

Prise en charge des mycoses invasives en hématologie
Recommandations du CHRU de Lille - Version 6
Préparé par S. Alfandari
Date limite de validité: 31 mars 2012

ASPERGILLOSE

Prophylaxie primaire

Allogreffe de moelle :

Du conditionnement à la prise de greffe

- **Fluconazole : 400 mg/j (A1)**

Si GVH (aigue ou chronique) de grade ≥ 2 avec > 1 mg/kg CTCD : jusqu'à 4 sem après diminution CTCD/GVH

- **Posaconazole : 200 mg/8h PO (A1)**
- Voriconazole : 4 mg/kg/12h PO/IV si pas suffisamment de lipides alimentaires, intolérance ou taux sérique insuffisant de posaconazole, (A1)

Inductions de leucémies aigues myéloïdes et syndromes myélodysplasiques jusqu'à sortie d'aplasie:

- **Choix prioritaire : Posaconazole : 200 mg/8h PO (A1)**
- Voriconazole : 4 mg/kg/12h PO/IV si pas suffisamment de lipides alimentaires, intolérance ou taux sérique insuffisant de posaconazole

Autres patients d'oncohématologie (autogreffe médullaire, lymphome, LLC, LMC)

- Pas de prophylaxie antifongique

Tenir compte des prophylaxies pour les

Décisions de traitement probabiliste : pas systématique si taux efficace

Choix de la molécule en traitement probabiliste ou curatif : pas de voriconazole si posaconazole ou voriconazole en prophylaxie

Intolérance azolés : avis d'experts

Prophylaxie secondaire (A3)

Chez un patient ayant fait une aspergillose prouvée ou probable (définition EORTC/MSG2008) jusqu'à la fin des périodes d'immunodépression (cycles de chimio, 1 an post allogreffe....)

Chez un patient ayant fait une aspergillose possible:

jusqu'à la normalisation des images scannographiques ayant motivé la mise sous traitement.

- **Choix prioritaire : Voriconazole : 4 mg/kg/12h PO**
- Posaconazole : 200 mg/8h PO en cas d'intolérance/taux inadapté
- Autres molécules : A discuter si émergence infection sous azolés

Traitement probabiliste (= empirique)

Situation clinique déclenchante : fièvre chez le neutropénique débutant après 7 jours de neutropénie < 500 PNN/mm³ et persistant 72h après le début d'une antibiothérapie à large spectre **OU** fièvre débutant après plus de 10 jours d'une neutropénie < 500 PNN/mm³, antigénémie $\geq 0,5$ ng/ml, β -D-glucane ≥ 80 pg/ml.

- **Il n'y a pas d'indication à une association d'antifongiques**
 - **Choix prioritaire : Amphotéricine B liposomale (Ambisome®) 3mg/kg/j (A1).**
 - Autre choix : Caspofungine (Cancidas®) 70mg J1 puis 50mg/j (ou 70 mg/j si > 80 kg) (A1)
 - En cas d'impossibilité d'utiliser ces molécules : voriconazole (Vfend®) IV : 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h (A1/B)
- ◆ arrêt du traitement si :
 - patient apyrétique ou autre cause d'hyperthermie (bactériémie...) ET
 - scanner thoracique en coupes fines n'étant pas en faveur d'une AI ET
 - après concertation avec un expert
 - (également scanner cérébral ou sinusien normal si il y avait des signes d'appel clinique)
- ◆ durée du traitement:
 - 15 jours si amélioration clinique
 - à évaluer au cas par cas en l'absence d'amélioration clinique

**Traitement documenté : Aspergillose prouvée ou probable (imagerie ET preuve mycologique) ou
Traitement pré-emptif : Aspergillose possible (imagerie OU preuve mycologique)**

Le traitement de première ligne est habituellement une monothérapie utilisant :

- **Choix prioritaire : voriconazole (Vfend®) IV : 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h (A1)**
- Amphotéricine B liposomale (Ambisome®) 3 mg/kg/j (**A1/B1**), en particulier si patient sous prophylaxie antérieure par azolés.
- En cas d'impossibilité d'utiliser ces molécules : caspofungine (Cancidas®) 70 mg J1 puis 50mg/j (ou 70 mg/j si > 80 kg) (**B2/C2**)
- Posaconazole 200 mg/6h (**B2** en sauvetage)
- **Place des associations [B1/D3]**
 - **Aspergillose pulmonaire invasive** (prouvée ou probable uniquement): lésions multiples et de grande taille proches d'un axe vasculaire ET/OU extensives malgré 8j de monothérapie (**B1/C2**)
- Relai oral
 - Possible par Voriconazole (Vfend®) 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h si (pas de dose de charge si relai du voriconazole IV)
 - Pas d'échec de prophylaxie par azolés
 - Taux sérique efficace avant l'arrêt du traitement IV

Autres éléments du traitement

- Recherche antigènes :
 - Galactomannane : 2/sem pendant les périodes d'aplasie
 - Beta-D-glucane : 1/sem pendant les périodes d'aplasie
- **Dosages sériques de voriconazole et de posaconazole SYSTEMATIQUES:**
 - Dosages à effectuer de préférence AVANT une prise (on évalue la concentration résiduelle)
 - A effectuer après environ 5 jours et en cas d'échec et/ou de toxicité (**B3**)
 - Objectifs de concentration
 - Voriconazole : entre 1 et 5,5 µg/ml
 - Posaconazole : ≥ 0,7 µg/ml
- **Avis chirurgical (B2)**
 - Lésions proches d'un axe vasculaire, de l'endocarde ou avec hémoptysies, particulièrement si amorce de sortie de neutropénie
 - Lésion unique avant chimio intensive et/ou allogreffe
- **Réduction de l'immunosuppression (A3)**
 - Diminution ou arrêt d'une corticothérapie
- **Contrôles scannographiques**
 - Fréquents si lésion volumineuse, proche d'un axe vasculaire et remontée PNN
 - A J8 dans les autres cas, puis selon l'évolution
- **Autres localisations : (cérébrales, osseuses, endocarditiques) :**
 - Demander un avis spécialisé
- **Durée**
 - Jusqu'à régression/calcification des anomalies scannographiques, négativation des cultures et correction de l'anomalie immunologique.
 - La durée de l'association est fonction de l'évolution.

CANDIDEMIES

Traitement documenté avant identification de la souche

- **Choix prioritaires :**
 - Caspofungine (Cancidas®) : 70 mg J1 puis 50mg/j (ou 70 mg/j si > 80 kg) (A2) ou
 - Amphotéricine B liposomale (Ambisome®) 3 mg/kg/j (A2)
- Patients peu sévères et non exposés récemment aux azolés
 - Fluconazole (Triflucan®) 12 mg/kg/j J1 puis 6 mg/kg/j (B3) ou
 - Voriconazole (Vfend®) IV : 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h (B3) si besoin de couvrir les moisissures

Adaptation selon l'identification de la souche

- **C. albicans** Fluconazole (Triflucan®) 12 mg/kg/j J1 puis 6 mg/kg/j (A2)
 - **C. glabrata:** Caspofungine (Cancidas®) : 70 mg J1 puis 50mg/j (B3)
Amphotéricine B liposomale (Ambisome®) 3 mg/kg/j (B3)
 - **C. parapsilosis:** Fluconazole (Triflucan®) 12 mg/kg/j J1 puis 6 mg/kg/j (B3)
Amphotéricine B liposomale (Ambisome®) 3 mg/kg/j (B3)
 - **C. krusei:** Caspofungine (Cancidas®) : 70 mg J1 puis 50mg/j (B3)
Amphotéricine B liposomale (Ambisome®) 3 mg/kg/j (B3)
Voriconazole (Vfend®) IV : 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h
- **Relai oral**
 - Selon antifongogramme vers :
 - Fluconazole (Triflucan®) 12 mg/kg/j J1 puis 6 mg/kg/j ou
 - Voriconazole (Vfend®) 6 mg/kg/12 h J1 puis 4 mg/kg/12h
 - Durée de 15 jours après la dernière hémoculture positive et la négativation des signes d'infection

CANDIDOSE HEPATO-SPLENIQUE (CHS):

Lésions apparaissant en **sortie d'aplasie**, généralement chez un patient ayant fait une candidémie. C'est un syndrome de reconstitution immunitaire.

Critères diagnostiques (révision 2008), outre l'immunodépression, CHS prouvée :

Histologie ou culture hépatique ou splénique positive.

CHS prouvée :

Petites lésions arrondies à renforcement périphérique dans le foie ou la rate survenant après une candidémie diagnostiquée dans les 2 semaines précédentes.

ET

Un critère mycologique (par exemple : B-d glucane)

CHS possible :

Lésions radiologiques hépatiques et/ou spléniques évocatrices (scanner ou IRM) + fièvre persistante sous antibiothérapie + perturbations du bilan hépatique

- **Corticoides : 0,6 mg/kg/j de prednisone pendant 3 mois**
- **Un (seul) antifongique** choisi selon traitements précédents/ sensibilité si isolement candida

CANDIDOSES INVASIVES ET ASSOCIATIONS ANTIFONGIQUES

- Ne se discutent que pour les méningites/endocardites/spondylodiscites
- Nécessitent un avis spécialisé

A ce jour, il n'y a pas de place pour les nouvelles échinocandines (anidulafungine : pas de données, micafungine : hépatotoxicité) chez les patients d'hématologie

REFERENCES EMPLOYEES POUR LA REDACTION

Recommandations de sociétés savantes dont sont tirées les gradations des recommandations :

IDSA CID 2008 (aspergillose) et **CID 2009** (candidoses), **ECIL BMT 2010**

En cas de différence de gradation, les 2 sont présentées sous forme (grade IDSA / grade ECIL)

ASPERGILLOSE

Prophylaxie primaire

Allogreffe de moelle

Du conditionnement à la prise de greffe : Fluconazole : 400 mg/j (IDSA/ECIL)

GVH Posaconazole Ullmann NEJM 2007

- o Voriconazole : Marks ICAAC 2009 M-1249a

LAM/SMD

- o Posaconazole Cornely NEJM 07

- o Voriconazole : Vereshild JI 2007

Tenir compte des prophylaxies pour les traitements probabilistes IDSA

Prophylaxie secondaire : azolés (IDSA), longue durée (ECIL), vorico Cordonnier Hematologica 2010

Traitement probabiliste

- o Amphotéricine B liposomale (Ambisome®) (A1) Walsh NEJM 1999

- o Caspofungine (Cancidas®) (A1) Walsh NEJM 2004

- o voriconazole (Vfend®) (A1) Walsh NEJM 2002

Traitement documenté ou pré-emptif

- o voriconazole (A1) Herbrecht NEJM 2005

- o Amphotéricine B liposomale (Ambisome®) Cornely CID 2007

- o En cas d'impossibilité d'utiliser ces molécules : caspofungine (Cancidas®) Maertens CID 2004 et BMC ID 2010, Viscoli JAC 2009 Herbrecht BMT2010

- o Posaconazole : Walsh CID 2007

- Place des associations [hors AMM]

- o Caillot Cancer 2007

- Relai oral IDSA

Autres éléments du traitement

- Dosages sériques de voriconazole et de posaconazole IDSA, Pascual CID 2008, Jang Clin Pharm Ther 2010, voir aussi Lebaeux AAC 2009
- Traitement chirurgical IDSA
- Contrôles scannographiques IDSA

CANDIDEMIES

Traitement documenté avant identification de la souche

- **Choix prioritaires : Caspofungine (Cancidas®)/Amphotéricine B liposomale (Ambisome®)** IDSA/ECIL
- Patients peu sévères et non exposés récemment aux azolés
 - o Fluconazole (Triflucan®) IDSA
 - o Voriconazole (Vfend®) IV : IDSA/ECIL

Adaptation selon l'identification de la souche IDSA/ECIL

Durée de 15 jours après la dernière hémoculture positive et la négativation des signes d'infection IDSA

Candidose hépato-splénique : de Pauw CID 2008, Legrand CID 2008

INDICATIONS NON RETENUES CHEZ L'ADULTE :

Prophylaxie primaire en allogreffe jusqu'à la prise de greffe : micafungine (pas de bénéfice/fluconazole, pas de forme PO, plus couteux) van burik CID 2004

Traitement probabiliste : Anidulafungine et micafungine (pas de données)

Traitement curatif

Aspergillose : pas de données (anidulafungine et micafungine)

Candidoses : pas de données chez le neutropénique

Références :

- Caillot D, Thiebaut A, Herbrecht R, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematological malignancies: a randomized pilot study (Combistrat Trial). *Cancer* 2007;110:2740-6.
- Cordonnier C, Rovira M, Maertens J, et al. Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infection in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. *Hematologica* 2010; 95: 1762-8
- Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive m-old infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44:1289–97.
- Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356:348–59.
- De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1813–21.
- Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002; 347:408–15.
- Herbrecht R, Maertens J, Baila L, et al. Caspofungin first-line therapy for invasive aspergillosis in allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients: a European Organisation for Research and Treatment of Cancer study. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:1227-33.
- Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JV. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88:115-9.
- Lebeaux D, Lanternier F, Elie C, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: a monocentric study with 54 adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:5224-9.
- Legrand F, Lecuit M, Dupont B, et al. Adjuvant corticosteroid therapy for chronic disseminated candidiasis. *Clin Infect Dis* 2008; 46:696–702.
- Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3—2009 Update. *Bone Marrow Transplantation* (2010), 1–10
- Maertens J, Raad I, Petrikos G, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1563–71.
- Maertens J, Egerer G, Shin WS, et al. Caspofungin use in daily clinical practice for treatment of invasive aspergillosis: results of a prospective observational registry. *BMC Infect Dis.* 2010 Jun 22;10:182.
- Marks DI, Kibbler C, Pagliugi A, et al. Voriconazole vs Itraconazole for primary prophylaxis of invasive fungal infection in allogeneic hematopoietic cell transplant (HCT) recipients. In: 49th Interscience Conference on Antimicrobial
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503–35.
- Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; 46:201–11.
- Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft versus host disease. *N Engl J Med* 2007; 356:335–47.
- Van Burik JA. Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1407–16.
- Vehreschild JJ, Böhme A, Buchheidt D, et al. A double-blind trial on prophylactic voriconazole (VRC) or placebo during induction chemotherapy for acute myelogenous leukaemia (AML). *J Infect.* 2007 Nov;55(5):445-9.
- Viscoli C, Herbrecht R, Akan H, et al. An EORTC Phase II study of caspofungin as first-line therapy of invasive aspergillosis in haematological patients. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 1274–1281.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008; 46:327–60.
- Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:764–71.

- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002; 346:225–34.
- Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44:2–12.
- Walsh TJ, Teppler H, Donowitz GR, et al. Caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 2004; 351:1391–402.