

	
Hématologie clinique Adulte	
Prise en charge des infections fongiques après autogreffe et allogreffe de CSH	
Codification du document : IT 3.3.2.13	Rédacteur(s) : M. Bernard, V Gandemer
Date d'application : 20/05/2008	Approbateur : Pr T. Lamy de la Chapelle signature :
N° de version du document : 1	Gestionnaire : S. Cordeau, secrétaire hématologie
Destinataires du document : Personnel des unités d'Hématologie adulte et pédiatrique	
Modifications depuis la version précédente : NA	

1 - But et objet

Définir la stratégie de prise en charge des infections fongiques chez les patients neutropéniques après une greffe de CSH.

2 - Exigences à appliquer

Référentiel JACIE, V 3 de février 2007

Conférence de consensus sur la prise en charge et le traitement des infections fongiques 2004

3 - Responsabilités

Tous les médecins des services d'hématologie adultes et pédiatriques

4 - Définitions

CSH : cellules souches hématopoïétiques

IFI : infection fongique invasive

GM : Galactomannane

5 - Actions et méthodes

Les infections fongiques représentent un problème important dans la prise en charge des patients avec une neutropénie prolongée et/ou avec un traitement immunosuppresseur (dont la corticothérapie).

Le risque d'IFI est très rare après autogreffe de CSH avec une durée de neutropénie inférieure à 10 jours

5.1 - Définitions et Classifications des IFI (consensus international (EORTC/NIH, CID 2002))**Principes généraux :**

- Seuls les prélèvements tissulaires ou de sites normalement stériles sont spécifiques
- L'examen histologique des tissus permet d'apprécier le caractère invasif
- La positivité d'une seule hémoculture à *Candida* est suffisante au diagnostic
- La présence d'*Aspergillus* dans les VADS est prédictive d'AI

3 catégories :

- Fongémie : au moins une hémoculture positive
- Mycose invasive : présence d'un champignon dans un site stérile
- Mycose disséminée : présence d'un champignon dans au moins 2 organes

Classification EORTC/NIH :

- IFI prouvée : fongémie ou localisation profonde documentée histologiquement ou microbiologiquement
- IFI probable et IFI possible : fonction de 3 critères
 - facteurs liés au patient (degré d'immunodépression)
 - arguments mycologiques directs ou indirects
 - signes cliniques majeurs (hautement évocateurs) ou mineurs (peu spécifiques)

Définition des traitements :

- traitement prophylactique : absence d'infection chez des patients à haut risque d'IFI (cf. prophylaxie anti infectieuse du patient en secteur stérile)
- traitement empirique : absence de documentation mycologique chez un patient fébrile en aplasie
- traitement préemptif : IFI probables ou possibles
- traitement curatif : IFI prouvées

5.2 Moyens du diagnostic et du suivi des candidoses et aspergilloses invasives

- Antigénémie aspergillaire 2 fois par semaine pour les patients en aplasie
- PCR « pan fongique » selon protocole en vigueur avant de débiter un traitement antifongique puis 1 fois par semaine
- hémocultures (pour laboratoire de bactériologie et de parasitologie) sur voie périphérique et centrale en cas de fièvre
- cliché thoracique et surtout scanner thoracique en cas de fièvre résistante à 72h d'une antibiothérapie à large spectre (selon signes cliniques : scanner des sinus, scanner ou IRM cérébrale)
- Prélèvements orientés si point d'appel : lavage bronchoalvéolaire, examen parasitologique des expectorations induites, biopsie cutané...
- Echographie cardiaque et écho /IRM hépato-splénique si candidémie + FO

5.3 - Spectre d'activité des antifongiques et moyens thérapeutiques disponibles

Quels sont les moyens thérapeutiques disponibles pour les candidoses et aspergilloses invasives ? Q2

Spectre d'activité des antifongiques

	amphotéricine B désoxycholate	flucytosine	fluconazole	itraconazole	voriconazole	caspofungine
Candida sp.						
<i>albicans</i>	S	S/R	S	S	S	S
<i>glabrata</i>	S/I	S	SDD/R	SDD/R	S/ ?	S
<i>parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S/ ?
<i>tropicalis</i>	S	S	S/SDD	S	S	S
<i>krusei</i>	S/I	I/R	R	SDD/R	S	S
<i>lusitaniae</i>	S/R	S	S	S	S	S
Aspergillus sp.						
<i>fumigatus</i>	S	R	R	S/R	S	S/R*
<i>flavus</i>	S	R	R	S	S	S
<i>terreus</i>	S	R	R	S	S	S

S : sensible - SDD : sensibilité dose-dépendante - I : intermédiaire - R : résistant

* Malgré des CIM élevées rapportées par quelques études, et dont la significativité clinique est incertaine, *A. fumigatus* est considéré comme sensible à la caspofungine.

Quels sont les moyens thérapeutiques disponibles pour les candidoses et aspergilloses invasives ? Q2

Pharmacocinétique, posologies et effets indésirables (1)

	amphotéricine B désoxycholate (AmB)	amphotéricine B liposomale (ABLp)	amphotéricine B lipid complex (ABLC)	flucytosine*
Voie d'administration	IV	IV	IV	IV / PO
Biodisponibilité (%)	< 5	< 5	< 5	80 - 90
Dose journalière habituelle	1 mg/kg	3 mg/kg	5 mg/kg	25 mg/kg/6h
Effets indésirables fréquents	Hypokaliémie Hypomagnésémie Insuffisance rénale Fièvre Frissons lors de l'injection Cytopénie	Mêmes complications que l'amphotéricine B désoxycholate mais fréquence moindre Tolérance supérieure pour ABLp		Troubles digestifs Cytopénie jusqu'à aplasie médullaire lors de surdosage Cytolyse hépatique

Chez l'enfant :
 50 mg/kg x3 /j IV
 45 min
 dosage résiduel :
 >25mg/l
 pic <1000 mg/l

*Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale, ne pas utiliser en monothérapie

Condition d'utilisation de l'AmB

- Précédée d'une hyperhydratation saline
 - En perfusion lente
- ⇒ Prémédication : si ↑ de la fièvre >1°C, frissons, vomissements, douleurs
- Dexchlorpheniramine :1 amp (5 mg) IVD (1/4 amp < 30 mois)
 - paracétamol : 15 mg/kg
 - HSHC : 25 à 50 mg IVDL
 - allonger la durée de perfusion (jusqu'à 10 heures)

Quels sont les moyens thérapeutiques disponibles pour les candidoses et aspergilloses invasives ?

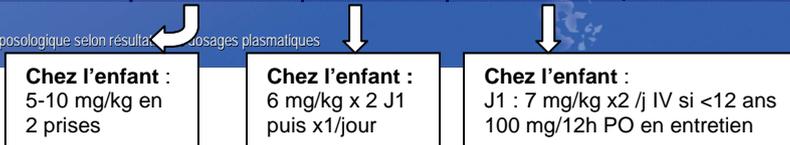
Q2

Pharmacocinétique, posologies et effets indésirables (2)

	itraconazole	fluconazole	voriconazole	casprofungine
Voie d'administration	IV/PO	IV/PO	IV/PO	IV
Biodisponibilité (%)	55 (variable ++)	95	90	< 5
Dose de charge (J1)	IV 200 mg/12 h PO 400 – 600 mg pendant 48 h	800 mg	IV 6 mg/kg/12 h PO 400 mg/12 h (si poids > 40 kg) ou 200 mg/12 h (si poids < 40 kg)	70 mg
Dose d'entretien	IV 200 mg/j PO 400 mg/j *	400 mg/j	IV 4 mg/kg /12h PO 200 mg/12h	50 mg/j (si poids < 80 kg) 70 mg/j (si poids > 80 kg)

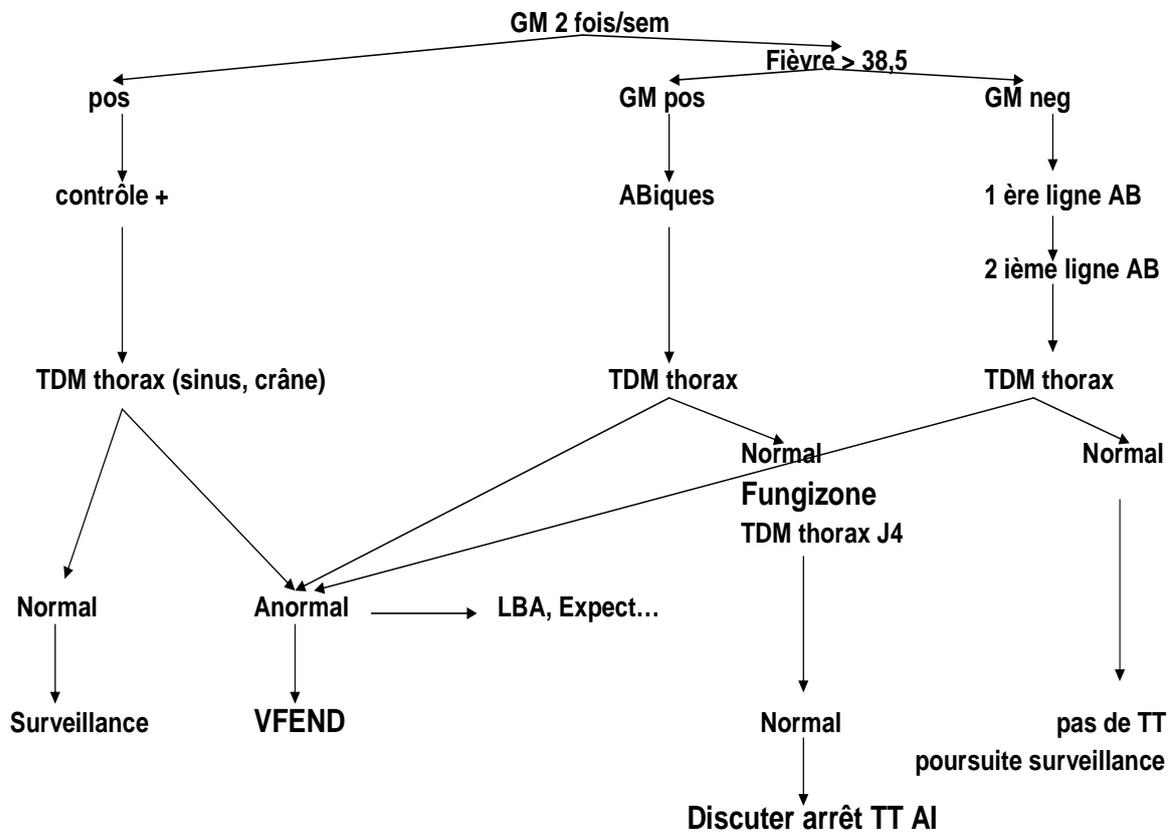
* Ajustement posologique selon résultats des usages plasmatiques

Chez l'enfant :
70 mg/m² J1
50 mg/m²/j (ou
1,5 mg/kg/j)

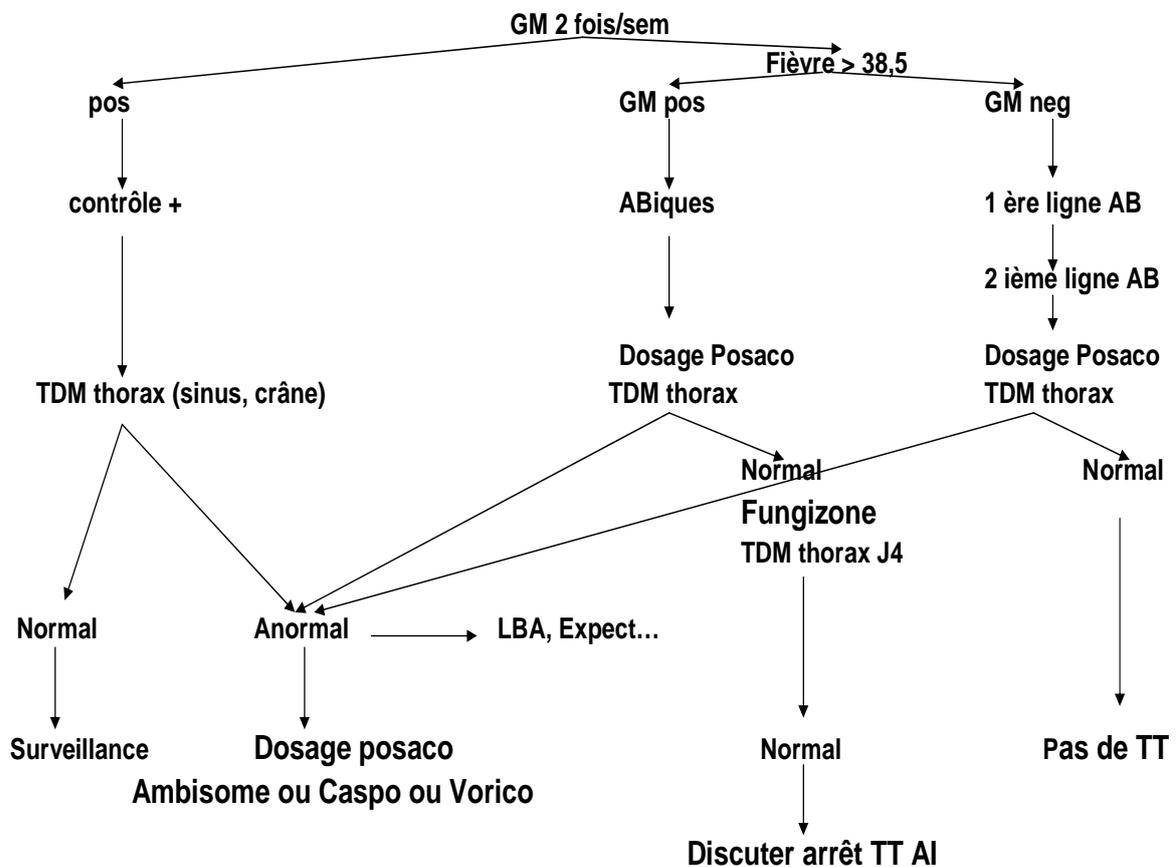


5.4 - Patients fébriles en aplasie après greffe de CSH : arbres décisionnels

Arbre décisionnel en Hématologie Patients sous Dais et sous fluconazole 400mg/j



Arbre décisionnel en Hématologie Patients sous Dais et sous posaconazole 600mg/j



NB : Facteurs de risque rénal

autres traitements néphrotoxiques, déshydratation, IR ou tubulopathie pré-existante, hypovolémie efficace (3èmesecteur, Sd de fuite capillaire, IC, Sd néphrotique), non adaptation des doses / fonction rénale

5.5 - Traitement curatifs

Chez l'enfant l'altération de la fonction rénale sera définie comme suit : Tubulopathie grade 3 (hypoKaliémie, hypoMagnésémie, Acidose, polyurie) ou ↑ créatininémie 25%

5.5.1 - Candidémies : traitement de première intention

	Créatininémie < 1,5 N ou clearance créatinine > 55 ml/mn	Créatininémie ≥ 1,5 N ou CI créat < 55 ml/mn
Pas de traitement antérieur par azolé	Fluconazole IV 12 mg/kg/j si non-neutropénique Sinon amphotéricine B IV 1 mg/kg/j	Fluconazole IV 12 mg/kg/j si non-neutropénique Sinon caspofungine ou amphotéricine B liposomale 3 mg/kg/j
Traitement antérieur par azolé	Amphotéricine B IV 1 mg/kg/j <i>Rappel : pas d'amphotéricine B chez le patient neutropénique recevant plusieurs traitements néphrotoxiques</i> Dans ce cas : caspofungine ou amphotéricine B liposomale 3 mg/kg/j	caspofungine ou amphotéricine B liposomale 3 mg/kg/j

5.5.2 - Candidémies : traitement après documentation

- Ablation de tout cathéter veineux central

	Créatininémie < 1,5 N ou clearance créatinine > 55 ml/mn	Créatininémie ≥ 1,5 N ou CI créat < 55 ml/mn
Pas de traitement antérieur par azolé	Fluconazole IV 6 mg/kg/j + relais fluconazole oral	Fluconazole IV 6 mg/kg/j + relais fluconazole oral
<i>Candida</i> fluconazole-résistant ou sensibilité dose-dépendante (SDD)	Amphotéricine B IV 1 mg/kg/j + relais voriconazole oral	caspofungine* ou amphotéricine B liposomale** ou voriconazole IV*** si <i>C. krusei</i> avec relais par voriconazole oral

Durée de traitement : au moins 14 jours après dernière hémoculture positive, > 6 semaines pour infections profondes

5.5.3 - Aspergillose

- **L'utilisation du voriconazole en 1ère intention est associée à un bénéfice clairement démontré, y compris en terme de survie**
- **Il n'existe aucune preuve de l'intérêt des combinaisons d'antifongiques** : Seul le caractère additif des effets indésirables, des interactions médicamenteuses et du coût est certain ! Pas de combinaison d'antifongique sans une discussion multi-disciplinaire (avis infectiologique + mycologique). Si la décision d'une combinaison est finalement prise, elle devra comporter une échinocandine (caspofongine), associée à l'amphotéricine B ou le voriconazole selon l'histoire thérapeutique antérieure
- Le pronostic reste très réservé, lié notamment à l'évolution de l'immunodépression => **La levée de l'immunosuppression doit être envisagée chaque fois qu'elle est raisonnable** (diminution d'une corticothérapie, allègement de chimiothérapie, utilisation de G-CSF chez les neutropéniques)
- **Les traitements chirurgicaux peuvent se discuter pour les formes localisées et/ou menaçantes** (ex : lésion pulmonaire proche des gros vaisseaux, à risque d'hémoptysie cataclysmique)
- **La durée de traitement** est de 12 semaines au minimum en cas d'aspergillose invasive prouvée
- **Si l'immunodépression ne peut être levée, une prophylaxie secondaire prolongée doit être mise en place**

6 - Documentations et renvois

NA

7 – Enregistrements

NA