

1. ASPERGILLOSE

1.1 Prophylaxie primaire

Allogreffe de moelle :

Du conditionnement à la prise de greffe

- **Si faible risque:**
 - **Fluconazole 400 mg/j AI**
- **Si haut risque** (greffe de LA réfractaire, prophylaxie 2nd, sang cordon, GVH aigue, mismatch, haplo):
 - **Voriconazole 200 mg x2 ajusté aux dosages sériques BI**

Si GVH (aigue ou chronique) de grade ≥ 2 avec > 1 mg/kg CTCD : tant que la GVHD n'est pas contrôlée et que la corticothérapie est prescrite à une dose ≥ 0.3 mg/kg

- **Si pas de GVH digestive:**
 - **Posaconazole cp** : 300 mg/12h J1 puis 300 mg/24h PO ajusté aux dosages sériques **AI**
- **Si GVH digestive ou intolérance ou taux sérique insuffisant de posaconazole**
 - **Voriconazole** : 4 mg/kg/12h PO/IV ajusté aux dosages sériques (objectif : 1,5-4,5 ml/L) **BI**
- Miconazole : 50 mg/j IV en alternative à posaconazole ou voriconazole **BI** (sauf faible risque **CI**)

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

- **Choix prioritaire :**
 - **Posaconazole cp** : 300 mg/12h J1 puis 300 mg/24h PO **AI**
- 2^{ème} choix:
 - **Voriconazole** : 4 mg/kg/12h PO/IV si intolérance ou taux sérique insuffisant de posaconazole **BII**
- 3^{ème} choix:
 - **Miconazole** : 50 mg/j IV / discuter aérosols ambisome + fluconazole IV (non coté / **BI**)

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

1.2 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** : 300 mg/12h J1 puis 300 mg/24h PO (A1) ajusté aux dosages sériques en cas d'intolérance/taux inadapté
- Autres molécules : A discuter si émergence infection sous azolés

1.3 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, b-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 **AI**.
- Autre choix : **caspofungine** 70mg J1 puis 50mg/j (ou 70 mg/j si > 80 kg) **AI**
- En cas d'impossibilité d'utiliser ces molécules : **voriconazole IV** : 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h **BI**

◆ 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

1.4 Traitement documenté : Aspergillose prouvée ou probable (imagerie ET preuve mycologique) ou Traitement pré-emptif : Aspergillose possible (imagerie seule, sans preuve mycologique)

Le traitement de première ligne est habituellement une monothérapie utilisant :

- **Choix prioritaire : voriconazole IV : 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h AI**
- **Amphotéricine B liposomale 3 mg/kg/j BI**, en particulier si patient sous prophylaxie antérieure par azolés.
- En cas d'impossibilité d'utiliser ces molécules : caspofungine 70 mg J1 puis 50mg/j (ou 70 mg/j si > 80 kg) **CII**
- Posaconazole cp **300 mg/12h J1 puis 300 mg/24h PO** (non coté en 1^{ère} ligne)
- **Place des associations [B1/D3]**
 - **Aspergillose pulmonaire invasive** (prouvée ou probable uniquement): lésions multiples et de grande taille proches d'un axe vasculaire **CI** ET/OU extensives malgré 8j de monothérapie **BII**
- Relai oral
 - Possible par Voriconazole 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

1.5 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 SYSTEMATIQUES de voriconazole (IV ET PO) et de posaconazole:**
 - Dosages à effectuer 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 1,5 et 4,5 µg/ml
 - Posaconazole : ≥ 0,7 µg/ml
- **Avis chirurgical**
 - 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**
 - 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/calcifiction des anomalies scannographiques, négativation des cultures et correction de l'anomalie immunologique.
 - La durée de l'association est fonction de l'évolution.

2. MUCORMYCOSES

Prise en charge de 3 éléments **AII**

- **Amphotéricine B liposomale BII** dose maximale tolérée jusqu'à 10 mg/kg
- +
- Chirurgie précoce **AII à CIII** selon localisation/nombre de lésions
- +
- Diminution immunosuppression **AII**

3. CANDIDEMIES

Traitement documenté avant identification de la souche

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

Adaptation selon l'identification de la souche

- **C.albicans** Caspofungine : 70 mg J1 puis 50mg/j **AII**
Amphotéricine B liposomale 3 mg/kg/j **BII**
- **C.glabrata:** Caspofungine: 70 mg J1 puis 50mg/j **AII**
Amphotéricine B liposomale 3 mg/kg/j **BII**
- **C. krusei:** Caspofungine: 70 mg J1 puis 50mg/j **AIII**
Amphotéricine B liposomale 3 mg/kg/j **BII**
- **C.parapsilosis:** Fluconazole 12 mg/kg/j J1 puis 6 mg/kg/j **AIII**
Amphotéricine B liposomale 3 mg/kg/j **BII**
- **Relai oral**
 - Selon antifongogramme vers :
 - Fluconazole 12 mg/kg/j J1 puis 6 mg/kg/j ou
 - Voriconazole 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
- Ablation des cathéters centraux **BII**

4. CANDIDOSE HEPATO-SPLENIQUE (CHS)

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

Critères diagnostiques (révision 2008), outre l'immunodépression,

CHS prouvée :

Histologie ou culture hépatique ou splénique positive.

CHS prouvée :

Petites lésion 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 ou TEP) + 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

5. CANDIDOSES INVASIVES ET ASSOCIATIONS ANTIFONGIQUES

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

GRADATION DES RECOMMANDATIONS

Force de la recommandation : A à C

Qualité de la preuve : I à III

Basé sur les recommandations actualisées de l'ECIL (2013) : www.kobe.com/ecil

PRINCIPALES REFERENCES

Diagnostic/risque

- Girmenia BBMT 2014
- Lortholary CMI 2011
- Pagano Haematologica 2006
- Arendrup BMT 2012
- Marchetti BMT 2012
- De Pauw, CID 2008
- Greene CID 2007
- Kami Haematologica 2000
- Caillot, JCO 2001
- Bergeron Blood 2012

Dosages

- Pascual CID 2012
- Park CID 2012
- Tolani AAC 2012

Prophylaxie

- Posaconazole Cornely NEJM 07 / Ullmann NEJM 2007
- Voriconazole : Vereshild JI 2007 / Wingard Blood 2010 / Marks BJH 2011

Probabiliste

- Walsh NEJM 1999/2002/2004

Préemptif

- Cordonnier, CID 2009
- Maertens, CID 2005
- Morrissey, Lancet ID. 2013

Curatif

- Vori Herbrecht NEJM2002/CID2015
- Vori/anidula Marr AIM2015
- AmB-L Cornely CID2007/Mycoses2011,
- Caspo Viscoli JAC2009
- Caspo Herbrecht BMT2010
- Caspo Maertens ECCMID2014
- Caspo/amb-L Caillot Cancer 2007
- Maertens. BMT 2011

Candidémies

- Rex NEJM 1994
- Mora-Duarte NEJM 2002
- Rex CID 2003
- Kullberg Lancet, 2005
- Reboli NEJM 2007
- Kuse Lancet 2007
- Pappas CID 2007
- Andes CID 2012
- Garnacho-Montero JAC 2013

2

Candidoses hépatospléniques

- Legrand CID 2008

Mucor

- Cornely CMI 2014
- Lanternier CID2012
- Nucci CMI 2013