

# RECOMMANDATIONS SUR LE BON USAGE DES ANTIFONGIQUES

## AP-HP

Version 1 - Décembre 2018



### Comité de rédaction

- Coordinateur : Dr. Fanny LANTERNIER (Necker)
- Praticiens de l'AP-HP : Dr. Alexandre ALANIO (Saint-Louis), Dr. Adela ENACHE ANGOULVANT (Bicêtre), Dr. Anne BERGERON (Saint-Louis), Pr. Jean Hugues DALLE (Robert Debré), Dr. Blandine DENIS (Saint-Louis), Dr. Pierre FRANGE (Necker), Dr. Remy GAUZIT (Cochin-Hôtel Dieu), Pr. Marie-Caroline MEYOHAS (Bicêtre), Dr. Christophe PADOIN (Avicenne), Dr. Emmanuel RAFFOUX (Saint-Louis), Dr. Christine ROBIN (Mondor), Dr. Anne SCEMLA (Necker), Dr. Julie TOUBIANA (Necker), Pr Michel WOLFF (Bichat), Dr. Sophie TOURATIER (Saint-Louis)
- Président de la COMAI AP-HP : Pr. Daniel VITTECOQ
- Secrétariat scientifique de la COMEDIMS AP-HP (AGEPS) : Dr. Carole THERASSE, Dr. Isabelle FUSIER

### Comité de relecture

- Praticiens de l'AP-HP : Pr. Yannick AUJARD (Robert Debré), Pr. Elie AZOULAY (Saint-Louis), Pr. Yves COHEN (Avicenne), Pr. Catherine CORDONNIER (Mondor), Dr. Vincent JULIEN (HEGP), Pr. Olivier LORTHOLARY (Necker), Pr. Philippe MONTRAVERS (Bichat), Pr. Faouzi SALIBA (Paul Brousse)
- Praticiens hors AP-HP : Dr. Serge ALFANDARI (CH de Tourcoing), Dr. Elodie BLANCHARD (CHU de Bordeaux), Pr. Raoul HERBRECHT (CHU de Strasbourg), Dr. Florent MORIO (CHU de Nantes)

### Avertissement

Ces recommandations ont été conçues à l'initiative de la COMAI AP-HP, pour contribuer au bon usage des médicaments antifongiques par les internes et des praticiens de l'AP-HP. Elles ont été rédigées par des médecins spécialistes du domaine, et ont été validées par la COMAI de l'AP-HP. Elles ne se substituent pas aux décisions cliniques des praticiens qui demeurent responsables de leurs prescriptions en toutes circonstances. L'AP-HP ne saurait être tenue responsable de tout préjudice, direct ou indirect, de quelque nature que ce soit, résultant de l'utilisation, même partielle, des informations de ces recommandations. L'AP-HP détient le copyright de ces recommandations.

Licence Créative Commons : CC-BY-NC-SA.



# SOMMAIRE

1	Aspergilloses invasives .....	5
1.1	Pulmonaires .....	5
1.2	Références bibliographiques .....	6
2	Candidoses invasives dont péritonites (hors nouveau-né) .....	7
2.1	Candidémies .....	7
2.2	Traitement des candidémies du patient non neutropénique .....	7
2.3	Traitement des candidémies du patient neutropénique .....	8
2.4	Infections intra-abdominales .....	9
2.5	Infections urinaires .....	10
2.6	Candidoses hépato-spléniques.....	11
2.7	Endocardites à Candida .....	12
2.8	Références bibliographiques .....	13
3	Cryptococcoses.....	14
3.1	Neuro-méningée ou disséminée ou Ag <1/512 .....	14
3.2	Terrains et localisations particuliers.....	15
3.3	Références bibliographiques .....	15
4	Infections fongiques émergentes et champignons dimorphiques .....	16
4.1	Fusarioses .....	16
4.2	Scedosporioses.....	16
4.3	Mucormycoses.....	17
4.4	Histoplasmoses .....	18
4.5	Levures émergentes.....	19
4.6	Références bibliographiques .....	19
5	Traitements précoces anti-Candida en réanimation .....	20
5.1	Prophylaxie antifongique en réanimation.....	20
5.2	Traitement antifongique précoce en réanimation.....	20
5.3	Références bibliographiques .....	20
6	Prophylaxie et traitements empiriques en hématologie .....	20
6.1	Prophylaxie au cours du traitement d'induction des leucémies aiguës myéloïdes .....	20
6.2	Prophylaxie primaire et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques .....	21
6.3	Prophylaxie secondaire .....	22
6.4	Traitement empirique .....	22
6.5	Références bibliographiques .....	23
7	Prophylaxie en transplantation d'organe .....	24
7.1	Prophylaxie Candida et / ou Aspergillus .....	24
7.2	Références bibliographiques .....	27
8	Infections invasives néonatales à Candida.....	29
8.1	Particularités et facteurs de risque .....	29
8.2	Traitements .....	29
8.3	Références bibliographiques .....	33
9	Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des antifongiques.....	35
9.1	Situations cliniques .....	35

9.2	Médicaments candidats.....	35
9.3	Flucytosine .....	36
9.4	Antifongiques azolés .....	36
9.5	Références bibliographiques .....	38
10	Caractéristiques des médicaments antifongiques.....	39
10.1	Amphotéricine B .....	39
10.2	5-fluorocytosine .....	41
10.3	Azolés .....	41
10.4	Echinocandines.....	47
10.5	Références bibliographiques .....	50

# 1 Aspergilloses invasives

## 1.1 Pulmonaires

### 1.1.1 Mesures associées

- **Diminuer le traitement immunosuppresseur** dans la mesure du possible.
- **En cas de neutropénie** : discuter un traitement par G-CSF (contre indiqué si LAM3)
- **En cas d'hémoptysie** : avis spécialisé chirurgie thoracique
- **Evaluer CMI *Aspergillus fumigatus* aux azolés**

### 1.1.2 Traitement de 1<sup>ère</sup> intention

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
1 <sup>ère</sup> ligne  <i>Sauf en cas de prophylaxie par un azolé ou en cas de résistance in vitro avérée aux azolés</i>	<b>Voriconazole</b> Adulte : IV : 6 mg/kg x 2/j à J1 puis 4 mg/kg x 2/j Relais PO : 4mg/kg x 2/j à 1H des repas  Enfant entre 2 et 14 ans et < 50 kg : IV : 9 mg/kg x 2/j puis 8 mg/kg x2/j Relais PO : 9 mg/kg x 2/j	Dosage du résiduel entre J2 J5 et S1 et après relais par voie orale Objectifs : 1-5 mg/L
Alternative au voriconazole en hématologie (uniquement chez l'adulte)	<b>Isavuconazole</b> IV : 200 mg x 3/j à J1 et J2 puis 200 mg x 1/j Relais PO : 200mg/j	
En cas d'atteinte des voies bronchiques après transplantation pulmonaire	<b>Voriconazole + L-AmB aérosols</b>	
Alternative au voriconazole <i>Ou en 1<sup>ère</sup> ligne si prophylaxie par azolés ou en cas de résistance in vitro avérée aux azolés</i>	<b>Amphotéricine B liposomale</b> IV : 3 mg/kg/24h	
Système nerveux central	<b>Voriconazole</b>	
Endophtalmie	<b>Voriconazole IV/PO</b> associé au <b>Voriconazole</b> <b>Ou</b> <b>Amphotéricine B désoxycholate intravitréen</b>	<b>Demander un avis d'experts</b>

- **Les bithérapies** n'ont pas de place dans le traitement des aspergilloses sauf dans les situations de sauvetage (echinocandine et voriconazole)
- **Les echinocandines** n'ont pas de place en monothérapie dans le traitement des aspergilloses

### 1.1.3 Traitement de deuxième ligne

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
	<b>Amphotéricine B liposomale</b>	Pas de donnée en cas d'échec du voriconazole
Si non utilisé en 1 <sup>ère</sup> ligne	<b>Voriconazole</b>	Dosage du résiduel entre J2 J5 et après relais par voie orale Objectifs : 1-5 mg/L
	Association <b>Voriconazole ou isavuconazole</b>  + <b>Echinocandines</b>	

### 1.1.4 Surveillance

- **La réévaluation par scanner thoracique** n'est pas nécessaire avant deux semaines sauf en cas d'aggravation clinique (hémoptysie, hypoxie). Prendre en compte qu'une aggravation transitoire est attendue au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine de traitement ou dans la semaine suivant la sortie d'aplasie.
- Surveiller le galactomannane sérique deux fois par semaine. Il n'est pas nécessaire de surveiller le  $\beta$ -D-glucane.
- **La durée de traitement** est de 6 à 12 semaines minimum. Elle doit être modulée en fonction de la vitesse et qualité de réponse, de l'immunodépression et de l'indication d'une prophylaxie secondaire. Un avis d'expert peut être utile.
- **Une prophylaxie secondaire** est indiquée chez des patients ayant eu une aspergillose invasive traitée, en rémission clinique et radiologique et dont l'immunodépression persiste ou en cas de nouvelle phase d'immunodépression prévue.

## 1.2 Références bibliographiques

Ullmann AJ. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ERS guideline. Clin Microbiol Infect. 2018 May;24 Suppl 1:e1-e38. doi: 10.1016/j.cmi.2018.01.002. Epub 2018 Mar 12.

Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2016 Aug 15;63(4):e1-e60. doi: 10.1093/cid/ciw326. Epub 2016 Jun 29. IDSA

Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica 2017 Mar;102(3):433-444. doi:0.3324/haematol.2016.152900.

## 2 Candidoses invasives dont péritonites (hors nouveau-né)

### 2.1 Candidémies

#### 2.1.1 Mesures associées

- Ablation du **cathéter ou de la chambre implantable**
- **Echographie trans-thoracique (ETT)** à J5-J7, **échographie trans-oesophagienne non systématique** : à réaliser en cas d'ETT douteuse ou d'une fièvre ou d'une candidémie persistante à 72 heures
- **Doppler veineux non systématique** : à réaliser en cas de signe de thrombose ou de candidémie persistante à 72 heures
- **Fond d'œil systématique pour les non neutropéniques** dans les 8 jours
- **Contrôle de la négativation des hémocultures**
- Traiter, y compris si une seule hémoculture périphérique ou sur cathéter ou chambre implantable

### 2.2 Traitement des candidémies du patient non neutropénique

#### Candidémies à point de départ urinaire :

Comme les échinocandines, l'amphotéricine B liposomale, le voriconazole, le posaconazole et l'isavuconazole ne diffusent pas dans les urines et que seuls le fluconazole et l'amphotéricine B deoxycholate diffusent dans les urines :

Fluconazole ou fluconazole forte posologie (maintien de la dose de charge de 12mg/kg/j) pour le *C. glabrata* non R (CMI<32)

Ampho B deoxycholate pour *C. krusei* et *C. glabrata* R au fluconazole

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
<b>Durée du traitement</b>	<i>Pendant 14 jours après la dernière hémoculture positive</i>	
1 <sup>ère</sup> ligne	<p><b>Echinocandine :</b></p> <p><b>Caspofungine</b>            Adulte : 70 mg puis 50 mg ou 70 mg si poids &gt; 80kg x 1/j  <i>Dose de charge de 150 mg puis dose de 1 mg/kg/j à discuter chez les patients les + graves (qSOFA&gt;=2)</i>            Enfant : 70mg/m<sup>2</sup> puis 50mg/m<sup>2</sup> x1/j</p> <p>Ou</p> <p><b>Micafungine</b>            Adulte : 100 mg x 1/j  <i>Dose 150 mg/j à discuter chez les patients les + graves</i>            Enfant : 2-4 mg/kg/jour</p>	<p><b>Tester la sensibilité aux échinocandines :</b>            en cas de traitement antérieur par échinocandine ou d'infection à <i>Candida glabrata</i> ou <i>parapsilosis</i></p> <p><b>Si C. parapsilosis :</b>            switch pour le fluconazole (si fluco S)</p>
Alternative de choix	<p><b>Fluconazole</b>            12 mg/kg à J1 puis 6 mg/kg x 1/j</p>	<p>Si pas de choc ni antécédent de prise d'azolés</p> <p>Tester la sensibilité aux azolés de principe</p>

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
<b>Durée du traitement</b>	<i>Pendant 14 jours après la dernière hémoculture positive</i>	
Alternative en cas d'intolérance ou de souche résistante aux autres médicaments	<b>Amphotéricine B liposomale</b> 3 mg/kg x1/j	
Si l'ablation de cathéter ou de chambre implantable impossible	<b>Amphotéricine B liposomale</b> Ou <b>Echinocandine</b>	
<b>Désescalade après 3 à 5 jours si</b> - stabilité clinique - souche sensible - négativation des hémocultures - ablation du cathéter	<b>Fluconazole</b> 12 mg/kg à J1 puis 6 mg/kg x 1/j	Si espèce sensible : <i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i>
	<b>Voriconazole</b>	En cas d'infection à <i>C. krusei</i>

### 2.3 Traitement des candidémies du patient neutropénique

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
1 <sup>ère</sup> ligne	<b>Echinocandine :</b>  <b>Caspofungine</b> Adulte : 70 mg puis 50 mg x 1/j Dose de charge de 140 mg puis dose de 1 mg/kg/j à discuter chez les patients les + graves ( <i>qSOFA</i> >=2) Enfant : 70mg/m <sup>2</sup> puis 50mg/m <sup>2</sup> /24h  Ou  <b>Micafungine</b> Adulte : 100 mg x 1/j Dose 150 mg/j à discuter chez les patients les + graves Enfant : 2-4 mg/kg x1/j  <i>Pendant 14 jours après la dernière hémoculture positive</i>	
Alternative de choix	<b>Amphotéricine B liposomale</b> 3 mg/kg x1/j  <i>Pendant 14 jours après la dernière hémoculture positive</i>	

<b>Ligne de traitement</b>	<b>Traitement</b>	<b>Commentaire</b>
<b>Désescalade après 3 à 5 jours si</b> - stabilité clinique - souche sensible - négativation des hémocultures - ablation du cathéter	<b>Fluconazole</b> 12 mg/kg à J1 puis 6 mg/kg x 1/j	Si espèce sensible : <i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i>
	<b>Voriconazole</b>	En cas d'infection à <i>C. krusei</i>
Traitement en cas d'infection à <i>Candida krusei</i>	<b>Amphotéricine B liposomale</b> Ou <b>Echinocandine</b>  <i>Pendant 14 jours après la dernière hémoculture positive</i>	Posologies citées ci-dessus
Alternative en cas d'ablation de cathéter ou de chambre implantable impossible	<b>Echinocandine</b>  <i>Pendant 14 jours après la dernière hémoculture positive</i>	Posologies citées ci-dessus

## 2.4 Infections intra-abdominales

### 2.4.1 Critères d'indications d'un traitement antifongique

- Péritonites communautaires : pas de traitement antifongique sauf
  - Immunodépression sévère
  - Transplantés
  - Maladie inflammatoire du tube digestif
- Péritonites liées aux soins : traitement antifongique si faisceau d'arguments parmi
  - Perforation sus mésocolique
  - Perforations intestinales récurrentes
  - Pancréatite traitée chirurgicalement
  - Traitement antibiotique à large spectre prolongé
  - Colonisation digestive connue à *Candida*
  - Levures à l'examen direct ou à la culture des prélèvements peropératoires

## 2.4.2 Traitement

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
1 <sup>ère</sup> ligne	<p><b>Fluconazole</b> 12 mg/kg à J1 puis 6 mg/kg x 1/j</p> <p><i>Pendant 4 j pour les péritonites communautaires et identification de l'espèce</i> <i>Pendant 8 jours pour les péritonites postopératoires</i></p>	<p>En 1<sup>ère</sup> intention sauf si</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- épidémiologie locale</li> <li>- colonisation connue à <i>Candida sp</i> fluconazole-R</li> <li>- choc septique</li> <li>- azolés dans les 3 mois</li> </ul>
Alternative si fluconazole contre-indiqué	<p><b>Echinocandine :</b></p> <p><b>Caspofungine</b> Adulte : 70 mg puis 50 mg x 1/j <i>Dose de charge de 140 mg puis dose de 1 mg/kg/j à discuter chez les patients les + graves</i> Enfant : 70mg/m<sup>2</sup> puis 50mg/m<sup>2</sup>/24h</p> <p>Ou</p> <p><b>Micafungine</b> Adulte : 100 mg x 1/j <i>Dose 150 mg/j à discuter chez les patients les + graves</i> Enfant : 2-4 mg/kg x1/j</p> <p><i>Pendant 4 jours pour les péritonites communautaires et identification de l'espèce</i> <i>Pendant 8 jours pour les péritonites postopératoires</i></p>	

## 2.5 Infections urinaires

### 2.5.1 Mesures associées

- **Candidurie:** pas de traitement sauf en préopératoire de chirurgie urologique (retrait de la sonde vésicale si possible), en cas de matériel urologique (sonde JJ) : retrait ou changement de sonde encadré par un traitement antifongique
- La mise en évidence de *Candida* doit conduire à rechercher une candidose vaginale.
- **Pyélonéphrite aiguë :** si sonde JJ : changement sous traitement de la sonde JJ, néphrostomie ou sonde urétrale
- **Fungus ball :** chirurgie

### 2.5.2 Traitement

#### 2.5.2.1 Candidurie en préopératoire de chirurgie urologique ou en en cas de matériel urologique

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
1 <sup>ère</sup> ligne	<p><b>Fluconazole</b> Adulte : 12 mg/kg à J1 puis 6 mg/kg/j Enfant : 10-12mg/kg/j</p>	<p>Pour la chirurgie urologique : pendant 2 jours avant et 2 jours après ablation de la</p>

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
Alternative si souche résistante au fluconazole	<b>Amphotéricine B désoxycholate</b> 0,3-0,6 mg/kg x 1/j	sonde

### 2.5.2.2 Pyélonéphrite aigue

Imagerie rénale systématique  
Avis spécialisé en cas d'abcès

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
1 <sup>ère</sup> ligne	<b>Fluconazole</b> Adulte : 12 mg/kg à J1 puis 6 mg/kg/j Enfant : 10-12mg/kg/j	7 jours
Alternative si souche résistante au fluconazole	<b>Amphotéricine B désoxycholate</b> 0,3-0,6 mg/kg x 1/j	

### 2.5.2.3 Fungus ball

Traitement médico-chirurgical ++++  
Avis spécialisé

Ligne de traitement	Traitement
1 <sup>ère</sup> ligne	<b>Fluconazole</b> Adulte : 12 mg/kg à J1 puis 6mg/kg/j Enfant : 10-12 mg/kg/j
Alternative si <i>Candida glabrata</i> ou <i>Candida krusei</i>	<b>Amphotéricine B désoxycholate</b> 0,3-0,6 mg/kg x 1/j

## 2.6 Candidoses hépato-spléniques

- Le traitement sera adapté à la documentation de l'infection. En son absence à la souche responsable de la colonisation.
- La durée du traitement antifongique est adaptée à la réponse clinique et radiologique.
- **Une corticothérapie** en association au traitement antifongique est recommandée en cas de persistance des symptômes (fièvres, hépatalgies) à 2 semaines de traitement antifongique adapté à la dose de **1.5mg/kg prednisone 2 semaines puis 0.75mg/kg prednisone 2 semaines puis stop.**

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
Si espèce sensible et patient stable	<b>Fluconazole</b> 12 mg/kg à J1 puis 6 mg/kg x 1/j	

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
Alternative	<p><b>Echinocandine :</b></p> <p><b>Caspofungine</b>            Adulte : 70 mg puis 50 mg x 1/j Dose de charge de 140 mg puis dose de 1 mg/kg/j à discuter chez les patients les + graves (<i>qSOFA</i> ≥ 2)            Enfant : 70mg/m<sup>2</sup> puis 50mg/m<sup>2</sup>/24h</p> <p>Ou</p> <p><b>Micafungine</b>            Adulte : 100 mg x 1/j Dose 150 mg/j à discuter chez les patients les + graves            Enfant : 2-4 mg/kg x1/j</p> <p>Ou</p> <p><b>Amphotéricine B liposomale</b>            3 mg/kg x1/j</p>	

## 2.7 Endocardites à Candida

Mesures associées : chirurgie à discuter systématiquement

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
Phase initiale	<p><b>Amphotéricine B liposomale</b>            3-5 mg/kg x1/j            +/-            flucytosine 25mg/kg 4 X/j</p> <p><b>ou</b></p> <p><b>Forte dose d'Echinocandine</b>            +/-            flucytosine 25mg/kg 4 X/j</p> <p><b>Caspofungine</b>            150mg/j            Ou</p> <p><b>Micafungine</b>            150 mg/j</p> <p><i>Pendant 4 à 6 semaines</i></p>	
<b>En cas de prothèse mécanique discuter</b>	<p><b>Fluconazole</b>            12 mg/kg à J1 puis 6-12 mg/kg x 1/j à vie</p>	

## 2.8 Références bibliographiques

Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016 Feb 15;62(4):e1-50. doi: 10.1093/cid/civ933.

Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 7:19-37. doi: 10.1111/1469-0691.12039.

Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, Ampel NM, Bennett JE, Catanzaro A et al. An Official American Thoracic Society Statement: Treatment of Fungal Infections in Adult Pulmonary and Critical Care Patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Jan 1;183(1):96-128. doi: 10.1164/rccm.2008-740ST.

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 malignancy and after haematopoietic cell transplantation patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 7:53-67. doi: 10.1111/1469-0691.12041

Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR et al. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. *Surg Infect (Larchmt)*. 2017 Jan;18(1):1-76. doi: 10.1089/sur.2016.261

Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin JM, Mertes PM et al. Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2015 Apr;34(2):117-30. doi: 10.1016/j.accpm.2015.03.005

Association Française d'Urologie (AFU), Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH), Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF). Révision des recommandations de bonne pratique pour la prise en charge et la prévention des Infections Urinaires Associées aux Soins (IUAS) de l'adulte. SFAR 2015

Sartelli M, Catena F, Abu-Zidan FM, Ansaloni L, Biffi WL, Boermeester MA. Management of intra-abdominal infections: recommendations by the WSES 2016 consensus conference. *World J Emerg Surg*. 2017 May 4;12:22. doi: 10.1186/s13017-017-0132-7

Lefort A, Chartier L, Sendid B et al. Diagnosis, management and outcome of Candida endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Apr;18(4):E99-E109. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03764

Rivoisy C, Vena A, ... Prosthetic valve Candida spp. endocarditis : New insights into long-term prognosis The ESCAPE study. *Clin Infect Dis* 2018 Mar 5;66(6):825-832. doi: 10.1093/cid/cix913.

### 3 Cryptococcoses

#### 3.1 Neuro-méningée ou disséminée ou Ag <1/512

##### 3.1.1 Mesures associées

- **Cryptococcose disséminée** : hémoculture positive ou deux sites positifs, **ou atteinte pulmonaire sévère** : traiter comme une infection neuro-méningée.
- **En cas d'atteinte neuro-méningée** : mesure de la pression du LCR à J0, J7 et J14.  
En cas d'hyperpression du LCR (soit une pression d'ouverture du LCR > 25 cm H<sub>2</sub>O, ponctions lombaires (PL) thérapeutiques itératives tous les jours jusqu'à obtention d'une pression <20cm d'H<sub>2</sub>O (même avec un FO et une imagerie cérébrale normale). En cas de non contrôle de l'hyperpression par les PL thérapeutiques : shunt / dérivation chirurgicale en association au traitement antifongique adapté.
- **Ne pas associer** de corticothérapie ni d'acétazolamide ni de mannitol.
- **Quand débiter le traitement antirétroviral pour éviter un IRIS chez les patients infectés par le VIH?** Au moins 5 semaines après le début du traitement antifongique bien conduit

##### 3.1.2 Traitement

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
Phase d'induction 1 <sup>ère</sup> ligne	<p><b>Association</b></p> <p><b>Amphotéricine B liposomale</b> IV : 3 mg/kg/j</p> <p>+</p> <p><b>Flucytosine</b> IV ou PO : 25 mg/kg/6 h</p> <p><i>Pendant au moins 1 semaine jusqu'à négativation des cultures du LCR</i></p> <p>Puis <b>Fluconazole 1 200mg/j</b> <i>Pendant 1 semaine</i></p>	<p>Dosage flucytosine si insuffisance rénale ou cytopénie: Résiduel compris entre 40 et 60 mg/L, toxique si pic &gt; 100 mg/L Surveillance hématologique et hématique</p>
Phase d'induction Alternative	<p><b>Fluconazole 1200mg/j</b></p> <p>+</p> <p><b>Flucytosine</b> IV ou PO : 25 mg/kg/6 h</p> <p>Pendant au moins 2 semaines et jusqu'à négativation des cultures du LCR</p>	
Phase de consolidation	<p><b>Fluconazole</b></p> <p>Adulte : PO : 800 mg/j jusqu'à début des ARV puis 400mg/j Enfant : PO : 20 mg/kg à J1 puis 10 à 12 mg/kg/j <i>8 semaines minimum</i></p>	

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
Prophylaxie secondaire	<b>Fluconazole</b> Adulte : PO : 200 mg x 1/j Enfant : PO : 6 mg/kg/j	<b>Patients infectés VIH:</b> arrêt après 12 mois de traitement minimum. Conditions d'arrêt : antigène cryptocoque dans le sang <512 + CD4 > 100/mm <sup>3</sup> + charge virale contrôlée

### 3.2 Terrains et localisations particuliers

- **Antigène cryptocoque sanguin positif chez un patient VIH :** rechercher l'antigène cryptococcique dans le sang en cas de CD4 bas (<100/mm<sup>3</sup>). En cas d'antigène cryptococcique sanguin positif, faire un bilan d'extension (PL (culture et Ag cryptococcique), hémocultures, imagerie thoracique, culture des urines) fluconazole 800mg J1 puis 400mg/j jusqu'à reconstitution immunitaire (CD4>100/mm<sup>3</sup> avec CV indétectable, >3 mois sous cART)
- **Infection pulmonaire non sévère:** fluconazole 800mg/j J1 puis 400mg/j au moins 6 mois.
- **Cryptococcose disséminée :** hémoculture positive ou deux sites positifs, **ou atteinte pulmonaire sévère :** traiter comme une infection neuro-méningée.
- **Cryptococcomes cérébraux :** demander un avis d'experts pour le traitement.

### 3.3 Références bibliographiques

Chang CC, Perfect JR. Repeated therapeutic lumbar punctures in cryptococcal meningitis - necessity and/or opportunity? *Curr Opin Infect Dis.* 2016 Dec;29(6):539-545.

Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis.* 2010 Feb 1;50(3):291-322. doi: 10.1086/649858.

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Disponible sur [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf)  
Molloy SF *NEJM* 2018-07-04

Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Pr Philippe Morlat et sous l'égide du CNS et de l'ANRS. [https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/05/experts-vih\\_infections.pdf](https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/05/experts-vih_infections.pdf)

## 4 Infections fongiques émergentes et champignons dimorphiques

### 4.1 Fusarioses

#### 4.1.1 Mesures associées

- Corriger la neutropénie éventuelle si possible
- Diminuer l'immunosuppression si possible

#### 4.1.2 Traitement

**Ne pas tenir compte des CMI pour le choix du traitement antifongique.**

La durée du traitement dépend de la réponse clinico-radiologique et mycologique

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
1 <sup>ère</sup> ligne (traitement de choix)	<b>Voriconazole</b> Adulte : IV : 6 mg/kg x 2/j à J1 puis 4 mg/kg x 2/j Relais PO : 4mg/kg x 2/j à 1H des repas  Enfant : entre 2 et 14 ans et < 50 kg : IV : 9 mg/kg x 2/j puis 8 mg/kg x2/j Relais PO : 9 mg/kg x 2/j	Dosage du résiduel entre J2 J5 et S1 et après relais par voie orale  objectifs résiduels 3-5 mg/L
Alternative	<b>Amphotéricine B liposomale</b> 3-5 mg/kg/j	
	<b>Association d'antifongiques</b>	Pas de bénéfice démontré par rapport au voriconazole en monothérapie
En cas d'infection localisée	<b>Débridement chirurgical en association aux antifongiques</b>	

### 4.2 Scedosporioses

#### 4.2.1 Mesures associées

- Corriger la neutropénie éventuelle si possible
- Diminuer l'immunosuppression si possible
- La durée du traitement dépend de la réponse clinico-radiologique et mycologique

#### 4.2.2 Traitement

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
1 <sup>ère</sup> ligne	<b>Voriconazole</b> Adulte : IV : 6 mg/kg x 2/j à J1 puis 4 mg/kg x 2/j Relais PO : 4mg/kg x 2/j à 1H des repas Enfant : entre 2 et 14 ans et < 50 kg : IV : 9 mg/kg x 2/j puis 8 mg/kg x2/j Relais PO : 9 mg/kg x 2/j	Dosage du résiduel entre J2 J5 et S1 et après relais par voie orale  Dosage : objectifs résiduels 3-5 mg/L

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
	<b>Association d'antifongiques</b>	Pas de bénéfice démontré par rapport au voriconazole en monothérapie
En cas de <i>Lomentospora (Scedosporium) prolificans</i>	<b>Association Voriconazole</b>  + <b>Terbinafine</b>	Option thérapeutique
Atteinte ostéoarticulaires, système nerveux central et/ou immunodépression	<b>Débridement chirurgical en association aux antifongiques</b>	

### 4.3 Mucormycoses

#### 4.3.1 Mesures associées

- **Contrôle des facteurs favorisants** : diabète en particulier.
- En cas de **neutropénie** : traiter par G-CSF.
- **Diminuer les traitements immunosuppresseurs.**

#### 4.3.2 Traitement

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
1 <sup>ère</sup> ligne	<b>Amphotéricine B liposomale</b> ≥ 5 mg/kg/j	
En cas d'intolérance aux dérivés lipidiques de l'amphotéricine B ou en relais	<b>Isavuconazole</b> (uniquement chez l'adulte) 200 mg x 3/j à J1 et J2 puis 200 mg/j	
	<b>Posaconazole</b> (Adulte et enfant > 13 ans) IV ou PO : 300 mg X 2/j à J1 puis 300 mg/j	Objectifs résiduels > 1,5 mg/L
2 <sup>e</sup> ligne	<b>Posaconazole</b> (Adulte et enfant > 13 ans) IV ou PO : 300 mg X 2/j à J1 puis 300 mg/j	Objectifs résiduels > 1,5 mg/L
	<b>Amphotéricine B liposomale</b> ≥ 5 mg/kg/j + <b>Posaconazole</b> IV ou PO : 300 mg X 2/j à J1 puis 300 mg/j	
	<b>Amphotéricine B liposomale</b> ≥ 5 mg/kg/j + <b>Caspofungine</b> Adulte 70 mg puis 50 ou 70mg si > 80kg x 1/j en fonction du poids Enfant : 70 mg/m <sup>2</sup> puis 50 mg/m <sup>2</sup> /24h	

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
Atteinte Rhino-orbito-cérébrale, cutanée, pulmonaire localisée ou disséminée	<b>Débridement chirurgical en association au traitement antifongiques</b>	Avis spécialisé recommandé en cas d'infection disséminée

## 4.4 Histoplasmoses

### 4.4.1 Atteinte pulmonaire aiguë ou disséminée modérément sévère à sévère

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
1 <sup>ère</sup> ligne	<b>Amphotéricine B liposomale</b> 3 mg/kg/j <i>Pendant 1 à 2 semaines</i>	En cas de détresse respiratoire, associer méthylprednisolone 0,5 à 1 mg/kg/j pendant 1 à 2 semaines
Relais	<b>Itraconazole</b> Adulte : 600 mg/j de J1 à J3 puis 400 mg/j Enfant > 2 ans : 10 mg/kg/j <i>Pendant 12 semaines</i>	Chez les patients VIH, traiter au moins 1 an Faire un dosage à J5

### 4.4.2 Atteinte disséminée ou pulmonaire aiguë modérée

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
1 <sup>ère</sup> ligne	<b>Itraconazole</b> Adulte : 600 mg/j de J1 à J3 puis 400 mg/j Enfant > 2 ans : 10 mg/kg/j <i>Pendant 12 semaines</i>	Chez les patients VIH, traiter au moins 1 an Faire un dosage à J5

### 4.4.3 Atteinte du système nerveux central

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
1 <sup>ère</sup> ligne	<b>Amphotéricine B liposomale</b> 5 mg/kg/j <i>Pendant 4 à 6 semaines</i>	
Relais	<b>Ad : Itraconazole</b> Adulte : 600mg/j de J1 à J3 puis 400mg/j Enfant > 2 ans : 10mg/kg/j <i>Pendant 1 an</i>	Traiter au moins 1 an chez les patients VIH Dosage à J5

### 4.4.4 Nodule pulmonaire

Abstention thérapeutique.

## 4.5 Levures émergentes

### 4.5.1 Mesures associées

- Corriger la neutropénie éventuelle si possible
- Diminuer l'immunosuppression si possible
- Retrait du cathéter

### 4.5.2 Traitement

Fongémie : Durée de 2 semaines après 1ere hémoculture négative

Souche	Traitement	Commentaire
<i>Rhodotorula</i>	<b>Amphotéricine B liposomale</b> 3 mg/kg/j	
<i>Saprocheta clavata</i> ( <i>Geotrichum clavatum</i> )	<b>Voriconazole</b> Adulte : IV : 6 mg/kg x 2/j à J1 puis 4 mg/kg x 2/j Relais PO : 4mg/kg x 2/j à 1H des repas Enfant entre 2 et 14 ans et < 50 kg : IV : 9 mg/kg x 2/j puis 8 mg/kg x2/j Relais PO : 9 mg/kg x 2/j	Dosage du résiduel entre J2 J5 et S1 et après relais par voie orale Dosage : objectifs résiduels 3-5 mg/L
<i>Trichosporon</i>	<b>Voriconazole</b> Adulte : IV: 6 mg/kg/12h à J1 puis 4 mg/kg/12h Ou PO: 400 mg/12h à J1 puis 200 mg/12h  Enfant entre 2 et 14 ans et < 50 kg : IV : 9 mg/kg x 2/j puis 8 mg/kg x2/j Relais PO : 9 mg/kg x 2/j	Dosage : objectifs résiduels 3-5 mg/L

## 4.6 Références bibliographiques

Cornely et al, ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. ClinMicrobiol Infect. 2014 Apr;20Suppl 3:5-26. doi: 10.1111/1469-0691.12371.

Marty FM et al, Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. Lancet Infect Dis. 2016 Jul;16(7):828-37. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00071-2.

Tissot F et al, ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. Haematologica. 2017 Mar;102(3):433-444. doi: 10.3324/haematol.2016.152900.

Tortorano et al, ESCMID and ECMM joint guidelines on diagnosis and management of hyalohyphomycosis: *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. and others. ClinMicrobiol Infect. 2014 Apr;20Suppl 3:27-46. doi: 10.1111/1469-0691.12465.

Wheat et al, Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2007 Oct 1;45(7):807-25.

## 5 Traitements précoces anti-Candida en réanimation

### 5.1 Prophylaxie antifongique en réanimation

**Aucune indication de prophylaxie antifongique en réanimation n'a été retenue** par les experts, en accord avec les recommandations de l'ECMID (2012) et compte tenu du risque écologique.

### 5.2 Traitement antifongique précoce en réanimation

**Bien que l'efficacité n'ait pas été démontrée :**

**Il peut être discuté chez les patients en choc septique avec:**

- Hospitalisation en réanimation depuis au moins 7 jours ;
- **ET** Antibiothérapie dans les 7 jours ou présence d'un cathéter veineux central ;
- **ET** Au moins 2 critères parmi : nutrition parentérale, hémodialyse, corticoïdes, immunosuppresseurs, chirurgie majeure dans la semaine, pancréatite ;
- **ET** Multi-colonisation à *Candida*.

**La réévaluation précoce du traitement antifongique doit être conduite entre J3 et J5**  
**Lorsqu'à J3-J5, les hémocultures sont négatives, l'arrêt du traitement antifongique est recommandé.**

**Le passage à un antifongique de spectre plus étroit (fluconazole) lorsqu'une candine a été utilisée en première intention est recommandé en cas de candidose invasive liée à un *Candida* sensible au fluconazole.**

### 5.3 Références bibliographiques

Cornely OA, Bassetti M, Calendra T, et al. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl. 7): 19-37

Cortegiani A, Russotto V, Giarattano A. Associations of antifungal treatments with prevention Of fungal infection in critically ill patients without neutropenia. JAMA 2017;317:311-312

Dupont H, Mahjoub Y, Chouaki T, Lorne E, Zogheib E. Antifungal prevention of systemic candidiasis in immunocompetent ICU adults: systematic review and meta-analysis of clinical trials. Crit Care 2017;45:1937-1945

Schuster MG, Edwards JE, Sobel JD, et al. Empirical fluconazole versus placebo for intensive care unit patients. A randomized trial. Ann Intern Med 2008; 149(2):83-90

Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C, et al. Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, Candida colonization, and multiple organ failure: The EMPIRICUS randomized clinical trial. JAMA 2016; 316:1555-1564.

## 6 Prophylaxie et traitements empiriques en hématologie

### 6.1 Prophylaxie au cours du traitement d'induction des leucémies aiguës myéloïdes

#### 6.1.1 Mesures associées

- Éviter les activités à risque telles que travaux, jardinage, etc.
- Utiliser une chambre à filtration d'air HEPA en hospitalisation pour les périodes de neutropénie de plus de 7 jours (haute efficacité pour les particules aériennes).

### 6.1.2 Prophylaxie primaire

Condition	Traitement	Commentaire
Si incidence d'infection fongique invasive à champignons filamenteux élevée dans l'unité d'hospitalisation	<p><b>Posaconazole</b> Adulte : PO : 300 mg x 2/j à J1 puis 300 mg/j en 1 prise</p> <p>Enfant &gt;2 et &lt; 12 ans <b>Voriconazole</b> IV 9 mg/kg/12h à J1 puis 8 mg/kg/12h</p>	<p>Préférer la forme comprimé à la forme suspension orale en raison d'une meilleure absorption, et à la forme IV plus coûteuse</p> <p>Dosage J4-J5 objectif &gt; 0,7 mg/L</p>

IFI : infections fongiques invasives.

## 6.2 Prophylaxie primaire et allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

### 6.2.1 Période de neutropénie avant prise de greffe

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
1 <sup>ère</sup> ligne	<p><b>Fluconazole</b> Adulte : IV ou PO : 400 mg/j Enfant : 8-12 mg/kg/j</p>	
Alternative	<p><b>Voriconazole</b> Adulte : PO : 200 mg x 2/j Ou IV : 6 mg/kg x 2/j à J1 puis 4 à 6 mg/kg x 2/j</p> <p>Enfant &gt;2 et &lt; 12 ans : IV 9 mg/kg/12h à J1 puis 8 mg/kg/12h</p>	<p>Si le risque d'aspergillose est estimé élevé Dosage du résiduel J5 Objectifs : 1-5 mg/L</p>
	<p><b>Posaconazole</b> (chez l'adulte) PO : 300 mg x 2/j à J1 puis 300 mg/j</p>	<p>Non recommandé en l'absence de données Préférer la forme comprimé à la forme suspension orale en raison d'une meilleure absorption et à la forme IV plus coûteuse</p> <p>Pour la forme comprimés en prophylaxie ; Dosage entre J4 et J5, objectif &gt; 0,7 mg/L</p>
	<p><b>Micafungine</b> Enfant : 2-4 mg/kg/jour</p>	Chez l'enfant

### 6.2.2 En cas de réaction du greffon contre l'hôte nécessitant un traitement systémique

Ligne de traitement	Traitement	Commentaire
1 <sup>ère</sup> ligne	<b>Posaconazole</b> (chez l'adulte) PO : 300 mg x 2/j à J1 puis 300 mg/j	Préférer la forme comprimé à la forme suspension orale en raison d'une meilleure absorption, et à la forme IV plus coûteuse. Pour la forme comprimés en prophylaxie ; Dosage entre J4 et J5, objectif > 0,7 mg/L
	<b>Fluconazole</b> Adulte : IV ou PO : 400 mg/j Enfant : 8-12 mg/kg/j	
	<b>Voriconazole</b> Adulte : PO : 200 mg x 2/j Ou IV : 6 mg/kg x 2/j à J1 puis 4mg/kg x 2/j  Enfant > 2 et < 12 ans : IV 9 mg/kg/12h à J1 puis 8 mg/kg/12h	Dosage du résiduel entre J2 J5 Objectifs : 1-5 mg/L

### 6.3 Prophylaxie secondaire

Une prophylaxie secondaire peut être mise en place chez des patients ayant eu une infection fongique invasive, pour couvrir une période d'immunodépression. Le choix de la molécule est fonction de l'infection fongique invasive antérieure. Pour les traitements prolongés par voriconazole : surveillance de la neuropathie, éviter l'exposition solaire et dépister les tumeurs cutanées.

### 6.4 Traitement empirique

#### 6.4.1 Mesures associées

Le traitement doit rester empirique le moins de temps possible. La documentation de l'infection fongique invasive est primordiale, même après l'initiation du traitement antifongique, par imagerie puis fibroscopie bronchique et LBA en fonction de l'imagerie.

#### 6.4.2 Traitement empirique

- **Amphotéricine B liposomale** : 3 mg/kg.
- **Caspofungine** : dose de charge de 70 mg (70 mg/m<sup>2</sup> pour l'enfant) puis 50 mg si poids <80 kg ou 70 mg si poids ≥80 kg (50 mg/m<sup>2</sup>/j pour l'enfant).

## **6.5 Références bibliographiques**

Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant.* 2011 May;46(5):709-18. doi: 10.1038/bmt.2010.175.

Congrès ECIL 5, 2013 sept. Presentation Primary Antifungal Prophylaxis. Disponible sur [https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/2014/ECIL5/ECIL5antifungalprophylaxis\\_20062014\\_Final.pdf](https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/2014/ECIL5/ECIL5antifungalprophylaxis_20062014_Final.pdf)

## 7 Prophylaxie en transplantation d'organe

### 7.1 Prophylaxie Candida et / ou Aspergillus

#### 7.1.1 Prophylaxie primaire

##### 7.1.1.1 Définition des facteurs de risque

Transplantation	Facteurs de risque
Hépatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Risques majeurs Candida et Aspergillus</b> interventions répétées ou prolongées, retransplantation ; insuffisance rénale nécessitant une dialyse</li> <li>• <b>Risque majeurs Candida</b> : transplantation pour hépatite fulminante (MELD <math>\geq</math> 30)</li> <li>• <b>Risques mineurs Candida</b> : MELD 20-30, donneur vivant, transfusions répétées (<math>\geq</math>40), cholécystojéjunostomie, colonisation à Candida</li> <li>• <b>Risque Aspergillus</b> : transplantation pour hépatite fulminante</li> </ul>
Intestinale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Risque Candida</b> : tous</li> <li>• <b>Risque Candida et Aspergillus</b>: rejet ou dysfonction du greffon, majoration de l'immunosuppression, lâchage d'anastomose, ré-intervention, transplantation multiviscérale, infection CMV, incidence de l'aspergillose invasive du centre de transplantation &gt; 5%</li> </ul>
Pancréatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Risque Candida</b> : tous</li> <li>• <b>Risque Candida et Aspergillus</b>: rejet ou dysfonction du greffon, thrombose vasculaire, pancréatite, drainage entérique, ré-intervention, hémodialyse, infection CMV, incidence de l'aspergillose invasive du centre de transplantation &gt; 5%</li> </ul>
Pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Risque Aspergillus</b> mineur:</li> <li>• colonisation aspergillaire avant ou</li> <li>• colonisation aspergillaire dans l'année suivant la transplantation</li> <li>• <b>Risque Aspergillus Majeur</b> : transplantation monopulmonaire, ischémie précoce des voies aériennes, infection à CMV, rejet et immunosuppression augmentée (induction par Alemtuzumab ou Thymoglobuline®), infection CMV, hypogammaglobulinémie acquise &lt;4g/L</li> </ul>
Cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Risque Candida</b> : rejet aigu, hémodialyse, re-exploration après transplantation</li> <li>• <b>Risque Aspergillus</b>: prélèvement respiratoire avec isolement d'Aspergillus spp, ré-intervention, infection à CMV, hémodialyse post-transplantation</li> </ul>

CICR : clairance de la créatinine et MELD : score de MELD (*Model for end stage liver disease*).

### 7.1.1.2 Prophylaxie

Cf. définition des facteurs de risques (FDR) en 7.1.1.1.

<b>Transplantation</b>	<b>Facteur de risque (FDR)</b>	<b>Traitement</b>
Hépatique	0 FDR <i>Candida</i> Majeur et 1 FDR <i>Candida</i> mineur	<b>Fluconazole</b> 400 mg/j Jusqu'à 4 semaines et résolution des FDR
	≥ 1 FDR <i>Candida</i> Majeur ou ≥ 2 FDR <i>Candida</i> mineurs ou FDR <i>Aspergillus</i>	<b>Echinocandine</b> Caspofungine 70 mg puis 50 mg/j Micafungine 100 à 150 mg/j  <b>Ou</b> <b>Amphotéricine B liposomale</b> 3 à 5 mg/kg/j  Pendant 2 à 4 semaines ou jusqu'à résolution des FDR ou pendant la durée de l'hospitalisation
Intestinale	<i>Candida</i> tous	<b>Fluconazole</b> 400 mg/j Pendant 4 semaines minimum et jusqu'à cicatrisation de l'anastomose et en l'absence de rejet
	<i>Candida</i> + <i>Aspergillus</i>	<b>Echinocandine</b> Caspofungine 70 mg puis 50 mg/j Micafungine 100 à 150 mg/j  <b>Ou</b> <b>Amphotéricine B liposomale</b> 3 à 5 mg/kg/j  Pendant 4 semaines minimum et jusqu'à cicatrisation de l'anastomose et en l'absence de rejet
Pancréatique	<i>Candida</i> tous	<b>Fluconazole</b> 400 mg/j Pendant 4 semaines minimum
	<i>Aspergillus</i> et / ou à haut risque de <i>Candida</i> non <i>albicans</i>	<b>Echinocandine</b> Caspofungine 70 mg puis 50 mg/j Micafungine 100 à 150 mg/j  <b>Ou</b> <b>Amphotéricine B liposomale</b> 3 à 5 mg/kg/j  Pendant 4 semaines minimum
Rénale		<b>Aucun</b>

<b>Transplantation</b>	<b>Facteur de risque (FDR)</b>	<b>Traitement</b>
Pulmonaire	Risque <i>Aspergillus</i> mineur	<b>Prophylaxie guidée par les prélèvements pour le début et l'arrêt Mêmes molécules et posologies que pour les FDR majeurs</b>
	Risque <i>Aspergillus</i> Majeur	<p><b>Amphotéricine B liposomale inhalée</b> 25 mg 3 X par semaine Durée du traitement selon surveillance respiratoire et FDR : 3 fois / sem. jusqu'à cicatrisation bronchique puis 1 fois / sem. pendant 2 à 6 mois puis 1 sem. sur 2 pendant au moins 6 ou 12 mois en fonction des FDR</p> <p><b>Ou</b></p> <p><b>Voriconazole</b> 400 mg/j</p> <p><b>Ou</b></p> <p><b>Posaconazole comprimés</b> Remettre les doses de charge Ecrire les renvois 300 mg/j</p> <p>Faire</p>
Cardiaque		<p><b>Voriconazole</b> 200 mg x 2/j</p> <p><b>ou</b></p> <p><b>Posaconazole comprimés</b> 300 mg/j</p> <p><b>Ou</b></p> <p><b>Echinocandine</b> Caspofungine 70 mg puis 50 mg/j Micafungine 100 à 150 mg/j</p> <p>Pendant 50 à 150 jours</p>

### **7.1.2 Conduite à tenir en cas de liquide de conservation positif ou de brèche**

Pour toutes les greffes, il est recommandé d'effectuer une culture mycologique pour le liquide de conservation du greffon, le liquide de drainage post-opératoire, et les recoupes de vaisseaux cardiaques.

En transplantation hépatique ou rénale, si une brèche digestive est survenue lors du prélèvement d'organe, il est recommandé de débiter d'emblée un traitement antifongique, qui pourra être arrêté si les cultures mycologiques du liquide de conservation ET du liquide de drainage sont stériles.

En cas de prélèvement respiratoires à *Aspergillus* chez le receveur en cas de transplantation pulmonaire, un avis spécialisé doit être demandé.

Si le liquide de conservation du greffon **et/ou** un liquide de drainage post transplantation, et/ou les recoupes de vaisseaux cardiaques montrent un agent fongique (examen direct et/ou culture), il est recommandé :

- Pour le greffon concerné, de débuter un traitement antifongique adapté secondairement à l'antifongogramme
- De prévenir l'agence de biomédecine, afin d'alerter les équipes ayant reçu un organe du même receveur.
- D'effectuer une surveillance radiologique par scanner multi-barrette centré sur l'anastomose artérielle, du fait du risque d'anévrysme mycotique.
- Pour la transplantation rénale,
  - si le liquide de redon est positif, le traitement antifongique doit être poursuivi 6 à 12 semaines. Un avis chirurgical et vasculaire doit être pris pour discuter d'un second look chirurgical, et éventuellement d'une détransplantation en cas d'anévrysme mycotique.
  - En cas de détransplantation dans les 3 mois suivant la greffe, une analyse mycologique du greffon doit être effectuée, quelle que soit la raison de la détransplantation.

Les durées de traitement sont indiquées dans le tableau ci-dessous

En cas de prélèvement respiratoires à *Aspergillus* chez le receveur en cas de transplantation pulmonaire, un avis spécialisé doit être demandé.

<b>Transplantation et/ou terrain</b>	<b>Traitement</b>	<b>Commentaire</b>
Rénale, hépatique cardiaque ou cardiopulmonaire et liquide de conservation positif	Pendant 15 jours : <i>Si C. albicans</i> , et absence de traitement par azolés chez donneur : <b>Fluconazole</b> 400 mg/j Autre cas : traitement adapté à l'espèce isolée	Dans tous les cas :  En cas de liquide de drainage positif, discuter la prolongation du traitement jusqu'à 6 à 12 semaines, et 2 <sup>nd</sup> look chirurgical
Rénale, hépatique et brèche digestive lors du prélèvement multi organe	<b>Fluconazole</b> 400 mg/j Puis, si liquide de conservation ou de drainage positif  Antifongique adapté à l'espèce isolée	

## 7.2 Références bibliographiques

Agence de la biomédecine. Prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes. Recommandations professionnelles 2008. Sept 2008. Disponible en ligne : <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/prevention-de-la-transmission-de-bacteries-et-d-agents-fongiques-aux-receveurs-d-organes-texte-long.pdf>

Albano L, Bretagne S, Mamzer-Bruneel MF, Kacso I, Desnos-Ollivier M, Guerrini P. Evidence that graft-site candidiasis after kidney transplantation is acquired during organ recovery: a multicenter study in France. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 15;48(2):194-202. doi: 10.1086/595688.

Gavalda J, J. M. Aguado JM, Manuel O, Grossi P, Hirsch HH ; on behalf of the ESCMID Study Group of Infection in Compromised Hosts (ESGICH). A special issue on infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014;20(Suppl. 7): 1-3.

Geltner C, Lass-Flörl C. Invasive pulmonary Aspergillosis in organ transplants--Focus on lung transplants. *Respir Investig*. 2016 Mar;54(2):76-84. doi: 10.1016/j.resinv.2015.08.005.

Levesque E, Paugam-Burtz C, Saliba F, Khoy-Ear L, Merle JC, Jung B, Stecken L, Ferrandiere M, Mihaila L, Botterel F. Fungal complications after Candida preservation fluid contamination in liver transplant recipients. *Transpl Int*. 2015 Nov;28(11)

Matignon M, Botterel F, Audard V, Dunogue B, Dahan K, Lang P. Outcome of renal transplantation in eight patients with Candida sp. contamination of preservation fluid. *Am J Transplant*. 2008 Mar;8(3):697-700. doi: 10.1111/j.1600-6143.2007.02112.x.

Martin SI, Fishman JA; AST Infectious Diseases Community of Practice. Pneumocystis pneumonia in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:272-9. doi: 10.1111/ajt.12119.

Saliba F, Pascher A, Cointault O, Laterre PF, Cervera C, De Waele JJ. Randomized trial of micafungin for the prevention of invasive fungal infection in high-risk liver transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2015 Apr 1;60(7):997-1006. doi: 10.1093/cid/ciu1128.

Silveira FP, Kusne S; AST Infectious Diseases Community of Practice. Candida infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:220-7. doi: 10.1111/ajt.12114.

Singh N1, Husain S; AST Infectious Diseases Community of Practice. Aspergillosis in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13 Suppl 4:228-41. doi: 10.1111/ajt.12115.

## 8 Infections invasives néonatales à *Candida*

### 8.1 Particularités et facteurs de risque

**Réaliser un bilan d'extension exhaustif** (fond d'œil, imagerie cérébrale, échographie cardiaque, échographie abdominale incluant la vessie) et traiter par des molécules **diffusant dans le LCR**.

Connaître **l'épidémiologie locale** (taux non négligeable de *Candida parapsilosis* selon les centres), ainsi que **l'exposition préalable** du nouveau-né aux antifongiques (dans le cadre d'un traitement prophylactique notamment).

Prendre en compte que chez les nouveaux nés, **le volume de distribution est plus élevé et la clairance est variable selon le terme et l'âge post natal** (surtout pour le fluconazole), et que chez le prématuré, la pénétration dans le SNC représente 40 à 90 % des concentrations sériques de l'amphotéricine désoxycholate.

Les **facteurs de risque** d'infection invasive à *Candida* identifiés chez les nouveau-nés sont les suivant :

- prématurité, petit poids de naissance ;
- centre de prise en charge (prévalence locale) ;
- cathéter central ;
- chirurgie digestive, entérocolite ;
- antibiothérapie à large spectre ;
- nutrition parentérale ;
- autres : anti-acides, intubation, corticothérapie.

### 8.2 Traitements

#### 8.2.1 Prophylaxie

Deux revues Cochrane suggèrent l'intérêt d'une prophylaxie antifongique en réanimation néonatale (par nystatine ou fluconazole) sur une population particulièrement à risque (poids <1500g) en terme de survenue de candidose invasive et non en terme de survie. En accord avec les recommandations de l'ECMID (2012) et compte tenu du risque écologique faible dans la majorité des services de néonatalogie (prévalence des candidoses invasives <5%), **une prophylaxie par antifongique systémique n'a été retenue par les experts.**

Une prophylaxie par fluconazole (3–6 mg/kg/dose 2 fois par semaine i.v. or per os) peut se discuter au cas par cas chez le nouveau-né <1000g avec nutrition parentérale, et multi-colonisé à *Candida* ou prévalence locale des candidoses invasives élevée.

Traitement probabiliste

**Il peut être discuté chez les nouveau-nés en sepsis avec:**

- Hospitalisation en réanimation depuis au moins 7 jours ;
- **ET** Antibiothérapie dans les 7 jours ou présence d'un cathéter veineux central ;
- **ET** Au moins 2 critères parmi : nutrition parentérale, hémodialyse, corticoïdes, immunosuppresseurs, chirurgie majeure dans la semaine, pancréatite ;
- **ET** Multi-colonisation à *Candida*.

**La réévaluation précoce du traitement antifongique doit être conduite entre J3 et J5**  
**Lorsqu'à J3-J5, les hémocultures sont négatives, l'arrêt du traitement antifongique est recommandé.**

**Le passage à un antifongique de spectre plus étroit (fluconazole) lorsqu'une candine a été utilisée en première intention est recommandé en cas de candidose invasive liée à un *Candida* sensible au fluconazole.**

Terrain	Traitement	Commentaire
<b>Ligne de traitement</b>		
Candidose invasive suspectée <i>1<sup>ère</sup> ligne</i>	<b>Micafungine</b> 4-10 mg/kg/j si faible prévalence de <i>C. parapsilosis</i> Pendant 10 jours maximum si candidose non confirmée mais probable sans localisation secondaire	
Candidose invasive suspectée <i>Alternative</i>	<b>Fluconazole</b> Dose de charge de 25 mg/kg puis 12 mg/kg/j Pendant 10 jours maximum si candidose non confirmée mais probable sans localisation secondaire	sauf si - épidémiologie locale - colonisation connue à <i>Candida sp</i> fluconazole-R - choc septique - azolés dans les 3 mois

## 8.2.2 Traitement de la candidémie et des candidoses invasives

### 8.2.2.1 Candidémie

Mesures associées :

- Bilan d'extension systématique (fond d'œil, imagerie cérébrale, Examen myco des urines ± imagerie abdominale)
- Retirer le cathéter central et tout matériel étranger
- Faire un Doppler des axes vasculaires et une échographie trans-thoracique en cas d'hémocultures persistantes

Terrain	Traitement	Commentaire
<b>Ligne de traitement</b>		
<b>Durée du traitement</b>	<i>Pendant 14 jours après la première hémoculture négative</i>	
1 <sup>ere</sup> ligne	<b>Micafungine</b> 4-10 mg/kg/j si faible prévalence de <i>C. parapsilosis</i>	<b>Tester la sensibilité aux échinocandines :</b> en cas de traitement antérieur par échinocandine ou d'infection à <i>Candida glabrata</i> ou <i>parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i> <b>Si C. parapsilosis :</b> switch pour le fluconazole
<i>Alternative</i>	<b>Fluconazole</b> Dose de charge de 25 mg/kg puis 12 mg/kg/j	sauf si - épidémiologie locale - <i>Candida sp</i> fluconazole-R - choc septique - azolés dans les 3 mois

<b>Terrain</b>	<b>Traitement</b>	<b>Commentaire</b>
<b>Ligne de traitement</b>		
<b>Durée du traitement</b>	<i>Pendant 14 jours après la première hémoculture négative</i>	
Alternative en cas de suspicion d'atteinte neurologique, d'intolérance ou de souche résistante aux autres médicaments	<b>Amphotéricine B liposomale*</b> 3 mg/kg x1/j	*Uniquement si pas de localisation rénale
Si l'ablation de cathéter ou de chambre implantable impossible	<b>Amphotéricine B liposomale</b> Ou <b>Echinocandine</b>	
<b>Désescalade après 3 à 5 jours si</b> - stabilité clinique - souche sensible - négativation des hémocultures - ablation du cathéter	<b>Fluconazole</b> Dose de charge de 25 mg/kg puis 12 mg/kg/j 14 jours après la première hémoculture négative si pas d'infection profonde associée	Si espèce sensible : <i>C. albicans</i> <i>C. parapsilosis</i> <i>C. tropicalis</i>

#### 8.2.2.2 Atteinte musculosquelettique

<b>Terrain</b>	<b>Traitement</b>	<b>Commentaire</b>
<b>Ligne de traitement</b>		
Arthrite à Candida  <i>1<sup>ère</sup> ligne</i>	<b>Fluconazole</b> Dose de charge de 25 mg/kg puis 12 mg/kg/j  <i>Pendant 6 semaines</i>	Si souche sensible + Prise en charge chirurgicale à discuter avec les chirurgiens
Arthrite à Candida  <i>Alternative</i>	<b>Amphotéricine B liposomale*</b> 3 à 5 mg/kg/j ou <b>Amphotéricine B désoxycholate</b> 1 mg/kg/j  <i>Pendant 1 à 2 semaines puis relais par fluconazole si sensible</i>	*Uniquement si pas de localisation rénale  Traitement de 6 semaines au total  + Prise en charge chirurgicale à discuter avec les chirurgiens
Ostéomyélite à Candida  <i>1<sup>ère</sup> ligne</i>	<b>Fluconazole</b> Dose de charge de 25 mg/kg puis 12 mg/kg/j  <i>Pendant 6 mois</i>	Si souche sensible + Prise en charge chirurgicale à discuter avec les chirurgiens

<b>Terrain</b> <b>Ligne de traitement</b>	<b>Traitement</b>	<b>Commentaire</b>
Ostéomyélite à Candida  <i>Alternative</i>	<b>Amphotéricine B liposomale*</b> 3 à 5 mg/kg/j  <b>Amphotéricine B désoxycholate</b> 1 mg/kg/j  <i>Pendant 1 à 2 semaines puis relais par fluconazole</i>	*Uniquement si pas de localisation rénale  Traitement de 6 mois au total  + Prise en charge chirurgicale à discuter avec les chirurgiens

### 8.2.2.3 Système nerveux central

<b>Terrain</b> <b>Ligne de traitement</b>	<b>Traitement</b>	<b>Commentaire</b>
Système nerveux central (SNC)	<b>Amphotéricine B liposomale*</b> 3 à 5 mg/kg/j  <b>Amphotéricine B désoxycholate</b> 1 mg/kg/j	*Uniquement si pas de localisation rénale  + Prise en charge chirurgicale à discuter avec les chirurgiens
	<b>L'ajout de la flucytosine*</b> PO/IV : 25 mg/kg/8h (<J8 de vie) ou 20 mg/6h (>J8 de vie) <b>est discutable en raison du risque élevé de toxicité et du peu de données chez le nouveau-né</b> , dans des cas exceptionnels, à voir avec un expert	*Si abcès cérébral Le dosage sérique de flucytosine est à monitorer++
SNC <i>Désescalade</i>	<b>Fluconazole</b> Dose de charge de 25 mg/kg puis 12 mg/kg/j  <i>Pendant 3 à 6 semaines (jusqu'à disparition des lésions radio-spécifiques actives)</i>	Désescalade à J10-J14. Critères : • Stabilité clinique • Souche sensible • Prélèvements négatifs

### 8.2.2.4 Endophtalmie

<b>Terrain</b> <b>Ligne de traitement</b>	<b>Traitement</b>	<b>Commentaire</b>
--	-------------------	--------------------

Endophtalmie <i>1<sup>ère</sup> ligne</i>	<b>Amphotéricine B liposomale*</b> 3 à 5 mg/kg/j  ou <b>Amphotéricine B désoxycholate*</b> 1 mg/kg/j  <i>Pendant 6 semaines</i>	*Uniquement si pas de localisation rénale pour l'amphotéricine  Discuter d'une prise en charge chirurgicale et de l'administration intra-vitréenne d'amphotéricine B désoxycholate
	<b>L'ajout de la flucytosine*</b> PO/IV : 25 mg/kg/8h (<J8 de vie) ou 20 mg/6h (>J8 de vie) <b>est discutable en raison du risque élevé de toxicité et du peu de données chez le nouveau-né</b> , peut se discuter dans des cas exceptionnels avec un expert	*Le dosage sérique de flucytosine est à monitorer++
Endophtalmie <i>Alternative</i>	<b>Fluconazole</b> Dose de charge de 25 mg/kg puis 12 mg/kg/j  <i>Pendant 6 semaines</i>	Si souche sensible Discuter d'une prise en charge chirurgicale et de l'administration intra-vitréenne d'amphotéricine B désoxycholate

#### 8.2.2.5 Infection urinaire

<b>Terrain</b>	<b>Traitement</b>	<b>Commentaire</b>
<b><i>Ligne de traitement</i></b>		
Infection urinaire confirmée <i>1<sup>ère</sup> ligne</i>	<b>Fluconazole*</b> Dose de charge de 25 mg/kg puis 12 mg/kg/j Pendant 2 semaines	* Si souche sensible Echographie rénale et vésicale systématique
Infection urinaire confirmée <i>Alternative</i>	<b>Amphotéricine B désoxycholate</b> 1 mg/kg/j  <i>Pendant 2 semaines</i>	

### 8.3 Références bibliographiques

Hope WW, Castagnola E, Groll AH, Roilides E, Akova M, Arendrup MC. ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: prevention and management of invasive infections in neonates and children caused by Candida spp. Clin Microbiol Infect. 2012 Dec;18Suppl 7:38-52. doi: 10.1111/1469-0691.12040.

Manzoni P, Mostert M, Castagnola E. Update on the management of Candida infections in preterm neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015;100:F454-F459. doi:10.1136/archdischild-2012-303350.

Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009 Mar 1;48(5):503-35. doi: 10.1086/596757.

Steinbach WJ. Epidemiology of invasive fungal infections in neonates and children. *Clin Microbiol Infect*. 2010 Sep;16(9):1321-7. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03288.x.

Wade KC, Wu D, Kaufman DA, Ward RM, Benjamin DK Jr, Sullivan JE. Population pharmacokinetics of fluconazole in young infants. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008 Nov;52(11):4043-9. doi: 10.1128/AAC.00569-08.

Warris A; European Paediatric Mycology Network (EPMyn). The European Paediatric Mycology Network (EPMyn): Towards a Better Understanding and Management of Fungal Infections in Children. *Curr Fungal Infect Rep*. 2016;10:7-9.

2016 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 22nd Ed.  
2015 Report of the Committee on Infectious Diseases, 30th Edition.

## 9 Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des antifongiques

### 9.1 Situations cliniques

Situation clinique	Exemple
Population ou situation à risque de variabilité pharmacocinétique	Troubles gastro-intestinaux Insuffisance hépatique et modification de la fonction hépatique Pédiatrie Patients obèses Hémodialyse Hémofiltration Switch IV/oral Réanimation Grands brûlés Mucoviscidose ECMO Obésité
Interactions médicamenteuses	Inducteurs du CYP3A4 (ex. : antirétroviraux, antiépileptiques, rifampicine, rifabutine) Antiacides IPP (avec itraconazole, posaconazole suspension)
Pathogènes à sensibilité diminué	
Infections sévères	Infections SNC, disséminées, volumineuses ou extensives,...
Observance	Traitements prolongés (consolidation, prophylaxie secondaire)
Echappement clinique	Justifier d'une exposition satisfaisante (notamment en cas de changement de classe d'antifongique)
Toxicité	Toxicité neurologique, hallucinations visuelles avec le voriconazole

### 9.2 Médicaments candidats

Molécule antifongique	Flucytosine	Triazolés
Variabilité inter et/ou intra-individuelle	++	+++
Relation concentration/efficacité Exposition/efficacité	++	+++
Relation concentration/toxicité	+++	Voriconazole +
Interactions médicamenteuses	-	+++
<b>Suivi thérapeutique</b>	<b>Oui</b>	<b>Oui</b>

Molécule antifongique	Amphotéricine B	Echinocandines
Variabilité inter et/ou intra-individuelle	-	+
Relation concentration/efficacité Exposition/efficacité	+/-	+/-
Relation concentration/toxicité	-	-

Molécule antifongique	Amphotéricine B	Echinocandines
Interactions médicamenteuses	-	Caspofungine + Micafungine +/- Anidulafungine -
Suivi thérapeutique	Non	Non

### 9.3 Flucytosine

Concentration cible (mg/L)	Flucytosine
<b>Résiduelle</b>	
Adulte	30 à 40
Néonatalogie	20 à 40
<b>Pic</b>	
Adulte	40 à 80
Néonatalogie	50 à 80
<b>Toxicité</b>	Cmax > 100 mg/L Hématologique, gastro-intestinale, hépatique, rash cutané

### 9.4 Antifongiques azolés

#### Fluconazole

- STP non recommandé en routine (peut se discuter si hémodiafiltration continue veino-veineuse, système nerveux central, CMI élevée)

#### Itraconazole

- STP recommandé pour les traitements prophylactiques et curatifs
- STP nécessaire pour suivi
  - o efficacité
  - o toxicité gastro-intestinale

#### Voriconazole

- STP recommandé pour les traitements prophylactiques et curatifs
- STP nécessaire pour
  - o Efficacité
  - o Toxicité neurologique : hallucinations visuelles, encéphalopathie, toxicité hépatique non établie
- Switch IV/oral

#### Posaconazole

- Biodisponibilité suspension buvable erratique
- STP recommandé pour les traitements prophylactiques (solution buvable) et curatifs (toutes les formes)

#### Isavuconazole

- STP non recommandé à ce jour en l'attente de la publication des données pharmacocinétiques de l'étude SECURE
- STP TDM indiqué dans le cadre d'une infection émergente ou ne répondant pas au traitement, en cas d'infection à un pathogène de sensibilité réduite, ou en cas de risque d'interactions médicamenteuses

#### Recommandations pour le dosage en routine

Techniques chromatographiques : HPLC, LC/MS, LC/MS/MS.

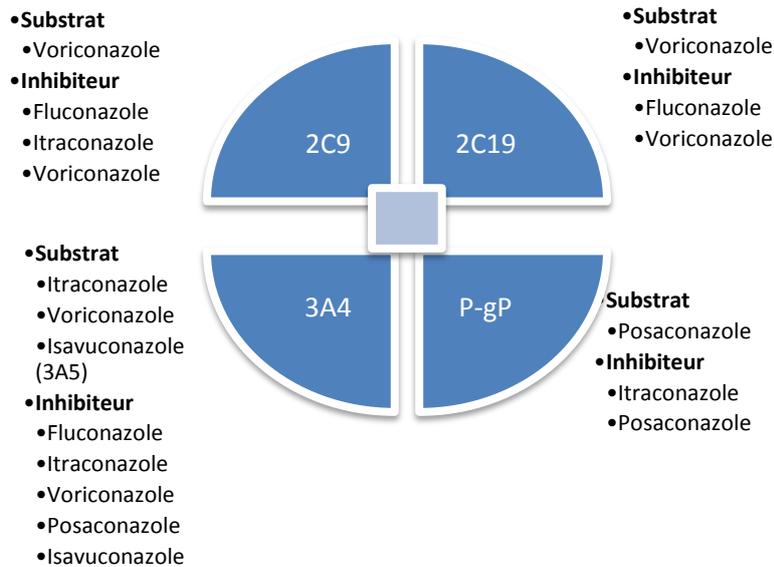
<b>Concentration résiduelle (mg/L)</b>	<b>Cible Efficacité</b>	<b>Seuil Toxicité</b>	<b>Moment 1<sup>er</sup> prélèvement</b>
Voriconazole Prophylaxie Curatif	> 1-2 <sup>a</sup> > 1-2 <sup>a</sup>	< 5-6 < 5-6	Après 2-5 j A répéter Les dosages à J3 ne sont valables que si la dose de charge à j1 a bien été faite, sinon, il faut doser à j5 au plus tôt. En cas changement de posologie, il faut attendre 5j avant de redoser
Posaconazole Prophylaxie Curatif	> 0,7 > 1,0 valable dans les aspergilloses pulmonaires. Une cible plus élevée pourrait être nécessaire dans d'autres contextes (par exemple mucormycoses)	Non établi	Switch PO/IV : 2-j Suspension : 5-7 j <sup>b</sup> Comprimé: 3-5j, Dosage précoce à j3 possible uniquement si la dose de charge a bien été réalisée. En cas de changement de posologie, attendre 5-7 j avant de doser
Itraconazole Prophylaxie Curatif	> 0,5 > 1,0	< 4,0 < 4,0	Après 7-15 j
Isavuconazole	NA	NA	NA

J : jours ; NR : non recommandé ; NA : non applicable.

<sup>a</sup> Concentrations supérieures préconisées pour des infections sévères ou pathogènes à CMI élevées (> 0,25 mg/L). Ex. : Fusarioses, Scedosporioses : concentration cible > 3 mg/L.

<sup>b</sup>Possibilité de prélèvements plus précoces avec des concentrations cibles plus faibles.

## Interactions médicamenteuses



## 9.5 Références bibliographiques

Andes D. Clinical utility of antifungal pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Curr Opin Infect Dis.* 2004 Dec;17(6):533-40.

Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother.* 2014 May;69(5):1162-76. doi: 10.1093/jac/dkt508.

Lewis R, Brüggemann R, Padoin C, Maertens J, Marchetti O, Groll T, Johnson E, Arendrup M and the ECIL Group, Triazole Antifungal Therapeutic Drug Monitorig. Disponible en ligne : <http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/2015%20ECIL6/ECIL6-Triazole-TDM-07-12-2015-Lewis-R-et-al.pdf>

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 Jan 15;46(2):201-11. doi: 10.1086/524669

Stott KE, Hope WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *J Antimicrob Chemother.* 2017 Mar 1;72(suppl\_1):i12-i18. doi: 10.1093/jac/dkx029.

## 10 Caractéristiques des médicaments antifongiques

### 10.1 Amphotéricine B

<b>DCI</b>	<b>Amphotéricine B</b>
<b>Spécialité</b>	Fungizone®
<b>Laboratoire</b>	Bristol-Myers Squibb
<b>Présentation :</b>	50 mg poudre pour solution injectable
<b>T° de conservation</b>	A conserver entre 2°C et 8°C
<b>Stabilité solution concentrée<sup>1</sup></b>	24h entre 2 et 8°C
<b>Stabilité solution diluée<sup>1</sup></b>	Après dilution le produit doit être utilisé immédiatement.
<b>Posologie recommandée</b>	Adulte : 0,3 à 0,6 mg/kg x 1/j Enfant : ??
<b>Données pharmacocinétiques pertinentes et toxicités</b>	Par rapport à la forme liposomale : - moindre diffusion tissulaire - toxicité rénale augmentée
<b>Surveillances et précautions d'emploi</b>	- Risque d'hypersensibilité et de réactions liées à l'injection - Troubles électrolytiques : ↓ K, ↓ Mg - Surveillance de la fonction rénale - Associations à prendre en compte médicaments néphrotoxiques - Association déconseillée avec médicaments entraînant des torsades de pointe <sup>3</sup>
<b>Modalités reconstitution et incompatibilités</b>	- Ajouter 10 mL d'eau PPI dans un flacon (concentration solution reconstituée : 5 mg/mL), agiter vigoureusement le flacon afin d'obtenir une solution colloïdale claire. Ne pas reconstituer le produit avec du NaCl 0,9%, ne pas ajouter du NaCl 0,9% au produit reconstitué - Diluer la solution reconstituée uniquement dans du G 5% (concentration finale maximale de 0,1 mg/mL) avant administration. - Ne pas mélanger avec d'autres produits
<b>Modalités d'administration</b>	Compte-tenu du risque allergique, une dose-test initiale (1 mg dans 20 ml de G5 %) peut être administrée par voie IV pendant 20 à 30 min. La température, le pouls, la respiration et la pression artérielle seront enregistrés toutes les 30 minutes pendant 2 à 3 h Perfusion IV lente : 2 à 6 h La concentration pour la perfusion IV ne doit pas dépasser 0,1 mg/ml Si perfusion mal tolérée, la durée peut être prolongée

<b>DCI</b>	<b>Amphotéricine B</b> <b>Liposomale(L-AmB)</b>
<b>Spécialité</b>	Ambisome®
<b>Laboratoire</b>	Gilead
<b>Présentation :</b>	50 mg poudre pour suspension de liposomes pour perfusion
<b>T° de conservation</b>	≤ 25°C
<b>Stabilité solution concentrée<sup>1</sup></b>	7 jours entre 2 et 8°C 24 h entre 23°C et 27°C :
<b>Stabilité solution diluée<sup>1</sup></b>	7 jours entre 2 et 8°C 72 h entre 23°C et 27°C
<b>Posologie recommandée</b>	Adulte : 3 à 5 mg/kg x 1/j Enfant : 3 à 5 mg/kg/j en curatif
<b>Données pharmacocinétiques pertinentes et toxicités</b>	Par rapport à la forme non liposomale : - diffusion tissulaire augmentée - toxicité rénale réduite
<b>Surveillances et précautions d'emploi</b>	- Irritation veineuse, courbatures - Troubles électrolytiques : ↓ K, ↓ Mg - Surveillance de la fonction rénale - Association déconseillée avec médicaments entraînant des torsades de pointe <sup>2</sup>
<b>Modalités de reconstitution et incompatibilités</b>	- Ajouter 12 mL d'eau PPI dans chaque flacon (concentration solution reconstituée : 4mg/mL), agiter vigoureusement la solution pendant 30 s. Ne pas reconstituer le produit avec du NaCl 0,9%, ne pas ajouter du NaCl 0,9% au produit reconstitué - Diluer la solution reconstituée uniquement dans du G 5%(pour une concentration finale : 0,2 à 2 mg/mL) avant administration. Utiliser d'un filtre 5 µm par seringue  - Ne pas mélanger avec d'autres produits  - Les solutions injectables de 5-fluorouracile et d'amphotéricine B doivent être administrées séparément
<b>Modalités d'administration</b>	Perfusion IV de 30 min à 1h Perfusion de 2 à 4 heures en cas de posologie supérieure à 3mg/kg/j Si perfusion mal tolérée, la durée peut être prolongée

<sup>1</sup> Sous réserve de conditions aseptiques de reconstitution

<sup>2</sup> Médicaments à risque de torsades de pointes : erfénabine, astémizole, cisapride, pimozide, quinidine

STP : suivi thérapeutique pharmacologique

## 10.2 5-fluorocytosine

DCI	5-Fluorocytosine		
Spécialité	Ancotil®		
Présentation	1% (2,5 g/250 mL) solution pour perfusion	500 mg comprimé	
T° de conservation	18 à 25°C	≤ 25°	
Posologie recommandée	100 à 200 mg/kg/jour - en 4 perfusions IV - en 3 à 4 prises PO		
Données pharmacocinétiques pertinentes et toxicités	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bonne diffusion dans LCR et le liquide synovial</li> <li>- Demi-vie courte</li> <li>- Elimination rénale sous forme active (pas de métabolisme)</li> </ul>		
Surveillances et précautions d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicité hématologique et digestive</li> <li>- Adaptation posologique à la fonction rénale</li> <li>- Suivi thérapeutique recommandé</li> <li>- Résistance primaire possible : évaluation de la sensibilité de la souche in vitro</li> <li>- Risque de résistance acquise au cours du traitement en monothérapie: association à un autre antifongique recommandée</li> </ul>		
Modalités de reconstitution et incompatibilités	Solution prête à l'emploi pour perfusion		
	Les solutions injectables de 5-fluorocytosine et d'amphotéricine B doivent être administrées séparément		
Modalités d'administration	Perfusion IV de 1 h		

STP : suivi thérapeutique pharmacologique

## 10.3 Azolés

### 10.3.1 Fluconazole

DCI	Fluconazole		
Spécialité	Triflucan®		
Présentation	a. 100 mg b. 200 mg c. 400 mg solution pour perfusion	a. 50 mg b. 100 mg c. 200 mg gélule	50 mg/5 mL  poudre pour suspension buvable
T° de conservation	< 30°C		
Stabilité solution diluée <sup>1</sup>			14 j après reconstitution

DCI	Fluconazole		
<b>Posologie recommandée</b>	Selon le terrain Se reporter au chapitre dédié		
<b>Données pharmacocinétiques pertinentes et toxicités</b>	Biodisponibilité 100 %		
	- Bonne diffusion (LCR, SNC, œil) - Elimination urinaire prépondérante sous forme inchangée		
<b>Surveillances et précautions d'emploi</b>	- Posologie à adapter à la fonction rénale  - Toxicité digestive et hépatique - Inhibiteur enzymatique (CYP3A4, 2C9, 2C19)  - Association contre-indiquée avec médicaments entraînant des torsades de pointe <sup>2</sup>		
<b>Modalités de reconstitution et incompatibilités</b>	Solution prête à l'emploi  Ne pas mélanger avec d'autres médicaments sauf ceux mentionnés dans le RCP modalités de manipulation et d'élimination		
<b>Modalités d'administration</b>	Perfusion IV de 30 min	Relais PO dès que possible	

<sup>1</sup> Sous réserve de conditions aseptiques de reconstitution

<sup>2</sup> Médicaments à risque de torsades de pointes : erfénabine, astémizole, cisapride, pimozone, quinidine

### 10.3.2 Itraconazole

DCI	Itraconazole	
<b>Spécialité</b>	Sporanox®	
<b>Présentation</b>	100 mg gélule	10mg/mL solution buvable
<b>Posologie recommandée</b>	Selon le terrain Se reporter au chapitre dédié	
<b>Données pharmacocinétiques pertinentes et toxicités</b>	- Absorption : forte variabilité inter et intra individuelle - Diffusion dans le tissu cérébral, très faible diffusion dans le LCR - Métabolisation hépatique par le CYP3A4 - Métabolites actifs (hydroxy-itraconazole)	
<b>Surveillances et précautions d'emploi</b>	- Toxicité digestive et hépatique  - Interactions médicamenteuses : substrat (CYP3A4) et inhibiteur enzymatique (CYP3A4 et P-gP)  - Association contre-indiquée avec médicaments entraînant des torsades de pointe <sup>1</sup>  - STP recommandé	

DCI	Itraconazole	
<b>Modalités d'administration</b>	Une seule prise/j, immédiatement après un repas  Contre-indiquée chez l'enfant de moins de 6 ans	Prise à distance des repas, 20 sec de contact et avaler

<sup>1</sup> Médicaments à risque de torsades de pointes : erfénabine, astémizole, cisapride, pimozide, quinidine

STP : suivi thérapeutique pharmacologique

### 10.3.3 Voriconazole

DCI	Voriconazole		
<b>Spécialité</b>	Vfend®		
<b>Présentation :</b>	200 mg poudre pour solution pour perfusion	50 mg 200 mg comprimé	40 mg/mL poudre pour suspension buvable
<b>T° de conservation</b>	T°C ambiante		2 à 8°C
<b>Stabilité solution concentrée<sup>1</sup></b>	24 h entre 2 et 8°C		
<b>Stabilité solution diluée<sup>1</sup></b>			14 jours < 30°C
<b>Posologie recommandée</b>	<p>Adulte : IV : 6 mg/kg x 2/j à J1 puis 4 mg/kg x 2/j Relais PO : 4mg/kg x 2/j à 1H des repas</p> <p>Enfant entre 2 et 14 ans et &lt; 50 kg : IV : 9 mg/kg x 2/j puis 8 mg/kg x2/j Relais PO : 9 mg/kg x 2/j (dose max 350 mg x 2/j)</p> <p>Autres adolescents de 12 à 14 ans et ≥ 50 kg et de 15 à 17 ans sans condition de poids : Posologie adulte</p>		
<b>Données pharmacocinétiques pertinentes et toxicités</b>	<p>- Bonne diffusion dans le LCR et SNC (ratio concentration LCR/plasma entre 0,2 et 1)</p> <p>- Métabolisation hépatique par CYP2C9, 2C19 et 3A4 à l'origine d'une forte variabilité inter individuelle ; métabolites inactifs</p>		
<b>Surveillances et précautions d'emploi</b>	<p>- Toxicité digestive, hépatique, visuelle, phototoxicité, cutanée à long terme, fluorose (pour traitement prolongé), neuropathies</p> <p>- Interactions médicamenteuses : substrat (CYP2C9, 2C19 et 3A4) et inhibiteur enzymatique (CYP2C9, 2C19 et 3A4)</p> <p>- <b>Association contre-indiquée</b> avec médicaments entraînant des torsades de pointes<sup>2</sup> ; rifampicine</p> <p>- STP recommandé</p>		

DCI	Voriconazole		
<b>Modalités de reconstitution et incompatibilités</b>	- Reconstituer avec 19 mL d'eau PPI (concentration : 10 mg/mL) - Diluer la solution reconstituée avant administration (pour une solution finale à 0,5 à 5 mg/mL) <b>Ne pas diluer dans du bicarbonate de sodium 4,2%</b>		- Ajouter 2 godets doseurs d'eau, pour un volume total de 46mL - Noter la date de reconstitution - Bien agiter le flacon 10 s avant chaque utilisation <b>- Jeter après 14 jours de reconstitution</b>
<b>Modalités d'administration</b>	Perfusion IV de 1 à 2 h (vitesse max de 3 mg/kg/h)	Prise à jeun, au moins 1 h avant ou 2 h après repas	

<sup>1</sup> Sous réserve de conditions aseptiques de reconstitution

<sup>2</sup> Médicaments à risque de torsades de pointes : erfénabine, astémizole, cisapride, pimozide, quinidine

#### 10.3.4 Posaconazole

DCI	Posaconazole		
<b>Spécialité</b>	Noxafil®		
<b>Présentation :</b>	300 mg solution à diluer pour perfusion	100 mg comprimé gastro-résistant	40 mg/mL suspension buvable
<b>T° de conservation</b>	2°C à 8°C	T°C ambiante	T°C ambiante
<b>Stabilité solution concentrée<sup>1</sup></b>	T° ambiante		
<b>Stabilité solution diluée<sup>1</sup></b>	24h entre 2°C et 8°C		4 semaines après ouverture

DCI	Posaconazole		
<b>Posologie recommandée</b>	Dose de charge de 300 mg x 2/j à J1 puis 300 mg x 1/j	Dose de charge de 300 mg x 2/j à J1 puis 300 mg x 1/j  <b>Non interchangeable avec la forme buvable</b>	Proph : 200 mg x 3/j Cur : 200 mg x 4/jou 400 mg x 2/j Pas d'AMM enfant mais les mêmes posologies peuvent être proposées chez ≥ 13 ans  <b>Non interchangeable avec la forme comprimé</b>
<b>Données pharmacocinétiques pertinentes et toxicités</b>	Très faible diffusion SNC Faiblement métabolisé		
		Absorption correcte	Mauvaise biodisponibilité
<b>Surveillances et précautions d'emploi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicité hépatique</li> <li>- Interactions médicamenteuses : inhibiteur enzymatique (CYP3A4 et P-gP)</li> <li>- Association contre-indiquée avec médicaments entraînant des torsades de pointes<sup>2</sup></li> <li>- STP recommandé</li> </ul>		
<b>Modalités de reconstitution et incompatibilités</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amener le flacon réfrigéré à T°C ambiante</li> <li>- Transférer 16,7 mL dans une poche de 250 mL de G5% ou NaCl 0,9% (autres solvants possibles)</li> <li>- Ne pas diluer avec du Ringer lactate, du G5% avec de Ringer lactate et du bicarbonate de sodium 4,2%</li> </ul>		Solution prête à l'emploi

DCI	Posaconazole		
<b>Modalités d'administration</b>	Perfusion IV lente (90 min) par voie centrale <b>Une seule perfusion par voie périphérique est autorisée en cas d'impossibilité de voie centrale.</b>	Prise sans tenir compte de la prise d'aliment	Administration avec repas riche en graisse ou cola

<sup>1</sup> Sous réserve de conditions aseptiques de reconstitution

<sup>2</sup> Médicaments à risque de torsades de pointes : éfé nabine, astémizole, cisapride, pimozide, quinidine

Proph : prophylaxie ; Cur : curatif

### 10.3.5 Isavuconazole

DCI	Isavuconazole	
<b>Spécialité</b>	Cresemba®	
<b>Présentation</b>	200 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion	100 mg gélule
<b>T° de conservation</b>	Entre 2°C et 8°C	T°C ambiante
<b>Stabilité solution concentrée<sup>1</sup></b>	6 h à T°C ambiante 24 h entre 2 et 8°C	
<b>Stabilité solution diluée<sup>1</sup></b>	24 h entre 2 et 8°C	
<b>Posologie recommandée</b>	Uniquement chez l'adulte Pas d'AMM en pédiatrie  Dose de charge de 200 mg / 8 h Pendant 48 h Puis entretien à 200 mg x 1/j à débiter entre 12 et 48 h après la dernière dose de charge	
<b>Données pharmacocinétiques pertinentes et toxicités</b>	- Prodrogue - Métabolisation hépatique par CYP3C4 et CYP3C5, métabolites inactifs	
<b>Surveillances et précautions d'emploi</b>	- Toxicité hépatique et cardiovasculaire (Contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents familiaux de QT court)  - Interactions médicamenteuses : substrat (CYP3A4/5) et inhibiteur enzymatique (CYP3A4, 2B6 et P-gP)  - STP recommandé en routine à ce jour	

<b>DCI</b>	<b>Isavuconazole</b>	
<b>Modalités de reconstitution et incompatibilités</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Reconstituer le flacon par 5 mL d'eau PPI</li> <li>- Extraire et transvaser tout le contenu du flacon reconstitué dans une poche d'au moins 250 ml de NaCl 0,9% ou de G5%</li> <li>- Ne pas mélanger avec d'autres médicaments sauf ceux mentionnés dans le RCP rubrique modalités de manipulation et d'élimination</li> </ul>	
<b>Modalités d'administration</b>	Perfusion IV $\geq 1$ h, à l'aide d'un set de perfusion avec filtre en ligne avec membrane microporeuse en polyéthersulfone de diamètre 0,2-1,2 $\mu\text{m}$	Prise pendant ou en dehors des repas. Ne pas mâcher, écraser, dissoudre ou ouvrir les gélules

<sup>1</sup> Sous réserve de conditions aseptiques de reconstitution  
STP : suivi thérapeutique pharmacologique

## 10.4 Echinocandines

### 10.4.1 Caspofungine

<b>DCI</b>	<b>Caspofungine</b>
<b>Spécialité</b>	Cancidas®
<b>Présentation</b>	50 mg 70 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
<b>T° de conservation</b>	Entre 2 et 8°C
<b>Stabilité solution concentrée<sup>1</sup></b>	$\leq 25^\circ\text{C}$ : 24 h
<b>Stabilité solution diluée<sup>1</sup></b>	24 h $\leq 25^\circ\text{C}$ 48 h entre 2 et 8°C

DCI	Caspofungine
<b>Posologie recommandée</b>	<p>Adulte : dose de charge de 70 mg x 1 puis si <math>\leq 80</math> kg : 50 mg x 1/jetsi &gt; 80 kg : 70 mg x 1/j</p> <p>Enfant (12 mois–17 ans) : dose de charge de 70 mg / m<sup>2</sup>x 1 (70 mg max) puis 50 mg/m<sup>2</sup> x 1/j (70 mg max)</p> <p>Si dose quotidienne de 50 mg/m<sup>2</sup> bien tolérée mais réponse clinique insuffisante, possibilité d'augmenter la dose à 70 mg/m<sup>2</sup> (sans dépasser 70 m/j)</p> <p>Des données limitées suggèrent des doses de 25 mg/m<sup>2</sup>/jour chez le nouveau-né et le nourrisson &lt; 3 mois et de 50 mg/m<sup>2</sup>/jour chez le nourrisson de 3 à 11 mois</p> <p>Adaptation posologique en cas d'insuffisance hépatique modérée</p>
<b>Données pharmacocinétiques pertinentes et toxicités</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diffusion tissulaire importante</li> <li>- Dégradation spontanée</li> <li>- Elimination rénale sous forme inactive</li> </ul>
<b>Surveillances et précautions d'emploi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatique</li> <li>- Interactions médicamenteuses : réduction des concentrations de tacrolimus (-25%) ; les concentrations plasmatiques de caspofungine sont réduites par : éfavirenz, nevirapine, rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine</li> <li>- STP systématique non recommandé</li> </ul>
<b>Modalités de reconstitution et incompatibilités :</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Faire revenir le flacon à T° ambiante</li> <li>- Ajouter 10,5 mL d'eau PPI (concentration : 5 mg/mL et 7 mg/mL respectivement pour les flacons de 50 mg et de 70 mg)</li> <li>- Diluer la solution reconstituée dans 250 mL de NaCl 0,9%. La solution reconstituée peut être ajoutée à un volume réduit de NaCl 0,9%, sans dépasser la concentration finale de 0,5 mg/mL.</li> <li>- Ne pas mélanger avec des solutions contenant du glucose (instabilité)</li> <li>- Ne pas mélanger avec d'autres médicaments (pas de données)</li> </ul>
<b>Modalités d'administration :</b>	Perfusion IV de 1 h

<sup>1</sup> Sous réserve de conditions aseptiques de reconstitution  
STP : suivi thérapeutique pharmacologique

### 10.4.2 Micafungine

<b>DCI</b>	<b>Micafungine</b>
<b>Spécialité</b>	Mycamine®
<b>Présentation :</b>	50 mg 100 mg
	Poudre pour solution pour perfusion
<b>T° de conservation</b>	T°C ambiante
<b>Stabilité solution concentrée<sup>1</sup></b>	24 h entre 2 et 8° C
<b>Stabilité solution diluée<sup>1</sup></b>	24 h entre 2 et 8°C
<b>Posologie recommandée</b>	<p><i>Traitement de la candidose invasive</i> Adulte et Enfant ≥ à 4 mois, &gt; 40 kg : 100 mg/j, ≤ 40 kg : 2 mg/kg/j NN et Enf &lt; 4 mois : 4 mg/kg/j, si infection SNC 10 mg/kg/j</p> <p><i>Prévention des infections à Candida</i> Adulte et Enfant ≥ à 4 mois, &gt; 40 kg : 50 mg/j, ≤ 40 kg : 1 mg/kg/j NN et Enfant &lt; 4 mois : 2 mg/kg/j</p> <p><i>Traitement de la candidose œsophagienne chez l'adulte</i> &gt; 40 kg : 150 mg/j, ≤ 40 kg : 3 mg/kg/j</p>
<b>Données pharmacocinétiques pertinentes et toxicités</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diffusion tissulaire importante</li> <li>- Métabolisme hépatique</li> <li>- Elimination rénale sous forme inactive</li> </ul>
<b>Surveillances et précautions d'emploi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hépatique</li> <li>- Rénale</li> <li>- Hématologique</li> </ul> <p>- STP systématique non recommandé</p>
<b>Modalités de reconstitution et incompatibilités</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prélever 5 mL d'une poche de 100 mL de NaCl 0,9% ou de G5%</li> <li>- Injecter lentement le long de la paroi interne du flacon de micafungine, limiter la formation de mousse</li> <li>- Reconstituer le nombre suffisant de flacons pour obtenir la dose requise en mg. Ne pas agiter</li> <li>- Prélever la totalité de la solution concentrée de chaque flacon et la réinjecter dans la poche de perfusion d'origine. Retourner délicatement la poche pour disperser la solution diluée</li> <li>- Utiliser la solution diluée pour perfusion immédiatement . Ne pas agiter afin d'éviter toute formation de mousse</li> <li>- Conserver à l'abri de la lumière dans un sac opaque la poche pour perfusion</li> </ul> <p>- Ne pas mélanger ou perfuser avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans le RCP</p>

<b>DCI</b>	<b>Micafungine</b>
<b>Modalités d'administration</b>	Perfusion IV de 1 heure

<sup>1</sup> Sous réserve de conditions aseptiques de reconstitution  
 NN : nouveau-né ; STP : suivi thérapeutique pharmacologique

## 10.5 Références bibliographiques

RCP de chaque spécialité.

Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014 Jul;15(8):e327-40. doi: 10.101