

**PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DES INFECTIONS A ASPERGILLUS SP. ET CANDIDA
SP. CHEZ :**

- LE PATIENT IMMUNOCOMPETENT
- LE PATIENT DE PNEUMOLOGIE

La partie portant sur les patients immunodéprimés a été mise à jour en novembre 2004.

Elle est accessible sur le site à l'adresse :

<http://www.infectio-lille.com/antibiotiques/fichiers/antifong-ID-Lille.pdf>

Ce document comporte

Un ARGUMENTAIRE :

UN REFERENTIEL ET DES MODELES D'ORDONNANCES

VERSION 2, DECEMBRE 2003

VERSION 1 :

Validée par la Commission des Anti-infectieux du CHRU de Lille le 2 décembre 2002

Validée par la Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux du CHRU de Lille le 4 mars 2003

Validée par la Commission Médicale d'Etablissement du CHRU de Lille le 11 mars 2003

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

Groupe de travail du CHRU de Lille

Coordination : Gilles Beaucaire, infectiologie, CHRU de Lille

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

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, cancérologie
FOURRIER François, réanimation
LEROY Bernard, réanimation chirurgicale
MATHEU Daniel, réanimation
MAZINGUE Françoise, pédiatrie
PUISIEUX François, gérontologie
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 avril 2004.** 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.
- **évaluation de la stratégie de prise en charge proposée concernant le traitement probabiliste d'une candidose systémique chez le patient de réanimation.** Notamment :
 - un travail portant sur la méthodologie de l'étude de la colonisation fongique (sites de prélèvement, rythme de prélèvement, quantification mycologique...) devra être mis en place.
 - l'utilité des marqueurs sérologiques des candidoses viscérales avec ou sans candidémie doit être précisé.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	5
Identification des informations :.....	5
Gradation des informations.....	5
Définitions des types de traitement.....	5
II. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections à <i>Candida</i> sp. et <i>Aspergillus</i> sp. chez le patient immunocompétent.....	7
II-A. Infections à <i>Candida</i> sp.	7
II-A-1. Traitement curatif.....	7
II-A-1-a. Traitement documenté.....	7
Candidémie.....	7
Candidurie.....	9
Isolement de <i>Candida</i> sp. dans l'arbre respiratoire.....	10
Isolement de <i>Candida</i> sp. au niveau péritonéal.....	11
Isolement de <i>Candida</i> sp. au niveau du LCR.....	13
Ostéomyélites, arthrites à <i>Candida</i> sp. [9].....	13
Médiastinites à <i>Candida</i> sp. [9].....	14
Péricardites à <i>Candida</i> sp. [9].....	14
Endocardites à <i>Candida</i> sp. [9,24].....	14
II-A-2-b. Traitement probabiliste.....	15
II-A-2. Traitement prophylactique.....	18
II-B. Infections à <i>Aspergillus</i> sp.	19
III. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique.....	26
III-A. généralités.....	26
III-B. TRAITEMENT.....	26
Références bibliographiques.....	29
Introduction.....	29
Infections à <i>Candida</i> sp. et <i>Aspergillus</i> sp. chez le patient de réanimation médico-chirurgicale et chirurgie viscérale.....	29
Aspergillose broncho-pulmonaire allergique.....	30
Candidémie* de l'immunocompétent.....	35
candidurie de l'immunocompétent.....	38
candidose respiratoire de l'immunocompétent.....	41
candidose péritonéale [§] de l'immunocompétent.....	44
candidose péritonéale* de l'immunocompétent.....	45
méningite à <i>candida</i> sp.* de l'immunocompétent.....	48
ostéomyélite, arthrite, médiastinite à <i>candida</i> sp *.....	52
de l'immunocompétent.....	52
infection cardiaque à <i>candida</i> sp de l'immunocompetent.....	56
<i>remarques du groupe d'experts : le suivi sérologique systématique des patients de réanimation, hors ceux présentant un sepsis inexpliqué, ne semble pas justifié.....</i>	58
traitement probabiliste* d'une candidose systémique.....	60
chez le patient immunocompetent.....	60
de réanimation et de chirurgie viscerale.....	60
traitement probabiliste* d'une candidose systémique.....	61
chez le patient immunocompetent.....	61
de réanimation et de chirurgie viscerale.....	61
prophylaxie antifongique chez le patient immunocompétent.....	64
de réanimation et de chirurgie viscérale.....	64
aspergillose bronchopulmonaire allergique*.....	68
Médicament.....	70

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 2002 pour le medline, et de 1990 à 2002 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 risques 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 page 9 de 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.

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

[CETTE PARTIE DE L'ARGUMENTAIRE N'A PAS ENCORE ETE REVISEE. DES RECOMMANDATIONS A JOUR SE TROUVENT PLUS BAS DANS LA PARTIE « REFERENTIEL »]

II-A. INFECTIONS A *CANDIDA* SP.

Pour situer l'importance épidémiologique des candidoses viscérales avec ou sans candidémie, il est souhaitable de rapporter les données suivantes :

Les grandes enquêtes épidémiologiques, notamment nord-américaines, ont montré que 6 à 11% des hémocultures positives d'origine nosocomiale isolaient un *Candida* sp. [1-3].

En milieu de réanimation, cette incidence ne semble pas plus élevée. Une étude multicentrique récente a montré que, dans ce milieu, *Candida* sp. était isolé dans 4,4% des hémocultures positives ayant une origine nosocomiale [4].

Malgré de tels chiffres qui situent ainsi *Candida* sp. au 4^{ème} rang des micro-organismes isolés dans les hémocultures aux USA [5], il convient de rappeler que les candidoses viscérales avec ou sans candidémie touchent entre 0,2% et 2% des patients admis en réanimation (2% des candidoses viscérales et 0,2% des candidémies) [6,7].

II-A-1. TRAITEMENT CURATIF

II-A-1-a. Traitement documenté

Dès lors que le diagnostic d'infection viscérale à *Candida* sp. et/ou de candidémie est établi avec certitude, l'instauration d'un traitement antifongique s'impose.

La mise en évidence de *Candida* sp. dans un prélèvement provenant d'un milieu normalement stérile suffit habituellement au diagnostic. Ainsi, il est logique de proposer l'instauration d'un traitement antifongique documenté dans l'une des conditions suivantes [8] : (I) une hémoculture positive à *Candida* sp. ; (II) un isolement de *Candida* sp. dans un site normalement stérile (sauf l'urine) ; (III) un examen microscopique révélant des levures, pseudofilaments ou filaments compatibles avec le genre *Candida* dans un échantillon normalement stérile (LCR, biopsie osseuse...) ; (IV) un examen histologique révélant *Candida* sp. dans un échantillon tissulaire.

Afin d'être le plus pragmatique possible, il nous est apparu intéressant de suivre le fil conducteur récemment utilisé par les experts de l'Infectious Diseases Society of America, réunis pour élaborer de nouvelles recommandations [9].

Candidémie

◆ Etat de la littérature

– Il n'existe actuellement aucun moyen fiable de déterminer parmi les patients avec une candidémie quels sont ceux qui ne requièrent pas de traitement antifongique. Fraser et coll. [10] ont colligé 106 patients atteints de candidémie. Trente patients n'ont pas reçu de traitement antifongique curatif et 19 d'entre eux (63%) sont décédés. Soixante seize patients ont reçu un traitement antifongique et 41 (54%) sont décédés. Bien que la comparaison des patients survivant sans traitement avec l'ensemble des autres patients montre quelques différences significatives entre les 2 populations, des experts ont jugé qu'une décision d'abstention thérapeutique basée sur ces critères serait assortie d'une erreur de l'ordre de 30% [5]. **Il est donc couramment admis de traiter tous les patients présentant une candidémie** [5,9].

– La nature du traitement antifongique dépend de la sensibilité de *Candida* sp. et de l'état clinique du patient. L'amphotéricine B deoxycholate (AmB-D) IV, le fluconazole IV ou PO sont les molécules pour lesquelles le plus de données sont disponibles. L'association de flucytosine aux molécules citées doit être considérée en cas d'infection sévère. Les nouvelles formulations lipidiques d'amphotéricine B ont fait l'objet d'études qui ont démontré leur efficacité. Au vu des données de la littérature, les experts nord-américains ont émis les propositions suivantes [9] :

- Chez un patient stable et n'ayant pas reçu récemment d'azolés, un traitement par fluconazole IV à au moins 6 mg/kg/j est proposé par la plupart des experts.
- Chez un patient instable et/ou infecté par une souche de sensibilité inconnue, l'utilisation initiale d'AmB-D IV est préférée par la plupart des experts en raison de son spectre plus large. La posologie préconisée est, aux USA, d'au moins 0,7 mg/kg/j au vu de la sensibilité usuelle des diverses souches de *Candida* sp. La caspofungin peut-être utilisée (AMM du)
- Selon la nature exacte du *Candida* sp. en cause, les ajustements thérapeutiques éventuels suivants sont proposées par les experts :
 - * Pour *C. albicans*, *C. tropicalis* et *C. parapsilosis*, l'AmB-D à raison de 0,6 mg/kg/j ou le fluconazole (6 mg/kg/j) peuvent être utilisés (A1).
 - * Pour *C. glabrata*, la plupart des experts proposent le recours à l'AmB-D avec une posologie au moins égale à 0,7mg/kg/j (B3).
 - * Pour *C. krusei*, l'AmB-D à la posologie de 1 mg/kg/j est le traitement de référence (B3).
 - * Pour *C. lusitaniae*, souvent résistant à l'AmB-D, l'emploi du fluconazole à raison de 6mg/kg/j est préféré (B3).

- Les formulations lipidiques d'amphotéricine B ou caspofungine (**Cancidas®**) semblent devoir ou pouvoir être utilisées, en cas d'échec de l'AmB-D (absence d'amélioration clinique après 7 à 10 jours de traitement à doses appropriées efficaces), d'insuffisance rénale (créatinine sérique ≥ 25 mg/l ou $220 \mu\text{mol/l}$ ou clairance < 25 ml/min.) ou d'intolérance (élévation de la créatinine au delà de 25 mg/l ou $220 \mu\text{mol/l}$, réaction générale toxique). Les posologies recommandées de l'amphotéricine B liposomale (AmB-L) sont comprises entre 3 et 5 mg/kg/j et celles de l'amphotéricine B lipid complex (AmB-LC) de 5mg/kg/j ou caspofungine (**Cancidas®**) 70mg J1 puis 50mg/j (70 mg/j si patient > 80 kg).
- Après identification de la souche et détermination de sa sensibilité, le remplacement de l'AmB-D ou de ses dérivés lipidiques par le fluconazole IV ou PO doit être envisagé (**B3**).
- Bien que la flucytosine fasse partie des molécules disponibles, sa posologie optimale semble mal définie [5]. De même sa place exacte, maintenant que sont disponibles les formulations lipidiques d'amphotéricine B, moins toxiques, voire de nouveaux antifongiques tels que la caspofungine ou le voriconazole, est mal codifiée.
- La place du voriconazole lors des infections à *Candida* doit être clarifiée. Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) indique : « Traitement des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole ». Dans ces conditions l'emploi du voriconazole est une alternative tout à fait acceptable pour les infections à *C. krusei* et *C. glabrata* de sensibilité diminuée ou résistant.
- Comme pour bon nombre de processus infectieux, la durée optimale du traitement est mal définie. Pour les experts nord-américains [9], la durée de traitement est d'au moins 2 semaines après la dernière hémoculture positive et la résolution des signes cliniques infectieux (**A3**). Toutefois, en l'absence d'amélioration le traitement peut être poursuivi plus longtemps [8]...
- En cas de localisation viscérale associée, la durée du traitement est accrue et dépend alors de la nature de cette localisation.
- A ce traitement antifongique doit s'associer, dans la mesure du possible et dès la connaissance des hémocultures positives, le retrait de tous les cathéters vasculaires qu'ils soient artériels ou veineux, centraux ou périphériques (**B2**).
 - Bien que le niveau de preuve retenu par les experts américains soit de niveau B2, une revue récente de type "evidence-based" effectuée par Nucci et coll. [11] démontre que l'analyse de la littérature n'est pas aussi formelle et qu'il n'existe en fait aucun argument définitif en faveur du retrait systématique des cathéters vasculaires lors des candidémies. L'éditorial de Walsh et Rex [12], tous deux experts de l'IDSA, souligne toutefois que les risques encourus en l'absence de retrait du cathéter sont bien souvent supérieurs aux risques encourus lors du changement de cathéter. Ils persistent donc dans leur recommandation initiale.
 - En cas de mise en place d'une nouvelle voie veineuse, celle-ci ne consiste pas en un simple changement de cathéter sur guide [5,13].
- En raison de la possibilité de localisations septiques secondaires d'expression différée (localisations ostéo-articulaires), tous les patients présentant une candidémie doivent être surveillés pendant au moins 3 mois après l'épisode initial [5].

♦ Stratégie thérapeutique

- **Indication thérapeutique retenue chez TOUS les patients présentant une candidémie.**
- **Le choix initial de l'antifongique utilisé dépend du patient :**
 - **Chez un patient stable ET n'ayant pas reçu récemment d'azolés**, le fluconazole (**Triflucanâ**) IV à la posologie de 800 mg J1, puis 400 mg/j est préconisé.
 - **Chez un patient instable ET/OU infecté par une souche de sensibilité inconnue ET/OU ayant reçu récemment des azolés**
 - * en l'absence d'une insuffisance rénale (créatinine < 25 mg/l ou $220 \mu\text{mol/l}$ ou clairance > 25 ml/min.) et chez un patient ne recevant pas de façon concomitante une thérapeutique néphrotoxique (aminosides, ciclosporine, cisplatine, colimycine, foscarnet, glycopeptides, pentamidine, ...), l'AmB-D (**Fungizoneâ**) est proposée à la posologie de 1 mg/kg/j, en l'absence de contre-indications.
 - * En présence d'une insuffisance rénale (créatinine ≥ 25 mg/l ou $220 \mu\text{mol/l}$ 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, ...), une formulation lipidique d'amphotéricine B est préférable. Les posologies sont pour l'AmB-L (**Ambisomeâ**) de 3mg/kg/j et pour l'AmB-LC (**Abelcetâ**) de 5mg/kg/j ou caspofungine (**Cancidas®**) 70mg J1 puis 50mg/j (70 mg/j si patient > 80 kg).
- **Dès la connaissance de l'espèce de *Candida* sp. responsable**, une première adaptation thérapeutique est envisageable (si il n'y a pas de risque de résistance acquise aux azolés).
 - *C. albicans*, *C. tropicalis* et *C. parapsilosis* : fluconazole (**Triflucanâ**) à 800 mg à J1, puis 400mg/j, ou AmB-D (**Fungizoneâ**) de 0,6 à 1 mg/kg/j selon que le patient est stable ou instable (**A1**), ou AmB-L (**Ambisomeâ**) de 3mg/kg/j et pour AmB-LC (**Abelcetâ**) de 5mg/kg/j. ou caspofungin (**Cancidas®**) 70mg J1 puis 50mg/j (70 mg/j si patient > 80 kg).
 - *C. glabrata*, *C. krusei*: AmB-D (**Fungizoneâ**) à 1 mg/kg/j (**B3**) ou AmB-L (**Ambisomeâ**) à 5 mg/kg/j ou AmB-LC (**Abelcetâ**) à 5 mg/kg/j, ou voriconazole (**Vfendâ**) IV à 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h. ou caspofungin (**Cancidas®**) 70mg J1 puis 50mg/j (70 mg/j si patient > 80 kg).

- *C. lusitaniae* : fluconazole (**Triflucanâ**) à 800 mg à J1, puis 400mg/j (**B3**).
- **Dès que la sensibilité de la souche responsable est connue**, une adaptation définitive du traitement doit être envisagée. Ainsi, l'AmB-D ou ses formulations lipidiques doivent être remplacées, si cela est possible, par le fluconazole (**B3**). Le relais oral doit être rapide pour le fluconazole et le voriconazole.
- **Retrait de tous les cathéters vasculaires, dans la mesure du possible**, qu'ils soient artériels ou veineux, centraux ou périphériques (**B2**).
- **En cas d'échec du traitement initial** (persistance de la fièvre, persistance d'hémocultures positives) lors d'une réévaluation effectuée à la fin de la première semaine de traitement, remplacement de l'AmB-D ou du fluconazole par une formulation lipidique de l'amphotéricine, le voriconazole, la caspofungine, voire utilisation d'une association d'antifongiques. La persistance d'hémocultures positives doit faire rechercher par tous les moyens un foyer profond concomitant une infection liée à un cathéter. Dans tous les cas l'avis d'un expert doit être sollicité.
- **La durée optimale du traitement est d'au moins 2 semaines** après la dernière hémoculture positive et la résolution des signes cliniques infectieux (**A3**).
- **Surveillance de tous les patients** présentant une candidémie pendant au moins 3 mois après l'épisode initial.

Candidurie

◆ Etat de la littérature

– La présence de *Candida* sp. dans les urines peut être le témoin d'une contamination, d'une colonisation, voire d'une infection de l'appareil urinaire, elle même primaire ou secondaire à une dissémination hématogène [5,14]. Bien qu'une candidurie puisse être à l'origine d'une dissémination hématogène ou à l'inverse le témoin de cette dissémination hématogène, l'association candidurie - candidémie est peu fréquente. Une étude prospective et multicentrique réalisée par Kauffman et coll. [15] a colligé en 21 mois, 861 patients présentant une prélèvement urinaire positif à *Candida* sp. (n = 692) ou à un autre agent fongique. Seuls 7 patients ont développé une candidémie. Chez un patient sondé, la numération des colonies de *Candida* sp. et la recherche d'une pyurie associée ne permettent pas de différencier une infection d'une colonisation [14].

Une candidurie isolée n'est donc **jamais en tant que telle** une indication à la mise en route d'un traitement antifongique.

– La conduite à tenir dépend donc du terrain et des manifestations cliniques associées à la candidurie. Au vu des données de la littérature [9,14], un traitement documenté s'impose dans les circonstances suivantes :

▪ **Pyélonéphrite à *Candida* sp. [14]**

Il s'agit d'une pathologie peu fréquente que l'on rencontre essentiellement chez les patients diabétiques hospitalisés pour une insuffisance rénale, chez les patients souffrant de nécrose papillaire et chez ceux présentant une uropathie obstructive. Le tableau clinique est identique à celui de la pyélonéphrite bactérienne. L'infection à *Candida* sp. du haut appareil urinaire est souvent compliquée de suppuration locale. L'utilisation de techniques radiologiques (échographie, scanner) est donc indispensable au bilan lésionnel.

Le traitement repose sur un drainage chirurgical et un traitement antifongique prolongé de 2 à 6 semaines basé sur le fluconazole à 6 mg/kg/j ou l'AmB-D à plus de 0,6 mg/kg/j [9]. La présence concomitante ou la survenue d'une insuffisance rénale pourraient conduire le clinicien à diminuer les posologies des antifongiques utilisés. Toutefois, Lundstrom et Sobel [14] demeurent partisans de ne pas réduire les doses des antifongiques, sous peine d'une inefficacité *in situ*. L'usage des formulations lipidiques d'amphotéricine B peut apparaître comme une alternative séduisante. Toutefois, les auteurs soulignent que ces formes galéniques pourraient avoir une diffusion rénale insuffisante (preuve ou conséquence de leur moindre toxicité rénale) et qu'à l'heure actuelle aucune donnée n'existe sur leur efficacité dans cette indication.

▪ **Candidurie asymptomatique chez un patient à haut risque [9,14]**

Un patient adulte porteur d'un greffon rénal, un patient neutropénique, un patient qui va bénéficier d'une procédure urologique invasive et un l'enfant de petit poids de naissance sont considérés comme des patients à haut risque. Chez eux, une candidurie asymptomatique peut à elle seule être une indication du traitement documenté (**B3**). Toutefois, aucun traitement optimal n'a été défini dans ces circonstances [14].

– Dans les autres circonstances, les attitudes thérapeutiques suivantes sont proposées :

▪ **Candidurie asymptomatique chez un patient n'étant pas considéré à haut risque**

Les auteurs sont unanimes pour recommander une abstention thérapeutique [5,9,14] (**D3**). La prise en compte et la modification des facteurs de risque (ablation des sondes urinaires et arrêt des antibiotiques inutiles, équilibrage du diabète) sont seules recommandées [14]. Les explorations complémentaires urologiques ne sont utiles qu'en cas de persistance de la candidurie après correction des facteurs de risque [14].

▪ **Fièvre isolée**

En présence d'un tableau fébrile associé à une candidurie, le clinicien doit rechercher la présence d'une candidémie par la réalisation d'hémocultures et d'une suppuration du haut appareil par les examens radiologiques appropriés. En cas de positivité de ces examens, un traitement spécifique, tel que déjà exposé, doit être instauré. En cas de négativité de ces explorations, seul le diagnostic de colonisation vésicale est retenu.

◆ Stratégie thérapeutique

Une candidurie isolée n'est JAMAIS en tant que telle une indication à la mise en route d'un traitement antifongique.

- **Indications thérapeutiques limitées au patient présentant**
 - Une candidémie associée
 - Une pyélonéphrite à *Candida* sp.
 - Une candidurie asymptomatique **ET** des facteurs de risque (greffon rénal, neutropénie, procédure urologique invasive, enfant de petit poids de naissance) (**B3**).
- **Modalités thérapeutiques**
 - **Le traitement antifongique initial par voie IV dépend du patient et de l'espèce de *Candida* sp. en cause**
 - * Chez un patient stable ET n'ayant pas reçu d'azolés récemment ET infecté par une souche de *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ou *C. lusitaniae*, le fluconazole (**Triflucanâ**) à 800mg à J1 puis 400 mg/j est proposé.
 - * Chez un patient instable ET/OU ayant reçu récemment des azolés ET/OU infecté par une souche de *C. krusei* ou *C. glabrata*, l' AmB-D (**Fungizoneâ**) à 1 mg/kg/j est impératif.
 - Dès que la sensibilité de la souche causale est connue, une adaptation définitive du traitement doit être envisagée. Ainsi, l' AmB-D doit être remplacé, si cela est possible, par le fluconazole (**Triflucanâ**) IV (**B3**).
 - En cas de pyélonéphrite, le traitement IV doit être prolongé de 2 à 6 semaines. Dans les autres cas, la durée du traitement nécessite l'avis d'experts.
 - Les formulations lipidiques de l'amphotéricine B ne doivent pas être utilisées en pathologie fongique urinaire.
 - En cas de suppuration collectée un drainage chirurgical est impératif.
- **candidurie isolée**
 - si asymptomatique, abstention thérapeutique (**D3**).
 - si fébrile
 - * toujours rechercher une candidémie
 - * prendre en compte la candidurie en tant que colonisation d'un site, et rechercher un autre site de colonisation.

Isolement de *Candida* sp. dans l'arbre respiratoire

◆ Etat de la littérature

- La présence de *Candida* sp. dans les prélèvements respiratoires, qu'ils soient protégés ou non, est soit le témoin d'une colonisation trachéobronchique, soit celui d'une infection parenchymateuse pulmonaire. Par ailleurs les seuils habituellement retenus pour la significativité des prélèvements obtenus par brosse ou LBA n'ont jamais été validés pour les champignons. **Cet isolement n'est donc pas en tant que tel une indication thérapeutique.**
- Une publication récente d'Azoulay et coll. [16] a fait le point sur la question au vu des données épidémiologiques descriptives de la littérature et des travaux ayant étudié la pertinence d'un prélèvement bronchopulmonaire positif à *Candida* sp. par corrélation avec les données anatomocliniques. Sans revenir en détail sur l'ensemble des travaux pris en compte par ces experts, il en ressort essentiellement que deux types de pneumopathies à *Candida* sp. semblent exister :
 - La vraie pneumonie à *Candida* sp. qui survient dans un contexte de candidémie. L'atteinte pulmonaire est alors secondaire à celle-ci. Le traitement est celui de la candidémie.
 - La broncho-pneumonie à *Candida* sp. survenant chez le malade de réanimation et responsable de prélèvements positifs, au dessus ou au dessous du seuil de significativité. Elle entre alors uniquement dans le cadre de la colonisation trachéobronchique.
- Les experts nord-américains, dans leurs recommandations officielles [9], ont eux aussi fait état de ces 2 formes de pneumonies à *Candida* sp.. Ils ont également souligné qu'en l'absence d'hémoculture positive, un diagnostic de pneumonie à *Candida* sp. basé seulement sur des données microbiologiques sera souvent incorrect [9,17] (**B3**). Une confirmation anatomopathologique est indispensable au diagnostic et donc au traitement de certitude.
- Cette démarche diagnostique basée sur une biopsie pulmonaire étant assez irréaliste, il nous est apparu intéressant de proposer un algorithme décisionnel basé sur celui rapporté par Azoulay et coll. [16] : soit le prélèvement pulmonaire positif à *Candida* sp. est associé à une candidémie et il faut alors entreprendre un traitement documenté, soit il n'y a pas de candidémie associée et dans ce cas ce prélèvement positif doit être intégré dans l'index de colonisation. Ainsi, le traitement documenté de la pneumonie à *Candida* sp. correspond exclusivement aux candidémies avec localisation pulmonaire. Il est alors en tout point identique à celui proposé lors de candidémies.

◆ Stratégie thérapeutique

L'isolement d'un *Candida* sp. dans les prélèvements respiratoires n'est pas en tant que tel une indication thérapeutique.

- **Présence d'hémoculture(s) positive(s) à *Candida* sp. : traitement identique à celui d'une candidémie**
 - **Le choix initial de l'antifongique utilisé dépend du patient :**
 - * **Chez un patient stable ET n'ayant pas reçu récemment d'azolés**, le fluconazole (**Triflucanâ**) IV à la posologie de 800 mg J1, puis 400 mg/j est préconisé.
 - * **Chez un patient instable ET/OU infecté par une souche de sensibilité inconnue ET/OU ayant reçu récemment des azolés**
 - ⇒ en l'absence d'une insuffisance rénale (créatinine < 25 mg/l ou 220 µmol/l ou clairance > 25 ml/min.) et chez un patient ne recevant pas de façon concomitante une thérapeutique

néphrotoxique (aminosides, ciclosporine, cisplatine, colimycine, foscarnet, glycopeptides, pentamidine, ...), l'AmB-D (**Fungizone**) est proposée à la posologie de 1 mg/kg/j, en l'absence de contre-indications.

⇒ En présence d'une insuffisance rénale (créatinine ≥ 25 mg/l ou 220 $\mu\text{mol/l}$ 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, ...), une formulation lipidique d'amphotéricine B est préférable. Les posologies sont pour l'AmB-L (**Ambisome**) de 3mg/kg/j et pour l'AmB-LC (**Abelcet**) de 5mg/kg/j ou caspofungine (**Cancidas**) 70mg J1 puis 50mg/j (70 mg/j si patient $> 80\text{kg}$).

- **Dès la connaissance de l'espèce de *Candida* sp. responsable**, une première adaptation thérapeutique est envisageable (si il n'y a pas de risque de résistance acquise aux azolés).
 - * *C. albicans*, *C. tropicalis* et *C. parapsilosis* : fluconazole (**Triflucan**) à 800 mg à J1, puis 400mg/j, ou AmB-D (**Fungizone**) de 0,6 à 1 mg/kg/j selon que le patient est stable ou instable (**A1**), ou AmB-L (**Ambisome**) de 3mg/kg/j et pour AmB-LC (**Abelcet**) de 5mg/kg/j ou caspofungin (**Cancidas**) 70mg J1 puis 50mg/j (70 mg/j si patient $> 80\text{kg}$).
 - * *C. glabrata*, *C. krusei*: AmB-D (**Fungizone**) à 1 mg/kg/j (**B3**) ou AmB-L (**Ambisome**) à 5 mg/kg/j ou AmB-LC (**Abelcet**) à 5 mg/kg/j, ou voriconazole (**Vfend**) IV à 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h ou caspofungin (**Cancidas**) 70mg J1 puis 50mg/j (70 mg/j si patient $> 80\text{kg}$).
 - * *C. lusitanae* : fluconazole (**Triflucan**) à 800 mg à J1, puis 400mg/j (**B3**).
 - **Dès que la sensibilité de la souche responsable est connue**, une adaptation définitive du traitement doit être envisagée. Ainsi, l'AmB-D ou ses formulations lipidiques doivent être remplacées, si cela est possible, par le fluconazole (**B3**). Le relais oral doit être rapide pour le fluconazole et le voriconazole.
 - Les autres modalités thérapeutiques (retrait des cathéters, évaluation du patient, durée de traitement, surveillance à distance) sont en tous points identiques à celles des candidémies.
- **Absence d'hémoculture positive à *Candida* sp.:**
- Prendre en compte l'isolement de *Candida* sp. en tant que colonisation d'un site et rechercher un autre site de colonisation.

Isolement de *Candida* sp. au niveau péritonéal.

◆ Etat de la littérature

Bien que le liquide péritonéal soit habituellement stérile, l'isolement de *Candida* sp. au niveau de la cavité péritonéale demeure d'interprétation délicate et les avis des experts sont loin d'être unanimes [5]. Toutefois il semble clair que cet isolement ne doit pas conduire à l'instauration systématique d'un traitement antifongique.

La conduite thérapeutique est guidée par la nature du prélèvement, le tableau clinique et le terrain sous-jacent :

- La présence de *Candida* sp. n'est prise en compte que si il s'agit de prélèvements per-opératoires et que si *Candida* sp. est isolé en culture pure ou dominante [18]. L'isolement de *Candida* sp. au niveau de prélèvements provenant de drains péritonéaux est considéré par la plupart des experts comme de moindre valeur [5].
- Sur le plan clinique, trois situations sont essentiellement envisagées

▪ Perforation du tube digestif.

Dans une étude multicentrique et prospective, Sandven et coll. [19] ont retrouvé, au cours des perforations digestives, une fréquence d'isolement de *Candida* sp. de 33%. Celle-ci dépendait toutefois de l'origine de la perforation (perforation appendiculaire = 3,5%, perforation gastro-duodénale = 64%, perforation du grêle = 53%, perforation colo-rectale = 24%) et de la nature communautaire (32%) ou hospitalière (45%) de la perforation. Cette présence de *Candida* sp. au niveau des prélèvements effectués au cours des perforations digestives était statistiquement corrélée avec une durée de ventilation postopératoire prolongée, une durée de séjour en réanimation accrue et une mortalité plus élevée (OR = 11,5).

Malgré de telles données, la plupart des experts s'accorde pour réserver un traitement antifongique au patient dont la perforation digestive et l'isolement de *Candida* sp. au niveau péritonéal correspondent aux situations suivantes :

- * En cas de perforation survenant chez un sujet sain et traitée de façon précoce, le traitement antifongique n'est instauré qu'après documentation microbiologique et échec du traitement antibactérien usuel [5,9].
- * Lorsque la perforation digestive est associée avec les éléments suivants, la plupart des experts recommande l'instauration d'un traitement antifongique :
 - ⇒ lésion néoplasique
 - ⇒ traitement chirurgical tardif (> 24 heures / perforation)
 - ⇒ perforation secondaire ou survenant chez un patient déjà hospitalisé
 - ⇒ altération du terrain sous-jacent (immunodépression, cirrhose, pancréatite)
 - ⇒ patient en situation instable

Le traitement antifongique repose sur le fluconazole ou l'AmB-D avec les mêmes contraintes de choix et de posologie qu'au cours des candidémies (C3).

La durée optimale de traitement est inconnue [9]. Elle ne doit pas, toutefois, être inférieure à 2 semaines et ne doit pas dépasser 3 semaines.

▪ **Pancréatite aiguë nécrosante**

L'isolement de *Candida* sp. au cours des prélèvements effectués au cours de la chirurgie des pancréatites aiguës nécrosantes est un fait fréquent et de mauvais pronostic [18,20].

Il semble donc nécessaire d'instaurer un traitement antifongique curatif lors d'un tel isolement. Bien qu'il n'existe pas, à notre connaissance, de données formelles sur la conduite à tenir lorsque *Candida* sp. est isolé lors de prélèvements effectués lors des drainages percutanés, sous contrôle radiologique, des collections intra-abdominales survenant au cours des pancréatites, il y a tout lieu de penser que la même attitude peut être observée.

Le traitement de référence repose sur le fluconazole ou l'AmB-D. La posologie optimale, la durée de traitement et la place des formulations lipidiques d'amphotéricine B devront faire l'objet d'études car elles sont actuellement inconnues.

▪ **Dialyse péritonéale**

L'isolement de *Candida* sp. dans le liquide péritonéal d'un patient porteur d'un cathéter de dialyse péritonéale à demeure nécessite un traitement antifongique si l'isolement de *Candida* sp. est pur ou dominant et survient chez un patient présentant des signes de sepsis. Dans ce cas, le traitement repose sur l'ablation du cathéter et l'instauration d'une thérapeutique antifongique par voie générale (fluconazole ou AmB-D avec les contraintes usuelles telles qu'exposées pour les candidémies et les contraintes liées à l'insuffisance rénale) (B3). L'instillation intra-péritonéale d'AmB-D est généralement douloureuse et doit donc être évitée [9].

◆ **Stratégie thérapeutique**

– **Indications thérapeutiques :**

La présence de *Candida* sp. dans des prélèvements adéquats (prélèvements per-opératoires, ponction sous contrôle radiologique, culture de liquide péritonéal) impose un traitement antifongique dans les circonstances suivantes :

▪ **Perforation digestive :**

L'instauration d'un traitement antifongique est justifiée lorsque la perforation est associée avec l'un des éléments suivants :

- * lésion néoplasique
- * traitement chirurgical tardif (> 24 heures / perforation)
- * perforation secondaire ou survenant chez un patient déjà hospitalisé
- * altération du terrain sous-jacent (immunodépression, cirrhose, pancréatite)
- * patient en situation instable
- * échec d'un traitement antibactérien usuel chez un patient antérieurement sain

▪ **Pancréatite aiguë nécrosante**

▪ **Dialyse péritonéale**

- * isolement pur de *Candida* sp. et signes de sepsis

– **Modalités thérapeutiques :**

▪ **Le choix initial de l'antifongique utilisé dépend du patient :**

- * **Chez un patient stable ET n'ayant pas reçu récemment d'azolés**, le fluconazole (**Triflucanâ**) IV à la posologie de 800 mg J1, puis 400 mg/j est préconisé.
- * **Chez un patient instable ET/OU infecté par une souche de sensibilité inconnue ET/OU ayant reçu récemment des azolés**

⇒ en l'absence d'une insuffisance rénale (créatinine < 25 mg/l ou 220 µmol/l ou clairance > 25 ml/min.) et chez un patient ne recevant pas de façon concomitante une thérapeutique néphrotoxique (aminosides, ciclosporine, cisplatine, colimycine, foscarnet, glycopeptides, pentamidine, ...), l'AmB-D (**Fungizoneâ**) est proposée à la posologie de 1 mg/kg/j, en l'absence de contre-indications.

⇒ En présence d'une insuffisance rénale (créatinine ≥ 25 mg/l ou 220 µmol/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, ...), une formulation lipidique d'amphotéricine B est préférable (malgré l'absence de données). Les posologies sont pour l'AmB-L (**Ambisomeâ**) de 3mg/kg/j et pour l'AmB-LC (**Abelcetâ**) de 5mg/kg/j. ou caspofungin (**Cancidas®**) 70mg J1 puis 50mg/j (70 mg/j si patient > 80kg).

- **Dès la connaissance de l'espèce de *Candida* sp. responsable**, une première adaptation thérapeutique est envisageable (si il n'y a pas de risque de résistance acquise aux azolés).

- * *C. albicans*, *C. tropicalis* et *C. parapsilosis* : fluconazole (**Triflucanâ**) à 800 mg à J1, puis 400mg/j, ou AmB-D (**Fungizoneâ**) de 0,6 à 1 mg/kg/j selon que le patient est stable ou instable (**A1**), ou AmB-L (**Ambisomeâ**) de 3mg/kg/j et pour AmB-LC (**Abelcetâ**) de 5mg/kg/j ou caspofungin (**Cancidas®**) 70mg J1 puis 50mg/j (70 mg/j si patient > 80kg).
 - * *C. glabrata*, *C. krusei*: AmB-D (**Fungizoneâ**) à 1 mg/kg/j (**B3**) ou AmB-L (**Ambisomeâ**) à 5 mg/kg/j ou AmB-LC (**Abelcetâ**) à 5 mg/kg/j, ou voriconazole (**Vfendâ**) IV à 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h ou caspofungin (**Cancidas®**) 70mg J1 puis 50mg/j (70 mg/j si patient > 80kg).
 - * *C. lusitaniae* : fluconazole (**Triflucanâ**) à 800 mg à J1, puis 400mg/j (**B3**).
 - **Dès que la sensibilité de la souche responsable est connue**, une adaptation définitive du traitement doit être envisagée. Ainsi, l'AmB-D ou ses formulations lipidiques doivent être remplacées, si cela est possible, par le fluconazole (**B3**). Le relais oral doit être rapide pour le fluconazole et le voriconazole.
 - En cas de dialyse péritonéale, l'ablation du cathéter de dialyse est préconisé, dans la mesure du possible.
 - **La durée de traitement est comprise entre 2 et 3 semaines**
- **Autres situations :**
- Prendre en compte l'isolement de *Candida* sp. en tant que colonisation d'un site, et rechercher d'autres sites colonisés.

Isolement de *Candida* sp. au niveau du LCR

◆ Etat de la littérature

L'isolement de *Candida* sp. au niveau du LCR doit toujours être considéré comme pathologique. Associé à des anomalies de la composition chimique et cellulaire du LCR, cet isolement définit la méningite à *Candida* sp. qui peut être secondaire à un acte neurochirurgical ou liée à une dissémination hématogène.

Bien que la pénétration de l'AmB-D dans les méninges soit faible, ce traitement à la posologie de 0,7 à 1 mg/kg/j associé avec la flucytosine à raison de 25 mg/kg/6h représente l'association thérapeutique de référence (**B3**). Bien évidemment en cas de matériels intraventriculaires, ceux ci doivent être ôtés.

Malgré sa pénétration méningée satisfaisante et les succès rapportés [21], le fluconazole ne peut pas être préconisé d'emblée [8,9], dans la mesure où la sensibilité de la souche de *Candida* sp responsable est inconnue. Son utilisation en relais ou en seconde intention est proposé par les experts britanniques [8]. Quelques cas de méningites néonatales ont été traitées avec succès par la forme liposomale de l'amphotéricine B. Sa place exacte chez l'adulte demeure toutefois inconnue. L'administration intraventriculaire d'antifongiques par le biais de shunts ventriculaires ou de réservoirs d'Ommaya n'est pas recommandée [8].

La durée minimale de traitement est de 4 semaines après la résolution des signes et symptômes anormaux [9].

◆ Stratégie thérapeutique

- **Instauration impérative d'un traitement antifongique**
- **Le traitement de référence est une association d'AmB-D (Fungizoneâ) à 1mg/kg/j et de flucytosine (Ancotilâ) à 25 mg/kg/ 6 h (B3).**
- **La sensibilité de *Candida* sp. à la flucytosine doit être testée.** En cas de résistance à la flucytosine, une alternative thérapeutique doit être envisagée nécessitant un avis d'expert.
- **La durée minimale de traitement est de 4 semaines après la résolution des signes et symptômes anormaux.**
- La place du fluconazole, des formulations lipidiques d'amphotéricine B ou des nouveaux antifongiques étant mal codifiée, l'avis d'experts est indispensable.

Ostéomyélite, arthrites à *Candida* sp. [9]

◆ Etat de la littérature

Le diagnostic repose sur l'isolement de *Candida* sp. à partir d'un prélèvement chirurgical et/ou d'une ponction adéquats.

L'ostéomyélite est traitée au mieux par un débridement chirurgical initial suivi d'un traitement antifongique basée sur l'AmB-D à 0,5 à 1 mg/kg/j pendant 2 à 3 semaines puis sur le fluconazole à 6mg/kg/j pendant 6 à 12 mois (**B3**). L'arthrite est traitée par un drainage chirurgical adéquat et/ou répété et par une antibiothérapie selon un protocole identique à celui exposé pour les ostéomyélites (molécules, doses et durée) (**C3**).

Si la souche de *Candida* sp. est résistante au fluconazole, l'avis d'experts est indispensable pour un choix optimal des molécules éventuellement utilisées en relais de l'AmB-D.

◆ Stratégie thérapeutique

- **Réalisation impérative d'un drainage et/ou d'un débridement chirurgical**
- **Instauration impérative d'un traitement antifongique**
 - **traitement initial par l'AmB-D (Fungizoneâ) IV à raison de 1 mg/kg/j pendant 2 à 3 semaines.**
 - **puis relais oral par fluconazole (Triflucanâ) à 800 mg à J1, puis 400 mg/j.**
 - **en cas de souche résistante au fluconazole**

- * voriconazole (**Vfendâ**) 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
- * avis d'experts indispensable.
- **Durée de traitement allant de 6 mois minimum à 12 mois (avis d'expert recommandé pour les traitements prolongés)**

Médiastinites à *Candida* sp. [9]

◆ Etat de la littérature

Le diagnostic repose sur l'isolement de *Candida* sp. à partir d'un prélèvement chirurgical et/ou d'une ponction adéquats.

La médiastinite est traitée au mieux par un drainage chirurgical avec débridement initial suivi d'un traitement antifongique basée sur l'AmB-D à 0,5 à 1 mg/kg/j pendant 2 à 3 semaines puis sur le fluconazole à 6mg/kg/j pendant 6 semaines en l'absence d'atteinte osseuse documentée [22] (**CIII**), et de 6 à 12 mois en cas de sternite associée (**BIII**).

Si la souche de *Candida* sp. est résistante au fluconazole, l'avis d'experts est indispensable pour un choix optimal des molécules éventuellement utilisées en relais de l'AmB-D.

◆ Stratégie thérapeutique

- **Réalisation impérative d'un drainage et/ou d'un débridement chirurgical**
- **Instauration impérative d'un traitement antifongique**
 - **traitement initial par l'AmB-D (Fungizoneâ) IV à raison de 1 mg/kg/j pendant 2 à 3 semaines.**
 - **puis relais oral par fluconazole (Triflucanâ) à 800 mg à J1, puis 400 mg/j.**
 - **en cas de souche résistante au fluconazole**
 - * voriconazole (**Vfendâ**) 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
 - * avis d'experts indispensable.
- **Durée de traitement allant de 6 semaines (médiastinite sans sternite) à 12 mois (avis d'expert recommandé pour les traitements prolongés)**

Péricardites à *Candida* sp. [9]

◆ Etat de la littérature

L'isolement de *Candida* sp. au niveau du liquide péricardique doit conduire à un drainage chirurgical avec débridement, voire résection, et à un traitement médical basé sur l'AmB-D ou le fluconazole (**C3**).

La durée optimale du traitement est inconnue. Certains auteurs ont préconisé un schéma "court" de 14 jours associant 7 doses quotidiennes d'AmB-D de 0,6 mg/kg/j suivies de 7 doses journalières de 1,2 mg/kg/j. D'autres sont partisans d'une dose totale de 2 à 4 g, à raison de 0,5 à 1 mg/kg/j, soit un traitement pouvant aller de 25 à 100 jours pour un adulte moyen de 80 kg [23].

◆ Stratégie thérapeutique

- **Prise en charge médico-chirurgicale impérative :**
 - **Drainage péricardique avec débridement, voire résection**
 - **Traitement antifongique**
 - * **basé sur l'AmB-D (Fungizoneâ) à 1 mg/kg/j**
 - * Les indications des dérivés lipidiques de l'amphotéricine B et du fluconazole, voire du voriconazole ne sont pas codifiées. Leur utilisation nécessite l'avis d'experts.
- **Durée de traitement**
 - **2 à 14 semaines dans la péricardite (avis d'experts requis)**
 - en cas de traitement prolongé, l'utilisation de dérivés lipidiques de l'amphotéricine B ou d'azolés (fluconazole ou voriconazole), après avis d'experts et selon les possibilités microbiologiques, est à envisager.

Endocardites à *Candida* sp. [9,24]

◆ Etat de la littérature

A partir d'une revue de la littérature de 270 cas d'endocardites fongiques (*Candida* sp. = 48% des cas, *Aspergillus* sp. =24% des cas), les auteurs ont fait les propositions diagnostiques et thérapeutiques suivantes [24] :

- le diagnostic doit être évoqué en présence à l'échographie trans-thoracique ou trans-œsophagienne de végétations de grande taille ayant un aspect exubérant. Le diagnostic est confirmé par les données

microbiologiques (hémocultures, cultures d'embolés périphériques, culture des pièces opératoires) et/ou histologiques (embolés ou pièces opératoires).

- le traitement nécessite une prise en charge médico-chirurgicale avec remplacement valvulaire précoce et instauration d'un traitement antifongique basé sur l'AmB-D. La posologie optimale reste à déterminer. Elle doit être au moins égale à celle préconisée dans les candidémies. Un traitement d'au moins 6 semaines postopératoires est requis (C3). Etant donné cette durée et le risque de néphrotoxicité induit par la posologie élevée, les auteurs soulignent l'intérêt potentiel des formulations lipidiques d'amphotéricine B mieux tolérées ce qui permettrait de ne pas interrompre le traitement pour des raisons de tolérance.
- le risque de rechute à l'arrêt du traitement a fait proposer aux auteurs [24] un traitement prophylactique secondaire basé sur le fluconazole pendant un minimum de 2 ans pour les endocardites à *Candida* sp. sensibles et basé sur le voriconazole pour les endocardites à *Aspergillus* sp. Dans tous les cas, une surveillance post-opératoire prolongée (> 2 ans) est requise.

◆ Stratégie thérapeutique

– Prise en charge médico-chirurgicale impérative

▪ Remplacement valvulaire précoce

▪ Traitement antifongique

* basé sur l'AmB-D (Fungizone®) à 1 mg/kg/j

* intérêt potentiel des formulations lipidiques de l'amphotéricine B prescrites à la posologie de 5mg/kg/j en raison de la durée importante du traitement. Les indications du fluconazole, voire du voriconazole ne sont pas codifiées. L'utilisation de ces antifongiques nécessite l'avis d'experts.

– Durée de traitement

▪ Au moins 6 semaines post-opératoires (C3).

▪ Un traitement prophylactique secondaire d'au moins 2 ans a été proposé. L'utilisation d'azolés (fluconazole ou voriconazole), après avis d'experts et selon les données microbiologiques, est alors à envisager.

II-A-2-b. Traitement probabiliste

• Etat de la littérature

Selon la plupart des experts [5,9], il n'existe à l'heure actuelle aucune indication reconnue de façon formelle par des études prospectives et contrôlées du traitement antifongique curatif probabiliste que l'on pourrait instaurer empiriquement chez un patient suspect de présenter une candidose viscérale et/ou une candidémie.

Toutefois, malgré l'absence de preuve microbiologique ou histologique d'infection à *Candida* sp., il existe des circonstances où un clinicien peut, face à **un patient présentant un syndrome fébrile inexpliqué et résistant aux antibiotiques utilisés dans des conditions optimales (spectre antibactérien, dose, durée)**, évoquer le diagnostic de candidose viscérale et/ou de candidémie. Pour étayer sa démarche diagnostique et thérapeutique, le clinicien peut s'appuyer sur 3 types d'arguments : colonisation, facteurs de risque, sérologies.

◆ analyse de la colonisation fongique

Un travail publié en 1989 par Wey et coll. [25] a démontré grâce à une analyse cas - témoin que la colonisation fongique était un facteur de risque indépendant (OR = 10,37) de survenue d'une candidémie.

Un travail plus récent, réalisé par Pittet et coll. [26] chez 29 patients dont 28 étaient des adultes admis en unité de réanimation chirurgicale, a montré que la colonisation à *Candida* sp. a toujours précédé l'infection et que l'intensité de cette colonisation (nombre de sites colonisés, index de colonisation [nombre de sites colonisés/nombre de sites prélevés]) était prédictive de la survenue d'une candidémie ou d'une candidose viscérale (tableau II-1).

◆ analyse des facteurs de risque de candidose viscérale et/ou de candidémie

On retrouve dans la littérature des données qui démontrent, notamment chez les malades de type chirurgical, qu'outre la colonisation fongique, il existe certains facteurs, dépendants du patient ou de la prise en charge, indépendamment associés avec la survenue d'une candidémie ou d'une candidose viscérale [27] (tableau II-2).

◆ arguments sérologiques

Il existe diverses méthodes de détection des molécules de *Candida* sp. circulantes [28].

- Les acides nucléiques peuvent être détectés par les méthodes d'amplification génique (PCR). Ces méthodes sont plus sensibles que les hémocultures dans la mesure où elles peuvent détecter la présence d'ADN de *Candida* sp. dans le sang avant que les hémocultures soient positives [29]. Malheureusement, il s'agit encore de techniques d'exception, non disponibles en routine.
- La détection des métabolites tels que le D-arabinitol pourrait être utile mais l'expérience dans notre pays semble limitée.
- Deux types de polysaccharides peuvent être détectés :
 - Les β -1, 3 glucanes peuvent être retrouvés par un test colorimétrique dérivé du Limulus test. Toutefois ce test n'est pas actuellement disponible en France.

- Les mannanes sont détectés par un test d'agglutination de particules de latex (Pastorex Candida®) et/ou par un test immunoenzymatique (Platelia Candida Antigène®). Ces deux tests ont une spécificité très élevée (98% pour le Platelia Candida Antigène®), mais une faible sensibilité (20% pour le premier et 40% pour le second) en raison du caractère fugace de l'antigénémie.
- Les anticorps, notamment anti-mannane, peuvent être détectés par une technique immunoenzymatique (Platelia Candida Anticorps®) dont la sensibilité est de l'ordre de 50% et la spécificité est voisine de 80%.

◆ Analyse critique de ces arguments

L'analyse des 3 types d'arguments potentiellement utilisés pour l'instauration d'un traitement antifongique empirique montre que considérés isolément, ils sont largement critiquables.

Les facteurs de risque sont trop nombreux pour être réellement utiles. En effet, rares sont les patients admis dans les services de réanimation qui ne présentent aucun de ces facteurs de risque. Les prendre en compte, isolément, conduirait donc à traiter tous les patients fébriles sans discernement. Le risque d'émergence de souches de *Candida* sp. résistant aux antifongiques tels que le fluconazole est donc majeur. Enfin il faut signaler que l'analyse des facteurs de risque a essentiellement concerné des patients "chirurgicaux" : on ne sait pas si de tels facteurs de risque sont transposables aux patients "médicaux"...

L'analyse de la colonisation, telle que proposée par Pittet et coll. [26], représente une telle charge de travail que nos collègues mycologues lillois ont déjà écrit que "l'index de colonisation ne sera sans doute pas utilisable comme méthode de routine dans les grands hôpitaux" [28]. Il faut également noter que dans le travail de Pittet et coll. [26], l'étude "simple" de la colonisation fongique n'a pas été très utile pour prédire la survenue d'une infection fongique. Huit des 18 patients présentant plus de 2 sites colonisés n'ont jamais développé d'infection sévère à *Candida* sp. A l'inverse, 2 patients présentant une colonisation ne touchant que 2 sites ont présenté une candidémie. Ces données ont conduit l'auteur à souligner que le nombre de sites colonisés par *Candida* sp. n'a pas permis de prédire l'infection fongique de manière fiable. La valeur prédictive positive d'une colonisation touchant plus de 2 sites n'est que de 50%. Ce point semble donc contredire les auteurs qui avaient suggéré qu'une colonisation fongique en plus de 2 sites constituait un critère suffisant pour débiter précocement un traitement antifongique dans une population chirurgicale à haut risque.

Les techniques sérologiques et notamment celles basées sur la recherche immunoenzymatique des antigènes et des anticorps anti-mannane ont fait l'objet, de la part de mycologues lillois, de publications dont 2 ont retenu notre attention.

Dans une première étude [30], prenant pour référence 43 patients porteurs de candidoses viscérales et/ou de candidémies diagnostiquées sur la foi de prélèvement isolant un *Candida* sp. dans un milieu normalement stérile (notons toutefois que 13 des 43 prélèvements provenaient de drains...) et 150 sujets témoins supposés sains, les auteurs ont montré que la combinaison des 2 tests immunoenzymatiques avait les valeurs diagnostiques suivantes :

	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
Antigène mannane	40%	98%	85%	84%
Anticorps antimannane	53%	94%	72%	87%
Détection combinée	80%	93%	78%	93%

Malgré ces valeurs annoncées, il faut souligner que, pour leur détermination, les auteurs ont pris en compte tout aussi bien des résultats sérologiques précédant les cultures mycologiques significatives et positives que des résultats sérologiques obtenus après la connaissance de ces prélèvements significatifs.

Dans une seconde étude, les auteurs lillois n'ont pris en compte que les résultats de prélèvements sérologiques effectués le jour de la réalisation des hémocultures qui s'avèreront positives à *Candida* sp. ou effectués dans les 15 jours qui précèdent la réalisation de ces hémocultures positives à *Candida* sp. [31]. Dans ces conditions, la sensibilité de la détection des antigènes est de 53% (24/45), celle de la détection des anticorps est de (44%) et celle des 2 tests combinés est de 69%. Si l'on prend en compte la combinaison des 2 tests et uniquement ceux réalisés avant les hémocultures, seuls 18 des 45 patients avaient un test positif, soit une "sensibilité" de 40%.

Il apparaît donc de façon assez nette que la valeur prédictive négative de ces tests combinés, qui aurait pu avoir une énorme valeur pour le clinicien qui aurait décidé de ne pas instaurer un traitement antifongique chez un patient à risque présentant une fièvre inexpliquée, ne soit pas de 93% comme précédemment annoncée [30], mais en réalité beaucoup plus faible puisqu'au moins 31% des patients de la seconde étude avait une enquête sérologique négative, malgré une candidémie ultérieurement prouvée.

◆ Conclusion

Au terme de cette revue, il est délicat de définir les indications du traitement antifongique curatif probabiliste. Ce désarroi se traduit nettement dans les recommandations des experts nord-américains qui proposent d'instaurer un tel traitement chez les patients présentant à la fois une colonisation à *Candida* sp. touchant de multiples sites, de multiples facteurs de risque et une fièvre inexpliquée (recommandation de rang C3).

La place de la sérologie dans la discussion thérapeutique n'a pas été évoquée par ces experts. Une revue récente [32] sur le diagnostic des infections fongiques fait état de travaux lillois et souligne que "if such results are replicated in other laboratories, possibly *Candida* serology testing can be revived".

Pour tenter d'avancer dans notre démarche diagnostique et thérapeutique, il apparaît indispensable de prendre en compte le travail du groupe NEMIS (National Epidemiology of Mycosis Survey) [33] qui a rapporté récemment les résultats de la surveillance prospective de 4276 patients admis en 2 ans dans des services de réanimation chirurgicale de 6 hôpitaux. Parmi ces patients, 25% n'ont jamais été traités chirurgicalement. Quarante deux épisodes de candidémies (0,98 pour 100 admissions) ont été notés. Les résultats de l'analyse monovariée des facteurs de risque de survenue de candidémie sont exposés dans le tableau II-3. Il apparaît nettement que les patients non opérés ont une prévalence de candidémie très faible (0,11 pour 1000 jours d'hospitalisation). Etant donné le nombre très faible de candidémie observée dans ce collectif de patients (1/1075), aucune analyse multivariée n'a été réalisée chez ces patients. Chez les patients chirurgicaux, l'analyse multivariée (tableau II-4) a retrouvé comme facteurs de risque indépendants de candidémie, l'insuffisance rénale aiguë (RR = 3,8), l'alimentation parentérale (RR = 2,8) et l'utilisation de cathéters à triple lumière (RR = 5,4). La colonisation urinaire et/ou digestive n'est pas corrélée, même en analyse monovariée, avec le risque de candidémie. L'utilité diagnostique et thérapeutique de ce critère peut donc être sujette à caution.

- **Stratégie thérapeutique**

Il s'agit des propositions de traitement curatif de type probabiliste des experts lillois, en l'absence de données convaincantes de la littérature.

- ♦ **Attendu que :**

- il n'existe dans la littérature aucun élément objectif permettant de dégager les indications précises de ce traitement curatif probabiliste.
- les experts américains suggèrent qu'un traitement probabiliste peut être utile chez un patient présentant à la fois une colonisation fongique (de préférence au niveau de plusieurs sites), de multiples facteurs de risque tels que ceux rapportés et une fièvre inexpliquée.
- la nature exacte du traitement antifongique probabiliste n'a pas été définie.

- ♦ **Il paraît raisonnable d'adopter la stratégie thérapeutique suivante :**

- **Un traitement curatif antifongique peut être instauré de façon probabiliste chez les patients présentant A LA FOIS :**

- **Une fièvre inexpliquée et résistante à un traitement antibactérien bien conduit**
- **Deux facteurs de risque majeur ou un facteur majeur et deux mineurs**

- * Sont considérés comme majeurs, les éléments suivants

- ⇒ neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ pendant plus de 10 jours consécutifs
- ⇒ antibiothérapie à large spectre ayant duré au moins 6 jours
- ⇒ perforation digestive persistante
- ⇒ hémodialyse

- * Sont considérés comme mineurs les éléments suivants :

- ⇒ alimentation parentérale
- ⇒ cathéter veineux central
- ⇒ corticothérapie

- **Une colonisation fongique**

- * touchant au moins 2 sites non contigus parmi les sites suivants : bouche, trachée, urines, selles, aisselles.
- * ces sites doivent faire l'objet d'une recherche de colonisation 1 fois par semaine, **en présence d'un sepsis.**

- **la présence d'un taux sérique d'antigène de *Candida* et/ou d'anticorps anti-*Candida* significativement plus élevé que le taux d'entrée.**

- * Un dosage sérique **initial, de référence, à l'admission**, des antigènes et anticorps doit être réalisé chez tout patient admis en réanimation pour une durée de séjour prévisible de plus de 48 heures
- * un nouveau dosage sérique des antigènes et anticorps doit être réalisé en cas de sepsis inexpliqué.

- **Si le traitement est instauré de façon probabiliste et urgente, le clinicien doit a posteriori faire la preuve du bien fondé de sa démarche.** Ainsi, si les prélèvements microbiologiques éliminent une colonisation fongique touchant 2 sites non contigus, ou si le taux sérique d'antigène de *Candida* et/ou d'anticorps anti-*Candida* n'est pas significativement plus élevé qu'à l'entrée, **une désescalade avec arrêt du traitement antifongique s'impose.**

- **Le traitement probabiliste est identique en tous points à celui recommandé pour le traitement documenté des candidémies.**

- **Le choix initial de l'antifongique utilisé dépend du patient :**

- * **Chez un patient stable ET n'ayant pas reçu récemment d'azolés**, le fluconazole (Triflucanâ) IV à la posologie de 800 mg J1, puis 400 mg/j est préconisé.

- * **Chez un patient instable ET/OU ayant reçu récemment des azolés**

- ⇒ en l'absence d'une insuffisance rénale (créatinine $< 25 \text{ mg/l}$ ou $220 \mu\text{mol/l}$ ou clairance $> 25 \text{ ml/min.}$) et chez un patient ne recevant pas de façon concomitante une thérapeutique néphrotoxique (aminosides, ciclosporine, cisplatine, colimycine, foscarnet,

glycopeptides, pentamidine, ...), l'AmB-D (**Fungizone**) est proposée à la posologie de 1 mg/kg/j, en l'absence de contre-indications.

⇒ En présence d'une insuffisance rénale (créatinine \geq 25 mg/l ou 220 μ mol/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, ...), une formulation lipidique d'amphotéricine B est préférable. Les posologies sont pour l'AmB-L (**Ambisome**) de 3mg/kg/j et pour l'AmB-LC (**Abelcet**) de 5mg/kg/j.

- **En cas d'identification ultérieure d'une espèce de *Candida* sp.**, une première adaptation thérapeutique est envisageable (si il n'y a pas de risque de résistance acquise aux azolés).
 - * *C. albicans*, *C. tropicalis* et *C. parapsilosis* : fluconazole (**Triflucan**) à 800 mg à J1, puis 400mg/j, ou AmB-D (**Fungizone**) de 0,6 à 1 mg/kg/j selon que le patient est stable ou instable (**A1**), ou AmB-L (**Ambisome**) de 3mg/kg/j et pour AmB-LC (**Abelcet**) de 5mg/kg/j.
 - * *C. glabrata*, *C. krusei*: AmB-D (**Fungizone**) à 1 mg/kg/j (**B3**) ou AmB-L (**Ambisome**) à 5 mg/kg/j ou AmB-LC (**Abelcet**) à 5 mg/kg/j, ou voriconazole (**Vfend**) IV à 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h.
 - * *C. lusitaniae* : fluconazole (**Triflucan**) à 800 mg à J1, puis 400mg/j (**B3**).
- **Dès que la sensibilité de la souche responsable est connue**, une adaptation définitive du traitement doit être envisagée. Ainsi, l'AmB-D ou ses formulations lipidiques doivent être remplacées, si cela est possible, par le fluconazole (**B3**). Le relais oral doit être rapide pour le fluconazole et le voriconazole.
- **Retrait de tous les cathéters vasculaires, dans la mesure du possible**, qu'ils soient artériels ou veineux, centraux ou périphériques (**B2**).
- **La durée optimale du traitement probabiliste est de 2 semaines après l'obtention de l'apyrexie (A3).**

Remarques du groupe de travail

Cette stratégie de prise en charge doit faire l'objet d'une évaluation. Notamment :

- *Un travail portant sur la méthodologie de l'étude de la colonisation fongique (sites de prélèvement, rythme de prélèvement, quantification mycologique...) devra être mis en place.*
- *L'utilité des marqueurs sérologiques des candidoses viscérales avec ou sans candidémie reste à démontrer. En attendant, les résultats des études qui devront être réalisées, le suivi sérologique systématique des patients de réanimation, hors ceux présentant un sepsis inexpliqué, ne semble pas justifié.*

II-A-2. TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

De façon unanime, l'ensemble des experts [5,8,9,34] est opposé à l'utilisation d'une prophylaxie antifongique quelque soit sa nature pour l'ensemble des patients de réanimation. Il n'existe en effet dans la littérature aucune donnée qui pourrait justifier une telle prophylaxie.

• Etat de la littérature

Le travail de Blumberg et coll. [33] peut amener un élément de réponse mais les résultats de son étude semblent toutefois surprenants : en analyse monovariée, l'utilisation d'un traitement antifongique au cours du séjour en réanimation n'est pas corrélée significativement avec la survenue d'une candidémie (tableau II-3). Par contre, en analyse multivariée (tableau II-4), cette prescription apparaît significativement corrélée avec une diminution de l'incidence des candidémies. De plus, comme le signale lui-même l'auteur, cette analyse comporte, à propos du traitement antifongique instauré au cours du séjour en réanimation, trop de biais pour qu'une conclusion formelle puisse être retenue.

Une revue récente sur ce sujet a eu le mérite de poser le problème et de tenter d'apporter des réponses pour le futur [34]. L'incidence des candidoses viscérales avec ou sans candidémie dans la population globale des patients de réanimation est tellement basse (2%) qu'il faudrait au moins 2500 patients dans chacun des deux bras d'une étude randomisée qui voudrait démontrer qu'avec une prophylaxie l'incidence ne serait plus que de 1%. Cela paraît définitivement irréalisable. De plus, en terme économique, la "rentabilité" de la prophylaxie pourrait apparaître totalement absente, eu égard au nombre de patients devant être soumis à une prophylaxie pour éviter 1 infection viscérale ou systémique à *Candida* sp..

La revue de la littérature a montré que dans certaines populations, où l'incidence des candidoses viscérales et/ou de candidémies est beaucoup plus élevée, un traitement prophylactique peut diminuer significativement leur incidence. Ainsi, Eggimann et coll. [35] ont montré dans une population de 49 patients présentant soit une perforation digestive récurrente, soit un lâchage de sutures, que le fluconazole prescrit à titre prophylactique à raison de 400 mg/j diminuait significativement la survenue de péritonite à *Candida* sp. (1/23 dans le groupe traité vs 7/20 dans le groupe placebo ; p = 0.02). Il faut toutefois noter que le terme prophylactique n'est peut-être pas approprié puisque les patients de cette étude ont reçu un traitement par le fluconazole à dose curative.

Au terme de leur revue, les auteurs ont ainsi retenu, en dehors des patients greffés, comme seule indication prophylactique les perforations digestives persistantes. La molécule de choix et sa posologie restent à définir.

• Stratégie thérapeutique

- ◆ En l'absence de données pertinentes pouvant justifier une prophylaxie antifongique systématique en réanimation médico-chirurgicale, **la prophylaxie antifongique doit être réservée aux patients présentant une perforation digestive persistante et au moins UN facteur de risque majeur et DEUX facteurs de risque mineur :**
 - Sont considérés comme majeurs, les éléments suivants
 - neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ pendant plus de 10 jours consécutifs
 - antibiothérapie à large spectre ayant duré au moins 6 jours
 - hémodialyse
 - Sont considérés comme mineurs les éléments suivants :
 - alimentation parentérale
 - cathéter veineux central
 - corticothérapie
- ◆ Le fluconazole (**Triflucanâ**), à raison de 400 mg/j est proposé.

II-B. INFECTIONS A ASPERGILLUS SP.

Aspergillus sp. est responsable de 3 grands types de manifestations pathologiques [36] : les aspergilloses invasives, les aspergillomes, les aspergilloses broncho-pulmonaires allergiques.

- **Pour les aspergilloses invasives, il convient de se référer aux recommandations émises pour les patients immunodéprimés.** En effet cette pathologie se rencontrant essentiellement chez les patients immunodéprimés, leur prise en charge en milieu de réanimation ne diffère en rien de leur prise en charge en milieu spécialisé comme les secteurs stériles d'hématologie.
- **Pour les aspergillomes et les aspergilloses broncho-pulmonaires allergiques les recommandations à appliquer sont celles qui sont appliquées dans les unités de pneumologie,** qui prennent habituellement en charge ces pathologies.

Tableau II-1 : Analyse de la colonisation fongique (d'après Pittet et coll. [26])

	Sensibilité	Spécificité	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
≥ 2 sites colonisés	100	22	44	100
≥ 3 sites colonisés	45	72	50	68
Index de colonisation > 0,5	100	69	66	100

Tableau II-2 : Facteurs de risque de candidose viscérale et/ou de candidémie (d'après Vincent et coll. [27])

Facteurs de risque	OR des facteurs indépendants en analyse multivariée
Neutropénie*	OR = 7,23 OR = 1,73 / antibiotique reçu OR = 18,13
Immunodépression	
Diabète	
Corticothérapie	
Cathéters veineux centraux*	
Cathéters urinaires	
Transfusion sanguine massive	
Antibiothérapie à large spectre*	
Hémodialyse*	
Ventilation mécanique	
Durée de séjour en réanimation	
Alimentation parentérale	

* facteurs indépendants en analyse multivariée

Tableau II-3 : Analyse monovariée des facteurs de risque de survenue d'une candidémie en milieu de réanimation chirurgicale [d'après 33]

Paramètres	Nombre de cas	Taux de candidémie / 1000 jours	RR	p
Age				
4-24	3/331	0,99		
25-44	10/1118	0,84	0,8	NS
45-64	19/1558	1,27	1,5	NS
> 64	10/1269	0,81	0,8	NS
Sexe				
Masculin	28/2644	1,02		
Féminin	14/1632	0,94	0,9	NS
Score de McCabe				
Non fatal	17/1848	0,96		
Ultérieurement fatal	13/1468	0,96	1,00	NS
Rapidement fatal	12/948	1,10	1,1	NS
Score APACHE II				
0-11	5/946	0,82		
12-17	6/991	0,69	0,7	NS
18-24	10/1157	0,83	0,8	NS
25-47	21/1159	1,37	1,2	NS
Score ASA				
1-2	2/600	0,43		
3	14/1434	1,01	1,1	NS
4-5	21/947	1,65	1,6	NS
Intubation				
Non	2/1021	0,3		
Oui	40/3255	1,12	2,7	NS
Cathéter veineux central				
Non	1/1330	0,11		
Oui	41/2946	1,23	8,1	0,04
Cathéter triple lumière				
Non	3/2050	0,21		
Oui	39/2226	1,40	5,1	0,01
Hémodialyse				
Non	34/4106	0,86		
Oui	8/170	2,79	2,6	0,02
Alimentation parentérale				
Non	12/3376	0,43		
Oui	30/900	2,04	3,8	<0,001
Usage de lipides IV				
Non	20/3514	0,67		
Oui	22/762	1,80	2,2	0,02
Chirurgie				
Non	1/1075	0,11		
Oui	41/3201	1,22	8,7	0,03
Chirurgie abdominale				
Non	19/2225	0,89		
Oui	22/976	1,78	1,8	NS
Pas de chirurgie	1/1075	0,11		
Chirurgie thoracique				
Non	39/2949	1,26		
Oui	2/252	0,75	0,6	NS
Pas de chirurgie	1/1075	0,11		
Chirurgie cardio-vasculaire				
Non	37/2610	1,3		
Oui	4/591	0,79	0,7	NS
Pas de chirurgie	1/1075	0,11		
Chirurgie orthopédique				
Non	39/2863	1,3		

Oui	2/338	0,55	0,4	NS
Pas de chirurgie	1/1075	0,11		

Tableau II-3 (Suite) : Analyse monovariée des facteurs de risque de survenue d'une candidémie en milieu de réanimation chirurgicale [d'après 33]

Paramètres	Nombre de cas	Taux de candidémie / 1000 jours	RR	p
Neurochirurgie				
Non	39/2624	1,47	0,2	0,02
Oui	2/577	0,28		
Pas de chirurgie	1/1075	0,11		
Chirurgie ORL				
Non	34/2795	1,32		
Oui	7/406	0,89	0,5	NS
Pas de chirurgie	1/1075	0,11		
Chirurgie gynécologique				
Non	41/3180	1,23		
Oui	0/21	0	-	-
Pas de chirurgie	1/1075	0,11		
Transplantation				
Non	41/3103	1,25		
Oui	0/98	0	-	-
Pas de chirurgie	1/1075	0,11		
Autre chirurgie				
Non	38/2844	1,3		
Oui	3/357	0,68	0,5	NS
Pas de chirurgie	1/1075	0,11		
Diagnostics au cours du séjour en réanimation				
■ Insuffisance rénale aiguë				
Non	19/3848	0,54		
Oui	23/428	3,09	4,7	<0,001
■ Choc				
Non	17/3458	0,57		
Oui	25/818	2,00	2,9	0,001
■ SDRA				
Non	25/3728	0,80		
Oui	17/548	1,55	1,5	NS
■ CIVD				
Non	23/3675	0,67		
Oui	19/601	2,31	3,0	<0,001
■ Bactériémie				
Non	27/3860	0,85		
Oui	15/416	1,44	1,2	NS
Colonisation à <i>Candida</i> sp.				
- Dans les urines				
Non	25/3649	0,79		
Oui	17/627	1,62	1,6	NS
- Dans les selles				
Non	16/2996	0,7		
Oui	26/1280	1,34	1,4	NS
- Dans les urines et les selles				
Non	30/3823	0,9		
Oui	12/453	1,35	1,1	NS
Traitement antifongique				
Non	26/3222	1,06		
Oui	16/1054	0,90	0,6	NS
Amphotéricine B				
Non	40/4107	1,05		
Oui	2/169	0,5	0,3	NS
Azole				
Non	31/3774	0,98		
Oui	11/502	1,03	1,0	NS
Nystatine				

Non	35/3791	1,01		
Oui	7/485	0,93	0,7	NS

Tableau II-4 : Analyse multivariée des facteurs de risque de survenue d'une candidémie [d'après 33]

Facteurs de risque	RR (95% IC)	p
Modèle 1 (tous patients non opérés inclus)		
Traitement antifongique	0,3 (0,1-0,6)	< 0,001
Insuffisance rénale aiguë	4,2 (2,1 – 8,3)	< 0,001
Nutrition parentérale	3,6 (1,8 – 7,5)	< 0,001
Acte chirurgical	7,3 (1,0 – 53,8)	0,05
Modèle 2 (patients opérés uniquement)		
Traitement antifongique	0,2 (0,1 – 0,5)	< 0,001
Insuffisance rénale aiguë	3,8 (1,9 – 7,4)	< 0,001
Nutrition parentérale	2,8 (1,3 – 5,8)	0,01
Neurochirurgie	0,2 (0,04 – 0,9)	0,02
Chirurgie ORL	0,3 (0,1 – 0,9)	0,02
Cathéter triple lumière	5,4 (1,2- 23,6)	0,03

III. PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE ET THERAPEUTIQUE DE L'ASPERGILLOSE BRONCHOPULMONAIRE ALLERGIQUE

III-A. GENERALITES

III-A-1. DEFINITION DE L'ASPERGILLOSE BRONCHOPULMONAIRE ALLERGIQUE (ABPA)

Le diagnostic est porté sur l'existence de **7 critères majeurs ou 6 critères majeurs et 1 mineur** (tableau III-1) [1,2,3].

III-A-2. AGENT PATHOGENE

Aspergillus fumigatus est le microorganisme le plus souvent responsable de l'ABPA. D'autres espèces d'*Aspergillus* sont plus rarement en cause : *A. flavus*, *A. niger*, *A. nidulans*, *A. clavatus*, *A. glaucus*, *A. terreus*, *A. oryzae*, et *A. ochraceus*. D'autres agents fongiques peuvent être la cause de symptomatologies similaires appelées mycoses bronchopulmonaires allergiques: *Candida* sp., *Helminthosporium*, *Stemphylium*, *Alternaria*...

III-A-3. PHYSIOPATHOLOGIE

Plusieurs mécanismes physiopathologiques sont impliqués [4,5,6]:

- la colonisation bronchique par l'agent fongique
- les mécanismes d'hypersensibilité de type I avec présence d'IgE
- les mécanismes d'hypersensibilité de type III avec présence d'anticorps précipitants.

III-A-4. TERRAIN

L'incidence de l'ABPA est plus élevée en Europe du Nord qu'aux Etats-Unis et dans les régions agricoles, [1].

L'âge d'apparition des symptômes varie entre 10 et 40 ans [7].

Les patients porteurs d'ABPA sont pour la plupart atteints d'un asthme allergique avec apparition d'une hyperéosinophilie précédant le diagnostic d'ABPA d'une quinzaine d'années. L'ABPA peut également survenir chez des patients porteurs de mucoviscidose, de fibrose pulmonaire ou d'autres pathologies broncho-pulmonaires. L'ABPA est une complication reconnue de la mucoviscidose avec une incidence variant de 0,6 à 11 % [8].

III-B. TRAITEMENT

III-B-1. ETAT DE LA LITTERATURE

III-B-1-a. Eviction

Lorsqu'un foyer dans l'environnement a été mis en évidence, l'éviction est nécessaire ainsi qu'une demande de réparation et un reclassement lorsqu'il s'agit d'une exposition professionnelle. Cette éviction ne permet toutefois pas d'obtenir une guérison.

III-B-1-b. Traitement médicamenteux

L'objectif du traitement est :

de limiter les exacerbations

d'éviter l'évolution marquée par la destruction

Deux thérapeutiques sont utilisées: la **corticothérapie** et l'**itraconazole** :

- **La corticothérapie par voie orale [9,10]**

Le traitement de l'épisode aigu ou de l'exacerbation repose habituellement sur l'administration orale de prednisone ou de prednisolone à la posologie de 0,5 à 1 mg/kg/j pendant 15 jours ; ceci est généralement suffisant pour contrôler les lésions radiologiques. Puis cette dose est administrée de façon dégressive avec un suivi de l'éosinophilie, des taux d'IgE totales, de la radiographie de thorax et de la fonction respiratoire. La corticothérapie en cures courtes traite rapidement les infiltrats éosinophiliques et les symptômes associés mais est moins efficace sur les impactions mucoïdes. La fibro-aspiration a son intérêt si l'atélectasie causée par l'impaction persiste plus d'une semaine malgré la corticothérapie, pour confirmer le diagnostic et lever l'obstacle.

La corticothérapie au long cours est plus controversée.

- **L'itraconazole**

La posologie habituelle est de 200 à 400 mg par jour à adapter en cas d'insuffisance hépatique. Les effets indésirables rapportés les plus fréquents sont des douleurs abdominales, céphalées et dyspepsie en cas de traitement court. Au long cours, des nausées, des épigastralgies, des hypokaliémies, des hypocalcémies et une élévation des enzymes hépatiques dans moins de 5% des cas ont été décrites.

Plusieurs études sans placebo ont montrées un bénéfice de l'itraconazole [11-15] (**B2**). L'étude de référence reste celle de Stevens et coll. [16] (**A2**). Cette étude randomisée porte sur des patients porteurs d'ABPA (sans mucoviscidose) et teste l'itraconazole en double aveugle contre placebo. La réponse recherchée était définie comme (I) une diminution de 50 % de la dose de corticoïde et une diminution de 25 % des IgE sériques ; (II) et un des critères suivants : amélioration de 25 % de la tolérance à l'exercice, ou de 25 % de la fonction respiratoire, ou la résolution ou l'absence d'infiltrats. Dans la seconde partie de l'étude, tous les patients recevaient 200 mg d'itraconazole en phase ouverte. La réponse positive a été obtenue chez 46 % des patients traités, contre 19 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables étaient égaux dans les deux groupes. Lors de la phase ouverte, 12 des 33 patients qui n'avaient pas répondu en phase aveugle, ont répondu.

L'intérêt de l'itraconazole dans l'ABPA est confirmé. Il reste à préciser le moment auquel il faut débiter ce traitement, la durée du traitement, et la dose, qui pourrait être 200 mg/j au vue de l'étude de Stevens et coll. [16]. Il semble actuellement plus intéressant de débiter ce traitement avant l'apparition de bronchectasies.

III-B-1-c. Surveillance, [16-19]

Initialement le suivi, la première année, devait essentiellement comporter un dosage des IgE totales et un cliché thoracique mensuel.

On privilégie actuellement un suivi de la fonction respiratoire et de l'éosinophilie, couplé à la fréquence des exacerbations. Le patient est considéré en rémission lorsque les symptômes cliniques, fonctionnels ou radiologiques ne sont pas réapparues ou sont restés stables après 6 mois d'arrêt de la corticothérapie. En état stable, un suivi semestriel est suffisant mais doit être prolongé en raison des exacerbations tardives.

III-B-2. STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE [19]

- éviction nécessaire
- prednisone ou prednisolone par voie orale
 - ◆ à la posologie initiale de 0,5 à 1 mg/kg/j pendant 15 jours
 - ◆ puis dose administrée de façon dégressive avec un suivi de l'éosinophilie, des taux d'IgE totales, de la radiographie de thorax et de la fonction respiratoire.
- itraconazole (Sporanox[®]) à la posologie de 200 à 400 mg par jour, à adapter en cas d'insuffisance hépatique
- avis d'expert pneumologue indispensable

Tableau III-1 : critères diagnostiques de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique [d'après 1,2,3]

CRITERES MAJEURS	CRITÈRES MINEURS
Asthme	Présence d' <i>Aspergillus fumigatus</i> dans l'expectoration
Infiltrats pulmonaires	Présence de moules bronchiques dans l'expectoration
Éosinophilie sanguine >500 élt/mm ³	Test cutané positif envers <i>Aspergillus fumigatus</i> en lecture retardée
IgE totales élevées et IgE spécifiques envers <i>Aspergillus fumigatus</i>	
Tests cutanés positifs envers <i>Aspergillus fumigatus</i> en lecture immédiate	
Présence d'anticorps précipitants envers <i>Aspergillus fumigatus</i>	
Présence de bronchectasies proximales	

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

- 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.

Infections à *Candida* sp. et *Aspergillus* sp. chez le patient de réanimation médico-chirurgicale et chirurgie viscérale

- 1 Beck-Sagué CM, Jarvis WR, et al. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the United States, 1980-1990. *Clin Infect Dis* 1993; 167: 1247-1251.
- 2 Edmond MB, Wallace SE, McClish DK, et al. Nosocomial bloodstream infections in united states hospitals : a 3-year analysis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 239-244.
- 3 Pittet D, Li N, Woolson RF, et al. Microbiological factors influencing the outcome of nosocomial bloodstream infections : a 6-year validated, population-based model. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 1068-1078.
- 4 Valles J, Leon C, Alvarez-Lerma F, et al. Nosocomial bacteremia in critically ill patients : a multicenter study evaluating epidemiology and prognosis. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 387-395.
- 5 Edwards JA, 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.
- 6 Petri MG, Konig J, Moecke HP, et al. Epidemiology of invasive mycosis in ICU patients. *Int Care Med* 1997; 23: 317-325.
- 7 Nolla-Salas J, Sitges-Serra A, Leon-Gil C, et al. Candidemia in non-neutropenic critically ill patients : Analysis of prognostic factors and assessment of systemic antifungal therapy. *Int Care Med* 1997; 23: 23-30.
- 8 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.
- 9 Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, et al. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 662-678.
- 10 Fraser VJ, Jones M, Dunkel J et al. Candidemia in a tertiary care hospital : epidemiology, risk factors, and predictors of mortality. *Clin Infect Dis* 1992 ;15 : 414-421.
- 11 Nucci M, Anaissie E. Should vascular catheters be removed from all patients with candidemia ? An evidence-based review. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 591-599.
- 12 Walsh TJ and Rex JH. All catheter-related candidemia is not the same: assessment of the balance between the risks and benefits of removal of vascular catheters. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 600-602.
- 13 Rex JH, Bennet JE, Sugar AM, et al. Intravascular catheter exchange and duration of candidemia. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 994-996.
- 14 Lundstrom T, Sobel J. Nosocomial candiduria : A review. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1602-1607.
- 15 Kauffman CA, Vazquez JA, Sobel JD, et al. Prospective multicenter surveillance study of funguria in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000 ; 30 : 14-18.
- 16 Azoulay E, Limal N, Mayaud C, Schlemmer B. Prélèvement pulmonaire positif à *Candida* : infection nosocomiale ou colonisation ? *Réanimation* 2001 ; 10 : 323-328.
- 17 El-Ebiary M, Torres A, Fabregas N, et al. Significance of the isolation of *Candida* species from respiratory samples in critically ill, non neutropenic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 583-590.
- 18 Hoerauf A, Hammer S, Muller-Myhsok B, et al. Intra-abdominal *Candida* infection during acute necrotizing pancreatitis has a high prevalence and is associated with increased mortality. *Crit Care Med* 1998; 26: 2010-2015.
- 19 Sandven P, Qvist H, Skovlund, et al. Significance of *Candida* recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 2002; 30: 541-547.
- 20 Gloor B, Müller CA, Wormi M, et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis. *Arch Surg* 2001; 136: 592-596.
- 21 Nguyen MH, Yu VL. Meningitis caused by *Candida* species : an emerging problem in neurosurgical patients. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 323-327.
- 22 Clancy CJ, Nguyen MH, Morris AJ. Candidal mediastinitis : an emerging clinical entity. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 608-613.
- 23 Schrank JH, Dooley DP. Purulent pericarditis caused by *Candida* sp. : Case report and review. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 182-187.
- 24 Ellis ME, Al-Abdely H, Sandridge A, et al. Fungal endocarditis : evidence in the world literature, 1965-1995. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 50-62.
- 25 Wey SB, Mori M, Pfaller MA, et al. Risk factors for hospital-acquired candidemia. A matched case-control study. *Arch Intern Med* 1989;149: 2349-2353
- 26 Pittet D, Monod M, Suter PM, et al. *Candida* colonization and subsequent infections in critically ill surgical patients. *Ann Surg* 1994; 220: 751-758.
- 27 Vincent JL, Anaissie E, Bruining H, et al. Epidemiology, diagnosis and treatment of systemic *Candida* infection in surgical patients under intensive care. *Int Care Med* 1998; 24: 206-216.
- 28 Poulain D. Physiopathologie et diagnostic des candidoses systémiques. *Lettre de l'Infectiologue* 2000; 5: 182-190.
- 29 Wahyuningsih R, Freisleben HJ, Sonntag HG, et al. Simple and rapid detection of *Candida albicans* DNA in serum by PCR for diagnosis of invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 2000; 38 :3016-3021.

- 30 Sendid B, Tabouret M, Poirot JL, et al. New enzyme immunoassays for sensitive detection of circulating *Candida albicans* mannan and antimannan antibodies : Useful combined test for diagnosis of systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* **1999**; 37: 1510-1517.
- 31 Yera H, Sendid B, François N, et al. Contribution of serology and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **2001**; 20: 864-870.
- 32 Stevens DA. Diagnosis of fungal infections : current status. *J Antimicrob Chemother* **2002**; 49 (Suppl S1): 11-19.
- 33 Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM, et al. Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients : The NEMIS prospective multicenter study. *Clin Infect Dis* **2001**; 33: 177-186.
- 34 Rex JH, Sobel JD. Prophylactic antifungal therapy in intensive care unit. *Clin Infect Dis* **2001**; 32: 1191-1200.
- 35 Eggimann P, Franciolo P, Bille J, et al. Fluconazole prophylaxis prevents intra-abdominal candidiasis in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* **1999**; 27: 1066-1072.
- 36 Stevens DA, Kan VL, Judson MA, et al. Practices guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* **2000**; 30: 696-709.

Aspergillose broncho-pulmonaire allergique

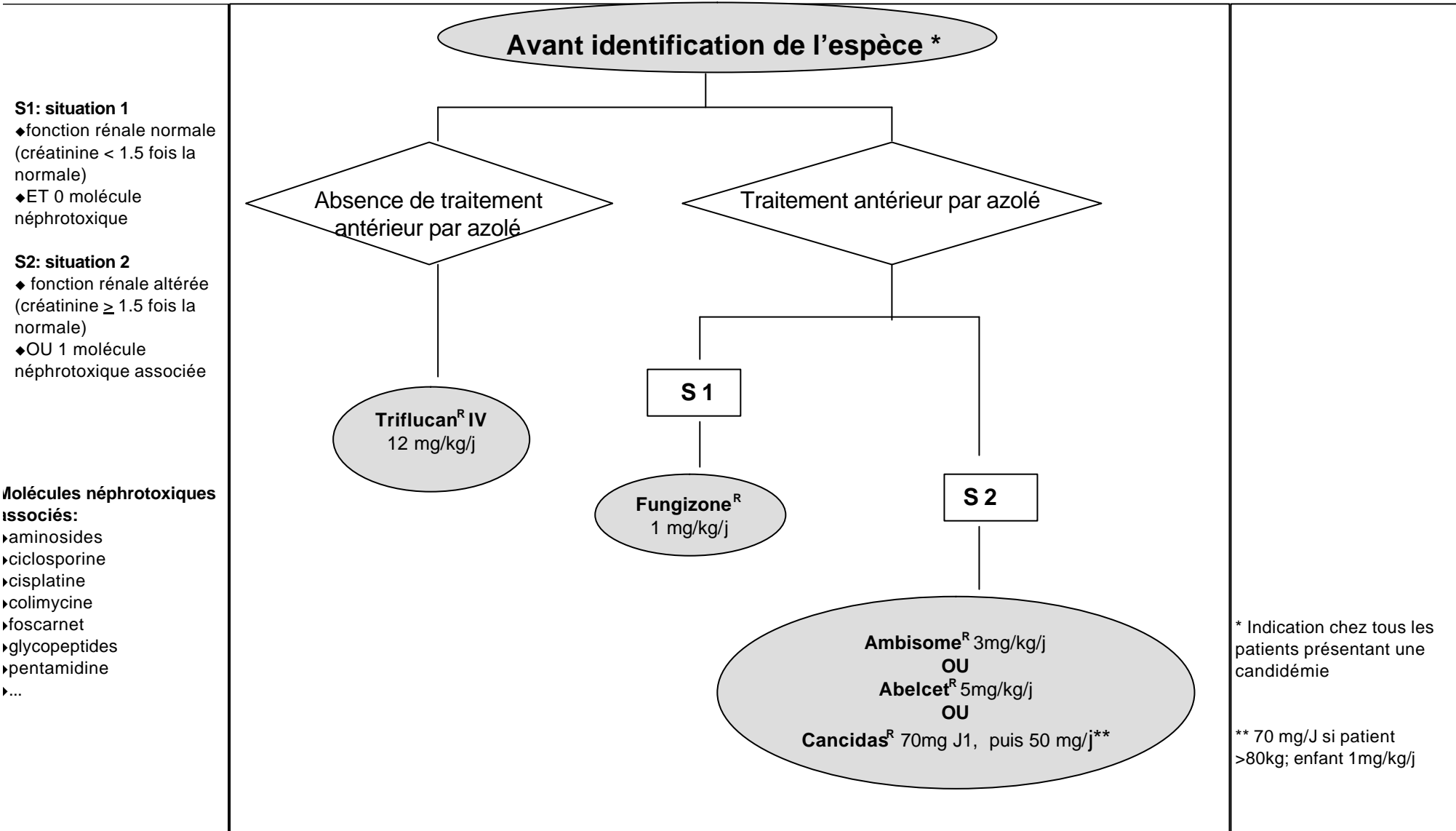
- 1 Slavin R.G., Stanczyk D.J., Lonigro A.J., Broun G.O. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: a north american rarity. *Am J Med* **1969**;47:306-313
- 2 Mearns M., Longbottom J., Batten J. Precipitating antibodies to *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis. *Lancet* **1967** ; 1 : 538-539
- 3 Greenberger P.A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In : Patterson R., ed. Allergic diseases: diagnosis and management. Philadelphia : J.B. Lippincott Co, **1985** ; 718
- 4 Kumar A., Kurup V.P., Greenberger P.A., Fink J.N. Production and characterization of a monoclonal antibody to a major concanavalin A-nonbinding antigen of *aspergillus fumigatus*. *J. Lab. Clin. Med.* **1993**; 121: 431-436
- 5 Arruda L.K., Platts-Mills T.A.E., Longbottom J.L., El Dahr J.M., Chapman M.D. *Aspergillus fumigatus*: identification of 16, 18 and 45 KD antigens recognized by human IgG and IgE antibodies and monoclonal antibodies. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1992**; 89 : 1166-1176
- 6 Teshima R., Ikebuchi H., Sawada J. Isolation and characterisation of a major allergenic component (gp 55) of *aspergillus fumigatus*. *J. Allergy Clin. Immunol.* **1993**; 92: 698-706
- 7 Mc Carthy D.S., Pepys J. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Clinical Immunology: (1) Clinical features.* *Clin. Allergy* **1971**: 261-286
- 8 Mastella G., Rainisio M., Harms H.K., Koch C., Navarro J., Strandvik B., McKenzie S.G. on behalf of the investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Eur. Respir. J.* **2000** ; 16 : 464-471
- 9 Capewell S., Chapman B.J., Alexander F., Greening A.P., Crompton G.K. Corticosteroid treatment and prognosis in pulmonary eosinophilia. *Thorax* **1989**; 44: 925-929
- 10 Patterson R., Greenberger P.A., Lee T.M., & al. Prolonged evaluation of patients with corticosteroid dependent asthma stage of ABPA. **1987**; 80: 663-668
- 11 Germaud P. Allergic bronchopulmonary aspergillosis treated with Itraconazole. *Chest* **1995**; 107:883
- 12 Watkins D.N., Badcock N.R., Thompson P.J. Itraconazole concentrations in airway fluid and tissue. *Br J Clin Pharmac* **1992**; 33: 206-207
- 13 Denning D.W., Van Wye J.F., Lewiston N.J., Stevens D.A. Adjunctive therapy of allergic bronchopulmonary aspergillosis with Itraconazole. *Chest* **1991**; 100: 813-819
- 14 Chabasse D., Tuchais E., Bouchara J.Ph., De Gentile L., Tuchais M. Efficacité de l'itraconazole dans le traitement de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (ABPA). A propos de 2 observations. *Bull Soc FR Mycol Méd* **1990**; 2: 271-275
- 15 Salez F., Brichet A., Desurmont S., Grosbois J.M., Wallaert B., Tonnel A.B. Effects of Itraconazole Therapy in Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Chest* **1999** ; 116 : 1665-1668
- 16 Stevens D.A., Schwartz H.J., Lee J.Y., Moskovitz B.L., Jerome D.C., Catanzaro A., Bamberger D.M., Weinmann J., Tuazon C.U., Judson M.A., Platts-Mills T.A.E., DeGraff A.C. A randomized trial of itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *N. Engl. . Med.* **2000** ; 342 : 756-762
- 17 Seaton A., Seaton R.A., Wightman A.J.A. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis without maintenance oral corticosteroids: a fifteen years follow-up. *Q J Méd* **1994**; 87: 529-53.
- 18 Grant I.W.B. Management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Respir Med* **1994**; 88: 74-75
- 19 Tillie-Leblond, A. Scherpereel, C. Ilescu L'aspergillose bronchopulmonaire allergique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* **2002** ; 42 : 231-240.

**Prise en charge diagnostique et thérapeutique
des infections à *Candida* sp. et *Aspergillus* sp.
chez le patient immunocompétent**

IF 11-1 ET IF 11-2 : TRAITEMENT DOCUMENTÉ D'UNE CANDIDÉMIE

- **Indication thérapeutique retenue chez TOUS les patients présentant une candidémie.**
- **Choix initial avant identification de l'espèce :**
 - ◆ **Absence de traitement antérieur par azolés :** fluconazole (**Triflucanâ**) IV à la posologie de 12 mg/jg/j
 - ◆ **Traitement antérieur par azolés**
 - absence d'insuffisance rénale (créatinine < 1.5 fois la normale) et de thérapeutique néphrotoxique concomitante (aminosides, ciclosporine, cisplatine, colimycine, foscarnet, glycopeptides, pentamidine, ...): AmB-D (**Fungizoneâ**), 1 mg/kg/j, en l'absence de contre-indications.
 - insuffisance rénale (créatinine ≥ 1.5 fois la normale) ou au moins une thérapeutique néphrotoxique concomitante (ciclosporine, foscarnet, glycopeptides, aminosides, colimycine, cisplatine, pentamidine, ...): AmB-L (**Ambisomeâ**), 3mg/kg/j OU AmB-LC (**Abelcetâ**), 5mg/kg/j OU caspofungine (**Cancidas®**), 70mg à J1 puis 50mg/j.
- **Choix dès la connaissance de l'espèce de *Candida* sp. responsable :**
 - ◆ *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. lusitanae* : fluconazole (**Triflucanâ**) 6mg/kg/j
 - ◆ *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*:
 - absence d'insuffisance rénale (créatinine < 1.5 fois la normale) et de thérapeutique néphrotoxique concomitante (aminosides, ciclosporine, cisplatine, colimycine, foscarnet, glycopeptides, pentamidine, ...): AmB-D (**Fungizoneâ**), 1 mg/kg/j, en l'absence de contre-indications.
 - insuffisance rénale (créatinine ≥ 1.5 fois la normale) ou au moins une thérapeutique néphrotoxique concomitante (ciclosporine, foscarnet, glycopeptides, aminosides, colimycine, cisplatine, pentamidine, ...): AmB-L (**Ambisomeâ**), 3mg/kg/j, OU AmB-LC (**Abelcetâ**), 5mg/kg/j, OU caspofungine (**Cancidas®**), 50mg/j.
- **Choix dès la connaissance de la sensibilité de la souche responsable**
 - ◆ *Candida* sensible au fluconazole : **Triflucanâ** : 6mg/kg/j (**B3**), avec un relais oral rapide
 - ◆ *Candida* résistant ou à sensibilité dose dépendante au fluconazole
 - absence d'insuffisance rénale (créatinine < 1.5 fois la normale) et de thérapeutique néphrotoxique concomitante (aminosides, ciclosporine, cisplatine, colimycine, foscarnet, glycopeptides, pentamidine, ...): AmB-D (**Fungizoneâ**), 1 mg/kg/j, en l'absence de contre-indications.
 - insuffisance rénale (créatinine ≥ 1.5 fois la normale) ou au moins une thérapeutique néphrotoxique concomitante (ciclosporine, foscarnet, glycopeptides, aminosides, colimycine, cisplatine, pentamidine, ...): AmB-L (**Ambisomeâ**), 3mg/kg/j, OU AmB-LC (**Abelcetâ**), 5mg/kg/j, OU caspofungine (**Cancidas®**), 70mg à J1 puis 50mg/j.
 - 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 ≥ 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
- **Retrait de tous les cathéters vasculaires, dans la mesure du possible, qu'ils soient artériels ou veineux, centraux ou périphériques (B3).**
- **En cas d'échec du traitement initial** (persistance de la fièvre, persistance d'hémocultures positives) lors d'une réévaluation effectuée à la fin de la première semaine de traitement, remplacement de l'AmB-D ou du fluconazole par une formulation lipidique de l'amphotéricine, la caspofungine. La persistance d'hémocultures positives doit faire rechercher par tous les moyens un foyer profond concomitant une infection liée à un cathéter. Dans tous les cas l'avis d'un expert doit être sollicité.
- **La durée optimale du traitement est d'au moins 2 semaines** après la dernière hémoculture positive et la résolution des signes cliniques infectieux (**C3**).
- **Surveillance de tous les patients** présentant une candidémie pendant au moins 3 mois après l'épisode initial.

IF 11-1: TRAITEMENT DOCUMENTÉ D'UNE CANDIDÉMIE CHEZ LE PATIENT IMMUNOCOMPÉTENT



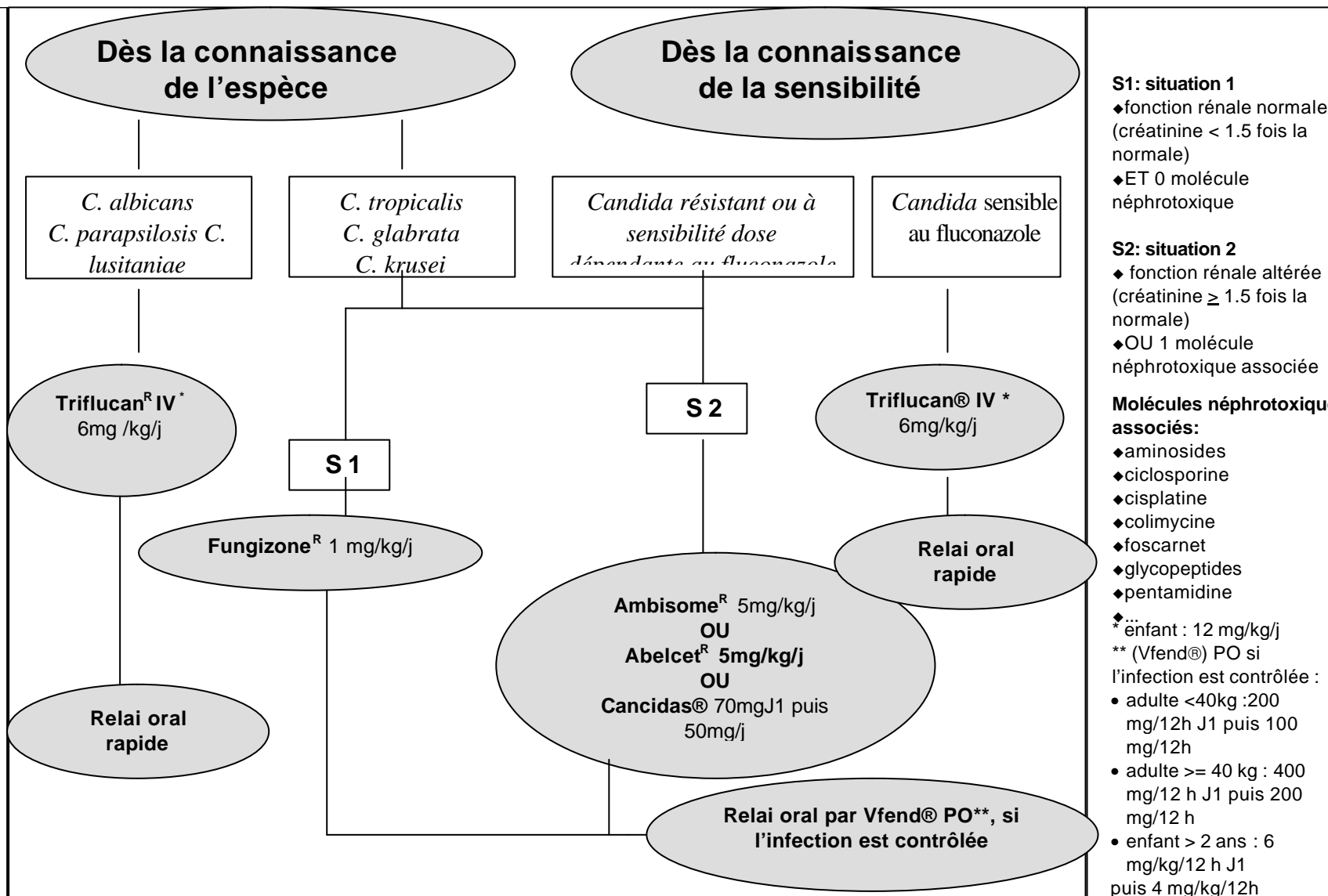
IF 11-2: TRAITEMENT DOCUMENTÉ D'UNE CANDIDEMIE CHEZ LE PATIENT IMMUNOCOMPÉTENT

adaptation définitive du traitement dès que la sensibilité de la souche causale est connue. Délais oral rapide pour le Triflucan^R et le Vfend^R

possible, retrait de tous cathéters vasculaires, s'ils soient artériels ou veineux, centraux ou périphériques

En cas d'échec du traitement initial (évaluation à la fin de la première semaine de traitement) : remplacement de la cathéte par le Vfend^R ou du Triflucan^R par l'Ambisome^R ou l'Abelcet^R ou l'ancidas^R. avis d'un expert

Durée optimale du traitement: au moins 2 semaines après la dernière culture positive et la résolution des signes cliniques infectieux. Surveillance de tous les patients présentant une candidémie pendant au moins 4 semaines



S1: situation 1
 ♦ fonction rénale normale (créatinine < 1.5 fois la normale)
 ♦ ET 0 molécule néphrotoxique

S2: situation 2
 ♦ fonction rénale altérée (créatinine ≥ 1.5 fois la normale)
 ♦ OU 1 molécule néphrotoxique associée

Molécules néphrotoxiques associés:

- ♦ aminosides
- ♦ ciclosporine
- ♦ cisplatine
- ♦ colimycine
- ♦ foscarnet
- ♦ glycopeptides
- ♦ pentamidine

- ♦ ... enfant : 12 mg/kg/j
- ** (Vfend[®]) PO si l'infection est contrôlée :
 - adulte <40kg : 200 mg/12h 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

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

CANDIDEMIE* DE L'IMMUNOCOMPETENT

Coller ici l'étiquette du patient

Service : _____ UF N°: _____

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
(azéolésine > 25 mg/l ou oléfine < 25 mg/l/min)

Observations :

Nom et prénom du prescripteur

N° de poste :
 Signature du prescripteur :

A FAXER A LA PHARMACIE AU 46004

	cocher	Fungizoneâ	Abelcetâ	Ambisomeâ	Cancidas®	Triflucanâ IV****	Triflucanâ PO	Vfendâ PO
souche de sensibilité inconnue ET pas de traitement antérieur par azolés						mg/24h	mg/24h	
souche de sensibilité inconnue ET traitement antérieur par azolés ET fonction rénale normale ET pas de traitement néphrotoxique associé **		mg/24h						
souche de sensibilité inconnue ET traitement antérieur par azolés ET insuffisance rénale OU traitement néphrotoxique associé			mg/24h	mg/24h	mg/24h			
Identification de <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> et <i>C. lusitaniae</i>						mg/24h	mg/24h	
Identification de <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> ET fonction rénale normale ET pas de traitement néphrotoxique concomitant***		mg/24h						
Identification de <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> ET insuffisance rénale OU traitement néphrotoxique concomitant			mg/24h	mg/24h	mg/24h			
Candida sensible au fluconazole**								
Candida résistant au fluconazole ou de SDD ET fonction rénale normale ET pas de traitement néphrotoxique concomitant***		mg/kg						
Candida résistant au fluconazole ou de SDD ET fonction rénale normale ET pas de traitement néphrotoxique concomitant***			mg/24h	mg/24h	mg/24h			
Relai oral							mg/24h	mg/24h

Aucune indication pour : Ancotilâ , Sporanoxâ ; MONOTHERAPIE : 1 seule molécule doit être prescrite ; SDD = sensibilité dose dépendante

durée du traitement : 15 jours après la dernière hémoculture positive et la négativation des signes d'infection ; * Indication thérapeutique retenue chez TOUS les patients présentant une candidémie ;**** relais oral dès que possible par Triflucan® ou Vfend® selon indication

Fungizoneâ IV, 1 adm/j : ** 1 ou *** 0,6 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 et Triflucanâ PO, 1 adm/j : 12 mg/kg/24h, puis après identification 6mg/kg/j pour les 2 formes

Cancidas ® , 1adm/j : 70mg J1 puis 50mg/j (70 mg/j si patient > 80kg)
Vfendâ PO, 2 adm/j : adulte < 40 kg : 400 mg/24 h J1 puis 200 mg/24 h
 adulte ≥ 40 kg : 800 mg/24 h J1 puis 400 mg/24 h
 enfant > 2 ans : 12 mg/kg/24 h J1 puis 8 mg/kg/24h

35
 CTJ : ABE=438 € AMB=600 € FUN inj=5-10 € TRI inj=48 € TRI po=27 € VFE inj=451 € VFE po=86 €

IF 12 : TRAITEMENT DOCUMENTÉ D'UNE CANDIDURIE

Une candidurie isolée n'est JAMAIS en tant que telle une indication à la mise en route d'un traitement antifongique.

- **Indications thérapeutiques limitées au patient présentant**
 - ◆ Une candidémie associée
 - ◆ Une pyélonéphrite à *Candida* sp.
 - ◆ Une candidurie asymptomatique **ET** des facteurs de risque (greffon rénal, neutropénie, procédure urologique invasive, enfant de petit poids de naissance) (B3).

- **Modalités thérapeutiques :**
 - ◆ **Le traitement antifongique initial par voie IV dépend du patient et de l'espèce de *Candida* sp. en cause**
 - Chez un patient n'ayant pas reçu d'azolés récemment ET infecté par une souche de *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ou *C. lusitanae*, le fluconazole (**Triflucaân**) 12 mg/kg/j est proposé.
 - Chez un patient ayant reçu récemment des azolés ET/OU infecté par une souche de *C. krusei* ou *C. glabrata*, l'AmB-D (**Fungizoneâ**) à 1 mg/kg/j est impératif.
 - ◆ Dès que la sensibilité de la souche causale est connue, une adaptation définitive du traitement doit être envisagée. Ainsi, l'AmB-D doit être remplacé, si cela est possible, par le fluconazole (**Triflucaân**) IV 6 mg/kg/j (B3).
 - ◆ En cas de pyélonéphrite, le traitement IV doit être prolongé de 2 à 6 semaines. Dans les autres cas, la durée du traitement nécessite l'avis d'experts.
 - ◆ Les formulations lipidiques de l'amphotéricine B ne doivent pas être utilisées en pathologie fongique urinaire.
 - ◆ En cas de suppuration collectée un drainage chirurgical est impératif.

- **candidurie isolée**
 - ◆ si asymptomatique, abstention thérapeutique (D3).
 - ◆ si fébrile
 - toujours rechercher une candidémie
 - prendre en compte la candidurie en tant que colonisation d'un site, et rechercher un autre site de colonisation.

IF 12: TRAITEMENT DOCUMENTÉ D'UNE CANDIDURIE CHEZ LE PATIENT IMMUNOCOMPÉTENT

andidurie isolée n'est
IS en tant que telle
dication à la mise en
d'un traitement
ngique.

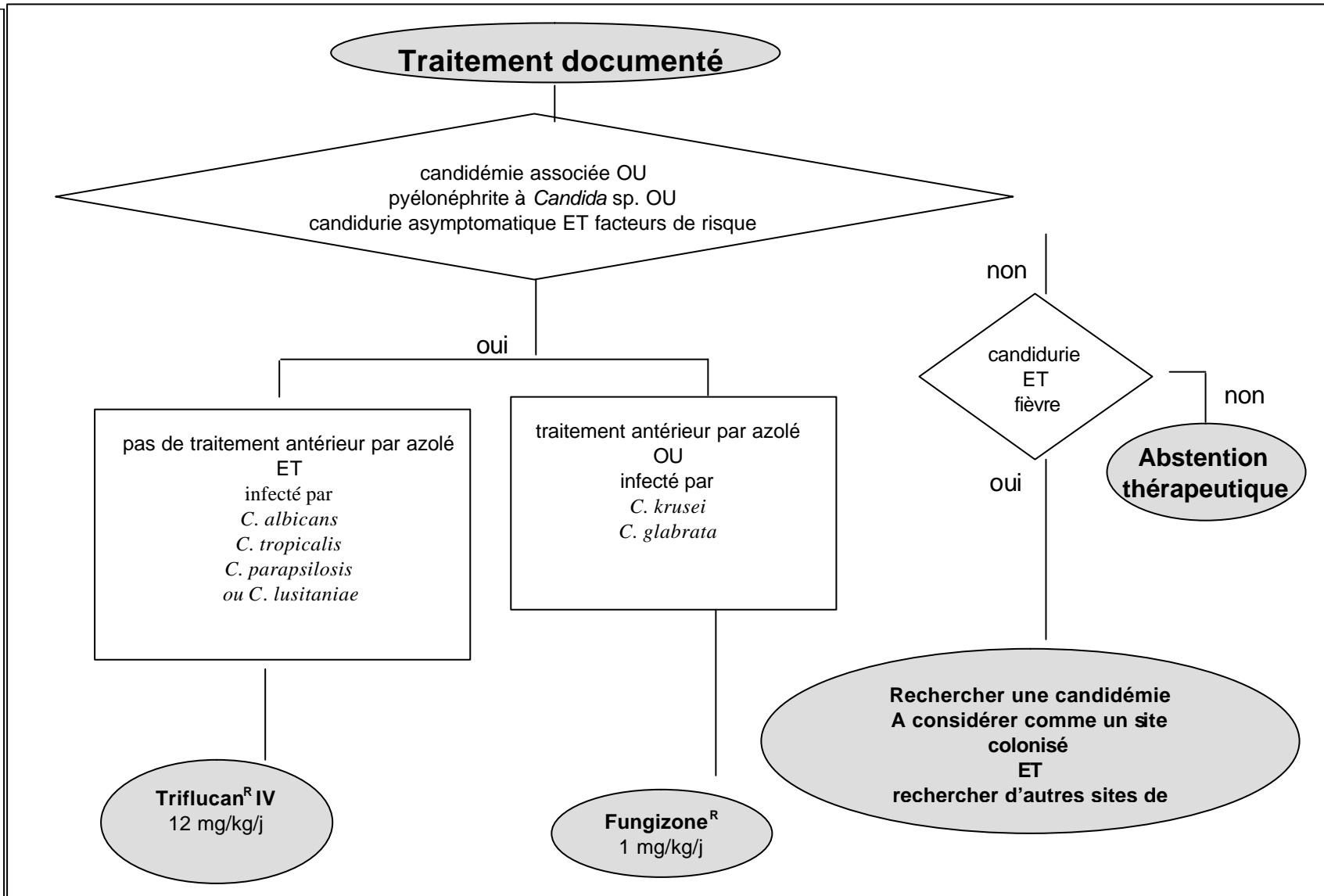
rmulations lipidiques
nphotéricine B ne
nt pas être utilisées
:hologie fongique
re.

urs de risque:
on rénal
ropénie
édure urologique
re
nt de petit poids de
ance

age chirurgical
atif en cas de
ration collectée

station définitive du
nent dès que la
bilité de la souche
le est connue.
lacement, si possible
nphotéricine B par le
an^R (IV ou PO).

optimale du
nent:
cas de pyélonéphrite,
nent IV de 2 à 6
nes
cas: avis d'experts



PHARMACIE CENTRALE DU CHRU DE LILLE

Ordonnance d'antifongiques délivrés pour 7 jours de traitement maximum

CANDIDURIE DE L'IMMUNOCOMPETENT

Coller ici l'étiquette du patient

Service : _____ UF N°: _____

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 A LA PHARMACIE AU 46004
modèle d'ordonnance valable jusqu'au 30/09/2005

CTJ : FUN inj=5-10 € TRI inj=48 € TRI vo=27 €

	cocher	Fungizoneâ	Triflucanâ IV*	Triflucanâ PO
candidémie associée**				
pyélonéphrite à <i>Candida</i> sp.***				
candidurie asymptomatique ET facteurs de risque (greffon rénal, neutropénie, procédure urologique invasive, enfant de petit poids de naissance)****				
pas de traitement antérieur par azolés ET infecté par une souche de <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> ou <i>C. lusitaniae</i>			mg/24h	mg/24h
traitement antérieur par azolés ET/OU infecté par une souche de <i>C. krusei</i> ou <i>C. glabrata</i>		mg/24h		

Une candidurie isolée n'est JAMAIS en tant que telle une indication à la mise en route d'un traitement antifongique.

Aucune indication pour : Abelcetâ, Ambisomeâ, Ancotilâ, Cancidasâ, Sporanoxâ, Vfendâ

MONOTHERAPIE: 1 seule molécule doit être prescrite

Fungizoneâ doit être remplacée, si cela est possible, par Triflucanâ, dès que la sensibilité de la souche est connue

Un drainage chirurgical est impératif en cas de suppuration collectée.

* relais oral dès que possible pour Triflucanâ ; ** durée : 15 jours après la dernière hémoculture positive et la négativation des signes d'infection ; *** durée : traitement IV prolongé de 2 à 6 semaines ; **** durée : avis d'expert.

Triflucanâ IV, 1 adm/j : 12 mg/kg/24h	} pour les 2 formes
Triflucanâ PO, 1 adm/j : après identification 6mg/kg/j	
Fungizoneâ IV, 1 adm/j : 1 mg/kg/24h	

Dernière mise à jour : le 4 novembre 2004

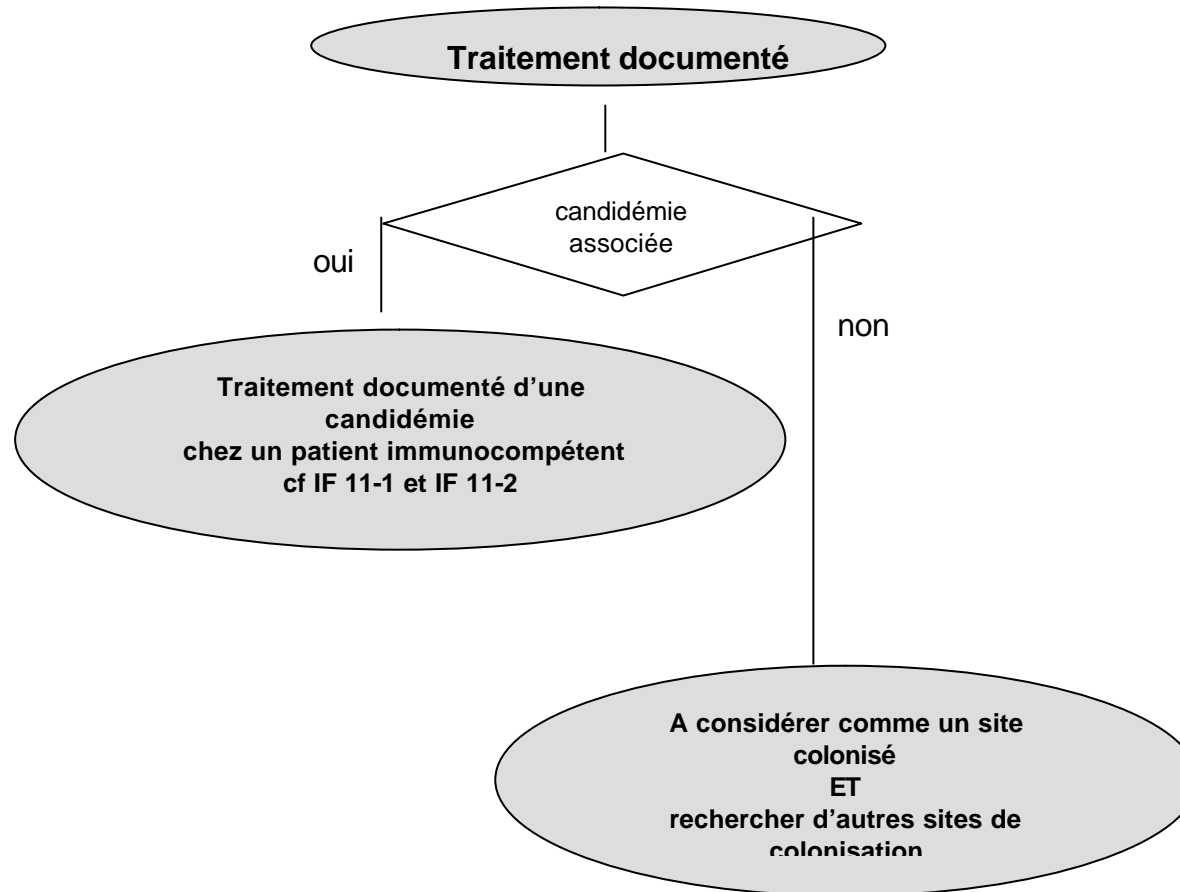
IF 13 :TRAITEMENT DOCUMENTE D'UNE CANDIDOSE RESPIRATOIRE

L'isolement d'un *Candida* sp. dans les prélèvements respiratoires n'est pas en tant que tel une indication thérapeutique.

- **Présence d'hémoculture(s) positive(s) à *Candida* sp. : traitement identique à celui d'une candidémie (cf IF 11-1 et IF 11-2)**
- **Absence d'hémoculture positive à *Candida* sp.:**
 - ◆ Prendre en compte l'isolement de *Candida* sp. en tant que colonisation d'un site et rechercher un autre site de colonisation.

IF 13: TRAITEMENT DOCUMENTÉ D'UNE CANDIDOSE RESPIRATOIRE CHEZ LE PATIENT IMMUNOCOMPÉTENT

isolement de *Candida*
dans les
élevements
respiratoires n'est pas en
tant que tel une indication
thérapeutique



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

CANDIDOSE RESPIRATOIRE DE L'IMMUNOCOMPETENT

Coller ici l'étiquette du patient

Service : _____ UF N°: _____

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 A LA PHARMACIE AU 46004

	cocher	Fungizoneâ	Abelcetâ	Ambisomeâ	Candidas®	Triflucanâ IV****	Triflucanâ PO	Vfendâ PO
Isolement de <i>Candida</i> sp. dans l'arbre respiratoire ET candidémie*								
souche de sensibilité inconnue ET pas de traitement antérieur par azolés						mg/24h	mg/24h	
souche de sensibilité inconnue ET traitement antérieur par azolés ET fonction rénale normale ET pas de traitement néphrotoxique associé **		mg/24h						
souche de sensibilité inconnue ET traitement antérieur par azolés ET insuffisance rénale OU traitement néphrotoxique associé			mg/24h	mg/24h	mg/24h			
Identification de <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> et <i>C. lusitaniae</i>						mg/24h	mg/24h	
Identification de <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> ET fonction rénale normale ET pas de traitement néphrotoxique concomitant***		mg/24h						
Identification de <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> ET insuffisance rénale OU traitement néphrotoxique concomitant			mg/24h	mg/24h	mg/24h			
Candida sensible au fluconazole**								
Candida résistant au fluconazole ou de SDD ET fonction rénale normale ET pas de traitement néphrotoxique concomitant***		mg/kg						
Candida résistant au fluconazole ou de SDD ET fonction rénale normale ET pas de traitement néphrotoxique concomitant***			mg/24h	mg/24h	mg/24h			
Relai oral****							mg/24h	mg/24h

Indication thérapeutique UNIQUEMENT si candidémie associée ; *Indication thérapeutique retenue chez TOUS les patients présentant une candidémie.
Aucune indication pour : Ancotilâ, Sporanoxâ ; MONOTHERAPIE : 1 seule molécule doit être prescrite ; SDD = sensibilité dose dépendante durée du traitement : 15 jours après la dernière hémoculture positive et la négatation des signes d'infection ; **** relais oral dès que possible par Triflucan® et Vfend®

Fungizoneâ IV, 1 adm/j : ** 1 ou *** 0,6 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 et Triflucanâ PO, 1 adm/j : 12 mg/kg/24h, puis après identification 6mg/kg/j pour les 2 formes

Candidas ® , 1adm/j: 70mg J1 puis 50mg/j (70 mg/j si patient > 80kg)
Vfendâ PO, 2 adm./j : adulte < 40 kg : 400 mg/24 h J1 puis 200 mg/24 h
 adulte ≥ 40 kg : 800 mg/24 h J1 puis 400 mg/24 h
 enfant > 2 ans : 12 mg/kg/24 h J1 puis 8 mg/kg/24h

IF 14 :TRAITEMENT DOCUMENTE D'UNE CANDIDOSE PERITONEALE

- **Indications thérapeutiques :**

La présence de *Candida* sp. dans des prélèvements adéquats (prélèvements per-opératoires, ponction sous contrôle radiologique, culture de liquide péritonéal) impose un traitement antifongique dans les circonstances suivantes :

- ◆ **Perforation digestive :**

L'instauration d'un traitement antifongique est justifiée lorsque la perforation est associée avec l'un des éléments suivants :

- lésion néoplasique
- traitement chirurgical tardif (> 24 heures / perforation)
- perforation secondaire ou survenant chez un patient déjà hospitalisé
- altération du terrain sous-jacent (immunosuppression, cirrhose, pancréatite)
- patient en situation instable
- échec d'un traitement antibactérien usuel chez un patient antérieurement sain

- ◆ **Pancréatite aiguë nécrosante**

- ◆ **Dialyse péritonéale**

- isolement pur de *Candida* sp. et signes de sepsis

- **Modalités thérapeutiques :**

- ◆ **Le choix initial de l'antifongique utilisé dépend du patient :**

- Chez un patient n'ayant pas reçu récemment d'azolés, le fluconazole (**Triflucanâ**) IV à la posologie de 12 mg/kg/j est préconisé.
- Chez un patient infecté par une souche de sensibilité inconnue ET/OU ayant reçu récemment des azolés
 - en l'absence d'une insuffisance rénale (créatinine < 25 mg/l ou 220 µmol/l ou clairance > 25 ml/min.) et chez un patient ne recevant pas de façon concomitante une thérapeutique néphrotoxique (aminosides, ciclosporine, cisplatine, colimycine, foscarnet, glycopeptides, pentamidine, ...), l'AmB-D (**Fungizoneâ**) est proposée à la posologie de 1 mg/kg/j, en l'absence de contre-indications.
 - En présence d'une insuffisance rénale (créatinine ≥ 25 mg/l ou 220 µmol/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, ...), une formulation lipidique d'amphotéricine B est préférable (malgré l'absence de données). Les posologies sont pour l'AmB-L (**Ambisomeâ**) de 3mg/kg/j et pour l'AmB-LC (**Abelcetâ**) de 5mg/kg/j ou caspofungine (**Cancidas®**) 70mg J1 puis 50mg/j (70 mg/j si patient > 80kg ; 1mg/kg chez l'enfant).

- **Choix dès la connaissance de la sensibilité de la souche responsable**

- ◆ *Candida* sensible au fluconazole : **Triflucanâ** : 6mg/kg/j (**B3**), avec un relais oral rapide
- ◆ *Candida* résistant ou à sensibilité dose dépendante au fluconazole
 - absence d'insuffisance rénale (créatinine < 1.5 fois la normale) et de thérapeutique néphrotoxique concomitante (aminosides, ciclosporine, cisplatine, colimycine, foscarnet, glycopeptides, pentamidine, ...) : AmB-D (**Fungizoneâ**), 1 mg/kg/j, en l'absence de contre-indications.
 - insuffisance rénale (créatinine ≥ 1.5 fois la normale) ou au moins une thérapeutique néphrotoxique concomitante (ciclosporine, foscarnet, glycopeptides, aminosides, colimycine, cisplatine, pentamidine, ...) : AmB-L (**Ambisomeâ**), 3mg/kg/j, OU AmB-LC (**Abelcetâ**), 5mg/kg/j, OU caspofungine (**Cancidas®**), 70mg à J1 puis 50mg/j.
 - 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 ≥ 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
- ◆ En cas de dialyse péritonéale, l'ablation du cathéter de dialyse est préconisé, dans la mesure du possible.
- ◆ **La durée de traitement est comprise entre 2 et 3 semaines**

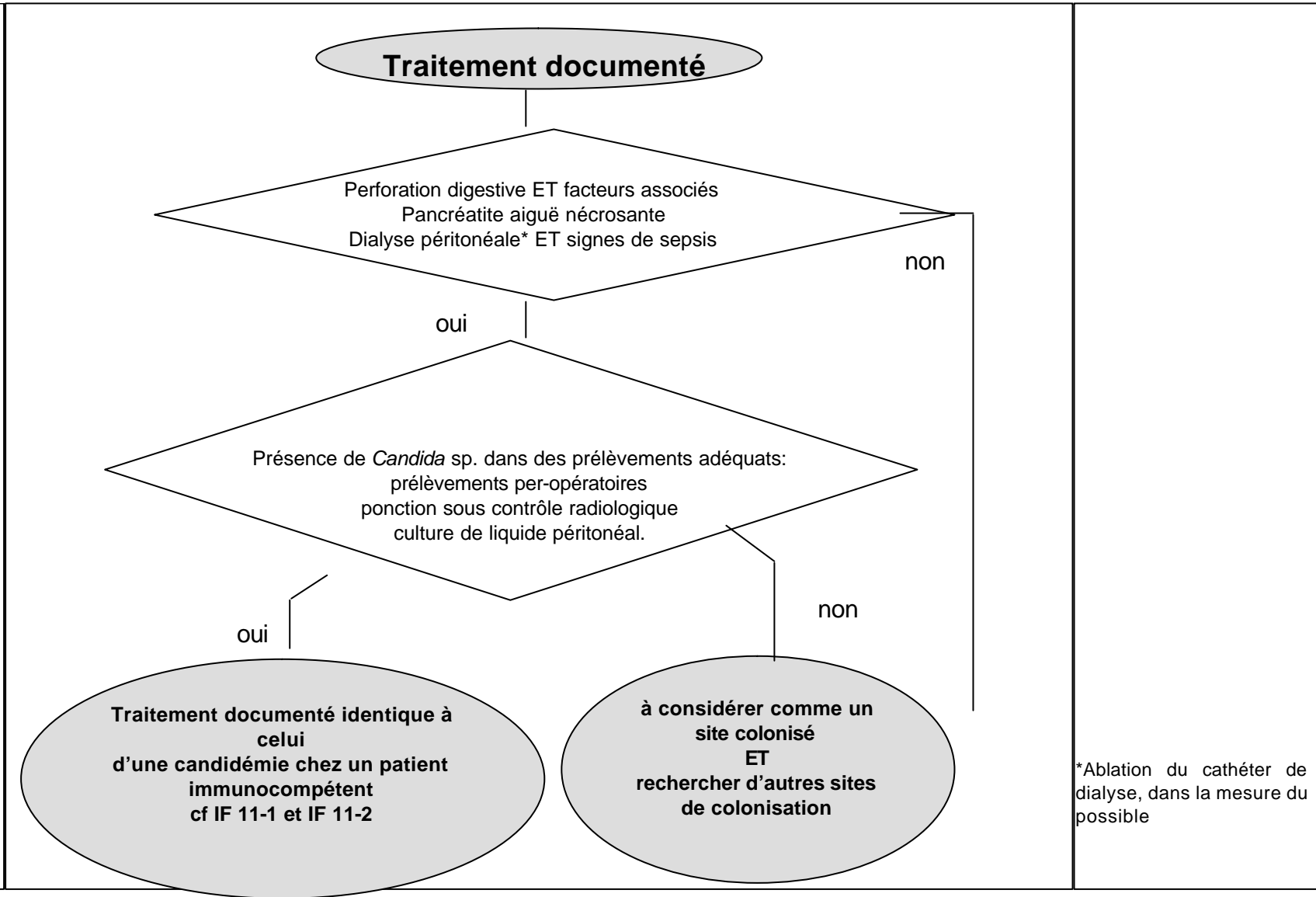
- **Autres situations :**

- ◆ Prendre en compte l'isolement de *Candida* sp. en tant que colonisation d'un site, et rechercher d'autres sites colonisés.

IF 14: TRAITEMENT DOCUMENTÉ D'UNE CANDIDOSE PÉRITONÉALE CHEZ LE PATIENT IMMUNOCOMPÉTENT

facteur(s) associé(s) à la perforation digestive :
 lésion néoplasique
 traitement chirurgical
 retardif (> 24h / perforation)
 perforation secondaire
 survenant chez un patient déjà hospitalisé
 altération du terrain sous-jacent
 immunodépression, (rhose, pancréatite)
 patient en situation stable
 échec d'un traitement antibactérien usuel chez un patient antérieurement sain

durée optimale du traitement: entre 2 et 3 semaines.



*Ablation du cathéter de dialyse, dans la mesure du possible

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

CANDIDOSE PERITONEALE^S DE L'IMMUNOCOMPETENT

Coller ici l'étiquette du patient

Service : UF N°:

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 A LA PHARMACIE AU 46004
 modèle d'ordonnance valable jusqu'au 30/09/2005

	oui	non
Perforation digestive		
lésion néoplasique		
traitement chirurgical tardif (> 24 heures / perforation)		
perforation secondaire ou survenant chez un patient déjà hospitalisé		
terrain sous-jacent altéré (cirrhose, immunodépression, pancréatite)		
patient en situation instable		
échec d'une antibiothérapie bien conduite chez un patient antérieurement sain		
Pancréatite aiguë nécrosante		
Dialyse péritonéale**		
Autre situation*		
Indication d'un traitement antifongique		

* absence d'indication thérapeutique ; ** : ablation du cathéter de dialyse préconisée

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

Coller ici l'étiquette du patient

CANDIDOSE PERITONEALE* DE L'IMMUNOCOMPETENT

	cocher	Fungizoneâ	Abelcetâ	Ambisomeâ	Cancidas®	Triflucanâ IV****	Triflucanâ PO	Vfendâ PO
souche de sensibilité inconnue ET pas de traitement antérieur par azolés						mg/24h	mg/24h	
souche de sensibilité inconnue ET traitement antérieur par azolés ET fonction rénale normale ET pas de traitement néphrotoxique associé **		mg/24h						
souche de sensibilité inconnue ET traitement antérieur par azolés ET insuffisance rénale OU traitement néphrotoxique associé			mg/24h	mg/24h	mg/24h			
Identification de <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> et <i>C. lusitanae</i>						mg/24h	mg/24h	
Identification de <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> ET fonction rénale normale ET pas de traitement néphrotoxique concomitant***		mg/24h						
Identification de <i>C. tropicalis</i> , <i>C. glabrata</i> , <i>C. krusei</i> ET insuffisance rénale OU traitement néphrotoxique concomitant			mg/24h	mg/24h	mg/24h			
Candida sensible au fluconazole**								
Candida résistant au fluconazole ou de SDD ET fonction rénale normale ET pas de traitement néphrotoxique concomitant***		mg/kg						
Candida résistant au fluconazole ou de SDD ET fonction rénale normale ET pas de traitement néphrotoxique concomitant***			mg/24h	mg/24h	mg/24h			
Relai oral							mg/24h	mg/24h

Aucune indication pour : Ancotilâ , Sporanoxâ

MONOTHERAPIE : 1 seule molécule doit être prescrite ; SDD= sensibilité dose dépendante

* durée du traitement : 15 à 21 jours ; **** relais oral dès que possible pour Triflucan® IV et Vfend® IV

Fungizoneâ IV, 1 adm/j : ** 1 ou *** 0,6 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 et Triflucanâ PO, 1 adm/j :
 12 mg/kg/24h, puis après identification 6mg/kg/j pour les 2 formes

Cancidas ® , 1adm/j: 70mg J1 puis 50mg/j (70 mg/j si patient > 80kg)

Vfendâ PO, 2 adm./j: adulte < 40 kg : 400 mg/24 h J1 puis 200 mg/24h

adulte ≥ 40 kg : 800 mg/24 h J1 puis 400 mg/24 h

enfant > 2 ans : 12 mg/kg/24 h J1 puis 8 mg/kg/24h

IF 15 : TRAITEMENT DOCUMENTÉ D'UNE MENINGITE À *CANDIDA SP.*

- **Instauration impérative d'un traitement antifongique**
- **Le traitement de référence est une association d'AmB-D (Fungizone®) à 1mg/kg/j et de flucytosine (Ancotil®) à 25 mg/kg/ 6 h (B3).**
- **La sensibilité de *Candida sp.* à la flucytosine doit être testée.** En cas de résistance à la flucytosine, une alternative thérapeutique doit être envisagée nécessitant un avis d'expert.
- **La durée minimale de traitement est de 4 semaines après la résolution des signes et symptômes anormaux.**
- La place du fluconazole, des formulations lipidiques d'amphotéricine B ou des nouveaux antifongiques étant mal codifiée, l'avis d'experts est indispensable.

IF 15: TRAITEMENT DOCUMENTÉ D'UNE MENINGITE A *CANDIDA* SP CHEZ LE PATIENT IMMUNOCOMPÉTENT

La sensibilité de *Candida*
à la flucytosine doit être
vérifiée.

En cas de résistance
une alternative
thérapeutique doit être
envisagée
et l'avis d'experts est
indispensable.

Durée minimale du
traitement:
6 semaines après la
résolution des signes et
symptômes anormaux.

Traitement documenté impératif

Traitement documenté de référence

Fungizone^R

1 mg/kg/j

ET

Ancotil^R

25 mg/kg/6h

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

MENINGITE A *CANDIDA* SP.* DE L'IMMUNOCOMPETENT

Coller ici l'étiquette du patient

Service :	UF N°:
Date de l'ordonnance :	_ _ _ _ _ _ _
Date de début du traitement :	_ _ _ _ _ _ _
Date prévue d'arrêt du traitement :	_ _ _ _ _ _ _
Ordonnance pour : 7 jours <input type="checkbox"/> moins <input type="checkbox"/> (en clair) :	_____ jours
Poids :	_____ kg
Insuffisance rénale :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
(créatinine \geq 25 mg/l ou clairance < 25 ml/min)	

Observations :

Nom et prénom du prescripteur

N° de poste :

Signature du prescripteur :

A FAXER A LA PHARMACIE AU 46004
modèle d'ordonnance valable jusqu'au 30/09/2005

	cocher	Fungizone ^â	Ancotil ^â ^{\$\$}
Méningite à <i>Candida</i> sp.		mg/24h	mg/24h

Aucune indication en première intention pour : Abelcet^â, Ambisome^â, Cancidas^â, Sporanox^â, Triflucan^â, Vfend^â

Instauration impérative d'un traitement associant les 2 antifongiques

* durée du traitement : 4 semaines minimum après la résolution des signes d'infection ; ** en cas de résistance à la flucytosine, avis d'experts indispensable pour une alternative thérapeutique

Fungizone^â IV, 1 adm/j : 1 mg/kg/24h
Ancotil^â IV, 4 adm/j : 100 mg/kg/24h

IF 16 :TRAITEMENT DOCUMENTE D'UNE OSTEOMYELITTE, ARTHRITE A *CANDIDA* SP.

- **Réalisation impérative d'un drainage et/ou d'un débridement chirurgical**
- **Instauration impérative d'un traitement antifongique**
 - ◆ **traitement initial par l'AmB-D (Fungizone[®]) IV à raison de 1 mg/kg/j pendant 2 à 3 semaines.**
 - ◆ **puis relais oral par fluconazole (Triflucan[®]) à 800 mg à J1, puis 400 mg/j.**
 - ◆ **en cas de souche résistante au fluconazole**
 - 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
 - avis d'experts indispensable.
- **Durée de traitement allant de 6 mois minimum à 12 mois (avis d'expert recommandé pour les traitements prolongés)**

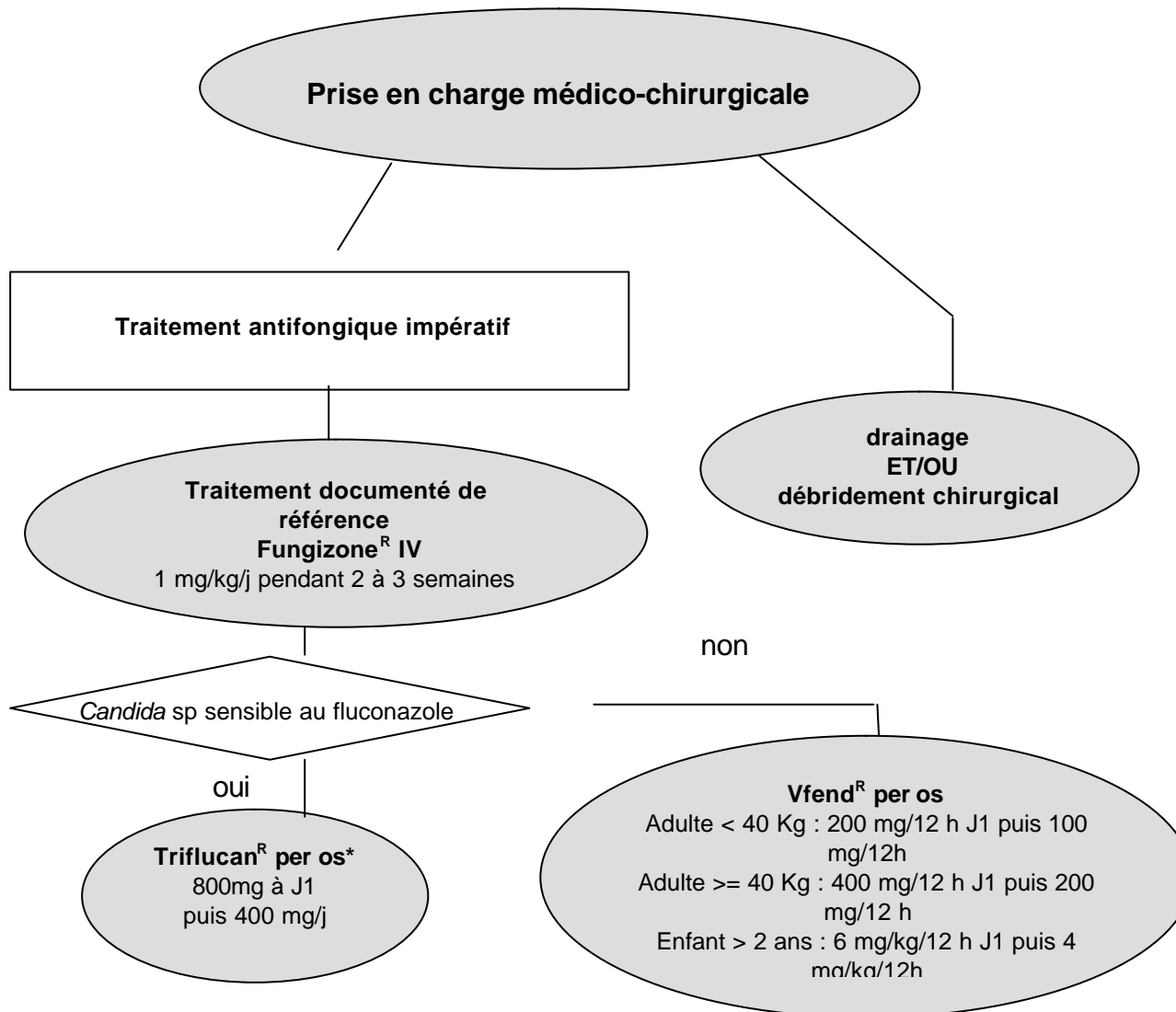
IF 17 :TRAITEMENT DOCUMENTE D'UNE MEDIASTINITE A *CANDIDA* SP.

- **Réalisation impérative d'un drainage et/ou d'un débridement chirurgical**
- **Instauration impérative d'un traitement antifongique**
 - ◆ **traitement initial par l'AmB-D (Fungizone[®]) IV à raison de 1 mg/kg/j pendant 2 à 3 semaines.**
 - ◆ **puis relais oral par fluconazole (Triflucan[®]) à 800 mg à J1, puis 400 mg/j.**
 - ◆ **en cas de souche résistante au fluconazole**
 - 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
 - avis d'experts indispensable.
- **Durée de traitement allant de 6 semaines (médiastinite sans sternite) à 12 mois (avis d'expert recommandé pour les traitements prolongés)**

IF 16: TRAITEMENT DOCUMENTÉ DES OSTEOMYELITES ET ARTHRITES A *CANDIDA* SP CHEZ LE PATIENT IMMUNOCOMPÉTENT

La sensibilité de *Candida* sp. au fluconazole doit être vérifiée.
En cas de résistance, une alternative thérapeutique doit être envisagée (place du voriconazole) et l'avis d'experts est dispensable.

Durée du traitement: minimum 6 mois à 12 mois (avis d'experts).



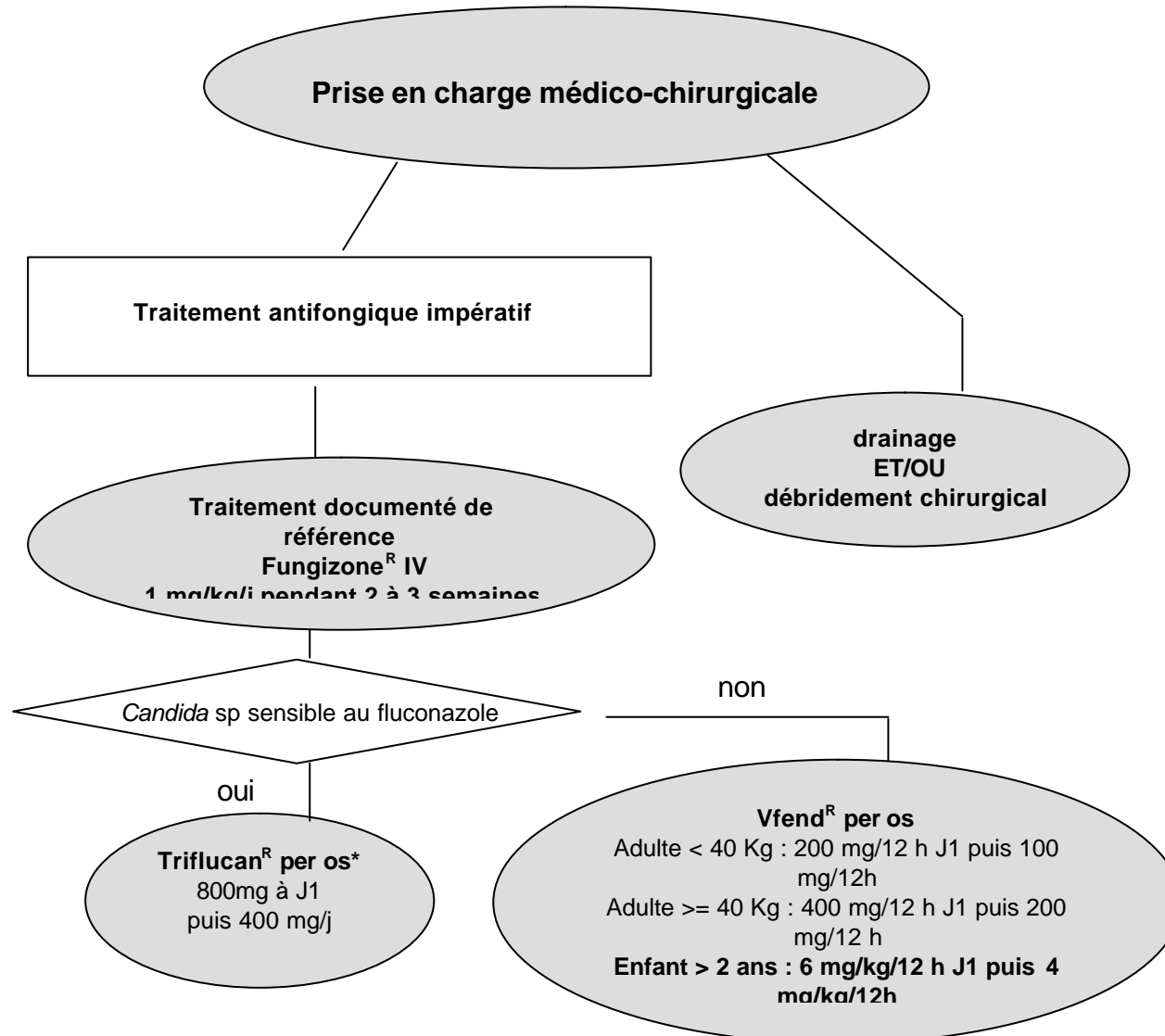
* enfant : 12 mg/kg/j

IF 17: TRAITEMENT DOCUMENTÉ D'UNE MEDIASTINITE A *CANDIDA* SP CHEZ LE PATIENT IMMUNOCOMPÉTENT

La sensibilité de *Candida*
sp. Au fluconazole doit
être testée.

En cas de résistance
une alternative
thérapeutique doit être
envisagée (place du
voriconazole)
et l'avis d'experts est
dispensable.

Durée du traitement:
≥ 6 semaines
(médiastinite sans
hernie) à 12 mois (avis
experts).



* enfant : 12 mg/kg/j

PHARMACIE CENTRALE DU CHRU DE LILLE

Ordonnance d'antifongiques délivrés pour 7 jours de traitement maximum

**OSTEOMYELITIS, ARTHRITE, MEDIASTINITE A *CANDIDA* SP *
DE L'IMMUNOCOMPETENT**

Coller ici l'étiquette du patient

Service : _____ UF N°: _____

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 A LA PHARMACIE AU 46004
 modèle d'ordonnance valable jusqu'au 30/09/2005

	cocher	Fungizoneâ **	Triflucanâ PO	Vfendâ PO
Ostéomyélite***				
Arthrite***				
Médiastinite****				
<i>Candida</i> sp de sensibilité inconnue		mg/24h		
<i>Candida</i> sp sensible au fluconazole			mg/24h	
<i>Candida</i> sp résistant au fluconazole				mg/24h

Aucune indication pour : Abelcetâ , Ambisomeâ , Ancotilâ , Cancidasâ , Sporanoxâ , Triflucanâ

MONOTHERAPIE : 1 seule molécule doit être prescrite

Relais par forme orale après 14 à 21 jours de Fungizoneâ

* Réalisation impérative d'un drainage et/ou d'un débridement chirurgical ; ** durée du traitement : 14 à 21 jours ; *** durée totale de traitement : 6 mois minimum à 12 mois (avis d'experts pour traitements prolongés) ; **** durée totale de traitement : 6 semaine (absence de sternite) à 12 mois (avis d'experts pour traitements prolongés).

Fungizoneâ IV, 1 adm/j : 1 mg/kg/24h
Triflucanâ PO, 1 adm/j : 800mg J1 puis 400 mg/24h
 (enfant : 12 mg/kg/24h)

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

CTJ : FUN inj-5-10 € TRI vo=27 € VFE vo=86 €

IF 18 :TRAITEMENT DOCUMENTE D'UNE PERICARDITE A *CANDIDA* SP.

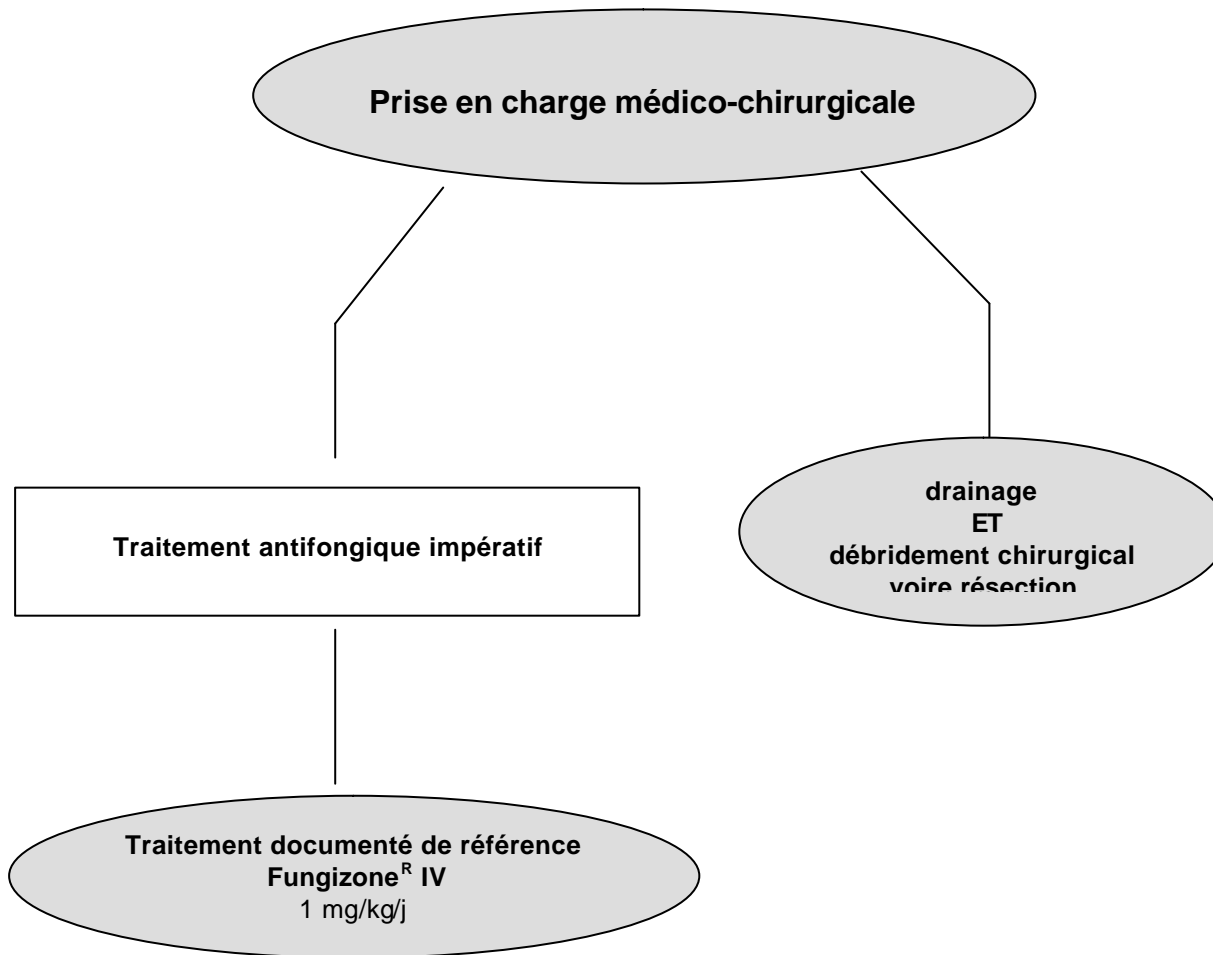
- **Prise en charge médico-chirurgicale impérative :**
 - ◆ **Drainage péricardique avec débridement, voire résection**
 - ◆ **Traitement antifongique**
 - basé sur l'AmB-D (Fungizone®) à 1 mg/kg/j
 - Les indications des dérivés lipidiques de l'amphotéricine B et du fluconazole, voire du voriconazole ne sont pas codifiées. Leur utilisation nécessite l'avis d'experts.
- **Durée de traitement**
 - ◆ **2 à 14 semaines dans la péricardite (avis d'experts requis)**
 - ◆ en cas de traitement prolongé, l'utilisation de dérivés lipidiques de l'amphotéricine B ou d'azolés (fluconazole ou voriconazole), après avis d'experts et selon les possibilités microbiologiques, est à envisager.

IF 19 :TRAITEMENT DOCUMENTE D'UNE ENDOCARDITE A *CANDIDA* SP.

- **Prise en charge médico-chirurgicale impérative**
 - ◆ **Remplacement valvulaire précoce**
 - ◆ **Traitement antifongique**
 - basé sur l'AmB-D (Fungizone®) à 1 mg/kg/j
 - intérêt potentiel des formulations lipidiques de l'amphotéricine B prescrites à la posologie de 5mg/kg/j en raison de la durée importante du traitement. Les indications du fluconazole, voire du voriconazole ne sont pas codifiées. L'utilisation de ces antifongiques nécessite l'avis d'experts.
- **Durée de traitement**
 - ◆ **Au moins 6 semaines post-opératoires (C3).**
 - ◆ Un traitement prophylactique secondaire d'au moins 2 ans a été proposé. L'utilisation d'azolés (fluconazole ou voriconazole), après avis d'experts et selon les données microbiologiques, est alors à envisager.

IF 18: TRAITEMENT DOCUMENTÉ D'UNE PERICARDITE A *CANDIDA* SP CHEZ LE PATIENT IMMUNOCOMPÉTENT

durée du traitement:
de 2 à 14 semaines (avis
experts).
en cas de traitement
prolongé, l'utilisation de
dérivés lipidiques de
amphotéricine B ou
azolés (fluconazole ou
isavuconazole), après avis
experts et selon les
possibilités
microbiologiques, est à
viser.

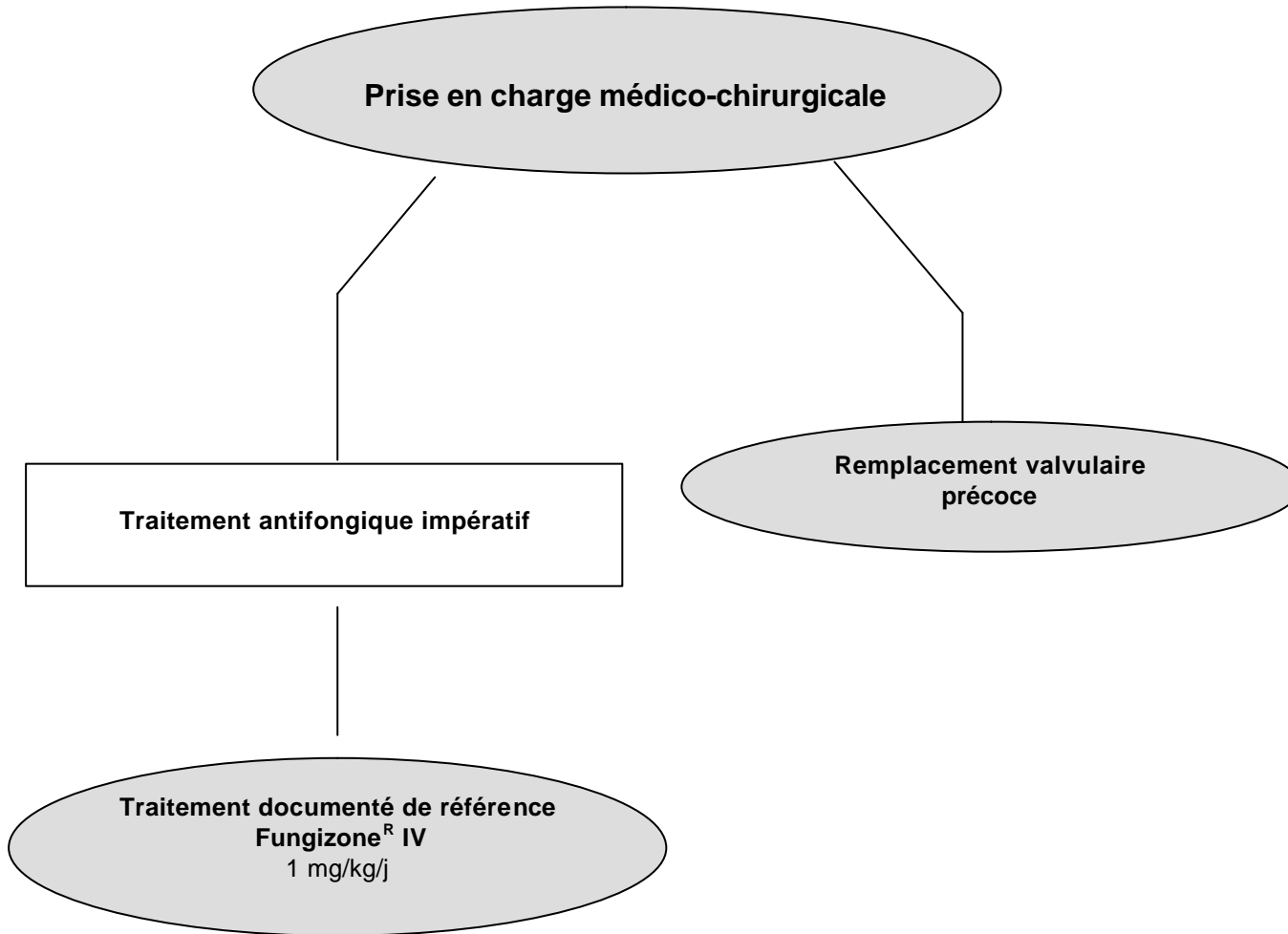


IF 19: TRAITEMENT DOCUMENTÉ D'UNE ENDOCARDITE A *CANDIDA* SP CHEZ LE PATIENT IMMUNOCOMPÉTENT

Intérêt potentiel des formulations lipidiques de l'amphotéricine B prescrites à la posologie de 5mg/kg/j en raison de la durée importante du traitement. Leur utilisation nécessite l'avis d'experts.

Durée du traitement:
Au moins 6 semaines post-opératoires

Un traitement prophylactique secondaire d'au moins 2 ans a été proposé. L'utilisation d'azolés est à envisager (fluconazole, voriconazole)
◆ après avis d'experts et selon les données microbiologiques.



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

INFECTION CARDIAQUE A *CANDIDA* SP DE L'IMMUNOCOMPETENT

Coller ici l'étiquette du patient

Service :	UF N°:
Date de l'ordonnance :	_ _ _ _ _ _ _
Date de début du traitement :	_ _ _ _ _ _ _
Date prévue d'arrêt du traitement :	_ _ _ _ _ _ _
Ordonnance pour : 7 jours <input type="checkbox"/> moins <input type="checkbox"/> (en clair) :	_____ jours
Poids :	_____ kg
Insuffisance rénale :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
(créatinine \geq 25 mg/l ou clairance $<$ 25 ml/min)	

Observations :

Nom et prénom du prescripteur

N° de poste :

Signature du prescripteur :

A FAXER A LA PHARMACIE AU 46004
modèle d'ordonnance valable jusqu'au 30/09/2005

	cocher	Fungizoneâ
péricardite*§\$		mg/24h
endocardite**§§\$		mg/24h

Aucune indication en première intention pour : Abelcetâ , Ambisomeâ , Ancotilâ , Cancidasâ , Sporanoxâ , Triflucanâ , Vfendâ

MONOTHERAPIE : 1 seule molécule doit être prescrite

* drainage péricardique avec débridement, voire résection ; § durée du traitement : 2 à 14 semaines (avis d'experts pour traitements prolongés) ;

\$ avis d'experts indispensable pour une alternative thérapeutique ; ** remplacement valvulaire précoce ; §§ durée du traitement : au moins 6 semaines post-opératoires.

Fungizoneâ IV, 1 adm/j : 1 mg/kg/24h

CTJ : FUN inj-5-10 €

IF 20-1 : TRAITEMENT PROBABILISTE D'UNE MYCOSE SYSTEMIQUE

Il s'agit des propositions de traitement curatif de type probabiliste des experts lillois, en l'absence de données convaincantes de la littérature.

- **Attendu que :**
 - ◆ il n'existe dans la littérature aucun élément objectif permettant de dégager les indications précises de ce traitement curatif probabiliste.
 - ◆ les experts américains suggèrent qu'un traitement probabiliste peut être utile chez un patient présentant à la fois une colonisation fongique (de préférence au niveau de plusieurs sites), de multiples facteurs de risque tels que ceux rapportés et une fièvre inexpliquée.
 - ◆ la nature exacte du traitement antifongique probabiliste n'a pas été définie.
- **Il paraît raisonnable d'adopter la stratégie thérapeutique suivante :**
 - ◆ **Un traitement curatif antifongique peut être instauré de façon probabiliste chez les patients présentant A LA FOIS :**
 - **Une fièvre inexpliquée et résistante à un traitement antibactérien bien conduit**
 - **Deux facteurs de risque majeur ou un facteur majeur et deux mineurs**
 - Sont considérés comme majeurs, les éléments suivants
 - * neutropénie < 500/mm³ pendant plus de 10 jours consécutifs
 - * antibiothérapie à large spectre ayant duré au moins 6 jours
 - * perforation digestive persistante
 - * hémodialyse
 - Sont considérés comme mineurs les éléments suivants :
 - * alimentation parentérale
 - * cathéter veineux central
 - * corticothérapie
 - **Une colonisation fongique**
 - touchant au moins 2 sites non contigus parmi les sites suivants : bouche, trachée, urines, selles, aisselles.
 - ces sites doivent faire l'objet d'une recherche de colonisation 1 fois par semaine, **en présence d'un sepsis.**
 - **la présence d'un taux sérique d'antigène de *Candida* et/ou d'anticorps anti-*Candida* significativement plus élevé que le taux d'entrée.**
 - Un dosage sérique **initial, de référence, à l'admission**, des antigènes et anticorps doit être réalisé chez tout patient admis en réanimation pour une durée de séjour prévisible de plus de 48 heures
 - un nouveau dosage sérique des antigènes et anticorps doit être réalisé en cas de sepsis inexpliqué.
 - ◆ **Si le traitement est instauré de façon probabiliste et urgente, le clinicien doit a posteriori faire la preuve du bien fondé de sa démarche.** Ainsi, si les prélèvements microbiologiques éliminent une colonisation fongique touchant 2 sites non contigus, ou si le taux sérique d'antigène de *Candida* et/ou d'anticorps anti-*Candida* n'est pas significativement plus élevé qu'à l'entrée, **une désescalade avec arrêt du traitement antifongique s'impose.**

IF 20-2 : TRAITEMENT PROBABILISTE D'UNE MYCOSE SYSTEMIQUE

- ◆ **Le traitement probabiliste est identique en tous points à celui recommandé pour le traitement documenté des candidémies.**
 - **Le choix initial de l'antifongique utilisé dépend du patient :**
 - **Chez un patient n'ayant pas reçu récemment d'azolés**, le fluconazole (**Triflucanâ**) IV à la posologie de 12 mg/kg/j est préconisé.
 - **Chez un patient ayant reçu récemment des azolés**
 - * en l'absence d'une insuffisance rénale (créatinine < 25 mg/l ou 220 µmol/l ou clairance > 25 ml/min.) et chez un patient ne recevant pas de façon concomitante une thérapeutique néphrotoxique (aminosides, ciclosporine, cisplatine, colimycine, foscarnet, glycopeptides, pentamidine, ...), l'AmB-D (**Fungizoneâ**) est proposée à la posologie de 1 mg/kg/j, en l'absence de contre-indications.
 - * En présence d'une insuffisance rénale (créatinine ≥ 25 mg/l ou 220 µmol/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, ...), une formulation lipidique d'amphotéricine B est préférable. Les posologies sont pour l'AmB-L (**Ambisomeâ**) de 3mg/kg/j et pour l'AmB-LC (**Abelcetâ**) de 5mg/kg/j.
 - **En cas d'identification ultérieure d'une espèce de *Candida* sp.**, une première adaptation thérapeutique est envisageable (si il n'y a pas de risque de résistance acquise aux azolés).
 - *C. albicans*, *C. tropicalis* et *C. parapsilosis* : fluconazole (**Triflucanâ**) à 6mg/kg/j, ou AmB-D (**Fungizoneâ**) de 0,6 à 1 mg/kg/j selon que le patient est stable ou instable (**A1**), ou AmB-L (**Ambisomeâ**) de 3mg/kg/j et pour AmB-LC (**Abelcetâ**) de 5mg/kg/j.
 - *C. glabrata*, *C. krusei*: AmB-D (**Fungizoneâ**) à 1 mg/kg/j (**B3**) ou AmB-L (**Ambisomeâ**) à 5 mg/kg/j ou AmB-LC (**Abelcetâ**) à 5 mg/kg/j, ou voriconazole (**Vfendâ**) IV à 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h.
 - *C. lusitaniae* : fluconazole (**Triflucanâ**) à 6mg/kg/j (**B3**).
 - **Dès que la sensibilité de la souche responsable est connue**, une adaptation définitive du traitement doit être envisagée. Ainsi, l'AmB-D ou ses formulations lipidiques doivent être remplacées, si cela est possible, par le fluconazole (**B3**). Le relais oral doit être rapide pour le fluconazole et le voriconazole.
 - **Retrait de tous les cathéters vasculaires, dans la mesure du possible**, qu'ils soient artériels ou veineux, centraux ou périphériques (**B2**).
 - **La durée optimale du traitement probabiliste est de 2 semaines après l'obtention de l'apyrexie (A3).**

Remarques du groupe d'experts : le suivi sérologique systématique des patients de réanimation, hors ceux présentant un sepsis inexpliqué, ne semble pas justifié.

IF 20-1 et IF 20-2: TRAITEMENT PROBABILISTE D'UNE CANDIDOSE SYSTEMIQUE CHEZ LE PATIENT IMMUNOCOMPETENT DE REANIMATION ET DE CHIRURGIE VISCERALE

facteurs de risque majeurs

neutropénie < 500/mm³
pendant plus de 10 jours consécutifs
antibiothérapie à large spectre ayant duré au moins 6 jours
perforation digestive résistante
hémodialyse

facteurs de risque mineurs

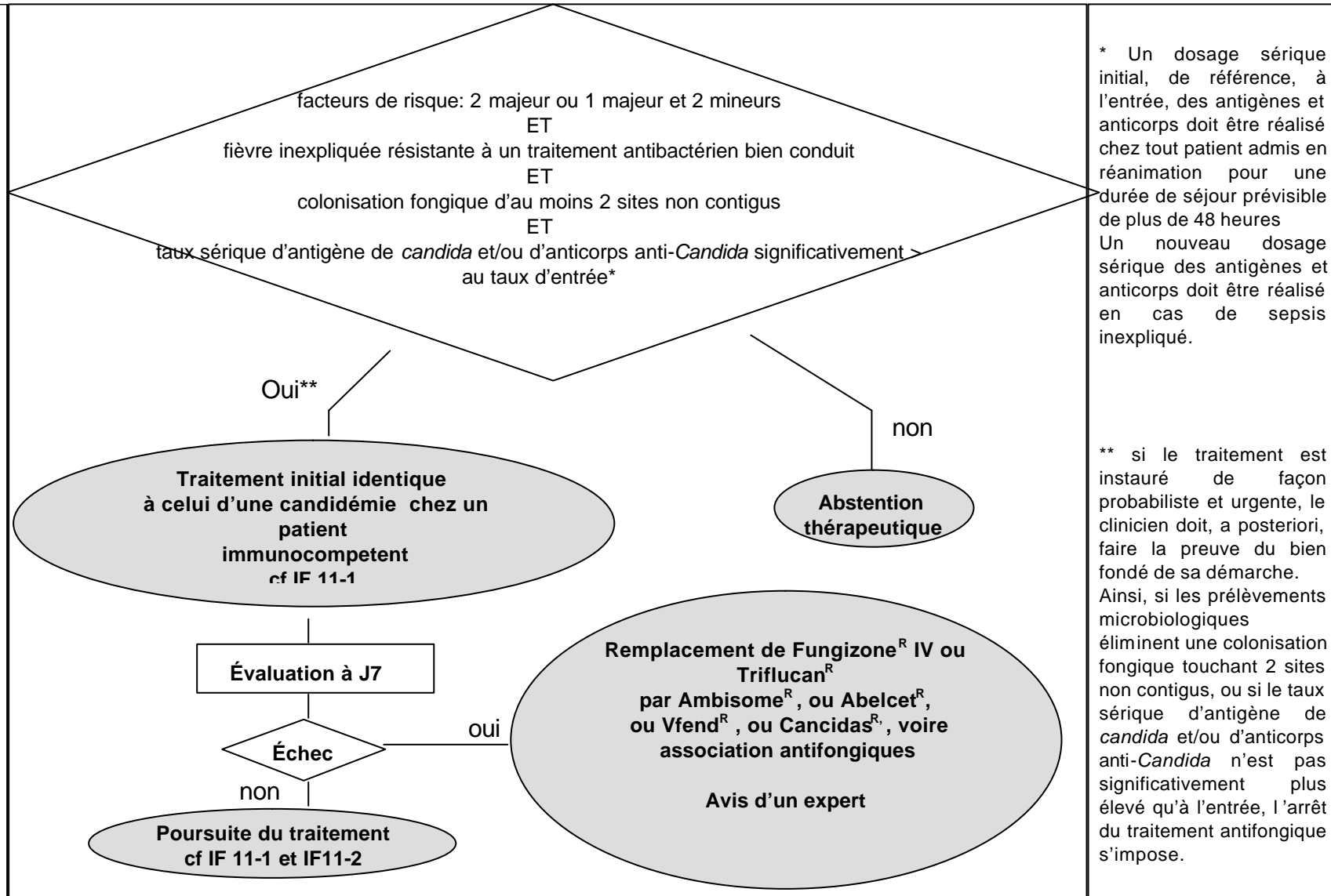
alimentation parentérale
cathéter veineux central
orthothérapie

sites non contigus :

plaie ouverte
plaie chirurgicale
plaie brûlure
plaie traumatique
sites doivent faire l'objet d'une recherche de colonisation 1 fois par semaine, en présence d'un sepsis.

si possible, retrait de tous les cathéters vasculaires (artériels, veineux, centraux, périphériques).

durée du traitement :
au moins 2 semaines
avant l'obtention de l'apyrexie.



* Un dosage sérique initial, de référence, à l'entrée, des antigènes et anticorps doit être réalisé chez tout patient admis en réanimation pour une durée de séjour prévisible de plus de 48 heures. Un nouveau dosage sérique des antigènes et anticorps doit être réalisé en cas de sepsis inexpliqué.

** si le traitement est instauré de façon probabiliste et urgente, le clinicien doit, a posteriori, faire la preuve du bien fondé de sa démarche. Ainsi, si les prélèvements microbiologiques éliminent une colonisation fongique touchant 2 sites non contigus, ou si le taux sérique d'antigène de *candida* et/ou d'anticorps anti-*Candida* n'est pas significativement plus élevé qu'à l'entrée, l'arrêt du traitement antifongique s'impose.

PHARMACIE CENTRALE DU CHRU DE LILLE

Ordonnance d'antifongiques délivrés pour 7 jours de traitement maximum

TRAITEMENT PROBABILISTE* D'UNE CANDIDOSE SYSTEMIQUE CHEZ LE PATIENT IMMUNOCOMPETENT DE REANIMATION ET DE CHIRURGIE VISCERALE

Coller ici l'étiquette du patient

Service : _____ UF N°: _____

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 A LA PHARMACIE AU 46004
modèle d'ordonnance valable jusqu'au 30/09/2005

	oui	non
fièvre inexpliquée et résistante à un traitement antibactérien bien conduit		
facteur de risque majeur		
neutropénie < 500/mm ³ pendant plus de 10 jours consécutifs		
antibiothérapie à large spectre ayant duré au moins 6 jours		
perforation digestive persistante		
hémodialyse		
facteurs de risque mineurs		
alimentation parentérale		
cathéter veineux central		
corticothérapie		
colonisation fongique		
bouche		
trachée		
urines		
selles		
aisselles		
présence d'un taux sérique d'antigène de <i>candida</i> et/ou d'anticorps anti-		

	oui	non
Au total		
fièvre inexpliquée et résistante à un traitement antibactérien bien conduit		
2 facteurs de risque majeurs		
1 facteur de risque majeur et 2 facteurs de risque mineurs		
1 colonisation fongique de deux sites non contigu		
taux sérique d'antigène de <i>candida</i> et/ou d'anticorps anti-<i>Candida</i> significativement plus élevé que le taux d'entrée		
Indication d'un traitement probabiliste		

PHARMACIE CENTRALE DU CHRU DE LILLE

Ordonnance d'antifongiques délivrés pour 7 jours de traitement maximum

Coller ici l'étiquette du patient

TRAITEMENT PROBABILISTE* D'UNE CANDIDOSE SYSTEMIQUE

CHEZ LE PATIENT IMMUNOCOMPETENT

DE REANIMATION ET DE CHIRURGIE VISCERALE

	cocher	Fungizoneâ	Abelcetâ	Ambisomeâ	Triflucanâ IV****	Triflucanâ PO	Vfendâ IV****	Vfendâ PO
souche de sensibilité inconnue ET pas de traitement antérieur par azolés					mg/24h	mg/24h		
souche de sensibilité inconnue ET/OU traitement antérieur par azolés ET fonction rénale normale ET pas de traitement néphrotoxique concomitant**		mg/24h						
souche de sensibilité inconnue ET/OU traitement antérieur par azolés ET insuffisance rénale OU traitement néphrotoxique concomitant			mg/24h	mg/24h				
Identification de <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> et <i>C. parapsilosis</i> ET absence de traitement antérieur par azolés					mg/24h	mg/24h		
Identification de <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> et <i>C. parapsilosis</i> ET traitement antérieur par azolés ET fonction rénale normale ET pas de traitement néphrotoxique concomitant***		mg/24h						
Identification de <i>C. albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> et <i>C. parapsilosis</i> ET traitement antérieur par azolés ET insuffisance rénale OU traitement néphrotoxique concomitant			mg/24h	mg/24h				
Identification de <i>C. glabrata</i> et <i>C. krusei</i> ET fonction rénale normale ET pas de traitement néphrotoxique concomitant**		mg/24h						
Identification de <i>C. glabrata</i> et <i>C. krusei</i> ET insuffisance rénale OU traitement néphrotoxique concomitant			mg/24h	mg/24h			mg/24h	mg/24h
Identification de <i>C. lusitaniae</i>					mg/24h	mg/24h		

Aucune indication pour : Ancotilâ, Sporanoxâ **MONOTHERAPIE** : 1 seule molécule doit être prescrite.

Le traitement probabiliste est identique en tous points à celui recommandé pour le traitement curatif des candidémies.

Si le traitement est instauré de façon probabiliste et urgente, le clinicien doit a posteriori faire la preuve du bien fondé de sa démarche. Si la colonisation fongique touchant 2 sites non contigus n'est pas prouvée ou si le taux sérique d'antigène de *Candida* et/ou d'anticorps anti-*Candida* n'est pas significativement plus élevé qu'à l'entrée, l'arrêt du traitement antifongique s'impose.

durée du traitement : 15 jours après l'obtention de l'apyrexie ; **** relais oral dès que possible pour Triflucanâ et Vfendâ

Fungizoneâ IV, 1 adm/j : ** 1 mg/kg/24h
 *** 0,6 mg/kg/24h
Abelcetâ IV, 1 adm/j : 5 mg/kg/24h
Ambisomeâ IV, 1 adm/j : 3 mg/kg/j

Triflucanâ IV, 1 adm/j : pour les deux formes
Triflucanâ PO, 1 adm/j : 12mg/kg/j
 après identification 6mg/kg/j

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

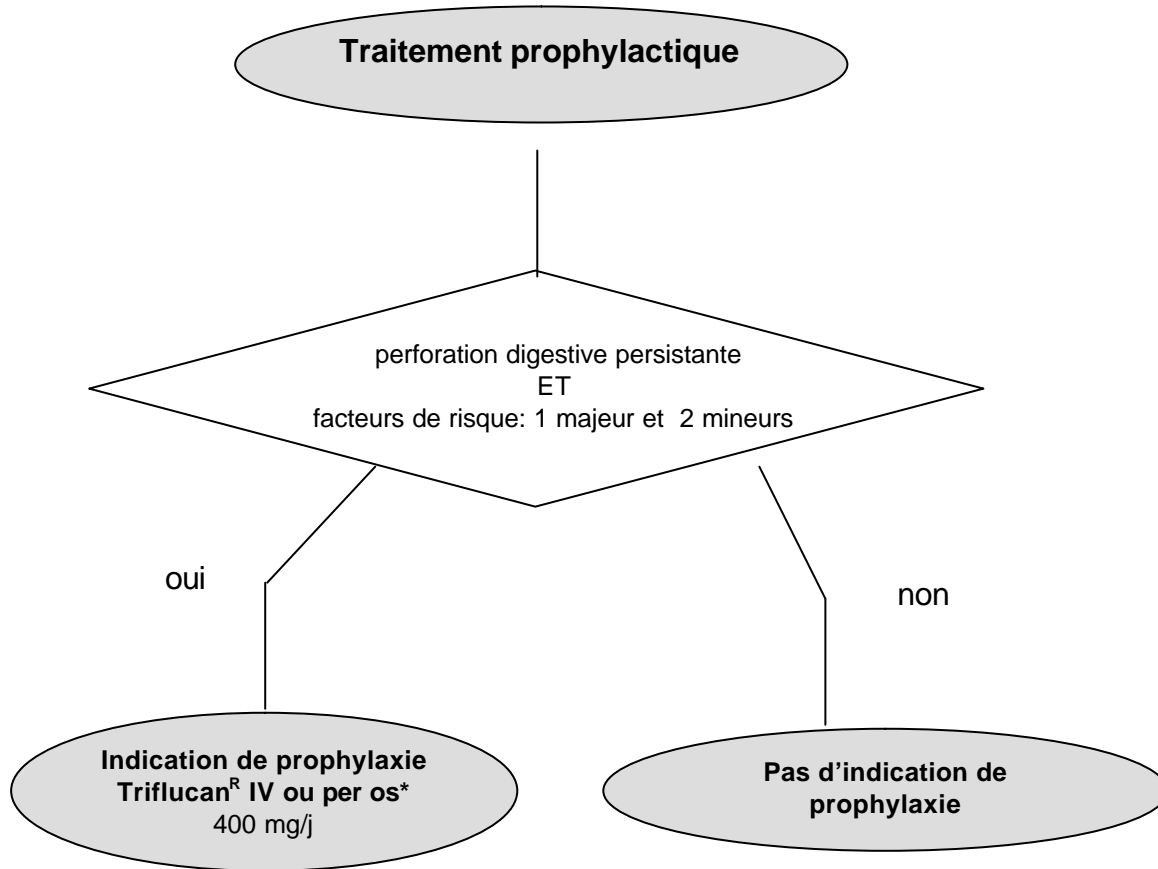
IF 21 : TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE DES INFECTIONS A *CANDIDA* SP.

- En l'absence de données pertinentes pouvant justifier une prophylaxie antifongique systématique en réanimation médico-chirurgicale, **la prophylaxie antifongique doit être réservée aux patients présentant une perforation digestive persistante et au moins UN facteur de risque majeur et DEUX facteurs de risque mineur :**
 - ◆ Sont considérés comme majeurs, les éléments suivants
 - neutropénie $< 500/\text{mm}^3$ pendant plus de 10 jours consécutifs
 - antibiothérapie à large spectre ayant duré au moins 6 jours
 - hémodialyse
 - ◆ Sont considérés comme mineurs les éléments suivants :
 - alimentation parentérale
 - cathéter veineux central
 - corticothérapie
- Le fluconazole (**Triflucanâ**), à raison de 400 mg/j est proposé.

IF 21: TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE D'UNE CANDIDOSE SYSTEMIQUE CHEZ LE PATIENT IMMUNOCOMPETENT DE REANIMATION ET DE CHIRURGIE VISCERALE

urs de risque majeurs
ropénie < 500/mm³
int plus de 10 jours
cutifs
iothérapie à large
e ayant duré au
6 jours
odialyse

urs de risque mineurs
entation parentérale
éter veineux central
cothérapie



* enfant : 12 mg/kg/j

PHARMACIE CENTRALE DU CHRU DE LILLE

Ordonnance d'antifongiques délivrés pour 7 jours de traitement maximum

**PROPHYLAXIE ANTIFONGIQUE CHEZ LE PATIENT IMMUNOCOMPETENT
DE REANIMATION ET DE CHIRURGIE VISCERALE**

Coller ici l'étiquette du patient

Service :	UF N°:
Date de l'ordonnance :	_____
Date de début du traitement :	_____
Date prévue d'arrêt du traitement :	_____
Ordonnance pour : 7 jours <input type="checkbox"/> moins <input type="checkbox"/> (en clair) :	_____ jours
Poids :	_____ kg
Insuffisance rénale :	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
(créatinine \geq 25 mg/l ou clairance < 25 ml/min)	

Observations :

Nom et prénom du prescripteur

N° de poste :

Signature du prescripteur :

A FAXER A LA PHARMACIE AU 46004
modèle d'ordonnance valable jusqu'au 30/09/2005

	oui	non
perforation digestive persistante		
facteur de risque majeur (au moins 1)		
neutropénie < 500/mm ³ pendant plus de 10 jours consécutifs		
antibiothérapie à large spectre ayant duré au moins 6 jours		
hémodialyse		
facteurs de risque mineurs (au moins 2)		
alimentation parentérale		
cathéter veineux central		
corticothérapie		
Indication d'une prophylaxie antifongique		

	cocher	Triflucanâ IV*	Triflucanâ PO
prophylaxie antifongique		mg/24h	mg/24h

Aucune indication pour : Abelcet® IV Ambisome® IV Ancotil®, Cancidas®, Fungizone® IV Sporanox® Vfend®

MONOTHERAPIE : 1 seule molécule doit être prescrite.

* relais oral dès que possible pour Triflucanâ IV

Triflucanâ IV, 1 adm/j : 400 mg/24h
Triflucanâ PO, 1 adm/j : 400 mg/24h
enfant : 12 mg/kg/24h pour les 2 formes

Dernière mise à jour : le 4 novembre 2004

Prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections à *Aspergillus* sp. chez le patient de pneumologie

- ASPERGILLOSE PULMONAIRE INVASIVE*
- ASPERGILLOSE BRONCHOPULMONAIRE ALLERGIQUE.

* Le patient de pneumologie présentant une aspergillose pulmonaire (invasive ou aspergillome) doit être pris en charge comme un patient immunodéprimé (cf IF 1 à IF 10).

IF 22: TRAITEMENT D'UNE ASPERGILLOSE BRONCHOPULMONAIRE ALLERGIQUE

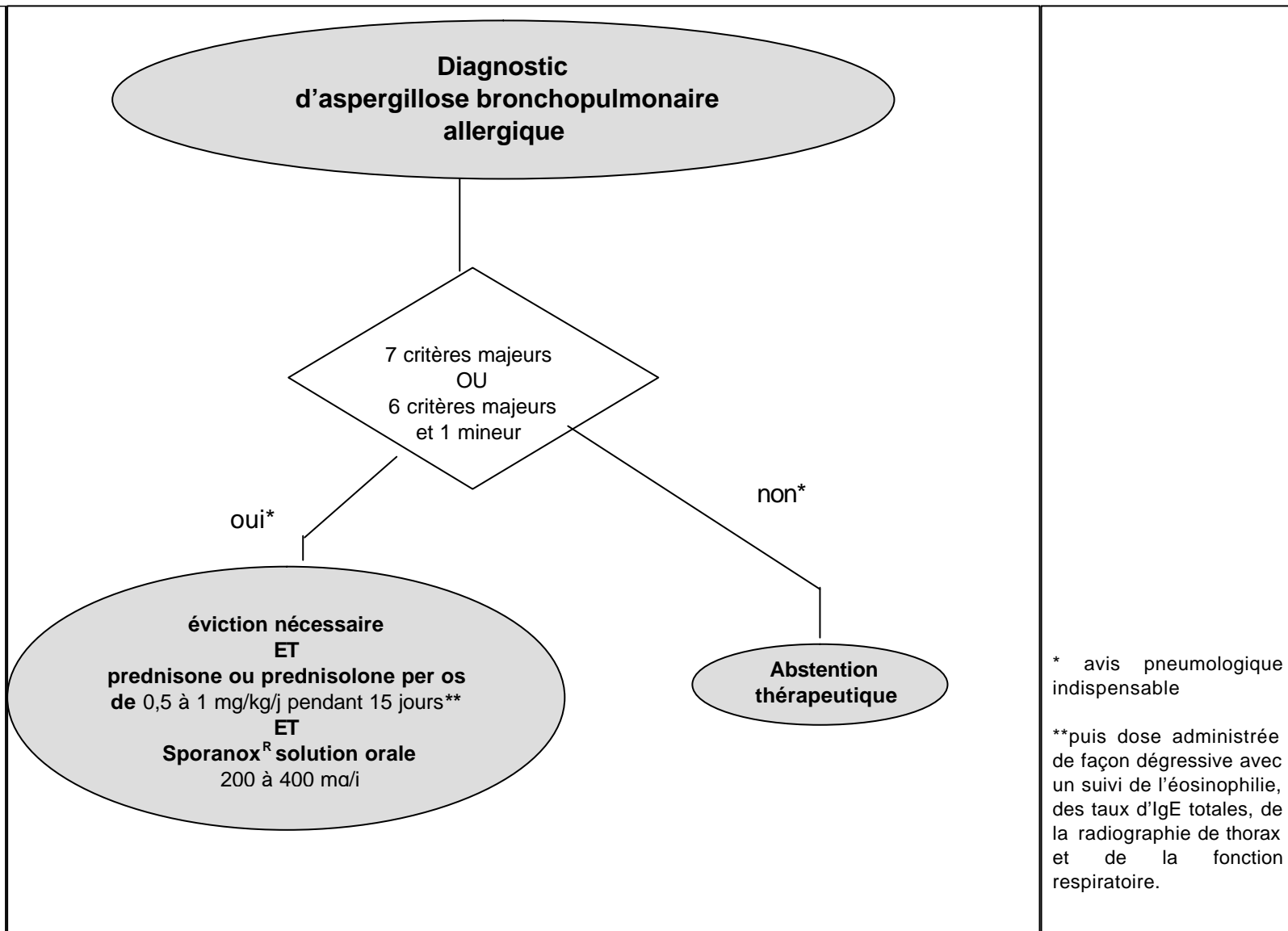
- **éviction nécessaire**
- **prednisone ou prednisolone par voie orale**
 - ◆ à la posologie initiale de 0,5 à 1 mg/kg/j pendant 15 jours
 - ◆ puis dose administrée de façon dégressive avec un suivi de l'éosinophilie, des taux d'IgE totales, de la radiographie de thorax et de la fonction respiratoire.
- **itraconazole (Sporanox[®]) à la posologie de 200 à 400 mg par jour, à adapter en cas d'insuffisance hépatique**
- **avis d'expert pneumologue indispensable**

IF 22: PRISE EN CHARGE DE L'ASPERGILLOSE BRONCHOPULMONAIRE ALLERGIQUE

critères majeurs :
 Asthme
 Infiltrats pulmonaires
 Éosinophilie sanguine >500
 ts/mm³
 IgE totales élevées et IgE
 spécifiques envers *Aspergillus
 fumigatus*
 Tests cutanés positifs envers
Aspergillus fumigatus en
 lecture immédiate
 Présence d'anticorps
 précipitants envers *Aspergillus
 fumigatus*
 Présence de bronchectasies
 proximales

critères mineurs :
 Présence d'*Aspergillus
 fumigatus* dans l'expectoration
 Présence de moules
 fongiques dans
 l'expectoration
 Test cutané positif envers
Aspergillus fumigatus en
 lecture retardée

durée du traitement:
 avis pneumologique
 indispensable



* avis pneumologique
 indispensable

** puis dose administrée
 de façon dégressive avec
 un suivi de l'éosinophilie,
 des taux d'IgE totales, de
 la radiographie de thorax
 et de la fonction
 respiratoire.

**COÛTS THEORIQUES DES TRAITEMENTS JOURNALIERS ANTIFONGIQUES
2004-2006**

spécialités	C.T.J. (Coûts de Traitement Journaliers)
ABELCET	438 euros (pour une posologie de 5mg/kg/j)
AMBISOME	600 euros (pour une posologie de 3mg/kg/j)
ANCOTIL 2,5g injectable	230 euros (pour une posologie de 150mg/kg)
ANCOTIL comprimé	10 euros (pour une posologie de 150mg/kg)
CASPOFUNGIN	488 euros en traitement d'entretien
FUNGIZONE injectable	5-10 euros
FUNGIZONE gélule	1 euro
SPORANOX gélule	20 euros
TRIFLUCAN injectable	48 euros
TRIFLUCAN voie orale	27 euros (pour une posologie de 400mg/j)
VFEND injectable	451 euros
VFEND voie orale	86 euros

Coût de traitement journalier des antifongiques systémiques chez l'enfant et l'adulte

MÉDICAMENT	CTJ Enfant 10 kg	CTJ Enfant 30 kg	CTJ Adulte 70 kg	CTJ Adulte 70 kg (En flacon)
Abelcet	121	242	438	487
Ancotil	53	107	230	272
Ambisome	141	282	600	705
Cancidas	488	488	488	488
Fungizone	5	5	5-10	10
Sporanox	4	12	20	26
Triflucan IV	22	46	48	46
Triflucan PO	8	24	27	27
Vfend IV	158	316	451	474
Vfend PO	20	52	86	86