/24h	mg/24h
aspergillose cérébrale*****		mg/24h	mg/24h	mg/24h	mg/24h		

Aucune indication pour : Ancotilâ , Fungizoneâ , Triflucanâ

* durée : greffe poumon ou cœur – poumons : 1 mois ; ** relais oral dès que possible pour le Vfendâ ; *** durée : jusqu'à régression complète des anomalies scanographiques, négativation des cultures et correction de l'anomalie immunologique ; **** monothérapie ; ***** association Cancidasâ + Ambisomeâ ou Cancidasâ + Vfendâ ; ***** association Ambisomeâ + Vfendâ .

Ambisomeâ IV, 1 adm/j : 5 mg/kg/24h [hors AMM]
Abelcetâ 1 adm/j : 5mg/kg/j
Sporanoxâ PO, 1 adm/j : solution orale 400 mg/24h (enfant : 5 mg/kg/24h)
Cancidasâ IV, 1 adm/j : 70 mg J1, puis 50 mg/24h (70 mg/j si patient > 80kg ; enfant : 1 mg/kg/24h)

Vfendâ IV**, 2 adm/j : 12 mg/kg/24h J1 puis 8 mg/kg/24h
Vfendâ POâ, 2 adm/j : adulte < 40 kg : 400 mg/24h J1 puis 200 mg/24h
 adulte ≥ 40 kg : 800 mg/24h J1 puis 400 mg/24h
 enfant > 2 ans : 12 mg/kg/24h J1 puis 8 mg/kg/24h

PHARMACIE CENTRALE DU CHRU DE LILLE
Ordonnance d'antifongiques délivrés pour 7 jours de traitement maximum

ORDONNANCE : CANDIDOSE DE L'IMMUNODEPRIME

Coller ici l'étiquette du patient

Service : UF N°: UAM:

Date de l'ordonnance : | | | | | |
 Date de début du traitement : | | | | | |
 Date prévue d'arrêt du traitement : | | | | | |

Ordonnance pour : 7 jours moins (en clair) : jours

Poids : kg

Insuffisance rénale : oui non

(créatinine \geq 25 mg/l ou clairance $<$ 25 ml/min)

Observations :

Nom et prénom du prescripteur

N° de poste :

Signature du prescripteur :

A faxer à la pharmacie au 46004

MODELE D'ORDONNANCE VALABLE JUSQU'AU 30/09/2005

	Cocher	Fungizoneâ	Abelcetâ	Ambisomeâ	Cancidas®	Triflucanâ IV*	Triflucanâ PO	Vfendâ IV*	Vfendâ PO
Prophylaxie									[hors AMM]
allogreffe de moelle**									
transplantation hépatique***									
absence d'antécédent							mg/24h		
antécédents de portage ou d'infection à Candida résistant au fluconazole									mg/24h
Traitement documenté****									
Espèce sensible au fluconazole						mg/24h	mg/24h		
Antifongigramme non disponible OU espèce résistante au fluconazole									
fonction rénale normale ET aucune molécule néphrotoxique		mg/24h							
atteinte rénale préexistante OU au moins 1 molécule néphrotoxique			mg/24h	mg/24h	mg/24h				
Candida krusei								mg/24h	
Relais oral si infection contrôlée									mg/24h

Aucune indication pour : Ancotilâ , Sporanoxâ , Vfendâ IV; MONOTHERAPIE: 1 seule molécule doit être prescrite

* relais oral dès que possible pour **Triflucanâ**; ** durée : du jour du conditionnement à la sortie d'aplasie ($>$ 1000 PNN/mm³); *** durée : 1 mois ; **** durée : pour une candidémie, 15 jours après dernière hémoculture positive et négativation des signes d'infection ; pour une candidose hépato-splénique, jusqu'à disparition ou calcification des lésions

Fungizoneâ IV, 1 adm/j : 1 mg/kg/24h
Abelcetâ IV, 1 adm/j : 5 mg/kg/24h
Ambisomeâ IV 1 adm/j : 3 mg/kg/24h

Triflucanâ IV, 1 adm/j : 12 mg/kg/24h
Triflucanâ PO, 1 adm/j : pour les 2 formes
Cancidas® 70 mg J1 puis 50mg/j
 (70 mg/j si patient $>$ 80kg : 1mg/kg/j chez l'enfant)

Vfendâ IV, 2 adm/j : 6mg/kg/12h J1 puis 4 mg/kg/12h
Vfendâ PO, 2 adm/j : adulte $<$ 40 kg : 400 mg/24h J1 puis 200 mg/24h
 adulte \geq 40 kg : 800 mg/24h J1 puis 400 mg/24h
 enfant $>$ 2 ans : 12 mg/kg/24h J1 puis 8 mg/kg/24h

tembre 2004

COUTS THEORIQUES DES TRAITEMENTS JOURNALIERS ANTIFONGIQUES 2004-2006

Produit	CTJ Enfant 30 kg	CTJ Adulte 70 kg	CTJ Adulte 70 kg (En flacon)
Abelcet (3 mg/kg/j)	242	438	487
Ancotil IV (150 mg/kg/j)	107	230	272
Ancotil PO (150 mg/kg/j)	5	10	10
Ambisome (3 mg/kg/j)	282	600	705
Ambisome (5 mg/kg/j)	525	1225	1225
Cancidas (50 mg/j)	488	488	488
Fungizone (1 mg/kg/j)	5	5-10	10
Sporanox (400 mg/j)	12	20	26
Triflucan IV (400 mg/j)	46	48	46
Triflucan PO (400 mg/j)	24	27	27
Vfend IV (8 mg/kg/j)	316	451	474
Vfend PO (40 mg/j)	52	86	86