

But et objet

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

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

1 - Définitions et Classifications des IFI (consensus international (EORTC/INIH, CID 2008))

IFI Prouvée

	Moisissures	Levures
Mise en évidence directe	Mise en évidence directe sur une biopsie ou une ponction de moisissures associées à des dommages tissulaires	Mise en évidence directe sur une biopsie ou une ponction de levure
Culture	Culture de moisissure à partir d'un milieu stérile (et obtenu par ponction stérile). Cela exclut le LBA, les sinus et les urines	Culture de levures à partir d'un milieu stérile (et obtenu par ponction stérile) avec des signes d'infection cliniques ou radiologiques
hémoculture	Hémoculture positive à moisissure	Hémocultures positives à levure
Mise en évidence indirecte		Antigène cryptocoque positif dans le LCR

IFI Probable (Critère d'hôte + clinique + mycologique) ou Possible (Critère d'hôte + clinique)

Facteur d'hôte	Critère clinique	Critère mycologique
----------------	------------------	---------------------

Neutropénie <0,5G/l, > 10 jours	Infection respiratoire basse: nodule dense et bien circonscrit, avec ou sans halo, signe du croissant ou cavité	Moississure sur les crachats, le LBA ou autre prélèvement des VADS, avec une mise en évidence directe ou par culture
Allogreffe	Ulcération rachéo-bronchique à la fibroscopie	Antigénémie aspergillaire positive dans un liquide stérile (Sang, LBA, LCR...)
>0,3mg/Kg d'équivalent-prednisone > 3 semaines	Infection sinusienne (douleur, ulcération, envahissement osseux)	Beta-D-Glucan dans le sérum
Autre immunosuppresseur T (CsA, Anti-TNFalpha, Alemtuzumab, analogue nucléosidique dans les 90 jours précédents)	Infection neuroméningée (masse ou épaississement méningé sur l'IRM)	
Immunodéficience innée sévère	lésions en cible sur le foie ou la rate, exsudat rétinien (dans les 15 jours qui suivent une candidémie)	

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

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

- Antigénémie aspergillaire 2 fois par semaine pour les patients en aplasie
- 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 cutanée...
- Echographie cardiaque et écho /IRM hépato-splénique si candidémie + FO

3 - Patients fébriles en aplasie après greffe de CSH : arbre décisionnel

Stratégie pré-emptive

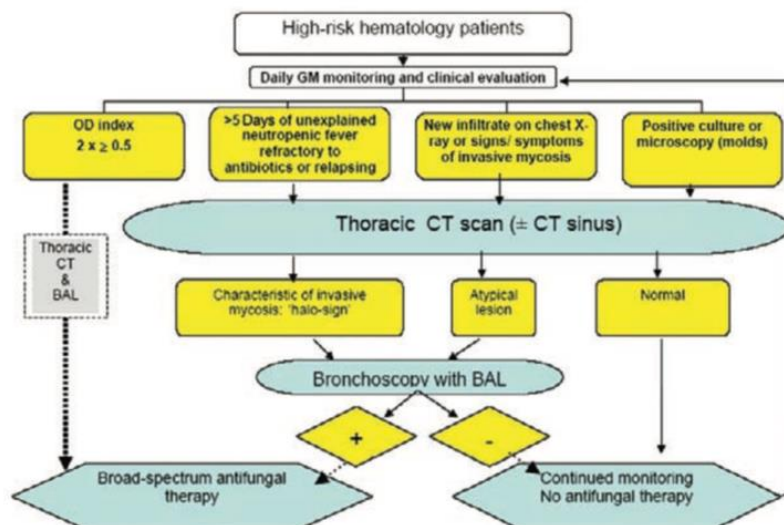


Figure 1. Diagnostic and treatment algorithm of the study. Thin arrows represent the diagnostic flow chart that was used to assess the presence or absence of fungal disease in high-risk patients. The treatment algorithm is shown by dark dotted arrows: only seropositive patients (i.e., those with 2 consecutive galactomannan (GM) EIA assays with an optical density [OD] of ≥ 0.5) or patients with positive microbiologic test results (culture or microscopy) plus supportive radiological findings received antifungal treatment. BAL, bronchoalveolar lavage; +, present; -, absent; $\pm$, with or without.

4 - Traitement curatifs

4.1. Empirique

Il est indiqué après 96h de fièvre inexpliquée sous traitement antibiotique à large spectre :

- CASPOFUNGINE
 - o Adulte : 70mg dose de charge IV à J1 puis 50mg/24h en une prise IV (70mg si ≥ 80 Kg)
 - o Enfants : 70mg/m² (Max 70mg) dose de charge IV à J1 puis 50mg/m²/24h en une prise IV (Max 70mg)
- AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE 3mg/Kg/24h IV en une prise

4.2. Préemptif

Il est recommandé en cas d'IFI possible ou probable : image de pneumonie compatible avec une API, images de sinusite compatibles avec une mucor-mycose, antigénémie aspergillaire positive (>1 prélèvement). Tenter d'obtenir une documentation dans tous les cas (LBA/Hc/Biopsie).

Le traitement est identique au traitement curatif (Cf. ci-dessous).

4.3. Curatif

4.3.1. Aspergillus sp. :

- 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)

Traitement antifongique :

- VORICONAZOLE

- Adultes : > 15 ans ou > 12 ans et >50Kg : 12mg/Kg/24h IV en 2 prises à J1 puis 8mg/Kg/24h en 2 prises
- Enfants : <12 ans ou <15ans et <50Kg : 18mg/Kg/24h IV en 2 prises à J1 puis 16mg/Kg/24h en 2 prises

- AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE 3mg/Kg/24h IV en une prise (si CI au VORICONAZOLE ou inefficacité)

- **La durée de traitement** est de 12 semaines au minimum en cas d'aspergillose invasive prouvée
- **Si l'immunosuppression ne peut être levée, une prophylaxie secondaire prolongée doit être mise en place**

4.3.2. Candida sp.

Traitement médicamenteux

- CASPOFUNGINE

- Adulte : 70mg dose de charge IV à J1 puis 50mg/24h en une prise IV (70mg si $\geq 80\text{Kg}$)
- Enfants : 70mg/m² (Max 70mg) dose de charge IV à J1 puis 50mg/m²/24h en une prise IV (Max 70mg)

- AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE 3mg/Kg/24h IV en une prise (si CI aux candidines ou inefficacité)

- FLUCONAZOLE 8-12mg/Kg/24h en 1 prise IV (MAX : 800mg) si espèce sensible et pas d'exposition aux azolés

Durée : 14 jours après la dernière hémoculture positive et PNN > 0,5G/l, au moins 6 semaines pour les infections profondes. Retrait des dispositifs veineux implantables.

4.3.3. Mucorales

La chirurgie est indispensable dans la prise en charge des mucorales, de même que la restauration d'une immunité (diminution ou arrêt des stéroïdes, G-CSF...)

Traitement médicamenteux :

- 1^{ère} ligne : AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE 5-10 mg/Kg/24h IV en une prise
- 2^{ème} ligne : POSACONAZOLE cp. 800mg/24h en 2 prises P.O (après dose de charge) chez l'enfant après 13 ans
- L'ISAVUCONAZOLE est une option possible, à discuter au cas par cas

Responsabilités

Pas de durée définie mais prophylaxie secondaire par POSACONAZOLE jusqu'à reconstitution immunitaire
Tous les médecins des services d'hématologie adultes et pédiatriques

Définitions

CSH : cellules souches hématopoïétiques

IFI : infection fongique invasive

GM : Galactomannane

Documentation et renvois

Exigences à appliquer

Référentiel JACIE

De Pauw B. *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. CID 2008

Patterson TF. *Et al.* Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. CID 2016



Prise en charge des infections fongiques après autogreffe et allogreffe de CSH

Codification : CHU-IT-4367

Version : 3

Emetteur : I-COPIE JACIE

Date d'approbation : 15/06/2021 00:00:00

Pages : 5/5

Ullmann J. *et al.* Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clinical microbiology 2018

Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). Clin Microbiol Infect 2012;18(Suppl. 7):53e67.

ECIL-6 Guidelines For The Treatment Of Invasive Candidiasis, Aspergillosis And Mucormycosis In Leukemia And Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients. Hematologica 2017

Modifications depuis la version précédente

Révision 2021 – Sans changement

Intégration dans le logiciel Sherpa en date du 28/07/2021 – ancienne référence du document : IT 3.3.2.13

Circuit de validation

Rédaction	Approbation
M. Bernard - JB Mear - V. Gandemer	Dr Mear – Médecin hématologue référent adulte du programme JACIE - Pr Gandemer – Directeur de programme JACIE
Date de rédaction : [Date fin étape 1]	Date d'approbation : 15/06/2021 00:00:00