

**THESE**  
**POUR LE**  
**DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
**PAR**

**Caroline Bergeau**

Née le 7 avril 1979 à la Roche-sur-Yon (Vendée)

Présentée et soutenue publiquement le 11 janvier 2005

**Place du voriconazole et de la caspofungine dans le traitement  
des infections fongiques invasives au CHU de Nantes en 2003.**

**Jury:**

Président: Monsieur P. LE PAPE, Professeur de parasitologie, Faculté de Pharmacie, UFR de Nantes

Directeur de thèse: Madame F. BALLEREAU, Professeur de Santé publique-Pharmacie Clinique, Faculté de pharmacie, UFR de Nantes

Membres:

Madame A. DELAROCHE, Pharmacien

Monsieur N. MILPIED, Professeur d'hématologie, CHU de Nantes

Docteur P. GERMAUD, Praticien hospitalier en pneumologie, CHU de Nantes

Je tiens à remercier,

**Monsieur le Professeur P. Le Pape,**

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.*

*Pour avoir accepté de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.*

**Madame le Professeur F. Ballereau,**

*Pour m'avoir confié ce travail*

*Pour m'avoir encadré de vos précieux conseils non seulement tout au long de cette thèse mais aussi tout au long de mon cursus universitaire.*

*Trouvez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon estime.*

**Monsieur le Docteur N. Milpied,**

*Pour avoir accepté de faire partie de ce jury,*

*Sincères remerciements.*

**Monsieur le Docteur P. Germaud,**

*Pour avoir accepté de donner un avis sur ce travail*

*Veillez agréer l'expression de ma sincère gratitude.*

**Madame A. Delaroche,**

*Pour avoir accepté de faire partie de ce jury.*

*Pour tous les bons moments passés et à venir.*

*Merci beaucoup.*

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>9</b>
---------------------------	----------

<b>CHAPITRE 1: GENERALITES</b> .....	<b>11</b>
--------------------------------------	-----------

<b>1.1. DEFINITIONS ET CARACTERISTIQUES DES MYCOSES OPPORTUNISTES</b> .....	<b>12</b>
<b>1.2. CLASSIFICATION</b> .....	<b>14</b>
<b>1.3. AGENTS PATHOGENES</b> .....	<b>14</b>
1.3.1 CANDIDA .....	14
1.3.2 ASPERGILLUS .....	17
1.3.3. INFECTIONS A ZYGOMYCETES .....	19

<b>CHAPITRE 2: LES MALADIES FONGIQUES INVASIVES: MECANISMES PHYSIO-PATHOLOGIQUES ET CLINIQUE.</b> .....	<b>21</b>
---	-----------

<b>2.1 EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>22</b>
2.1.1. INCIDENCE .....	22
2.1.2. FACTEURS DE RISQUE .....	24
2.1.3. FACTEURS DE VIRULENCE .....	28
<b>2.2. PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	<b>29</b>
2.2.1. ASPERGILLUS .....	29
2.2.2. CANDIDA .....	31
<b>2.3. CLINIQUE</b> .....	<b>33</b>
2.3.1. FIEVRE.....	33
2.3.2. INFECTIONS A ASPERGILLUS .....	34
2.3.3. INFECTIONS A CANDIDA .....	40
<b>2.4. OUTILS DE DIAGNOSTIC</b> .....	<b>46</b>
2.4.1. LE DIAGNOSTIC MYCOLOGIQUE <sup>3</sup> .....	46
2.4.2. LA BIOLOGIE MOLECULAIRE .....	47
2.4.3. L'IMAGERIE .....	47
2.4.4. LA SEROLOGIE ET LA RECHERCHE DES ANTIGENES CIRCULANTS.....	49

<b>CHAPITRE 3 : LES ANTIFONGIQUES DISPONIBLES EN 2003</b> .....	<b>52</b>
---	-----------

<b>3.1. PRESENTATION DES PRINCIPAUX ANTIFONGIQUES UTILISES DANS LES MYCOSES SYSTEMIQUES</b> <sup>48,49,50,51</sup> .....	<b>53</b>
<b>3.2. PHARMACOLOGIE</b> .....	<b>54</b>
3.2.1. MECANISMES D'ACTION .....	54
3.2.2. SPECTRE D'ACTION <sup>49,50,51</sup> .....	57
<b>3.3. PHARMACOCINETIQUE</b> <sup>49,50,51</sup> .....	<b>58</b>
<b>3.4 INDICATIONS</b> .....	<b>58</b>
3.4.1. AMPHOTERICINE B <sup>49</sup> .....	59
3.4.2. LES AZOLES <sup>50</sup> .....	60

3.4.3. CASPOFUNGINE <sup>51,54</sup> .....	61
<b>3.5. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION</b> <sup>49, 50, 51</sup> .....	<b>62</b>
<b>3.6. EFFETS INDESIRABLES</b> <sup>49, 50, 51</sup> .....	<b>63</b>
<b>3.7. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES</b> .....	<b>65</b>
3.7.1. AVEC L' AMPHOTERICINE B <sup>49</sup> .....	65
3.7.2. AVEC LES AZOLES <sup>48,50</sup> .....	66
3.7.3. AVEC LA CASPOFUNGINE <sup>51</sup> .....	67
<b>3.8. CONTRE-INDICATIONS</b> <sup>49,50,51</sup> .....	<b>67</b>
<b>3.9. PRODUITS EN DEVELOPPEMENT</b> .....	<b>68</b>
3.9.1. AZOLES .....	68
3.9.2. ECHINOCANDINES .....	69
3.9.3. SORDARINES .....	69
3.9.4. NIKKOMYCINES .....	69
<b>3.10. MODALITES THERAPEUTIQUES</b> .....	<b>70</b>
3.10.1. TRAITEMENT EMPIRIQUE .....	70
3.10.2. TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE .....	71
3.10.3. INFECTIONS PROUVEES .....	73
3.10.4. ASSOCIATIONS D'ANTIFONGIQUES .....	77

## **CHAPITRE 4: METHODOLOGIE DE L'ETUDE ET INCLUSION DES PATIENTS 78**

<b>4.1. METHODOLOGIE ET DEROULEMENT DE L'ENQUETE</b> .....	<b>79</b>
<b>4.2. PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>81</b>
4.2.1. CRITERES DIAGNOSTIQUES .....	81
4.2.2. EVALUATION DE LA TOLERANCE .....	84
4.2.3. EVALUATION DE LA REPONSE .....	85
4.2.4. ANALYSE STATISTIQUE.....	86
4.2.5. CLASSIFICATION DES TRAITEMENTS .....	86

## **CHAPITRE 5: RESULTATS DE L'ETUDE ..... 87**

<b>5.1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES</b> .....	<b>88</b>
<b>5.2. PATHOLOGIES SOUS-JACENTES</b> .....	<b>89</b>
<b>5.3. FACTEURS FAVORISANTS</b> .....	<b>90</b>
5.3.1. ALLOGREFFE DE MOELLE OSSEUSE .....	90
5.3.2. TRANSPLANTATION D'ORGANES.....	91
5.3.3. PATIENTS AYANT UNE SEROLOGIE VIH POSITIVE .....	91
5.3.4. PATIENTS HOSPITALISES DANS DES UNITES DE SOINS INTENSIFS (CHIRURGIE OU REANIMATION) .....	91
5.3.5. PATIENTS PRESENTANT UNE AFFECTION CHRONIQUE.....	92
<b>5.4. MOMENT DE SURVENUE</b> .....	<b>92</b>
<b>5.5. LE DIAGNOSTIC</b> .....	<b>96</b>
5.5.1. CRITERES DIAGNOSTIQUES .....	96
5.5.2. NATURE DE L'INFECTION .....	98
5.5.3. TYPE DE DIAGNOSTIC.....	99
<b>5.6. LES TRAITEMENTS</b> .....	<b>100</b>
5.6.1. MODALITES DE PRESCRIPTION .....	100
5.6.2. POSOLOGIES .....	104
5.6.3. EVOLUTION CLINIQUE SOUS TRAITEMENT.....	107

5.6.4. FACTEURS D'INCIDENCE SUR L'EVOLUTION.....	109
<b>5.7. EVENEMENTS INDESIRABLES .....</b>	<b>114</b>
<b>5.8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....</b>	<b>116</b>

**CHAPITRE 6: DISCUSSION. PLACE DU VORICONAZOLE ET DE LA CASPOFUNGINE..... 117**

<b>6.1. INTRODUCTION .....</b>	<b>118</b>
6.1.1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	119
6.1.2. DONNEES DIAGNOSTIQUES .....	120
6.1.3. DONNEES MYCOLOGIQUES.....	123
<b>6.2.TRAITEMENTS DES INFECTIONS FONGIQUES INVASIVES.....</b>	<b>124</b>
6.2.1. TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE .....	124
6.2.2. TRAITEMENT PROBABILISTE .....	130
6.2.3. TRAITEMENT DOCUMENTE.....	137
6.2.4. DUREES DE TRAITEMENT .....	145
6.2.5. POSOLOGIES ET SUIVI DE L'EFFICACITE DU TRAITEMENT .....	147
6.2.6. RELAIS .....	148
6.2.7. EFFETS INDESIRABLES .....	149
6.2.8. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	151
6.2.9. ASPECTS ECONOMIQUES .....	152

**CONCLUSION..... 154**

# **LISTE DES**

# **ABREVIATIONS**

AP- HP : Assistance Publique – Hôpitaux de Paris

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

DCI : Dénomination Commune Internationale

IV : Intra-Veineuse

LBA : Liquide Broncho-Alvéolaire

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

VO : : Voie Orale

# LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 - Espèces de Candida et d'Aspergillus communes et rares connues pour être responsables d'infections chez l'Homme <sup>15</sup> .....	20
Tableau 2 - Incidence des aspergilloses invasives <sup>22</sup> .....	23
Tableau 3 – Facteurs de risque des aspergilloses invasives <sup>25</sup> .....	25
Tableau 4 – Facteurs de risque des infections fongiques invasives <sup>26,27</sup> .....	26
Tableau 5 – Caractéristiques cliniques des candidoses systémiques <sup>46</sup> .....	45
Tableau 6 - -Répartition des patients par service .....	88
Tableau 7 - Principales pathologies sous-jacentes rencontrées dans l'effectif de l'étude.....	89
Tableau 8 - Nature et résultats des prélèvements.....	97
Tableau 9 - Nature des agents pathogènes en fonction de la pathologie sous-jacente.....	98
Tableau 10 - Type de diagnostic selon l'agent pathogène en cause.....	99
Tableau 11 -Utilisation du voriconazole selon le type de diagnostic. ....	101
Tableau 12 - Prescription de la caspofungine selon le type de diagnostic.....	102
Tableau 13 - Prescription du voriconazole et de la caspofungine selon la nature de l'agent pathogène.....	103
Tableau 14 – Résultats observés de l'efficacité à l'arrêt du traitement par voriconazole selon la pathologie sous-jacente. ....	109
Tableau 15 – Résultats observés à l'arrêt du traitement par caspofungine en fonction de la pathologie sous-jacente. ....	110
Tableau 16 – Résultats observés à l'arrêt du traitement par voriconazole selon la nature de l'agent pathogène. ....	111
Tableau 17 – Résultats observés à l'arrêt du traitement par caspofungine en fonction de la nature de l'agent pathogène. ....	111
Tableau 18 - Résultats observés à l'arrêt du traitement par voriconazole en fonction du degré de certitude du diagnostic. ....	112
Tableau 19 – Résultats observés à l'arrêt du traitement par caspofungine en fonction du degré de certitude du diagnostic. ....	112
Tableau 20 - Résultats observés à l'arrêt du traitement par voriconazole selon la ligne de traitement. ....	113
Tableau 21 - Résultats observés avec la caspofungine selon la ligne de traitement.....	114

# LISTE DES FIGURES

Figure 1- Tête aspergillaire .....	13
Figure 2- Colonie de Candida. ....	15
Figure 3-Conidiophore d'Aspergillus fumigatus (MEB) .....	17
Figure 4-Conidiophore d'Aspergillus nidulans. ....	18
Figure 5- Conidiophore d'Aspergillus niger.....	18
Figure 6-Conidiophore d'Aspergillus flavus .....	19
Figure 7- Probabilité de développer une infection fongique invasive selon le terrain sous-jacent.....	27
Figure 8-Pénétration et diffusion des spores d'Aspergillus dans l'arbre aérien <sup>3</sup> .	29
Figure 9- Conditions nécessaires au développement d'une aspergillose <sup>28</sup> .....	30
Figure 10- Physiopathologie des candidoses .....	31
Figure 11-Physiopathologie des candidoses.29 .....	32
Figure 12-Aspergillose invasive.....	36
Figure 13-Coupe de sinus présentant une atteinte aspergillaire.....	37
Figure 14-Coupe pulmonaire d' aspergillome.....	38
Figure 15-Ostéomyélite à Aspergillus. ....	39
Figure 16-Abcès rénal à Aspergillus.....	39
Figure 17-Candidose invasive chez un nourrisson- Aspect cutané. ....	41
Figure 18-Atteinte oculaire à Candida. ....	43
Figure 19- Signe du halo .....	49
Figure 20- Aspergillose invasive chez un immunodéprimé .....	49
Figure 21-Site et mode d'action des antifongiques <sup>3</sup> .....	56
Figure 22- Allergie cutanée au voriconazole <sup>58</sup> .....	64
Figure 23-Options thérapeutiques pour le traitement des candidoses <sup>69,70</sup> .....	75
Figure 24-Options thérapeutiques pour le traitement des aspergilloses. ....	76

# **INTRODUCTION**

Les infections fongiques invasives sont une des complications majeures chez les patients ayant une neutropénie prolongée, les greffés et certains sujets soumis à des thérapeutiques invasives. *Candida* spp et *Aspergillus* spp constituent les principales causes d'infections fongiques opportunistes chez ces patients. Toutefois, des champignons pathogènes moins fréquents, mais émergents, tels *Scedosporium* spp et *Fusarium* spp, sont de plus en plus souvent signalés, comme responsables de mycoses mettant en jeu le pronostic vital <sup>1</sup>. Malgré les récents progrès de la thérapeutique antifongique, la morbidité et la mortalité des suites d'infections fongiques restent élevées.

L'arsenal antifongique contre les mycoses invasives se limitait jusqu'ici à l'amphotéricine B et ses formulations lipidiques, au fluconazole et à l'itraconazole. Récemment, deux nouveaux antifongiques ont été approuvés dans le traitement des infections fongiques invasives: la caspofungine, qui appartient à une nouvelle famille d'agents antifongiques, les échinocandines et le voriconazole, antifongique triazolé de seconde génération. Ces deux molécules se caractérisent par un large spectre d'action antifongique, une bonne biodisponibilité ainsi qu'un profil de tolérance favorable <sup>2</sup>.

Ayant obtenu leur AMM récemment, nous savons peu de choses sur l'utilisation en pratique de ces deux produits. Nous avons donc étudié, sous forme d'une étude prospective menée tout au long de l'année 2003 sur le site du CHU de Nantes, les modalités de prescription et d'emploi du voriconazole et de la caspofungine.

L'objectif premier de cette étude était de pouvoir situer la place thérapeutique de ces deux molécules au sein des médicaments antifongiques, principalement par rapport à l'amphotéricine B, en terme d'efficacité et de tolérance et d'en préciser les modes d'utilisation: indications, durée de traitement...

# **CHAPITRE 1:**

# **GENERALITES**

## **1.1. Définitions et caractéristiques des mycoses opportunistes**

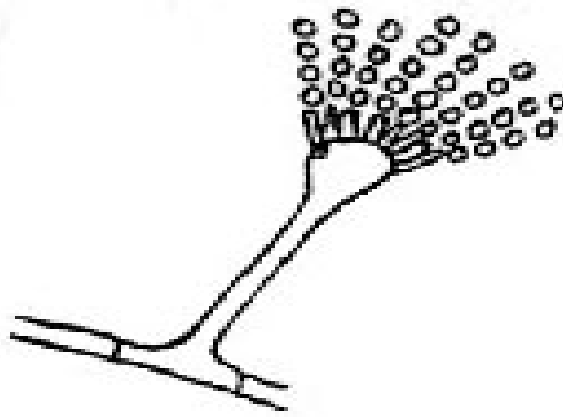
Les mycoses sont définies comme des maladies dues à des champignons microscopiques appelés micromycètes.

Les pathologies causées par l'ingestion de certains macromycètes type ingestion phalloïdienne ne sont pas considérées comme des mycoses stricto sensu, bien que l'agent causal soit un champignon.

En mycologie médicale, il est pratique de distinguer selon leur capacité au parasitisme et leur degré de virulence, plusieurs catégories de champignons potentiellement pathogènes pour l'homme.

Dans le cadre des mycoses invasives, nous nous intéresserons plus particulièrement à deux catégories<sup>3</sup>:

- Les commensaux de l'homme, qui colonisent sans entraîner de lésions apparentes, les muqueuses digestive et vaginale ainsi que le revêtement cutané. A ce titre, on peut citer *Candida albicans*. Cet équilibre fragile peut être rompu à tout moment entraînant alors une mycose caractérisée dont la gravité et l'extension dépendent de différents facteurs que nous décrirons ultérieurement.
- Des champignons externes au potentiel pathogène : ce sont des micromycètes de notre environnement possédant de réels facteurs de virulence permettant de se maintenir chez l'hôte. Exemple: les moisissures cosmopolites comme *Aspergillus fumigatus* présent dans l'air.



**Figure 1- Tête aspergillaire**

Ces deux classes de champignons peuvent être regroupées sous le terme d'opportunistes, du fait qu'elles profitent d'une opportunité pour exprimer leur virulence et leur caractère agressif dans l'organisme.

En pratique, on peut distinguer trois cas de figures concernant la pathogénicité de ces deux champignons <sup>4,5</sup> :

- la colonisation: Elle se traduit par la présence de *Candida* sp. et d'*Aspergillus* sp. au niveau d'un site non stérile, peau, muqueuse, tube digestif pour le premier et la sphère ORL, ceci sans aucune symptomatologie.
- les infections superficielles: lésions tissulaires à la surface de la peau, des muqueuses ou des ongles. Elles ne concernent que des infections à *Candida* sp.
- les infections profondes: localisées à un organe ou invasives. C'est à celles-ci que nous nous intéresserons plus particulièrement dans le cadre de la prescription des antifongiques qui font l'objet de notre étude. Elles sont le plus souvent définies comme des atteintes systémiques ou viscérales avec invasion tissulaire extensive par le champignon en cause.

## **1.2. Classification**

Dans le règne des champignons, on distingue différents groupes selon le type de reproduction. Les champignons auxquels nous nous intéressons appartiennent au phylum des Deutéromycotinae<sup>6</sup>. Les *Aspergillus* appartiennent aux Hyphomycètes, ordre des Moniliales et les *Candida* appartiennent aux Blastomycètes ordre des Cryptococcales<sup>7</sup>. Chacun de ces champignons compte un grand nombre d'espèces, 200 pour *Candida* et 300 pour *Aspergillus*, dont seulement un faible pourcentage présente un pouvoir pathogène pour l'Homme.

## **1.3. Agents pathogènes**

Les levures et les champignons filamenteux sont les deux principaux types de champignons rencontrés en pathologie humaine. Parmi ces deux catégories, les champignons des genres *Candida* et *Aspergillus* représentent la quasi totalité de tous les agents isolés chez l'Homme. De nombreuses espèces appartenant à ces deux genres ont un rôle pathogène reconnu chez l'Homme (tableau 1).

### **1.3.1 Candida**

#### **► *Candida albicans***

C'est l'espèce la plus fréquemment impliquée dans les candidoses humaines. Elle représente plus de 60 % de toutes les levures isolées chez l'homme<sup>7</sup>. C'est un commensal des voies naturelles, en particulier du tube digestif et de la peau.

Sa dissémination se fait par voie endogène à partir du tube digestif vers les voies génitales et respiratoires et par voie hématogène vers les autres organes. La présentation clinique des atteintes à *Candida* est très variée: infections cutanées, génitales, entérites, muguet, oesophagite jusqu'à des atteintes profondes à type de pyélonéphrite, pneumonie, abcès cérébral, endocardite et de candidose disséminée chronique. C'est la première levure responsable de septicémie<sup>8</sup>.



**Figure 2- Colonie de Candida.**

### ► ***Candida krusei***

On ne trouve pas cette levure dans la nature, son isolement se fait plutôt à partir de différents aliments. Elle est présente au niveau de la peau et du tube digestif. On lui attribue des pathologies allant des infections cutanéomuqueuses ou inguérales jusqu'à la septicémie de l'immunodéprimé. Depuis une vingtaine d'années, on assiste à une émergence de cette espèce du fait de sa résistance au fluconazole<sup>12</sup>.

### ► **Candida parapsilosis**

C'est un saprophyte de la peau, responsable d'infections cutanées ou inguéales. Elle est aussi responsable de septicémies provoquées par un cathéter souillé, l'usage de la voie intraveineuse, la chirurgie, particulièrement chez l'immunodéprimé profond. C'est la seconde levure du genre *Candida* impliquée dans les infections fongiques invasives après *Candida albicans*, la plaçant ainsi comme la première cause de candidémie aux USA<sup>7,8</sup>.

### ► **Candida tropicalis**

Elle est fréquemment isolée dans la nature: sol, végétaux et eau. On lui attribue des infections superficielles cutanéomuqueuses, inguéales ainsi que des infections plus profondes: pulmonaire, urinaire et septicémique. Elle est isolée dans 10-15% des cas.

### ► **Candida kefyr**

C'est un saprophyte de la peau et des muqueuses respiratoires, on l'isole à partir des produits laitiers fermentés. Elle représente 1% des levures isolées et peut provoquer des infections pulmonaires et des septicémies.

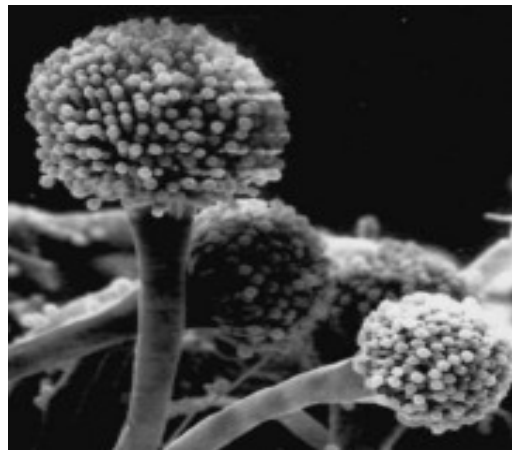
### ► **Candida glabrata**

Cette espèce représente actuellement 10 à 20 % des isolats. On assiste à une augmentation de son incidence, en raison de sa faible sensibilité aux imidazolés, la plaçant à la troisième place des agents de septicémie fongique en Europe. Saprophyte des voies génito-urinaires, elle est également responsable de vaginites, infections urinaires...<sup>7</sup>.

### 1.3.2 Aspergillus

#### ► **Aspergillus fumigatus**

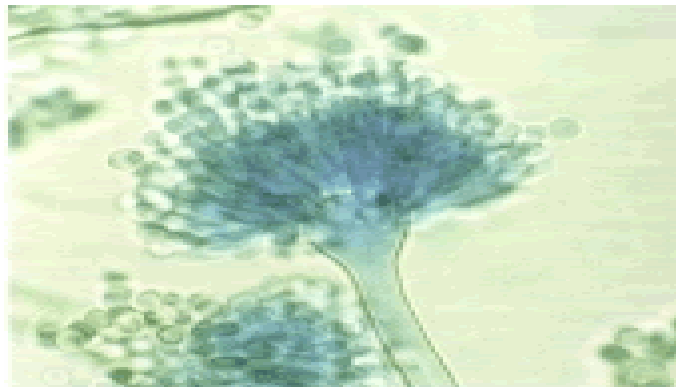
C'est l'espèce la plus fréquemment rencontrée chez l'homme, du fait de ses facultés d'adaptation: thermotolérance, taille des spores, qui dans des conditions favorables, lui permettent de se développer. C'est un champignon cosmopolite que l'on retrouve dans l'air, le sol, les matières organiques en décomposition. Sa bonne tolérance aux températures élevées explique son abondance dans les composts et les silos de grains. Son rôle pathogène a été décrit en 1815 par Mayer, mais ce n'est qu'à partir des années 1970, du fait de l'augmentation du nombre de patients immunodéprimés, que l'on a pu mesurer l'ampleur du danger que peut représenter ce champignon, une mortalité de 70 à 90 % lui étant associée dans le cadre des infections fongiques invasives <sup>12</sup>.



**Figure 3-Conidiophore d'Aspergillus fumigatus (MEB)**

### ► **Aspergillus nidulans**

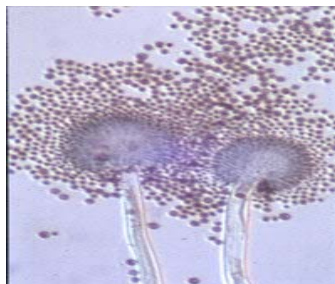
C'est un champignon cosmopolite du sol, de l'air et des végétaux. Il est rarement impliqué dans des infections humaines. Toutefois, il serait responsable de phénomènes immuno-allergiques type asthme, alvéolite allergique et aspergillose broncho-pulmonaire allergique décrite par Peppy's<sup>11</sup>.



**Figure 4-Conidiophore d'Aspergillus nidulans.**

### ► **Aspergillus niger**

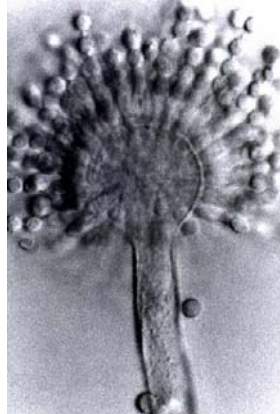
Ce champignon se retrouve fréquemment dans les céréales, les fruits et les légumes moisissés ainsi que dans les fourrages, les produits laitiers et les arachides. Il est utilisé dans l'industrie alimentaire pour la production de différents acides. Son rôle pathogène s'inscrit surtout dans le cadre des otomycoses<sup>13</sup>.



**Figure 5- Conidiophore d'Aspergillus niger.**

## ► *Aspergillus flavus*

C'est le second genre d'*Aspergillus* impliqué dans des phénomènes pathologiques, après *Aspergillus fumigatus*. Il est surtout isolé dans les zones chaudes du globe et on lui attribue le plus souvent un rôle dans les affections des globes sinusiens<sup>13</sup>.



**Figure 6-Conidiophore d'*Aspergillus flavus***

### 1.3.3. Infections à Zygomycètes

Les zygomycètes sont des saprophytes de l'environnement. Ils comprennent les fréquentes moisissures en tête d'épingle trouvées dans la nourriture rassie. Les infections provoquées par ces champignons sont rares et surviennent le plus souvent dans un contexte d'immunosuppression, ou de malnutrition. Les atteintes sont le plus souvent profondes et varient de l'atteinte cutanée ou gastro-intestinale jusqu'aux formes pulmonaires, rhinocérébrales ou bien disséminées. Les agents impliqués dans ces infections sont des champignons des genres *Rhizopus* sp., *Rhizomucor* sp. et *Absidia* sp.<sup>14</sup>.

**Tableau 1 - Espèces de Candida et d'Aspergillus communes et rares connues pour être responsables d'infections chez l'Homme<sup>15</sup>.**

<b>Agents pathogènes</b>	<b>Manifestations cliniques</b>
<b>Candida albicans</b>	Infections cutanées/unguéales - Vaginite - Muguet- Oesophagite - Entérite. Invasives: Arthrite - Pyélonéphrite - Pneumonie - Endocardite Méningite - Abscès du cerveau - Candidémie - Candidose chronique disséminée.
<b>Candida glabrata</b>	Candidémie et candidose systémique Infections urinaires
<b>Candida krusei</b>	Candidémie - Endophtalmie - Diarrhée du nourrisson.
<b>Candida parapsilosis</b>	Candidémie - Arthrite septique et péritonite. Associé le plus souvent à des dispositifs implantés.
<b>Candida tropicalis</b>	Candidémie - Candidose systémique particulièrement chez le leucémique et le toxicomane.
<b>Candida dubliniensis</b>	Candidose buccale retrouvée chez le patient VIH +.
<b>Candida kefyr</b>	Candidose systémique.
<b>Candida lusitanae</b>	Candidémie - Candidose disséminée - Pneumonie - Pyélonéphrite.
<b>Aspergillus fumigatus</b>	Aspergilloses pulmonaires.
<b>Aspergillus flavus</b>	Otomycose.
<b>Aspergillus niger</b>	Aspergillose sinusienne.
<b>Aspergillus nidulans</b>	Aspergillose broncho-pulmonaire allergique.

**CHAPITRE 2:**  
**LES MALADIES**  
**FONGIQUES**  
**INVASIVES:**  
**MECANISMES**  
**PHYSIO-**  
**PATHOLOGIQUES**  
**ET CLINIQUE.**

## 2.1 Epidémiologie

### 2.1.1. Incidence

Depuis plus d'une quinzaine d'années, on assiste à une constante évolution des infections fongiques invasives principalement aspergillose et candidose<sup>16,17</sup>. Ainsi on observe que l'incidence des infections fongiques avoisine 3,8 pour 1000 admissions alors qu'elle n'était que de 2 pour 1000 à la fin des années 80, classant les infections fongiques au quatrième rang des infections nosocomiales<sup>17,18</sup>.

Les levures du genre *Candida* sont le plus souvent incriminées, touchant majoritairement les services de réanimation, de chirurgie, de médecine interne et d'hématologie où elles représentent 48 % des infections fongiques invasives<sup>19</sup>. On leur associe une mortalité variant selon les services entre 25 et 60%. *Candida albicans* demeure l'espèce la plus fréquemment isolée: 60 à 80 % des cas<sup>5</sup>. Toutefois depuis dix ans, on note une très nette émergence des *Candida* non *albicans*, en particulier *Candida parapsilosis* (38,1% des cas isolés), *glabrata*, *tropicalis* et *Candida krusei* qui reste stable avec 2% des souches isolées<sup>20</sup>.

La fréquence des aspergilloses invasives a, elle aussi, considérablement augmenté au cours des dernières années en Europe ainsi qu'aux USA, touchant principalement des patients d'onco-hématologie chez lesquels celles-ci représentent 31% des infections fongiques<sup>21</sup>. De nombreux cas sont également répertoriés aussi chez les patients greffés, comme le montre le tableau 2 ci-dessous, ainsi que chez les patients atteints de mucoviscidose. Le genre *Aspergillus fumigatus* est de loin le plus grand responsable d'aspergillose invasive (80%), toutefois comme pour les *Candida* mais à un degré moindre on

note l'apparition de nouvelles espèces type *Aspergillus niger*. On associe aux cas déclarés d'aspergillose une mortalité variant de 50 à 90% selon la nature de la maladie associée et des facteurs iatrogènes parfois cumulés, ceci malgré un traitement adéquat<sup>19,20</sup>.

**Tableau 2 - Incidence des aspergilloses invasives<sup>22</sup>**

<b>Pathologies</b>	<b>% en aspergillose invasive</b>
Leucémies aiguës	5-24 %
Greffe de moelle allogénique	4-9 %
Greffe de moelle autologue sans facteurs de croissance	0,5-6 %
Greffe de moelle autologue avec facteurs de croissance	< 1 %

Les raisons de l'émergence des nouvelles espèces sont multiples. Tout d'abord, on peut évoquer les changements de comportement de la population avec l'augmentation exponentielle des voyages, favorisant le brassage des populations, tout profit pour la dissémination des pathologies épidémiques et des souches résistantes. Ensuite, les grands progrès effectués par la médecine ont leur revers: le nombre de patients immunodéprimés ou présentant un déficit des mécanismes de défense et/ou restant hospitalisés pour de longues périodes s'est très considérablement accru. Les facteurs environnementaux sont eux aussi à prendre en compte, leur évolution ayant entraîné une augmentation du risque infectieux et de sa dissémination: structure des bâtiments modernes, pollution, multiplicité des portes d'entrées (cathéter...). Enfin les caractères intrinsèques des champignons sont aussi impliqués avec certainement des mécanismes d'adaptation dont certains de résistance, encore mal connus à l'heure actuelle mais qui peuvent faire craindre le pire si l'on fait le parallèle avec les bactéries.

### 2.1.2. Facteurs de risque

Les mycoses invasives surviennent volontiers chez des sujets présentant les pathologies immunodéprimantes ainsi que certains facteurs de risque (tableau 4):

- **La neutropénie** est le plus significatif des facteurs, qu'elle soit secondaire à la maladie ou à une chimiothérapie, favorisant dans un premier temps les infections bactériennes puis les infections fongiques. Le risque infectieux augmente avec la sévérité de la neutropénie, en particulier en-dessous de 100 neutrophiles/mm<sup>3</sup>. La durée de la neutropénie joue aussi un rôle majeur, les infections fongiques survenant lorsqu'elle se prolonge au-delà de 2, voire 3 semaines. L'une des conséquences de la neutropénie au site de l'infection est de favoriser sa diffusion et d'en atténuer les signes cliniques, retardant ainsi son diagnostic.
- **Les facteurs iatrogènes**: chimiothérapie et corticoïdes, sont, eux aussi, à prendre en compte. L'utilisation d'agents cytotoxiques, comme l'anthracycline et l'idarubicine, peut endommager l'intégrité des muqueuses, favorisant ainsi la dissémination des agents fongiques<sup>23</sup>. Les corticoïdes, eux, altèrent la fonction phagocytaire, empêchant ainsi la destruction des agents fongiques. Le risque de développer des infections opportunistes dépend de la dose et de la durée de la corticothérapie.
- **Les greffes d'organes**: le développement des mycoses chez les patients ayant subi une greffe d'organe solide est plus fréquent pendant les trois premiers mois post-opératoires. En général, les greffés pulmonaires seront

à risque d'aspergillose et les greffés hépatiques et pancréatiques plus à risque de candidoses. Cependant 1 à 6 % des greffés hépatiques développeront une aspergillose invasive <sup>24</sup>. De plus, une seconde greffe chez le même patient est également un facteur de risque important produisant un risque d'aspergillose 30 fois supérieur par rapport à une première greffe <sup>25</sup>. Chez les greffés, les zones de sutures bien souvent nécrotiques, présentent un point d'appel favorable pour la stagnation des spores aspergillaires. De plus, lors de la période post-greffe, l'altération des mécanismes de toux et de la clairance mucociliaire, favorise la survenue d'infections fongiques opportunistes.

Selon l'agent pathogène en cause et la pathologie sous-jacente, les conditions de survenue et de développement d'une infection fongique peuvent varier, ainsi pour *Aspergillus*:

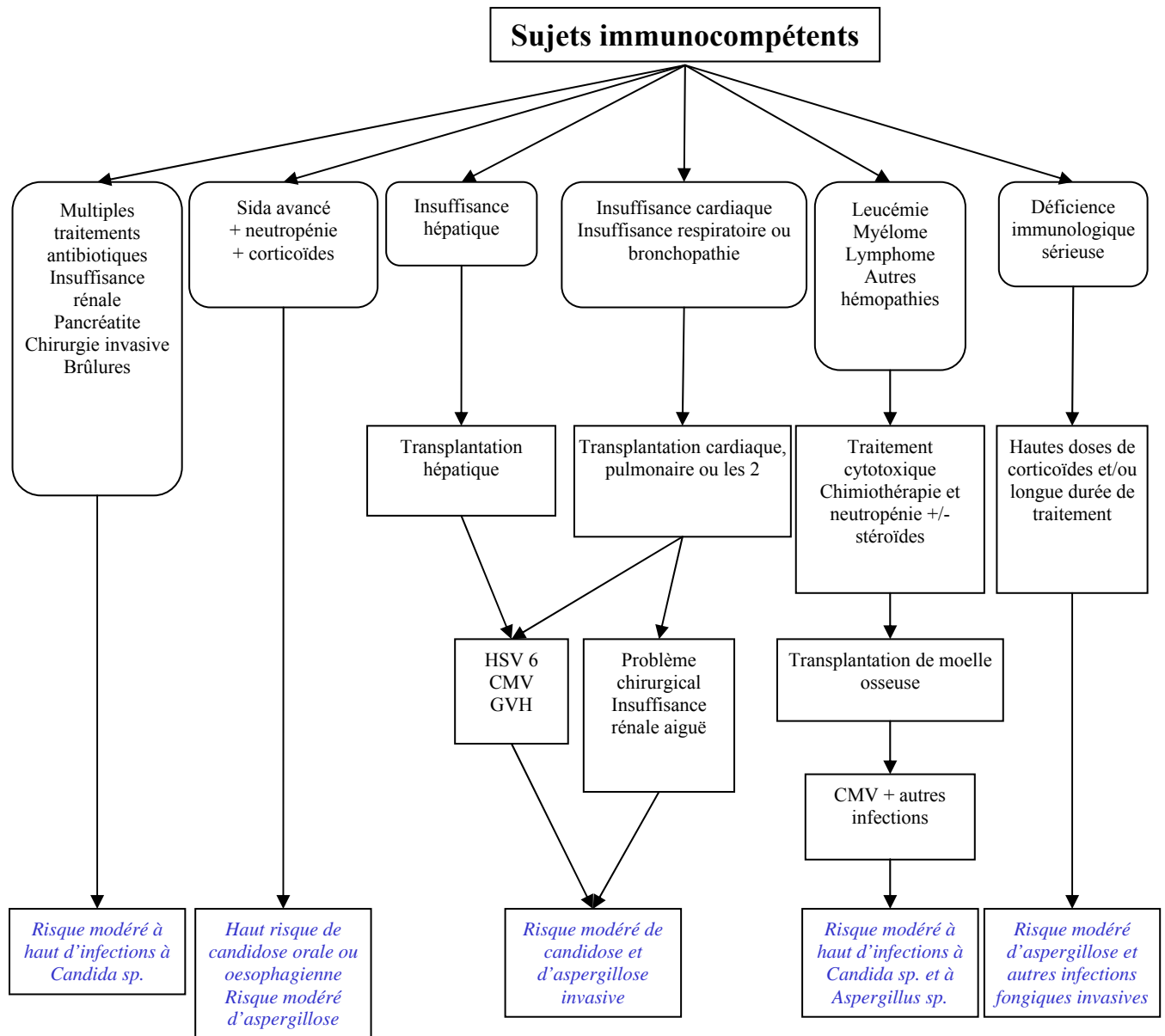
**Tableau 3 – Facteurs de risque des aspergilloses invasives<sup>25</sup>**

<b>Pathologies</b>	<b>Moment de survenue</b>	<b>Foyers</b>
Leucémie aiguë Myélome Leucémie chronique avec crises blastiques Anémie réfractaire Greffe autologue de cellules périphériques	Chimiothérapie: 75% Traitement de consolidation: 25%	Poumon: 80 à 90% Sinus: 5 à 10 %
Greffe allogénique ou de cellules périphériques	Neutropénie: 20 à 30% Tardive surtout si GVH: 75%	Poumon: 80 à 90% Sinus: 5 à 10%

**Tableau 4 – Facteurs de risque des infections fongiques invasives<sup>26,27</sup>.**

Conditions sous -jacentes	Facteurs immunitaires	Facteurs iatrogènes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémopathies malignes</li> <li>• Greffe de cellules souches</li> <li>• Infection à VIH</li> <li>• Tumeur solide               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diabète</li> </ul> </li> <li>• Pancréatite sévère</li> <li>• Brûlures sévères</li> <li>• Maladies du greffon contre l'hôte</li> <li>• Nouveau-né prématuré</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie si <math>&lt;500 /\text{mm}^3</math> pendant plus de 2 semaines ou si <math>&lt;100 /\text{mm}^3</math> quelque soit la durée</li> <li>• Granulocytopénie</li> <li>• Lymphopénie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chimiothérapie               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Traitement immunosuppresseur</li> </ul> </li> <li>• Cathéters vasculaires centraux</li> <li>• Séjours prolongés aux soins intensifs</li> <li>• Ventilation mécanique</li> <li>• Antibiothérapie à large spectre</li> <li>• Corticostéroïdes à fortes doses <math>&gt; 1\text{mg/kg/j}</math></li> <li>• Chirurgie abdominale               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alimentation parentérale</li> <li>• Dialyse</li> </ul> </li> </ul>

Il faut toutefois noter que selon le terrain, la nature de l'affection ainsi que les facteurs favorisants, la probabilité de développer une infection fongique invasive varie comme le montre le diagramme ci-dessous:



**Figure 7- Probabilité de développer une infection fongique invasive selon le terrain sous-jacent.**

### 2.1.3. Facteurs de virulence

Lors des infections à *Aspergillus* sp. ou *Candida* sp., la virulence du champignon qui peut s'exprimer, résulte majoritairement de facteurs liés à l'hôte cités précédemment mais aussi de facteurs spécifiques au champignon répertoriés ci-dessous<sup>13,28</sup>:

- Variabilité multigénétique (switching)
  
- Enzymes:
  1. responsables de l'invasion du parenchyme pulmonaire: protéases, lipases.
  2. contrecarrant la réponse phagocytaire de l'hôte: catalases.
  
- Facteurs d'adhérence:
  1. composants de la surface des conidies (hydrophobine et mélanine) pour *Aspergillus* sp.
  2. mannoprotéines pour *Candida* sp.
  
- Mycotoxines produisant des nécroses tissulaires: gliotoxines pour *Aspergillus* sp.
  
- Altération des défenses immunitaires de l'hôte.
  
- Synergie avec les agents pathogènes bactériens et viraux.

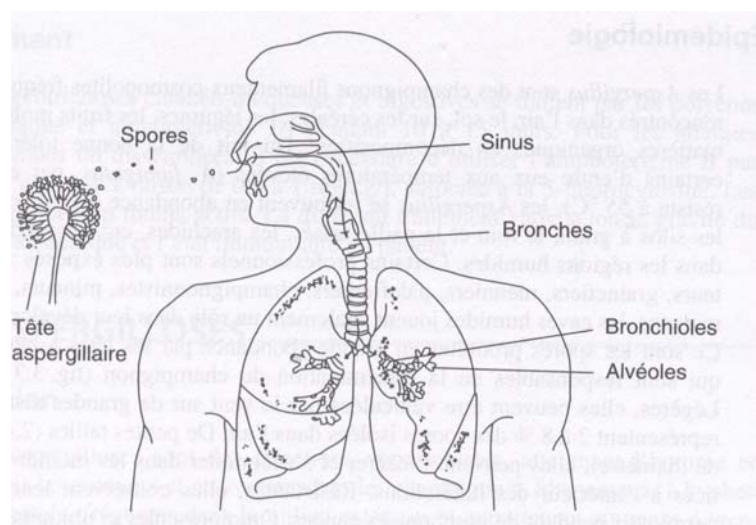
## 2.2. Physiopathologie

### 2.2.1. Aspergillus

#### 2.2.1.1. Origine de la contamination

Les Aspergillus sont des moisissures cosmopolites et ubiquitaires: sol, débris organiques, débris végétaux, eau. Ils appartiennent à la flore normale de l'air et du sol. A l'hôpital, Aspergillus peut être présent dans l'air non filtré, les systèmes de ventilation, les poussières mises en suspension pendant les travaux ou les plantes ornementales.

L'origine de la contamination est essentiellement exogène par inhalation des conidies mises en suspension dans l'air. Les spores d'Aspergillus représentent 2 à 8 % des spores isolées dans l'air. Chez le sujet sain, Aspergillus est présent dans tout l'appareil respiratoire jusqu'à l'ensemble des compartiments des poumons du fait de sa petite taille, selon le mécanisme illustré par le schéma ci-dessous<sup>3</sup>. L'infection ne se transmet pas de personne à personne.

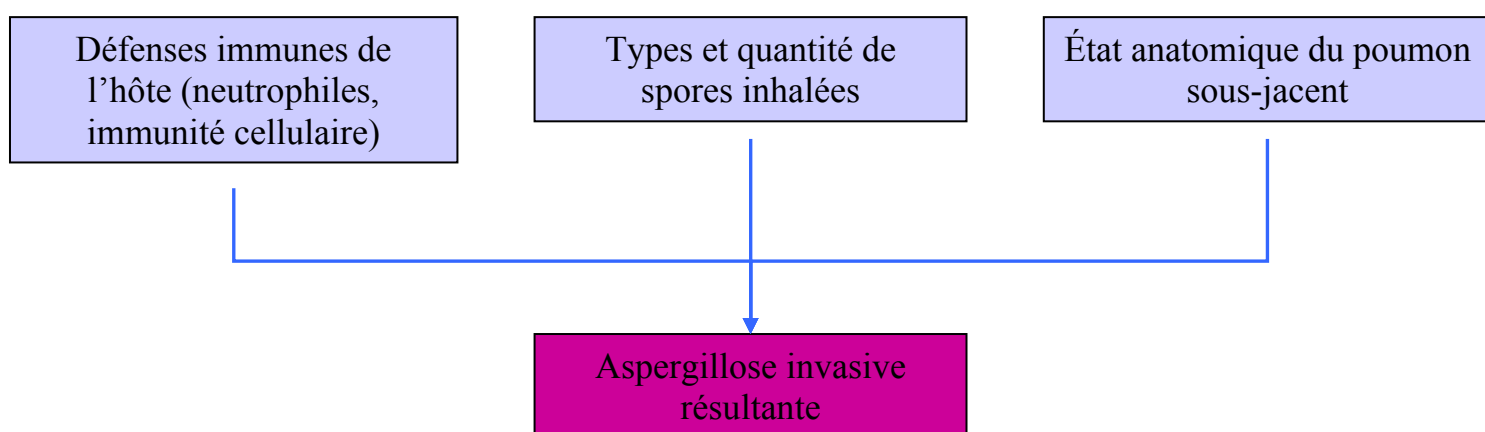


**Figure 8-Pénétration et diffusion des spores d'Aspergillus dans l'arbre aérien<sup>3</sup>.**

### 2.2.1.2. De la colonisation à l'infection

L'inhalation des spores d'*Aspergillus* est relativement fréquente, et, dans la majorité des cas, celle-ci est tout à fait asymptomatique, les spores étant détruites par les défenses naturelles de l'Homme. Toutefois, des altérations tissulaires provoquées par des chimiothérapies ou des infections préexistantes (tuberculose, sarcoïdose), ainsi qu'un statut immunitaire défaillant: neutropénie, corticothérapie à hautes doses, traitement immunosuppresseur, peuvent rendre l'hôte susceptible à *Aspergillus*.

C'est tout particulièrement ce deuxième point qui est en cause dans le mécanisme de pathogénicité de l'*Aspergillus*, de par la diminution du nombre des neutrophiles et de l'activité des macrophages, essentiels à la défense, les glucocorticoïdes et les traitements immunosuppresseurs diminuant le stress oxydatif des macrophages <sup>11</sup>.



**Figure 9- Conditions nécessaires au développement d'une aspergillose<sup>28</sup>.**

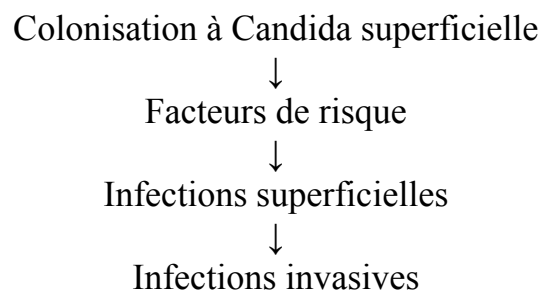
## 2.2.2. Candida

### 2.2.2.1. Origine de la contamination

Les Candida sont des saprophytes des voies digestives, cutanées ou génito-urinaires. L'origine de la contamination est essentiellement à point de départ digestif, cutané ou urinaire. Cette contamination est favorisée chez les sujets immunodéprimés ou hospitalisés, chez lesquels des médicaments: immunosuppresseurs ou des antibiotiques, déséquilibrent la flore digestive favorisant ainsi la prolifération des levures <sup>4</sup>. Chez les patients à haut risque d'infections, l'intérêt d'une décontamination digestive par amphotéricine B est discuté. Il faut rappeler le cas particulier de *Candida parapsilosis* qui colonise facilement les chambres implantables et les cathéters, constituant une source de dissémination hémato-cèle. Des contaminations exogènes par manu-portage ainsi que par des drogues injectables préparées dans de mauvaises conditions chez le toxicomane <sup>13</sup>, ont été signalées.

### 2.2.2.2. De la colonisation à l'infection

La colonisation de la peau, des muqueuses et du tube digestif en présence de facteurs de risque peut, selon l'importance et la gravité des facteurs, prendre différents aspects qui pourront se schématiser ainsi<sup>4</sup>:



**Figure 10- Physiopathologie des candidoses**

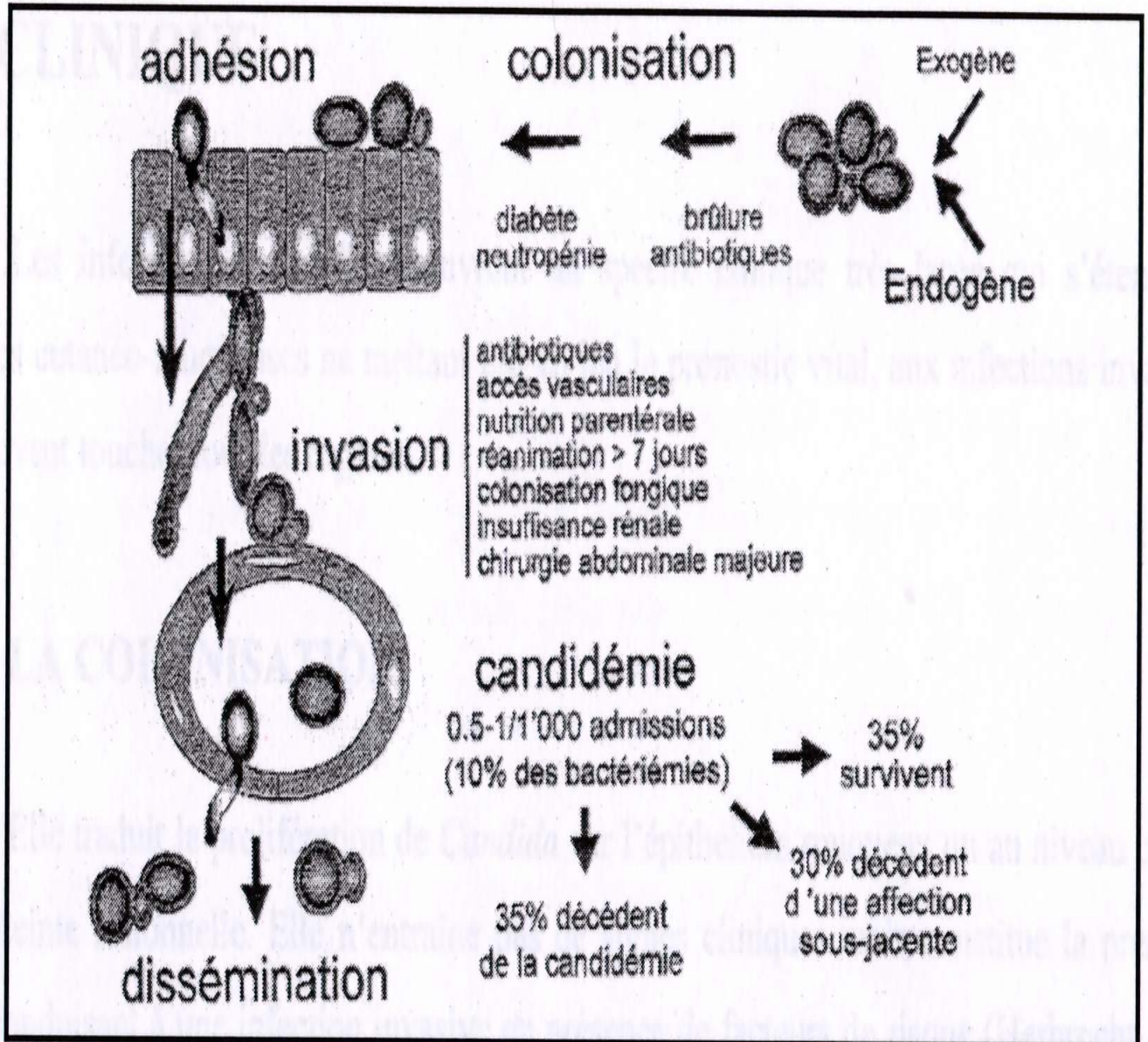


Figure 11-Physiopathologie des candidoses.<sup>29</sup>

## **2.3. Clinique**

### **2.3.1. Fièvre**

Le plus souvent les signes d'infections fongiques systémiques se manifestent par une fièvre aiguë résistante au traitement par les antibiotiques<sup>30</sup>.

La fièvre dans un contexte d'immunodépression, se définit par une température >38,5°C une seule fois ou >38°C pendant plus de 8 heures. Elle est souvent isolée. Toute fièvre chez un patient immunodéprimé n'est pas obligatoirement d'origine infectieuse. D'autres causes en dehors de l'infection, nécrose tumorale, embolie pulmonaire, médicaments ou bien transfusion, peuvent aussi être impliquées. Toutefois, la gravité potentielle d'une infection sur ce terrain doit la faire considérer en extrême priorité<sup>31</sup>.

Dans certains cas, la fièvre peut manquer les premiers jours chez le patient sous corticothérapie et une hypothermie a parfois été rapportée dans les cas de septicémie à Candida.

Toutefois, dans le cadre des atteintes respiratoires invasives à *Aspergillus* ou *Candida*, des symptômes respiratoires accompagnent le plus souvent la fièvre. La toux est parfois accompagnée d'une expectoration hémoptysique. La dyspnée est fréquente dans le cadre des infections à *Candida*, on observe alors un syndrome de détresse respiratoire dont l'intensité varie en fonction des cas.

Plus évocatrices sont<sup>32</sup> :

- Les douleurs thoraciques localisées ou diffuses, amplifiées par la toux et l'inspiration profonde. Elles sont présentes dans 66% des cas.

- Les hémoptysies, parfois massives, surviennent à un stade plus tardif et sont concomitantes du processus d'excavation dans l'aspergillose invasive.

L'auscultation pulmonaire est pauvre. Elle révèle tout au plus des râles bronchiques, plus rarement des crépitants en foyer, voire un syndrome pleural<sup>33</sup>.

### 2.3.2. Infections à Aspergillus

Les infections à Aspergillus ont, pour la première fois, été décrites au milieu du 19<sup>ème</sup> siècle par Bennet en 1842 et Sluyter en 1847. Depuis, de nombreux travaux ont permis de différencier trois classes d'infections à Aspergillus<sup>34,35</sup>:

- Les aspergilloses disséminées
- Les aspergilloses localisées
- Les aspergilloses allergiques

#### 2.3.2.1. Les aspergilloses disséminées

Ces formes d'aspergilloses touchent essentiellement les sujets atteints d'une immunodépression sévère.

Actuellement, elles occupent la première place des atteintes aspergillaires, précédant les aspergillomes. Elles viennent au second rang des infections fongiques invasives chez le sujet immunodéprimé, derrière les candidoses<sup>36</sup>

### ► **Trachéobronchite à Aspergillus**

Cette forme clinique est un préalable à l'aspergillose pulmonaire invasive. Chez le patient neutropénique incapable de détruire les conidies inhalées, on observe des lésions de l'épithélium bronchique et bronchiolaire. Ces lésions s'étendent de proche en proche sur toute la hauteur de l'arbre trachéobronchique, mais aussi en profondeur vers l'alvéole après franchissement des parois.

### ► **Aspergillose semi-invasive**

C'est une forme rare d'atteinte à *Aspergillus*, ainsi, jusqu'en 1994 la littérature ne répertoriait que 194 cas d'aspergilloses semi-invasives<sup>37</sup>.

La différence avec le tableau précédent repose sur l'invasion par les filaments d'*Aspergillus* des artères et des veines donnant des infarctus pulmonaires nodulaires. Selon le siège de l'atteinte, la taille de l'infarctus varie, pouvant s'étendre à un lobe en totalité ou seulement à la plèvre. Le tableau clinique est le même que pour la trachéobronchite à *Aspergillus*.

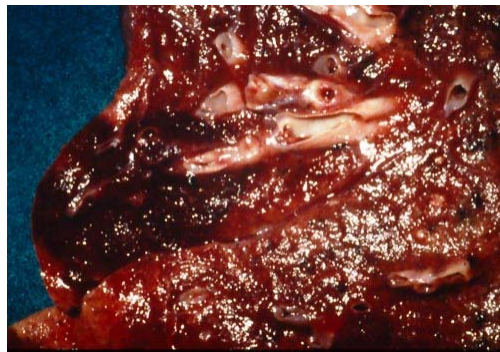
### ► **Aspergillose pulmonaire invasive**

Les aspergilloses invasives correspondent à une infection systémique ou viscérale avec invasion tissulaire extensive par les champignons.

Les manifestations cliniques ne sont pas spécifiques: on observe de la fièvre dans 80% des cas et des signes respiratoires: douleurs thoraciques, dyspnée, toux productive, hémoptysies dans 70% des cas. C'est donc le plus souvent face à une fièvre résistante à une antibiothérapie à large spectre chez des patients

présentant des facteurs de risque que l'on évoquera le diagnostic d'aspergillose invasive. Cependant des cas chez des sujets sains ont été rapportés, ces patients s'avérant souvent exposés à de fortes inhalations de spores fongiques<sup>38</sup>.

La guérison n'est obtenue que dans 60% des cas au mieux et dépend à la fois de la précocité de la suspicion du diagnostic, de la pathologie sous-jacente ainsi que de la localisation de l'atteinte.



**Figure 12-Aspergillose invasive.**

### ► Aspergillose disséminée

Elle correspond à l'atteinte de deux organes au minimum et représente 25% des aspergilloses. Dans sa forme typique, elle se présente comme une pneumopathie aiguë survenant vers le 15<sup>ème</sup> jour d'une neutropénie chez un leucémique ou à partir de la 4<sup>ème</sup> voir 6<sup>ème</sup> semaine après une transplantation<sup>39</sup>. La contamination étant en général aérienne, le premier organe touché est généralement le poumon puis on assiste à une dissémination hématogène. Les atteintes secondaires résultent de métastases fongiques qui obstruent des vaisseaux sanguins entraînant infarctus et abcès. Du fait de la dissémination sanguine, de multiples organes peuvent être touchés, conduisant à des manifestations cliniques très variables, le plus souvent bien en-dessous de la réalité des atteintes et de leur gravité.

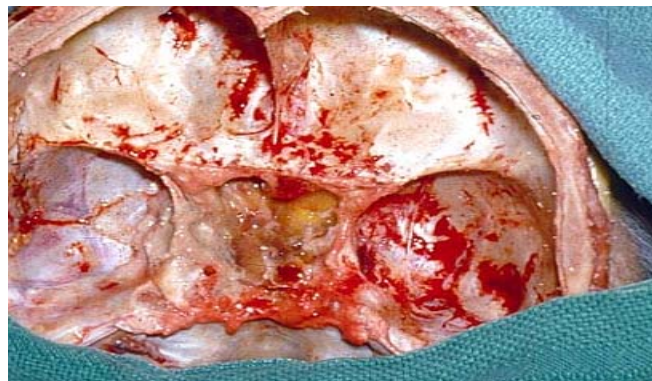
### 2.3.2.2. Les aspergilloses non disséminées

#### ► **La bronchite aspergillaire pseudomembraneuse nécrosante**

La lésion siège, tout comme pour l'aspergillome au sein d'une cavité préexistante mais elle ne s'y confine pas. On note une invasion et une destruction du parenchyme adjacent, sans atteinte vasculaire. Les symptômes seront classiquement une fièvre ne cédant pas à une antibiothérapie à large spectre, une toux productive et une altération de l'état général.

#### ► **La sinusite aspergillaire**

Son développement est similaire à celui de l'aspergillome. Chez les patients sains, la gravité dépendra de la profondeur de la localisation et l'atteinte se traduira par des maux de tête chroniques et une obstruction des voies nasales. Si les patients ont un système immunitaire déficient, la sinusite aspergillaire est beaucoup plus sérieuse car elle peut évoluer vers une aspergillose invasive. Les symptômes comprennent fièvre, douleurs faciales, écoulement nasal et maux de tête.



**Figure 13-Coupe de sinus présentant une atteinte aspergillaire.**

## ► L'aspergillome broncho-pulmonaire

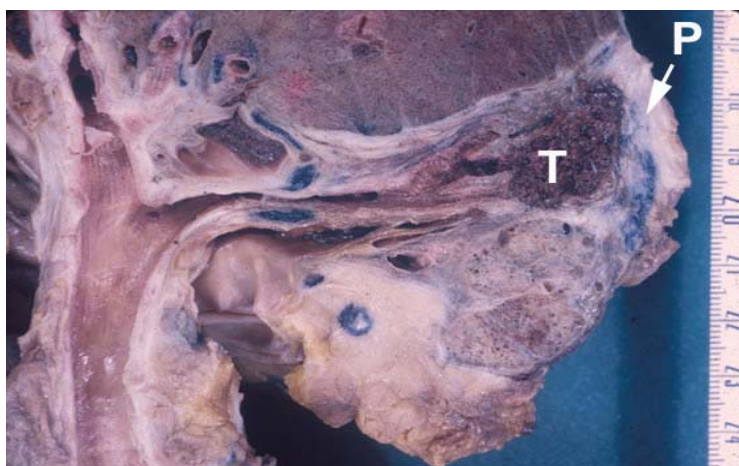
Le champignon se développe dans une cavité préexistante dans le poumon résultant d'une maladie antérieure telle que la tuberculose ou la sarcoïdose. Les spores présentes dans la cavité, germent pour former une masse mycélienne à l'intérieur de celle-ci. La maladie peut passer inaperçue pendant les phases précoces. Perte de poids, toux chronique, fatigue, expectorations sanglantes signent les stades avancés des mycoses.

Le diagnostic sera confirmé par les images radiologiques dites en grelot, et le scanner.

Le traitement de référence de l'aspergillome est la chirurgie, mais elle peut être contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire.

Les azolés, itraconazole ou voriconazole permettent d'obtenir une réduction des symptômes et de la masse mycélienne, mais ne permettent pas d'éradiquer l'Aspergillus.

Une autre possibilité thérapeutique est de réaliser sous anesthésie locale, une injection d'amphotéricine B directement dans la cavité pulmonaire <sup>11</sup>.



**Figure 14-Coupe pulmonaire d'aspergillome.**

### ► Les aspergilloses viscérales d'origine non hématogène

Il s'agit d'une atteinte primaire qui ne touche qu'un seul organe. Les spores aspergillaires se développent suite à un geste médico-chirurgical et ne touchent que l'organe opéré, par exemple:

- péritonites aspergillaires lors de dialyses péritonéales.
- ostéomyélite ou spondylodiscite suite à une infiltration de cortisone.
- endocardite lors de la mise en place de prothèses valvulaires.
- abcès rénal...



**Figure 15-Ostéomyélite à Aspergillus.**



**Figure 16-Abcès rénal à Aspergillus.**

### 2.3.2.3. Les aspergilloses allergiques

#### ► **Aspergillose broncho-pulmonaire allergique**

Il s'agit d'une maladie allergique rencontrée de façon assez commune chez les patients asthmatiques. On estime que 20% d'entre eux peuvent contracter cette pathologie à un moment donné de leur vie. Elle touche également les patients atteints de mucoviscidose, particulièrement au sortir de l'adolescence. Les symptômes sont ceux d'un asthme classique. En l'absence de traitement, la maladie peut aboutir à des lésions irréversibles au niveau du poumon<sup>33</sup>.

### 2.3.3. Infections à Candida

Les Candida provoquent des infections superficielles ainsi que des atteintes profondes auxquelles nous nous intéressons. Ces atteintes sont décrites ci-dessous.

#### 2.3.3.1. Septicémie à Candida ou levurémie

La symptomatologie n'est pas spécifique. Habituellement, il existe une fièvre persistante qui ne répond pas à une antibiothérapie antibactérienne à large spectre. On note aussi une altération de l'état général. Les complications les plus fréquentes sont un choc septique ou une coagulation intra-vasculaire disséminée. Une seule hémoculture positive constitue un signe diagnostique. Si le patient est porteur d'un cathéter, il convient de le retirer et de le mettre en culture. Par ailleurs, il peut y avoir des manifestations périphériques tel qu'une atteinte

oculaire, la chorio-rétinite, une atteinte de la peau avec des nodules hémorragiques sous-cutanés, une ostéomyélite, et une arthrite. Des atteintes du cœur, du cerveau et du rein sont rencontrées dans les septicémies à *Candida albicans*. L'apparition de lésions cutanées sous forme de papules érythémateuses est un bon témoin de la dissémination hématogène de l'infection <sup>39</sup>.



**Figure 17- Candidose invasive chez un nourrisson- Aspect cutané.**

### 2.3.3.2. Candidose invasive par dissémination hématogène

#### ► **Ostéo-articulaire**

Jusqu'en 1980, cette localisation était rare <sup>3,39</sup>, mais depuis, les candidoses ostéo-articulaires n'ont cessé d'augmenter, atteignant une population de plus en plus large du fait des techniques de plus en plus invasives, alors qu'on ne les rencontraient que chez les toxicomanes dans les premiers temps <sup>3</sup>. Il s'agit de spondylodiscites dorso-lombaires, de sacro-iléites ou d'ostéo-arthrites. Le diagnostic se base sur l'isolement de la levure à partir d'un prélèvement effectué au niveau du foyer osseux.

## ► Cardiaque

Les trois enveloppes peuvent être atteintes, avec toutefois une prédominance pour l'endocarde. Cette localisation fait le plus souvent suite à une endocardite bactérienne ou bien représente une complication d'une chirurgie cardiaque telle la pose d'une prothèse valvulaire <sup>3,4</sup>. Le diagnostic est difficile, la fongémie survenant à distance des manifestations cliniques et les hémocultures étant inconstamment positives.

## ► Neuro-méningée

Pour certains auteurs, l'atteinte du système nerveux central, surviendrait dans 50% des cas de candidoses profondes. La symptomatologie n'a rien de spécifique: obnubilation, signes en foyer ... Le LCR est souvent normal. Les méningites s'observent surtout au cours des candidoses systémiques néonatales mais aussi au cours des autres candidoses profondes, principalement cardiaques. La clinique est celle d'un syndrome méningé classique mais l'évolution sera plus fulgurante et le diagnostic difficile et tardif. Le diagnostic se fait par l'examen histologique de la biopsie, après examen IRM montrant des micro-abcès du cortex cérébral <sup>4,39</sup>.

## ► Candidose viscérale chronique disséminée

Elle survient chez le patient neutropénique soumis à une antibiothérapie large spectre et à des antimétoprolitiques générant des ulcères intestinaux. Il faut noter que ces atteintes sont fréquentes au cours de la période d'aplasie post-chimiothérapie<sup>4</sup>. La fièvre est inconstante; en revanche, il existe une

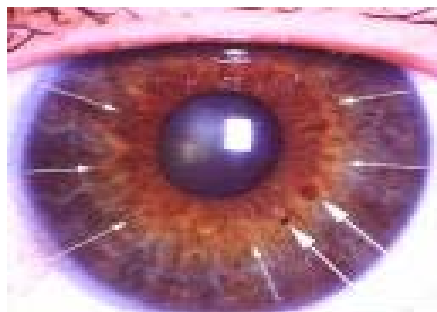
hépatosplénomégalie associée à des douleurs abdominales, un amaigrissement ainsi qu'une cholestase.

### ► Pyélonéphrite

Le rein constitue une des premières cible des candidoses systémiques. La pyélonéphrite qui en résulte est souvent cliniquement silencieuse, le diagnostic étant souvent établi lors de l'apparition d'une insuffisance rénale résultant des micro-abcès parenchymateux, la numération des levures faisant mal la différence entre colonisation et infection. *Candida albicans* et *Candida glabrata* sont les espèces les plus fréquemment isolées <sup>3,40</sup>.

### ► Oculaire

Quand il y a un diagnostic de septicémie à *Candida*, faire un fond d'œil est la règle. Il peut révéler une chorio-rétinite caractéristique. L'atteinte rétinienne peut se compliquer d'une hyalite, d'une iridocyclite ou d'une endophtalmie au pronostic très sombre <sup>4</sup>. Ces atteintes surviennent dans 10 à 40% des candidémies.



**Figure 18-Atteinte oculaire à *Candida*.**

### 2.3.3.3. Candidose invasive d'origine non hématogène

#### ► **Poumons**

Cette localisation à la clinique peu évocatrice se retrouve dans le cadre d'une dissémination non hématogène. Le diagnostic est difficile, la présence de *Candida* dans les prélèvements pulmonaires étant expliqués soit par l'extension d'une candidose digestive ou une localisation bucco-digestive pour les crachats. Seule la fibroscopie permettra de poser le diagnostic, et de rattacher une pneumopathie à une origine candidosique<sup>41</sup>.

#### ► **Péritonite à *Candida***

La contamination du péritoine se fait soit après un traumatisme où les organes creux intra-abdominaux auront été perforés ou en cas de rupture de sutures ou d'anastomoses en post-opératoire ainsi qu'au cours des pancréatites<sup>39,42</sup>.

#### ► **Cholécystite à *Candida***

Ce tableau est le plus souvent décrit chez les sujets prédisposés: cirrhotique, immunodéprimé après une intervention sur la sphère abdominale<sup>3</sup>.

**Tableau 5 – Caractéristiques cliniques des candidoses systémiques <sup>43</sup> :**

Maladie	Prédisposition sous-jacente	Manifestations cliniques	Levures en cause
Cystite candidosique	Antibiotique Obstruction urétrale		C.albicans C.glabrata C.lusitiana
Candidose profonde focale (péritonite, pyélonéphrite)	Dialyse péritonéale Obstruction urétérale chirurgie	Douleur Distension urétrale Colique néphrétique Fièvre Boules fongiques dans urines	C.albicans C.glabrata C.lusitiana C.parapsilosis
Candidémie	Elles sont nombreuses : Chirurgie abdominale Cancer	Fièvre + hémocultures	C.albicans C.krusei
Candidose disséminée	Chirurgie valvulaire dans endocardite	Fièvre + embolie important	C.albicans C.kefyr
	Chirurgie	Fièvre- IR- abcès métastatique	
	Toxico IV	Fièvre- arthrite- folliculite sévère	
	Neutropénie	Fièvre + douleurs musculaires – nodules cutanés- papules	
Candidose hépatosplénique	Neutropénie	Fièvre élevée, malaise grave, hépatomégalie, opacité au scanner	

## 2.4. Outils de diagnostic

Le diagnostic de certitude ne sera posé qu'après confirmation de la clinique par l'imagerie médicale et la biologie, toute culture ou image ne pouvant être interprétées, si les données sur la clinique et les antécédents médicaux du patient sont trop sommaires.

### 2.4.1. Le diagnostic mycologique<sup>3</sup>

<b>Prélèvements</b>	Recueil dans des récipients stériles, sans fixateur, avec beaucoup de précautions pour éviter les souillures.
<b>Préparation du produit biologique</b>	Les liquides seront homogénéisés, voire centrifugés. Dilution utile (selles, urines) pour quantification. Crachats ou LBA visqueux : fluidification préalable. Hémocultures sur systèmes automatisés et spécifiques. Biopsie, tissus : broyage sous hotte
<b>Examen direct</b>	
<b>Examen anatomo-pathologique</b>	Très utile dans le cadre des aspergilloses, où la culture est souvent négative. Si tissus, biopsies: intérêt de visualiser le champignon à l'état parasitaire dans les tissus, marquage enzymatique possible. Coloration spécifique: Gomori-grocott
<b>Culture</b>	Sur milieu de Sabouraud sans cycloheximide à 37°C pour la plupart des prélèvements profonds. Pour Candida, des milieux chromogéniques en primoculture peuvent être utilisés chez l'immunodéprimé. Les cultures seront examinées au bout de 48h puis trois fois par semaine pendant 4 à 6 semaines.
<b>Numération des éléments fongiques</b>	Résultats exprimés en CFU/ml. Intérêt de quantifier, surtout pour les levures dans les selles et les urines.
<b>Identification</b>	Sur différents critères morphologiques macroscopiques et microscopiques, en utilisant pour Candida des tests de blastèse sur différents milieux.
<b>Antifongigramme</b>	Surtout réalisé pour les levures isolées des prélèvements profonds. Pratique non courante pour les champignons filamenteux.
<b>Interprétation</b>	Critères de pathogénicité : chez l'immunodéprimé, toute espèce isolée doit être prise en compte. Nécessité d'une confrontation clinico-biologique.

### 2.4.2. La biologie moléculaire

Le diagnostic mycologique connaît des limites telles que:

- Une sensibilité faible.
- Un délai d'identification.
- Une imprécision dans l'identification pour certaines espèces émergentes d'*Aspergillus* sp. et de *Candida* sp.
- L'impossibilité de réaliser des études histopathologiques ainsi que d'obtenir des cultures *in vitro* à partir d'un prélèvement biologique pour lequel l'examen direct ou histopathologique a révélé la présence d'éléments fongiques.

Ainsi de nouvelles techniques de biologie moléculaire telles que les PCR *Candida* ou *Aspergillus*, déjà très largement utilisées en microbiologie, devraient permettre un diagnostic plus facile et surtout un gain de temps considérable.

### 2.4.3. L'imagerie

L'analyse des clichés standard et surtout des images de scanner permet d'évoquer un certain nombre de diagnostics selon le type d'images rencontrées, mais aussi selon le contexte clinique: infection à VIH, immunodépression, greffe de moelle osseuse, transplantation d'organes<sup>44,45</sup>.

Son intérêt est surtout marqué dans l'élaboration du diagnostic précoce des infections fongiques invasives. Pour le diagnostic des levures, l'imagerie présente peu d'intérêt. A contrario pour le diagnostic des aspergilloses, IRM,

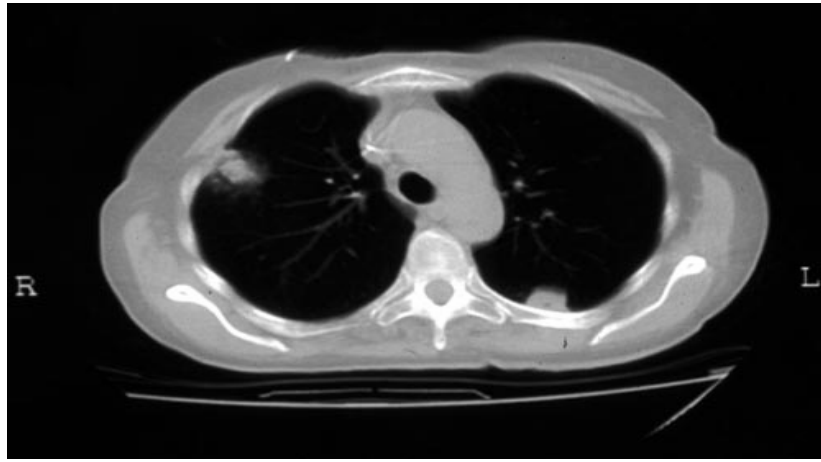
scanner et radiographie pulmonaire permettent d'affirmer le diagnostic bien plus précocement qu'avec la mycologie.

Ainsi la radiologie thoracique qui, dans les premiers temps de l'infection, présente peu d'intérêt, se révèle un outil incontournable dans la surveillance quotidienne ou hebdomadaire des patients.

Le scanner <sup>43</sup> est un atout indéniable dans le diagnostic des aspergilloses invasives, permettant un diagnostic topographique précis, ainsi qu'une évaluation de la gravité de l'infection intra parenchymateuse. Sa reproductibilité est un atout qui améliore la surveillance évolutive de ces atteintes.

En cas de positivité,

1. La radiographie thoracique montrera une image nodulaire, une condensation ou un infarctus périphérique. Deux formes seront distinguées:
  - des formes diffuses dues à une contamination aérienne massive, souvent d'origine nosocomiale.
  - des formes localisées à type d'infiltrats arrondis ou triangulaires.
  
2. Au scanner, le signe évocateur précoce bien que non spécifique d'aspergillose pulmonaire est le signe du halo. Décrit par Kulhman <sup>44</sup> en 1987, il est retrouvé dans 57% des cas chez le sujet neutropénique. Il correspond au liseré hémorragique entourant le foyer rond d'infarctus. Ce halo est précoce, fugace. Il n'est visible que quelques jours pendant la période d'aplasie <sup>45</sup>. Chez les autres types de sujets immunodéprimés, on observera une néo-cavité à paroi épaisse située dans la partie supérieure du lobe pulmonaire.



**Figure 19- Signe du halo**



**Figure 20- Aspergillose invasive chez un immunodéprimé**

#### 2.4.4. La sérologie et la recherche des antigènes circulants

Elle complète ou remplace avantageusement le diagnostic mycologique <sup>5</sup>, dans les mycoses profondes où l'isolement et l'identification sont difficiles. De plus, il n'est pas toujours aisé d'affirmer le caractère pathogène de certains saprophytes colonisant l'arbre aérien (*Aspergillus* sp.) ou des commensaux

habituels du tube digestif (*Candida* sp.). Le sérodiagnostic et la recherche des antigènes circulants testant la réactivité de l'hôte, sont donc une aide précieuse au diagnostic.

- Le sérodiagnostic utilise des techniques d'immunoprécipitation ou d'immunofluorescence, grâce à des antigènes spécifiques. Pour les *Candida*, trois arcs de précipitation et une bonne concordance avec un sérum témoin seront nécessaires pour poser le diagnostic. Pour *Aspergillus*, un seul arc de précipitation avec recherche de l'activité catalasique, sera requis du fait du caractère non commensal des *Aspergillus*.

- La recherche des antigènes circulants

Ces antigènes issus de la paroi du champignon traduisent la viabilité du champignon. Ils sont recherchés dans le sang, le LCR et les autres liquides biologiques. Cette technique trouve tout son intérêt chez l'immunodéprimé, où les sérologies sont difficilement interprétables et où elle est informative dès le début de l'infection. De plus sa positivité semble précéder l'ascension des anticorps, ce qui rend pertinente cette méthode chez les sujets à haut risque d'infections fongiques.

Pour *Aspergillus* et *Candida*, deux tests sont commercialisés:

- Cand Tec et Pastorex *Candida*
- Pastorex *Aspergillus* et Platellia Elisa

La limite principal de l'examen sérologique, et qu'il reste peu contributif chez les patients immunodéprimés, pour lesquels la synthèse d'anticorps est très faible voir nulle<sup>4,39</sup>. Pour la recherche des antigènes de *Candida*, l'antigénémie peut s'avérer positive chez des patients fortement colonisés, ce qui diminue la

spécificité de cette méthode. Il faut également tenir compte de la présence d'un traitement antifongique et de la positivité en parallèle de la sérologie (formation de complexes immuns dans le sérum des malades), pouvant expliquer une négativité <sup>46,47</sup>. De plus des réactions faussement positives peuvent être observées, par des réactions croisées avec du galactomannane issu de l'alimentation, de micro-organismes ou encore d'antibiotiques tel que la tazocilline.

**CHAPITRE 3 :**

**LES**

**ANTIFONGIQUES**

**DISPONIBLES EN**

**2003**

La complexité pour diagnostiquer les infections fongiques invasives, rend difficile la prescription, à savoir à quel moment entreprendre la thérapie et surtout quelle molécule choisir dans l'arsenal antifongique existant, décrit ci-dessous.

### 3.1. Présentation des principaux antifongiques utilisés dans les mycoses systémiques <sup>48,49,50,51</sup>

DCI	Amphotéricine B	Amphotéricine B liposomale	Amphotéricine B complexe phospholipidique	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Caspofungine
<b>Spécialité</b>	Fungizone®	Ambisome®	Abelcet®	Triflucan®	Sporanox®	Vfend®	Cancidas®
<b>Laboratoire</b>	Bristol-Myers Squibb	Gilead	Elan	Pfizer	Janssen-Cilag	Pfizer	MSD
<b>Formes galéniques et dosages</b>	Gélules 250 mg Suspension buvable 100mg/40ml Poudre pour préparation injectable 50mg Solvant de dilution solution de glucose à 5% (Seul solvant à utiliser)	Poudre pour suspension de liposome pour perfusion 50mg Solvant de dilution : solution de glucose à 5% avec filtre	Suspension à diluer pour perfusion 100mg/20ml Solvant de dilution : solution de glucose à 5% avec filtre	Gélules à 50 mg 100 mg 200 mg Poudre pour suspension buvable à 50mg/5ml Solution pour perfusion 2mg/ml 100mg/50ml 200mg/100ml 400mg/200ml solvant : NaCl à 0,9%	Gélules à 100 mg Solution buvable 10mg/ml 150 ml	Comprimés pelliculés à 50 mg et 200 mg Poudre pour solution pour perfusion à 200 mg après reconstitution, la concentration est de 10g/ml	Poudre pour solution à diluer pour perfusion IV à 70 mg et 50 mg après reconstitution les concentrations sont de 7 à 5mg/ml
<b>Statut</b>	AMM LISTE 1 Forme injectable Réserve hospitalière	AMM LISTE 1 Réserve hospitalière	AMM LISTE 1 Réserve hospitalière	AMM LISTE 1	AMM LISTE 1	AMM LISTE 1 Réserve hospitalière	AMM LISTE 1 Réserve hospitalière

## **3.2. Pharmacologie**

### **3.2.1. Mécanismes d'action**

Les mécanismes d'action des antifongiques sont basés sur des interactions à différents stade de la synthèse de la membrane fongique, résumées dans le schéma 10. Ainsi:

#### **3.2.1.1. Les polyènes**

L'amphotéricine B <sup>49</sup> interagit avec l'ergostérol de la membrane fongique nécessaire à l'intégrité de celle-ci. L'interaction réside en des liaisons faibles entre le stérol et la partie hydrophobe de l'amphotéricine B, entraînant au niveau de la membrane la formation de pores. Ces pores ou canaux causeront une dépolarisation de la membrane et une augmentation de la perméabilité cellulaire avec fuite du contenu cytoplasmique. La fuite des ions  $K^+$ ,  $Na^+$  et  $H^+$  et des molécules intracellulaires telles le glucose, altère la viabilité cellulaire et entraîne la mort de la cellule fongique. De plus, cette molécule inhibe les ATPases, conduisant à une stimulation des oxydations cellulaires, d'où une amplification des défenses de l'hôte.

L'amphotéricine B est fongicide ou fongistatique en fonction du pH du milieu et de sa concentration.

Un autre mécanisme évoqué quant à l'action de l'amphotéricine B serait une internalisation de la molécule dans la cellule et le blocage de la fusion entre endosomes et lysosomes.

### 3.2.1.2. Les azolés

Les azolés <sup>50</sup> agissent principalement en inhibant la C14 alpha-déméthylase, enzyme cytochrome P-450 dépendante, qui transforme le lanostérol en ergostérol, principal stérol de la membrane fongique, responsable du maintien de la fluidité et de l'intégrité de celle-ci. La déplétion en ergostérol et l'accumulation de stérols toxiques qui en résultent, endommagent la membrane cytoplasmique, entraînant ainsi un effet fongistatique. Ils conduisent à une inhibition de la croissance cellulaire et de la reproduction. Le voriconazole présente une affinité plus grande pour la C14 alpha-déméthylase d'*Aspergillus*, ce qui lui confère une activité fongicide vis à vis de cette espèce, ainsi qu'un spectre d'action plus large.

### 3.2.1.3. Les échinocandines

Les échinocandines <sup>51</sup> inhibent la synthèse du béta (1,3)-D-glucane, constituant essentiel de la paroi cellulaire de nombreux champignons. La caspofungine rompt ainsi l'intégrité de la paroi, ce qui entraîne une instabilité osmotique aboutissant finalement à la lyse de la cellule fongique. Ce mécanisme diffère de celui des autres médicaments utilisés car c'est la paroi et non la membrane cellulaire fongique comme avec l'amphotéricine B et les azolés qui est touchée. De plus, la cible de la caspofungine, le béta(1,3) -D-glucane, n'est pas présente dans les cellules de mammifères.

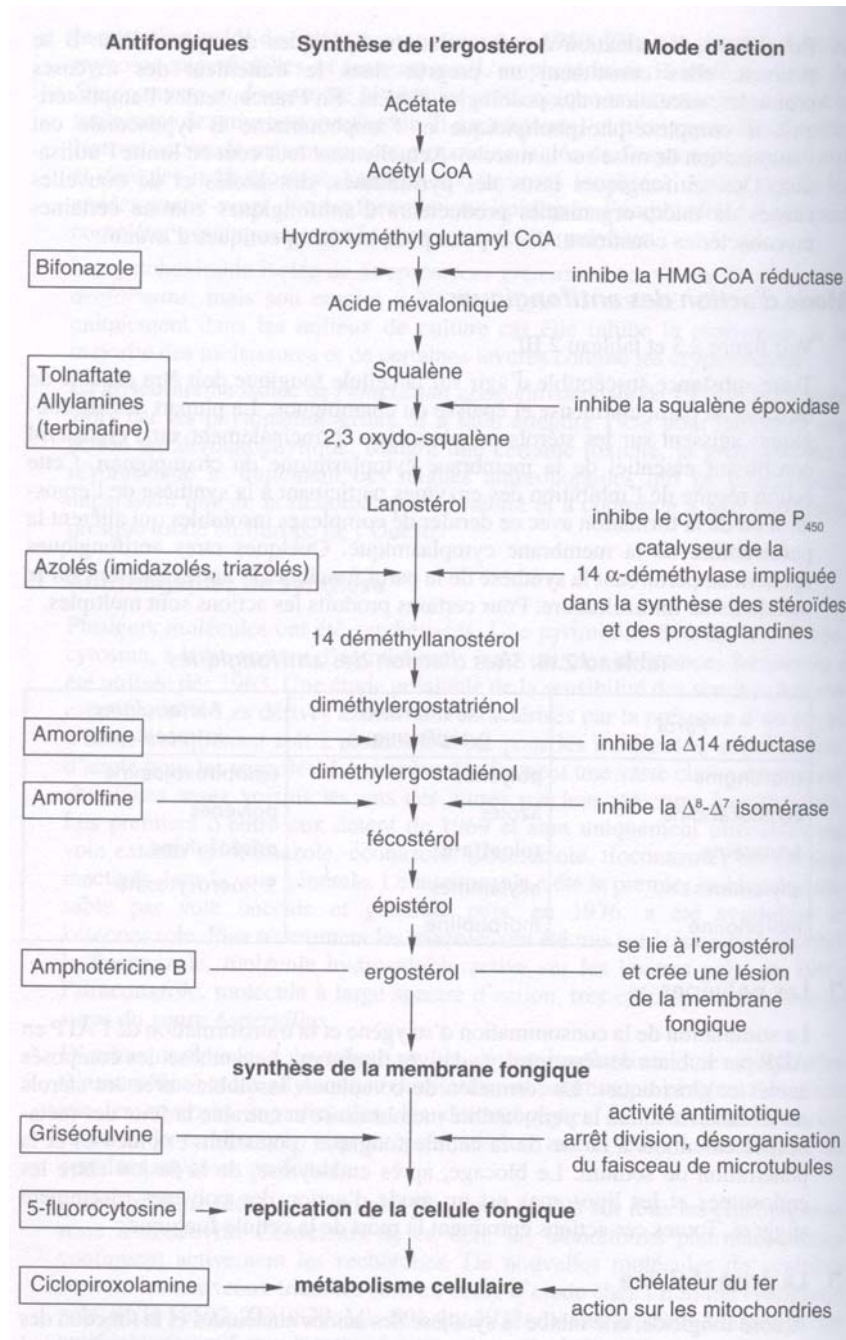


Figure 21-Site et mode d'action des antifongiques<sup>3</sup>.

### 3.2.2. Spectre d'action <sup>49,50,51</sup>

	<b>Amphotéricine B</b>	<b>Fluconazole</b>	<b>Itraconazole</b>	<b>Voriconazole</b>	<b>Caspofungine</b>
<b>Candida albicans</b>	+++	+++	+++	+++	+++
<b>Candida tropicalis</b>	+++	+++	+++	+++	+++
<b>Candida parapsilosis</b>	+++	++		+++	++
<b>Candida kruséi</b>	+	-	+++	+++	+++
<b>Candida kefyr</b>	+++	+++	+++	+++	+++
<b>Candida glabrata</b>	++	+	+++	+++	+++
<b>Candida guilliermondii</b>	+++	+++	+++	+++	++
<b>Cryptococcus néoformans</b>	+++	+++	+++	+	-
<b>Aspergillus fumigatus</b>	+++	-	+++	+++	+++
<b>Aspergillus flavus</b>	+++	-	+++	+++	+++
<b>Aspergillus nidulans</b>	+	-	+++	+++	+++
<b>Aspergillus niger</b>	+	-	+++	+++	+++
<b>Scedosporium apiospermum</b>	-	-	++	+++	+
<b>Scedosporium prolificans</b>	-	-	-	+++	+
<b>Fusarium</b>	-	-	-	+++	-
<b>Mucorales</b>	+++	-	-	-	-
<b>Histoplasma capsulatum</b>	+++	-	+++	-	

- = Résistant

+ = Peu sensible

+++ = Sensible

### 3.3. Pharmacocinétique *49, 50, 51*

	Ampho- téricine B	Ampho- téricine B liposomale	Ampho- téricine B complexe phospho- lipidique	Fluconazole	Itraco- nazole	Vorico- nazole	Caspo- fungine
<b>Biodisponibilité (pour les formes orales)</b>	Non absorbé	-	-	90 %	55% varie avec l'âge, l'état nutritionnel augmente si prise après les repas	96 %	-
<b>T max (en heures)</b>	-	-	-	0,5 à 1,5 heures	3à 4 heures pour les gélules 1,5 à 2 heures pour la solution buvable	-	-
<b>Demi-vie (en heures)</b>	24 heures initialement puis 15 jours	6 à 10 heures	3 à 12 jours	Environ 30 heures	21 à 30 heures	45 heures	6 heures
<b>Métabolisme</b>	?	?	?	Faible hépatique	Important hépatique	Hépatique	Hépatique
<b>Élimination</b>	Rénale	Hépatique	?	Rénale à 90%	50% voie hépato-biliaire 50% voie rénale	Hépatique	Hépatique
<b>Distribution tissulaire</b>	Assez bonne sauf LCR	Assez bonne sauf LCR	Assez bonne sauf LCR	Bonne diffusion dans les liquides corporels : salive, sécrétions bronchiques, LCR ,œil ...	Important dans les poumons, la peau, le rein, le foie, l'os, les muscles. Moyenne dans le LCR.	Bonne diffusion	-

### 3.4 Indications

### 3.4.1. Amphotéricine B <sup>49</sup>

#### 3.4.1.1. Indications de l'amphotéricine B conventionnelle

Traitement des mycoses rares:

- Histoplasmoses, formes disséminées au cours du SIDA
- Coccidiomycoses
- Cryptococcoses
- Blastomycoses
- Traitement des infections cutanées, génitales, digestives, septicémiques et systémiques à Candida
- Traitement des différentes formes d'aspergilloses

#### 3.4.1.2. Indications communes pour les formes lipidiques <sup>52,53</sup>

Traitement des aspergilloses et des candidoses systémiques chez les sujets ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B définie par:

- une augmentation de la créatinémie au dessus de 220 $\mu$ mol/l
- un abaissement de la clairance à la créatinine au dessous de 25 ml/min

ou en cas d'altération préexistante et persistante de la fonction rénale définie selon les mêmes critères.

#### 3.4.1.3. Indications de l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) <sup>52</sup>

- Traitement des leishmanioses viscérales en cas de résistance aux antimoniés.
- Traitement des cryptococcoses méningées chez le sujet VIH ayant développé une insuffisance rénale.
- Traitement empirique des infections fongiques présumées chez le sujet neutropénique fébriles.

### 3.4.2. Les azolés <sup>50</sup>

Indications des trois principaux azolés utilisés en thérapeutique courante:

<b>Itraconazole</b>	<b>Fluconazole</b>	<b>Voriconazole</b>
<p>Aspergillomes inopérables</p> <p>Aspergilloses invasives de l'immunodéprimé</p> <p>Aspergilloses bronchopulmonaires chez l'immunodéprimé ou non</p> <p>Mycoses oropharyngées résistantes au fluconazole</p> <p>Histoplasmoses</p> <p>Chromomycoses</p> <p>Sporotrichoses</p> <p>Paracoccidioidomycoses</p>	<p>Cryptococcoses neuroméningées</p> <p>Candidoses profondes : urinaires, oesophagiennes, systémiques</p> <p>Prévention des candidoses chez le neutropénique dès le début de la chimiothérapie</p>	<p>Aspergilloses invasives</p> <p>Infections graves à Candida résistantes au fluconazole</p>

### 3.4.3. Caspofungine <sup>51.54</sup>

1. Aspergillose invasive chez les patients adultes réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, y compris les formulations lipidiques et /ou l'itraconazole.
2. Candidose invasive chez les patients adultes réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, y compris les formulations lipidiques et/ou au fluconazole.
3. Traitement empirique des infections fongiques invasives présumées, en particulier les candidoses et les aspergilloses chez le sujet neutropénique.

### 3.5. Posologie et mode d'administration 49, 50, 51

DCI	Ampho-téricine B	Ampho-téricine B liposomale	Ampho-téricine B complexe phospholipidique	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Caspofungine
	<p>0,3mg/kg /j à 1mg /kg/jour en IV lente de 4 à 6 heures</p> <p>Traitement d'au moins 2 à 3 semaines, voire 6 à 12 semaines pour les mycoses profondes</p> <p>Relais oral par les dérivés azolés dès que possible si l'état du patient l'autorise</p> <p>Il est préférable d'administrer une dose test de 1 mg en IV lente (15 minutes) en raison des risques allergiques</p> <p>Ne pas dépasser une dose totale de 5 g.</p>	<p>3 mg/kg/j en IV stricte de 30 à 60 min</p> <p>Traitement d'au moins 2 à 3 semaines, voire 6 à 12 semaines pour les mycoses profondes.</p> <p>Relais oral par les dérivés azolés dès que possible si l'état du patient l'autorise</p> <p>Il est préférable d'administrer une dose test de 1 mg en IV lente (15 minutes) en raison des risques allergiques</p> <p>En cas d'aggravation de la fonction rénale : 1,5mg/kg/jour.</p>	<p>5 mg/kg/j 14 à 21 jours en IV lente en 1 à 2 heures</p> <p>Traitement d'au moins 2 à 3 semaines, voire 6 à 12 semaines pour les mycoses profondes</p> <p>Relais oral par les dérivés azolés dès que possible si l'état du patient l'autorise</p> <p>Il est préférable d'administrer une dose test de 1 mg en IV lente (15 minutes) en raison des risques allergiques</p>	<p><u>Candidoses systémiques</u> Dose de charge le 1<sup>er</sup> jour puis 100 à 400 mg/j</p> <p>Durée du traitement selon la réponse clinique</p> <p><u>Cryptococcose</u> Traitement d'attaque 6 à 8 semaines 400 mg à 800 mg/j</p>	<p>2 à 4 gélules/j après un repas en 1 seule prise</p> <p>Dose de charge: 6 gélules /j de J1 à J4 pour les formes sévères</p> <p>Contrôle taux sérique indispensable (Toxicité hépatique)</p> <p>Adaptation par itraconazolémie à J 30</p>	<p><u>Voie orale</u></p> <p><i>Si poids &gt; ou = 40 kg</i> Dose de charge : 400 mg 2 fois pendant 24h Dose d'entretien : 200 mg 2 fois/j</p> <p><i>Si poids &lt; 40 kg</i> Dose de charge : 200 mg 2 fois pendant 24h Dose d'entretien : 100 mg 2 fois/j (prendre les comprimés 1h avant ou après les repas)</p> <p><u>Voie veineuse</u> Dose de charge: 6 mg /kg 2 fois pendant 24h Dose d'entretien: 4 mg/kg 2 fois /j (pas de bolus mais une perfusion à un débit de 3 mg /kg /h pendant 1 à 2h)</p>	<p>Dose de charge 70 mg pendant 24 h Dose d'entretien : 50 mg/j</p> <p><i>Si poids &gt; 80kg et/ou traitement par un inducteur enzymatique</i> Dose de charge 70 mg pendant 24 h Dose d'entretien : 70 mg/j</p> <p><i>Si insuffisance hépatique modérée :</i> Dose de charge 70 mg pendant 24 h Dose d'entretien : 35 mg/j</p>

### 3.6. Effets indésirables <sup>49, 50, 51</sup>

	Amphotéricine B	Amphotéricine B liposomale	Amphotéricine B complexe phospholipidique	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Caspofungine
<b>Effets généraux</b>	Fièvre (44 %) Frissons (73,5%) Malaise Flush (0,6 %)	Fièvre (17 %) sans prémédication Frissons (38%) Malaise Flush	Fièvre Frissons Malaise Flush Perte de poids	–	–	–	–
<b>Troubles cardiovasculaires</b>	Hypotension (8%) Hypertension (11,3%) Tachycardie (12,5%)	Hypotension (3,5%) Tachycardie (2%)	Troubles de la tension artérielle Insuffisance cardiaque Arythmie Arrêt cardiaque	–	–	–	–
<b>Troubles rénaux</b>	Toxicité rénale réversible (34%) puis irréversible	Troubles de la fonction rénale (19 %)	Altération de la fonction rénale IR si dose totale importante	–	–	–	–
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	Nausées (26%) Vomissements (23,5%) Anorexie Gastralgies Diarrhée	Nausées (26%) Vomissements (15%) Douleurs abdominales Diarrhée	Nausées Vomissements Anorexie Gastralgies, Dyspepsie Diarrhée	Nausées Flatulence Douleurs abdominales Brûlures d'estomac	Nausées Douleurs abdominales Dyspepsie	Nausées Vomissements Diarrhées Douleurs abdominales	Nausées Vomissements Diarrhées Douleurs abdominales
<b>Troubles hématologiques</b>	Anémie Agranulocytose Leucopénie Thrombopénie	–	Anémie Agranulocytose Défaut de coagulation Leucopénie Thrombopénie	Rares	–	–	Anémie
<b>Troubles hépatiques</b>	Troubles de la fonction hépatique (20 %)	Troubles de la fonction hépatique (18%)	–	Rares	Augmentation transitoire des transaminases	Augmentation transitoire des transaminases	Augmentation transitoire des transaminases
<b>Troubles neurologiques</b>	Neuropathies périphériques Céphalées (8%) Convulsions Troubles de la vision	Céphalées (8%)	Céphalées Convulsions Troubles de la vision Troubles de l'audition Vertiges Vertiges transitoires Neuropathies périphériques	Céphalées Vertiges	Céphalées	Céphalées	Céphalées

	<b>Amphotéricine B</b>	<b>Amphotéricine B liposomale</b>	<b>Amphotéricine B complexe phospholipidique</b>	<b>Fluconazole</b>	<b>Itraconazole</b>	<b>Voriconazole</b>	<b>Caspofungine</b>
<b>Troubles électrolytiques</b>	Hypokaliémie Hypomagnésémie	Hypokaliémie Hypomagnésémie	–	Hypokaliémie rare	Hypokaliémie Hypocalcémie En cas de traitement prolongé (>1 mois)	Hypokaliémie	–
<b>Troubles allergiques</b>	Réactions anaphylactiques rares	Rares	Réactions anaphylactiques	Rares	Rares	Rares	Rares
<b>Troubles divers</b>	Thrombophlébite	Douleurs dorsales Douleurs thoraciques Dyspnée hyperglycémie	Douleurs musculaires et articulaires  Dyspnée, bronchospasme, œdème pulmonaire	Alopécie rares et réversibles	–	Troubles de la vision  Fièvre  Eruptions cutanées	Fièvre Complications au site d'injection  Bouffées vasomotrices



**Figure 22- Allergie cutanée au voriconazole <sup>55</sup>.**

## 3.7. Interactions médicamenteuses

### 3.7.1. Avec l'amphotéricine B <sup>49</sup>

<b>Molécules</b>	<b>Amphotéricine B</b>
<b>Digitaliques</b>	Du fait de la déplétion en K <sup>+</sup> , toxicité cardiaque donc on diminue la posologie
<b>Médicaments inducteurs de torsades de pointe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>CI:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diphénamil</li> </ol> </li> <li>• <b>D:</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vincamine</li> <li>2. Bépridil</li> <li>3. Erythromycine IV</li> <li>4. Halofantrine</li> <li>5. Pentamidine</li> <li>6. Sparfloxacin</li> <li>7. Sultopride</li> </ol> </li> <li>• <b>PE :</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Digitaliques</li> <li>2. Amiodarone</li> <li>3. Bretylium</li> <li>4. Disopyramide</li> <li>5. Quinidinique</li> <li>6. Sotalol</li> </ol> </li> </ul>	Contre- indication absolue du fait de l'hypokaliémie
<b>Médicaments hypokaliémiant :</b> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diurétiques thiazidiques</li> <li>2. Glucocorticoïdes</li> <li>3. Laxatifs stimulants</li> <li>4. Tétracoside</li> </ol>	Majoration de la déplétion potassique de l'amphotéricine B. Surveillance du K
<b>Ciclosporine</b>	Surveillance de la fonction rénale Contre-indication relative
<b>Aminosides</b>	Surveillance de la fonction rénale. Contre-indication relative

### 3.7.2. Avec les azolés <sup>48.50</sup>

Molécules	Itraconazole	Fluconazole	Voriconazole
<b>Terfénadine, astémizole, cisapride, pimozide, quinidinique</b>	Contre-indication absolue car risques de torsades de pointes		
<b>Alcaloïdes de l'ergot de seigle</b>	–	–	Contre-indication absolue car risque d'ergotisme
<b>Phénobarbital</b>	Diminue les concentrations d'itraconazole donc considérer une dose supérieure d'itraconazole	–	Contre-indication absolue car diminue les concentrations du voriconazole
<b>Rifampicine</b>	Diminue les concentrations d'itraconazole donc considérer une dose supérieure d'itraconazole	Diminue les concentrations de fluconazole donc considérer une dose supérieure de fluconazole	Adaptation posologique, on augmente les doses de rifampicine
<b>Tacrolimus</b>	Augmente les concentrations de tacrolimus donc dosage de celui-ci	Augmente les concentrations de tacrolimus donc dosage de celui-ci	Diviser par trois la dose de tacrolimus et surveillance du taux plasmatique
<b>Ciclosporine</b>	Diminuer la dose de ciclosporine et surveillance du taux plasmatique	–	Diviser par deux la dose de ciclosporine et surveillance du taux plasmatique
<b>Benzodiazépines</b>	Réduction à envisager car augmentation de l'effet sédatif	–	Réduction à envisager car augmentation de l'effet sédatif
<b>Warfarine et anti-coagulants oraux</b>	Aucun ajustement Surveillance du taux de prothrombine	–	Aucun ajustement Surveillance du taux de prothrombine
<b>Sulfonylurées</b>	Aucun ajustement Surveillance de la glycémie		
<b>Inhibiteurs des protéases</b>	Aucun ajustement Surveillance si toxicité de la molécule ou bien baisse d'activité de celle-ci		
<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la reverse transcriptase</b>	Diminuent la concentration d'itraconazole Augmenter la dose de celui-ci	–	Aucun ajustement Surveillance si toxicité de la molécule ou bien baisse d'activité de celle-ci

### 3.7.3. Avec la caspofungine <sup>51</sup>

La caspofungine n'est pas un inhibiteur du cytochrome P450.

<b>Amphotéricine B</b>	Baisse de 26 % de la C min du tacrolimus Ajustement posologique et surveillance nécessaires.
<b>Itraconazole</b>	Aucune adaptation posologique nécessaire. Chez certains sujets, augmentation modérée transitoire et réversible des transaminases. Surveillance étroite des enzymes hépatiques. L'administration concomitante doit être limitée.
<b>Mycophénolate mofétil</b>	Maintenir la posologie à 70 mg de caspofungine/jour pendant toute la durée du traitement

### 3.8. Contre-indications <sup>49,50,51</sup>

<b>Amphotéricine B</b>	<b>Ampho-téricine B liposomale</b>	<b>Ampho-téricine B complexe phospholipidique</b>	<b>Fluconazole</b>	<b>Itraconazole</b>	<b>Voriconazole</b>	<b>Caspofungine</b>
Insuffisance rénale sévère Grossesse et allaitement Hypersensibilité à l'amphotéricine B ou à l'un de ses constituants			Allergie aux triazolés ou bien aux excipients utilisés Grossesse ou allaitement			Hypersensibilité à la caspofungine ou à l'un de ses excipients Grossesse et allaitement

## **3.9. Produits en développement**

### **3.9.1. Azolés**

Ces nouvelles molécules diffèrent des autres antifongiques existants par leurs propriétés pharmacocinétiques:

#### **3.9.1.1. Le posaconazole (Schering- Plough )<sup>56</sup>**

Il existe sous deux formes : tel quel pour l'administration orale et sous forme d'un promédicament hydrosoluble pour son administration intraveineuse. Ces deux formes sont actuellement en étude clinique. Le posaconazole possède une structure chimique proche de celle de l'itraconazole. Chez le sujet sain, l'administration de ce médicament avec un repas gras augmente d'environ 40 % la biodisponibilité du produit. Par ailleurs, la demi-vie de ce produit augmente avec la dose, suggérant un mécanisme d'élimination saturable. Des études ont montré une efficacité comparable au fluconazole dans le traitement des candidoses oro-pharyngées. Le médicament s'est avéré efficace dans le traitement des aspergilloses chez les patients infectés par le VIH.

#### **3.9.1.2. Le ravuconazole <sup>56</sup>**

Celui-ci est en développement pour une forme orale. Il possède une structure similaire du fluconazole et une très longue demi-vie de l'ordre de 100 heures. Il semble provoquer moins d'induction au niveau du CYP3A4 que les autres dérivés azolés.

## 3.9.2. Echinocandines

### 3.9.2.1. Micafongine<sup>57</sup>

La micafongine fait l'objet de plusieurs études cliniques en cours. Elle possède une activité puissante contre les espèces de *Candida* et d'*Aspergillus*.

### 3.9.2.2. Anidulafongine<sup>57</sup>

Cette molécule est en phase 3 d'expérimentation clinique pour le traitement de la candidose oropharyngée. Ce médicament d'administration intraveineuse présente une pharmacocinétique linéaire suggérant un modèle bicompartimental.

## 3.9.3. Sordarines

C'est une nouvelle classe d'antifongique, qui cible la synthèse des protéines fongiques. En effet, les dérivés sordarines inhibent la synthèse protéinique des champignons pathogènes en inhibant le facteur 2 d'élongation au niveau de l'ARN. Chez l'animal, les sordarines ont démontré une puissante activité fongicide contre les souches de *Candida*, à l'exception de *Candida krusei* et du *Candida lusitanae*, et une excellente activité contre le *Pneumocystis carinii*. Par contre l'activité contre l'*Aspergillus* n'a pas été démontrée dans le modèle animal<sup>58</sup>. Cette nouvelle classe semble prometteuse dans le traitement des candidoses, des histoplasmoses et des coccidioidomycoses<sup>57</sup>.

## 3.9.4. Nikkomycines

Cette classe agit par inhibition compétitive de la chitine synthétase, une enzyme fongique formant la chitine, un composé essentiel à la paroi cellulaire du

champignon. La nikkomycine Z a démontré une activité in vivo et in vitro contre *Aspergillus* sp., *Histoplasma capsulatum* et le *Blastomyces dermatitidis*. Ce médicament n'a aucune activité contre les champignons levuriformes, *Candida* sp. et *Cryptococcus* sp. qui n'ont pas de chitine au niveau de leurs parois<sup>58</sup>.

### **3.10. Modalités thérapeutiques**

Après l'examen clinique, un interrogatoire précis et différentes explorations, trois cas de figures se présentent:

#### **3.10.1. Traitement empirique**

Dans ce cas, on décide d'une thérapie pour les patients chez lesquels on soupçonne une infection fongique, en l'absence de preuve microbiologique, histologique et/ou sérologique. Ce type de traitement se retrouve très fréquemment dans un tableau de fièvre isolée ne cédant pas à une antibiothérapie à large spectre. L'usage était au début des années 1990 d'utiliser le fluconazole en une prise unique quotidienne variant de 100 à 400 mg/j selon la localisation<sup>59</sup>. On avait vu ainsi la consommation de fluconazole multipliée par 20 entre 1990 et 1996. Malheureusement, à partir de 1996, on a constaté l'émergence de souches résistantes à *Candida glabrata*. Depuis, l'usage est d'utiliser une dose allant de 400 à 800 mg/j afin d'atteindre rapidement les concentrations sériques efficaces et de limiter les résistances<sup>60</sup>. Toutefois, on peut utiliser l'amphotéricine B, chez le patient neutropénique, surtout si la concentration de neutrophiles est  $< 0,5 \cdot 10^9/L$ , dans le cadre de chimiothérapie et de traitement par les corticoïdes où la réponse immunitaire secondaire est diminuée. Il en est de même lorsque le patient est atteint de mucoviscidose ou présente une réaction du greffon contre l'hôte, ces deux pathologies favorisant le passage des organismes gastro-intestinaux vers les autres sites. Il faudra alors

s'assurer de l'intégrité de la fonction rénale. La posologie utilisée est de 0,6 mg/kg/jour <sup>61, 62</sup>. Selon la littérature, le voriconazole n'aurait pas lieu d'être utilisé comme traitement de première ligne en prévention, toutefois en cas d'insuffisance rénale son intérêt reste à discuter <sup>62</sup>.

### 3.10.2. Traitement prophylactique

C'est une thérapie que l'on instaure chez les patients à haut risque clinique d'infections avec des résultats microbiologiques non probants mais laissant supposer une infection. Les principales indications de ce type de traitement sont:

- L'allogreffe de moelle pendant toute la période qui s'étend de la greffe à la prise de celle-ci.
- La transplantation d'organes, en particulier hépatique et pulmonaire. Pour la première, ce sera le risque candidosique qui sera à prévenir et Aspergillus pour la seconde. Les recommandations consistent à poursuivre le traitement au moins un mois après la greffe.

**Dans le cadre des candidoses**, on tiendra compte des traitements antifongiques antérieurs. Ainsi on peut décrire trois démarches <sup>62,63</sup>:

1. Absence de traitement antérieur par les azolés:  
→ Fluconazole: 400 mg/j chez l'adulte et 12mg/kg/j chez l'enfant
2. Antécédents de traitements antérieurs par les azolés:  
→ Fonction rénale normale et pas de molécule néphrotoxique:
  - Amphotéricine B 0,6mg/kg/j

→ En cas d'atteinte rénale préexistante ou usage d'une ou plusieurs molécules néphrotoxiques:

- dérivé lipidique de l'amphotéricine B: Ambisome® et Abelcet®
- caspofungine
- voriconazole

aux posologies précédemment citées.

**Pour les infections à Aspergillus sp.**<sup>64</sup>, la conduite à tenir sera similaire, à l'exception du fluconazole qui sera exclu du fait de son inefficacité sur les souches d'Aspergillus, ainsi:

1. → en l'absence d'atteinte rénale et de traitement néphrotoxique:

- Amphotéricine B ou une de ses formulations lipidiques

2. → En cas d'atteinte rénale préexistante ou usage d'une ou plusieurs molécules néphrotoxique:

- caspofungine
- voriconazole

aux posologies précédemment citées.

### 3.10.3. Infections prouvées

**Dans le cadre des infections à *Candida sp.*** <sup>62, 63</sup>, chez le patient non neutropénique, le fluconazole représente toujours le traitement de premier choix pour les infections à *Candida albicans, tropicalis et parapsilosis*. On le préfère à l'amphotéricine B, en raison de sa moindre toxicité. Dans le cadre d'une infection à *Candida glabrata*, la posologie utilisée varie entre 400 et 800mg alors que pour les autres espèces, on oscille après une dose de charge de 800 mg à J1 entre 100 et 400 mg selon la localisation. Pour *Candida krusei*, on utilise directement l'amphotéricine B, en raison des résistances connues. Toutefois, en raison de sa toxicité rénale, on peut utiliser les formes lipidiques: Ambisome® à une posologie de 3 à 5 mg/kg/j et Abelcet® à 5 mg/kg/j ou bien le voriconazole et la caspofungine. Il faut toutefois noter qu'en raison du coût des formes lipidiques d'amphotéricine B, celles ci sont le plus souvent délaissées au profit du voriconazole et de la caspofungine, d'autant plus que celui-ci a démontré une efficacité comparable à l'amphotéricine B déoxycholate dans le traitement des candidoses invasives. Dans le cadre des patients neutropéniques, l'usage est de commencer par l'amphotéricine B, qui représente la solution la plus avantageuse, en terme d'efficacité de traitement et de coût, ceci à une posologie de 0,6 à 1 mg/kg/j. Toutefois, chez les patients stables, dans le cadre d'infections à *Candida albicans, parapsilosis et tropicalis*, le fluconazole peut être utilisé. Par contre si le champignon isolé est un *Candida glabrata ou krusei*, on utilisera directement l'amphotéricine B déoxycholate à une posologie de 0, 8 mg/kg et de plus en plus en second choix la caspofungine, celle-ci ayant une efficacité similaire à l'amphotéricine B, voire supérieure aux posologies usuelles (74 à 90% pour la caspofungine contre 57 à 74% pour l'amphotéricine B), et des effets secondaires n'entraînant l'arrêt du traitement que dans un nombre minime de cas (2% contre 24%). Le voriconazole peut aussi représenter une alternative

intéressante, de plus, cette molécule est la seule pour laquelle un relais par voie orale est possible sans changement de spécialité.

La durée du traitement dépendra de la localisation de l'atteinte, ainsi:

- Candidémie = Arrêt 15 jours après la dernière hémoculture positive et la négativation des signes cliniques.
- Candidose hépato-splénique: Arrêt lors de la disparition ou de la calcification des lésions.
- Pyélonéphrite candidosique: 2 à 6 semaines.
- Dans le cadre des endocardites ou des méningites à Candida, une association flucytosine + amphotéricine B ou fluconazole + amphotéricine B est préconisée du fait de la synergie de cette co- administration sur Candida.

**Pour Aspergillus**, l'usage est de commencer par l'amphotéricine B à une dose de 1 à 1,5 mg /kg /j<sup>64, 65</sup>. En cas de toxicité, les possibilités sont les mêmes que pour Candida, c'est-à-dire voriconazole avec une dose de charge de 800mg en 2 fois à J1 suivie de 400 mg en 2 fois les jours suivants, caspofungine<sup>66</sup> à 50 ou 70 mg par jour ou bien Abelcet® et Ambisome®. Quand la phase aiguë de l'infection est passée, un relais par voriconazole ou itraconazole par voie orale peut être envisagé.

## Candidose invasive

Haute incidence de *C. glabrata* ou *C. krusei* dans l'hôpital

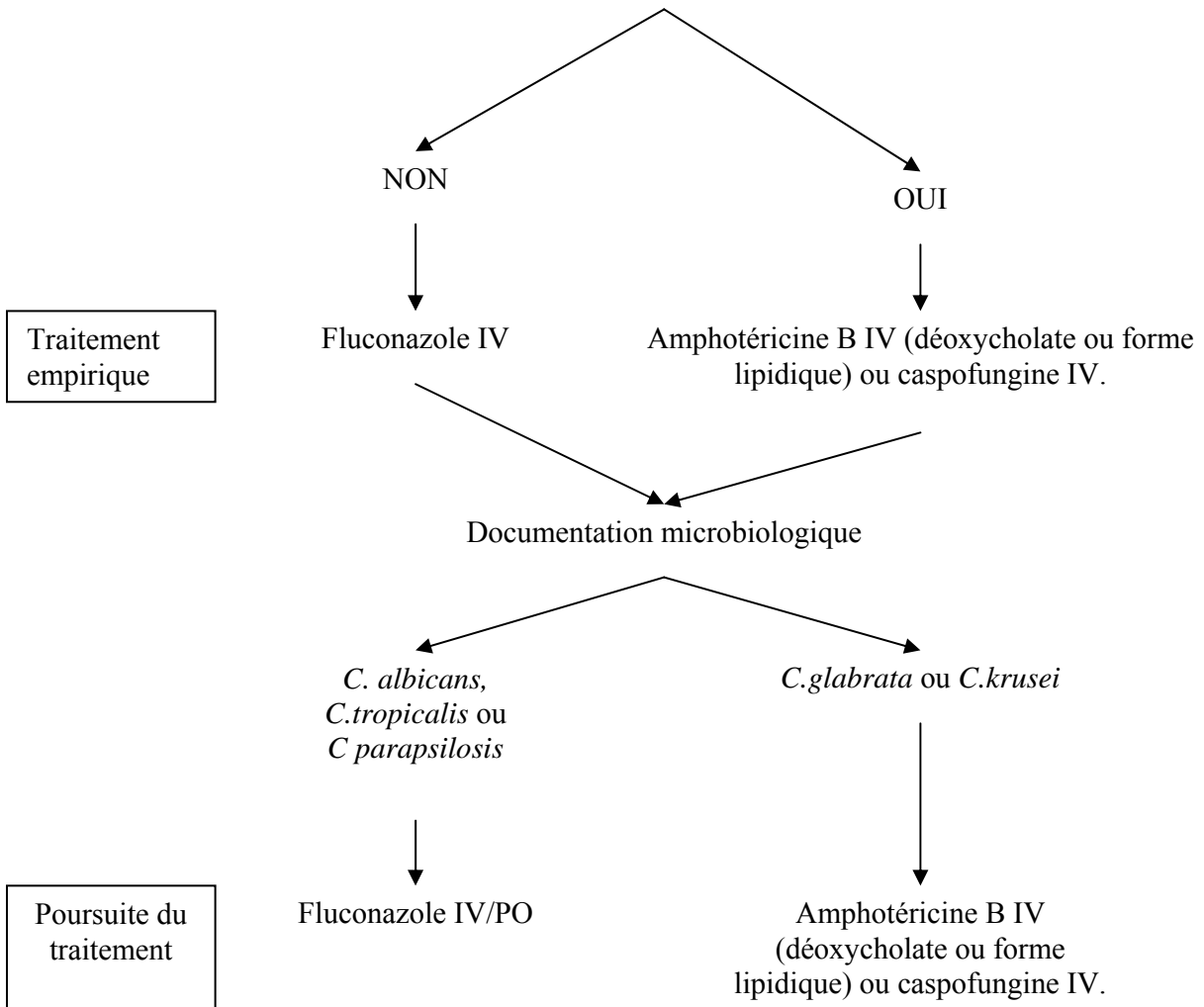


Figure 23- Options thérapeutiques pour le traitement des candidoses<sup>59,63</sup>.

# Aspergillose Invasive

Diagnostic



Traitement initial

Voriconazole IV. ou  
Amphotericine B IV.  
(déoxycholate ou forme lipidique)

Infection contrôlée

Infection réfractaire



Voriconazole PO ou  
Itraconazole PO.



Envisager un traitement  
combiné par  
amphotéricine B IV. ou  
voriconazole IV.+  
caspofungine

Poursuite du  
traitement

**Figure 24- Options thérapeutiques pour le traitement des aspergilloses** <sup>64,65</sup>.

#### 3.10.4. Associations d'antifongiques

Du fait de leur antagonisme au niveau du mécanisme d'action, l'amphotéricine B et les azolés ne pourront être associés. Par contre la caspofungine, pourra être co-administrée avec les formes d'amphotéricine B lipidiques ou l'itraconazole et le voriconazole dans le cadre des infections à *Aspergillus* car leurs actions sont additives. Ces combinaisons ont donné des résultats préliminaires prometteurs pour le traitement de sauvetage d'infections fongiques invasives réfractaires chez les malades avec immunosuppression sévère <sup>66</sup>.

**CHAPITRE 4:**  
**METHODOLOGIE**  
**DE L'ETUDE ET**  
**INCLUSION DES**  
**PATIENTS**

Cette étude prospective réalisée sur l'année 2003 s'est proposée d'évaluer la place de deux nouveaux antifongiques: caspofungine et voriconazole dans l'arsenal thérapeutique dont dispose aujourd'hui les prescripteurs pour lutter contre les infections fongiques invasives.

#### **4.1. Méthodologie et déroulement de l'enquête**

Elle a consisté en une analyse prospective de 125 dossiers sélectionnés à partir des ordonnances nominatives reçues par les pharmacies de l'Hôtel-Dieu et de l'hôpital Guillaume et René Laennec, ainsi que des prescriptions faites au cours des consultations conduisant à des traitements ambulatoires.

Depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2003 jusqu'au 31 décembre 2003, les données ont été recueillies. Les dossiers ont été mis à disposition dans chaque service concerné, en collaboration avec les secrétaires.

Les principales sources d'informations exploitables se sont avérées être les compte-rendus d'hospitalisation, les dossiers de suivi infirmier, ainsi que les résultats d'analyses mycologiques fournis par Madame le Docteur Odile Morin et les compte-rendus d'imagerie, les dossiers cliniques contenant très peu de renseignements quant aux justifications thérapeutiques.

Les observations ont consisté en:

1. Un relevé individuel, réalisé à l'aide d'un questionnaire (annexe 1) préalablement défini, qui exploite:

- les données démographiques: âge, sexe, service, poids...
- les antécédents des patients
- l'histoire de la maladie
- les critères diagnostiques de la maladie
- les critères cliniques
- les critères biologiques
- les critères radiologiques
- le ou les traitements prescrits

2. Une analyse plus précise des traitements antifongiques qui ont été mis en place:

- la ligne de traitement: primaire ou sauvetage
- la durée de traitement
- la posologie prescrite
- les conditions d'utilisation
- le schéma thérapeutique
- les traitements administrés parallèlement

3. Une analyse de l'évolution sous traitement en tenant compte des critères cliniques, radiologiques et biologiques et l'évaluation des séquelles sur cette période de un an.

## **4.2. Patients et méthodes**

### **4.2.1. Critères diagnostiques**

La pratique clinique montre qu'il est difficile d'asseoir le diagnostic d'infections fongiques invasives. Le niveau de preuve diagnostique exigé pour l'inclusion des malades dans les études est variable et aboutit à des difficultés en terme d'interprétation des résultats mais aussi de terminologie. Ainsi, des définitions<sup>67</sup> ont été élaborées par deux groupes internationaux, l'Invasive Fungal Infections Cooperative Group de l'EORTC et le National Institute of Allergy and Infectious Diseases-Mycosis Study Group. Il s'agit de propositions qu'il convient d'adapter à *Aspergillus* et *Candida*.

Trois catégories ont été proposées:

**Mycose invasive prouvée:** elle est définie par l'existence d'un critère histologique montrant dans le cas de l'aspergillose des hyphes et pour les candidoses, des levures, à partir d'une ponction ou une biopsie, critères associés à des altérations tissulaires évidentes (soit au microscope soit en imagerie). Du fait du caractère commensal de *Candida.sp*, les prélèvements de muqueuses seront exclus.

Ou

l'identification du champignon en culture obtenue d'une façon aseptique à partir d'un site normalement stérile, deux sites pour *Candida*, avec des signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec l'infection, urines, mucus, prélèvements sinusiens exclus.

**-Mycose invasive probable:**

► Un facteur lié à l'hôte:

- Neutropénie  $< 500/ \text{mm}^3$  pendant plus de 10 jours
- Fièvre persistante depuis 96 heures, réfractaire au traitement antibiotique empirique à large spectre chez les patients à haut risque.
- Température corporelle  $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$  ou  $< 36^\circ\text{C}$

► **ET** l'une des circonstances prédisposantes suivantes:

1. Neutropénie prolongée ( $> 10$  jours) dans les 60 jours précédents
2. Utilisation récente ou actuelle d'agents immunosuppresseurs dans les 30 jours précédents.
3. Infection fongique invasive prouvée ou probable dans une période de neutropénie antérieure.
4. Coexistence d'une infection à VIH.
5. Signes et symptômes indiquant une maladie du greffon contre l'hôte.
6. Utilisation prolongée de corticoïdes ( $> 3$  semaines) dans les 60 jours précédents.

► **ET** un critère microbiologique:

- Cultures positives à *Aspergillus* sp. à partir d'une expectoration ou d'un LBA.
- Antigène aspergillaire positif dans un LBA, un LCR OU  $> 2$  examens de sang.
- Deux ECBU positifs à levures en l'absence de cathéter urinaire.
- *Candida* dans les urines en l'absence de cathéter urinaire.
- Hémoculture positive à *Candida* sp.

► **ET** un critère clinique majeur (ou deux mineurs) à partir du site compatible avec l'infection.

1. Infection du bas appareil respiratoire:

- Critères majeurs: Apparition d'un signe au scanner: signe du halo, signe du croissant, cavité sans aire de consolidation, pour *Aspergillus*.
- Critères mineurs: toux, douleur thoracique, hémoptysie, dyspnée, frottement pleural, pleurésie, nouvel infiltrat autre que ceux correspondant à un critère majeur.

2. Infection naso-sinusienne

- Critères majeurs: preuves radiologiques d'une infection invasive des sinus (érosion d'une paroi sinusale, extension de l'infection aux structures voisines, destruction des os de la base du crâne).
- Critères mineurs: symptômes respiratoires supérieurs (nez bouché, écoulement nasal), ulcération nasale, escarre muqueuse, tuméfaction péri-orbitaire.

3. Infections systémiques:

- Critères majeurs: atteinte de deux organes ou plus, non contigus, normalement non colonisés par les champignons *Candida* ou *Aspergillus*.
- Critères mineurs: défaillance viscérale, fièvre, marbrure, signe oculaires en faveur d'une chorioretinite mycotique ou endophtalmie.

#### 4. Infections du système nerveux central:

- Critères majeurs: signe radiologique suggérant une infection du SNC (mastoïdite, empyème extra dural, lésion intracérébrale ou spinale).
- Critères mineurs: symptomatologie neurologique focale (hémiparésie, paralysie des nerfs crâniens, troubles mentaux, signes d'irrigation méningée, anomalies du LCR).

#### **Mycose invasive possible:**

Au moins un facteur lié à l'hôte.

► **Et un critère microbiologique.**

► **Et un critère clinique majeur (ou deux mineurs) à partir du site compatible avec l'infection.** Les cas de greffés pulmonaires colonisés par *Aspergillus*, ainsi que toutes les prescriptions de voriconazole et/ou de caspofungine faites à titre prophylactique ont également été inclus dans cette catégorie.

#### **4.2.2. Evaluation de la tolérance**

Tous les événements indésirables ainsi que les anomalies biologiques observés au cours du traitement et du suivi ont été enregistrés. Toutefois, il convient de noter la difficulté de la mise en relation avec les traitements antifongiques étudiés, chez ces patients aux pathologies lourdes et soumis à des traitements agressifs.

### 4.2.3. Evaluation de la réponse

A la fin de la période d'étude, tous les dossiers ont été réévalués: cahiers d'observation, compte-rendus de visite, analyses biologiques et mycologiques, éventuellement documents d'imagerie. La réponse a été qualifiée de complète, partielle, stable et échec thérapeutique, selon les critères utilisés par le Mycosis Study Group dans l'étude sur l'itraconazole.

- Une réponse complète a été définie par la régression de tous les signes et symptômes cliniques imputables à l'infection fongique invasive et une régression quasi complète ou totale des anomalies radiologiques.
- Une réponse partielle a été définie par une régression importante des signes cliniques s'accompagnant d'une amélioration d'au moins 50% des anomalies radiologiques.
- Une réponse stationnaire comprend les réponses intermédiaires (une amélioration de la clinique mais une régression < 50% des anomalies radiologiques), les traitements de courte durée pour lesquels on ne dispose pas d'autres données que la survie du patient concernant la réponse, les cas de mortalité liée à une autre cause et les cas d'amélioration de l'infection fongique invasive qui ne correspondaient pas aux critères de définition d'une réponse partielle.
- L'échec thérapeutique a été défini par une aggravation de l'infection fongique invasive et le décès lié à celle-ci. En cas d'incertitude sur la cause du décès, celui-ci a été imputé à l'infection fongique invasive.

#### 4.2.4. Analyse statistique

Le test du  $X^2$  a été utilisé dans la comparaison des réponses en fonction de la pathologie sous-jacente, de la localisation du foyer infectieux, de la certitude du diagnostic et du type de traitement.

#### 4.2.5. Classification des traitements

- Traitement prophylactique:

Traitement appliqué à un patient présentant des facteurs de risque de développement d'une mycose invasive dans le but de prévenir la survenue d'une infection.

- Traitement probabiliste:

Traitement appliqué à un patient donné qui est susceptible de présenter une mycose invasive, alors qu'il n'existe aucune confirmation biologique, histologique ou sérologique.

- Traitement documenté:

Traitement appliqué à un patient présentant une mycose invasive prouvée ou probable sur des arguments cliniques, radiologiques, histologiques et/ou microbiologiques.

**CHAPITRE 5:**  
**RESULTATS DE**  
**L'ETUDE**

## **5.1. Données démographiques**

Les dossiers de 136 patients ont été analysés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2003 et le 31 décembre 2003. Onze dossiers ont été exclus: six patients pour lesquels des prescriptions de l'un ou l'autre des antifongiques avaient été faites, n'ont pas reçu le traitement du fait d'une aggravation de la maladie sous-jacente ou de l'infection ayant conduit dans un délai bref au décès ou au passage à une phase palliative ne nécessitant plus que des traitements de confort, cinq autres patients n'ont pas reçu le traitement (soit absence de mention de l'administration de celui-ci dans le dossier infirmier, soit modification du choix thérapeutique mentionné dans le cahier d'observation) . L'effectif étudié comporte donc 125 patients.

L'effectif évaluable a comporté 65% d'hommes et 35% de femmes. Aucune exclusion sur le critère de l'âge n'ayant été faite, celui-ci s'étend de 1 an à 84 ans.

La répartition des patients par service est la suivante:

**Tableau 6 - Répartition des patients par service**

<b>Service</b>	<b>Pourcentage patients</b>
Hématologie	59,4%
Oncologie pédiatrique	15,0%
UTT	7,9%
Pneumologie	4,0%
Médecine interne A	3,0%
Médecine interne B	3,0%
Réanimation médicale	3,0%
Oncologie	2,0%
Néphrologie	2,0%
Réanimation chirurgicale	1,0%

## 5.2. Pathologies sous-jacentes

**Tableau 7 - Principales pathologies sous-jacentes rencontrées dans l'effectif de l'étude.**

<b>Terrain</b>	<b>Pourcentage patients</b>
<p><b><u>Hémopathie</u></b> dont:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>LAM</i></li> <li>• <i>LAL</i></li> <li>• <i>Lymphome</i></li> <li>• <i>Myélome</i></li> <li>• <i>LMC</i></li> <li>• <i>LLC</i></li> <li>• <i>Autres</i></li> </ul>	<p><b><u>75,2%</u></b></p> <p>33,7%</p> <p>15,8%</p> <p>7,9%</p> <p>7,9%</p> <p>4,9%</p> <p>3,0%</p> <p>2,0%</p>
<p><b><u>Greffe</u></b> dont:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Poumon</i></li> <li>• <i>Cœur-poumon</i></li> <li>• <i>Rein</i></li> </ul>	<p><b><u>7,9%</u></b></p> <p>4,9%</p> <p>2,0%</p> <p>1,0%</p>
<b><u>Sida</u></b>	<b><u>4,0%</u></b>
<p><b><u>Chirurgie invasive</u></b> (<i>Infection post-opératoire</i>)</p>	<b><u>4,0%</u></b>
<b><u>Maladie inflammatoire auto-immune</u></b>	<b><u>4,0%</u></b>
<b><u>Cancer</u></b>	<b><u>3,0%</u></b>
<b><u>Pneumopathie</u></b>	<b><u>2,0%</u></b>

### **5.3. Facteurs favorisants**

A l'état initial, des facteurs favorisants tels qu'ils ont été définis dans le tableau 4 page 25 (neutropénie, corticothérapie, allogreffe, chimiothérapie...), ont été retrouvés dans **91% des cas**.

On peut distinguer une incidence variable des infections fongiques invasives selon la pathologie sous-jacente et selon le ou les facteurs de risque:

Ainsi pour les patients **d'onco-hématologie**, le facteur de risque commun qui a été retrouvé est une **neutropénie sévère** (<500/mm<sup>3</sup>) pendant **plus de 2 semaines** (90 %), auquel sont venus s'ajouter:

- Le traitement selon que l'on a eu recours à une chimiothérapie (43%), ou à une greffe (autogreffe 4%, allogreffe 53%).
- Chez les patients qui ont subi une allogreffe de moelle, la survenue d'une réaction du greffon contre l'hôte (60% des allogreffés dans notre étude) avec les conséquences que cela implique (majoration du traitement immunosuppresseur avec ajout de corticoïdes à fortes doses sur de longues périodes).

#### **5.3.1. Allogreffe de moelle osseuse**

Les patients traités par **allogreffe** représentent 53% de la population étudiée. Une infection fongique invasive a été diagnostiquée selon la pathologie sous-jacente chez:

- 30% des patients atteints d'une LAM
- 27.5% des patients atteints d'une LAL
- 20% des patients atteints d'un lymphome
- 12% des patients atteints d'un myélome
- 7.5% des patients atteints d'une LMC

### 5.3.2. Transplantation d'organes

Chez les patients greffés, le principal facteur de risque tient au **traitement immunosupresseur**, qui a été majoré d'un traitement par corticoïdes dans la moitié des cas, mais aussi à la **pathologie sous-jacente**, principalement des patients atteints de mucoviscidose (50% des greffés), colonisés par *Aspergillus flavus* ou *Aspergillus fumigatus*.

Chez les deux catégories de patients que nous venons d'évoquer, la coexistence d'un virus, CMV principalement, peut favoriser les atteintes par *Aspergillus* sp. ou tout autre agent fongique, car il diminue la réponse chimiotactique des neutrophiles, entrave la fonction lymphocytaire, et altère l'épithélium bronchique, diminuant ainsi les principaux mécanismes de défense contre ces pathogènes respiratoires.

### 5.3.3. Patients ayant une sérologie VIH positive

Les patients présentant une sérologie VIH+, en dehors du déficit immunitaire, ne présentent pas de facteurs de risque classiques, tels qu'ils ont été définis dans le tableau 4 page 25, pouvant être considérés comme favorisant pour la survenue d'une infection fongique invasive.

### 5.3.4. Patients hospitalisés dans des unités de soins intensifs (chirurgie ou réanimation)

Chez ces patients, les **techniques invasives** (intubation, reprise chirurgicale, hémodialyse...) ont été retrouvées dans 90% des cas. L'utilisation préalable d'antibiotiques et de corticoïdes a été également un facteur fréquemment répertorié.

### 5.3.5. Patients présentant une affection chronique

Pour les patients de pneumologie et ceux présentant des maladies inflammatoires, une seule catégorie de facteurs a été retrouvée: pour les premiers, l'existence d'une **broncho-pneumopathie chronique** avec ou sans lésions pulmonaires, pour les seconds, l'utilisation **prolongée de corticoïdes**.

## 5.4. Moment de survenue

Selon les pathologies sous-jacentes et les facteurs de risques associés, nous avons pu, pour certains terrains, préciser les moments de survenue d'une infection fongique invasive, quelque soit le degré de certitude diagnostique:

5.4.1. Chez les patients qui ont été traités par allogreffe de moelle tous types d'hémopathies confondues, nous avons pu distinguer **deux périodes majeures de risque d'infections fongiques invasives**, qui diffèrent dans leur importance ainsi que dans la nature et le type de diagnostics qui ont été effectués:

- la première période correspond à la phase de neutropénie induite par le conditionnement, soit en moyenne 2 à 3 semaines avant la prise de la greffe. Le nombre de traitements antifongiques par voriconazole ou caspofungine pendant cette période avoisine 31% sur l'ensemble des prescriptions qui concernent cette catégorie de malades. Il est intéressant de noter qu'à ce stade, la prescription de l'un ou de l'autre des antifongiques, caspofungine ou voriconazole, en première ligne est faible et fait souvent suite à un échec de traitement par l'amphotéricine B classique. La prescription est alors majoritairement probabiliste (90%). En

oncologie pédiatrique, c'est durant cette période que seront observées les associations amphotéricine B liposomale (Ambisome®) + caspofungine chez les patients en aplasie profonde présentant une hyperthermie élevée.

- La deuxième période, s'étend de la prise de la greffe jusqu'au 100<sup>ème</sup> jour post-greffe. Durant cette période, les risques d'infections fongiques invasives sont accrus, du fait de l'existence d'une GVH aiguë (45% des cas) et de l'intensification du traitement immunosuppresseur qu'elle impose. Nous avons constaté une forte incidence de survenue des infections fongiques invasives (68% des cas) sur la période qui s'étend du 30<sup>ème</sup> au 140<sup>ème</sup> jour post - greffe, soit les trois premiers mois. C'est durant cette période que la majorité des traitements antifongiques, en particulier par voriconazole, ont été instaurés. Les diagnostics pendant cette période portent majoritairement sur des infections à *Aspergillus* sp., ceci quelque soit le type de diagnostic établi (prouvé: 13%, probable: 26%, possible: 61%). Le voriconazole est indifféremment prescrit en première ou seconde ligne (11%/13%). Les durées de traitement sont allongées (moyenne de 126 jours) et se prolongent bien souvent au-delà des 100 jours post-greffe, ces patients présentant bien souvent un déficit immunitaire humoral et cellulaire persistant aggravé le plus souvent par une GVH chronique.

5.4.2. Les patients traités par chimiothérapie présentent une forte incidence d'infections fongiques invasives **pendant la phase d'induction** (65%). L'incidence moindre des infections fongiques invasives pendant la phase de consolidation et le traitement des rechutes (35%) s'expliquent par la prophylaxie secondaire (88% des cas) mise en place dès les premiers signes de fièvre, chez les patients pour lesquels un traitement antifongique a été instauré lors d'une première chimiothérapie.

5.4.3. Pour les patients VIH+, il est difficile de déterminer des facteurs de risque précis et le moment de survenue est très variable. Ainsi, dans notre étude, l'une des prescriptions sur les trois cas que nous avons répertoriés, concerne un patient dont on venait juste de découvrir la séropositivité et dont la fonction immunitaire était encore satisfaisante. Pour les deux autres patients, la prescription est intervenue à un stade avancé de la maladie (200 lymphocytes CD4/mm<sup>3</sup>), alors que les patients présentaient des signes d'atteinte nerveuse, faisant craindre une aspergillose cérébrale.

5.4.4. Chez les patients ayant subi une greffe d'organes, nous avons pu déterminer une période de risque qui s'étend du 3<sup>ème</sup> au 6<sup>ème</sup> mois suivant la greffe (100% de nos patients). Toutefois, la majorité de ces patients étant atteints de mucoviscidose, ils présentent une colonisation de l'arbre respiratoire à *Aspergillus* sp. Nous avons donc pu, pendant ces périodes de risque en dehors de tous signes d'infection ou d'atteinte aspergillaire, constater de nombreuses prescriptions de voriconazole ou, le cas échéant, de caspofungine, pendant des durées plus ou moins longues (3 mois/12 mois).

5.4.5. Pour les autres terrains, il a été plus difficile d'établir une chronologie de l'infection.

5.4.5.1. Les situations en réanimation sont le plus souvent complexes. La survenue d'une mycose invasive se surajoute bien souvent à une défaillance uni ou multi-viscérale. Il est toutefois intéressant de noter que la prescription de caspofungine dans le cadre d'infections fongiques post-opératoires est survenue très tôt (2 ou 3 jours) après l'opération, ceci malgré une prophylaxie primaire à base de fluconazole.

5.4.5.2. Lors de maladies inflammatoires auto-immunes, les infections fongiques invasives sont le plus souvent survenues dans un contexte d'exposition prolongée à des corticoïdes (100%), mais la durée de celle-ci ainsi que les doses qui ont été administrées n'ont pu être retrouvées.

5.4.5.3. Chez les patients présentant une bronchopneumopathie chronique, les infections fongiques invasives ont été le plus fréquemment diagnostiquées lors de poussées évolutives de la maladie conduisant à une majoration de la posologie des corticoïdes, ou bien suite à une exposition prolongée à des facteurs environnementaux vecteurs de spores aspergillaires (1 cas suite à des travaux dans une ferme).

## **5.5. Le diagnostic**

### **5.5.1. Critères diagnostiques**

#### **5.5.1.1. La clinique**

Dans 84% des cas, à la date de la prescription, une fièvre isolée ne cédant pas à une antibiothérapie à large spectre de plus de 96 h est présente. Dans plus de 60% des cas, des symptômes respiratoires tels que toux, dyspnée et hémoptysies ont été retrouvés. Il faut noter que si l'on étudie ces symptômes en fonction de la pathologie sous-jacente (allogreffe, chimiothérapie, transplantation d'organes, chirurgies, maladies chroniques...) et selon la nature et le degré de certitude du diagnostic, les pourcentages obtenus sont non significatifs, tant dans la survenue d'une infection fongique sur un terrain donné que comme argument clinique pour l'établissement du diagnostic.

#### **5.5.1.2. Imagerie: radio standard du thorax, TDM**

La radiographie standard, mais surtout le scanner, se sont avérés être des outils précieux tant dans le diagnostic que dans le suivi de l'efficacité des traitements. Toutefois, il faut noter que nous n'avons pu apprécier ceci que dans le cadre d'infections à *Aspergillus*, et principalement dans les infections pulmonaires disséminées ou localisées. Ainsi, lors d'un diagnostic d'infection fongique invasive, quelque soit son degré de certitude, ces deux techniques ont donné des éléments positifs plus ou moins spécifiques dans 55% des cas et ont permis de renseigner les pathologies fongiques dans 80% des cas. Les images les plus caractéristiques et les plus fréquemment retrouvées ont été, par ordre

d'importance, des nodules et l'image du croissant gazeux, celles-ci étant principalement retrouvées chez le patient neutropénique.

### 5.5.1.3. Bilan mycologique

Le bilan mycologique a été effectué chez tous les patients. Les patients d'onco-hématologie bénéficiaient d'une surveillance assidue avec deux séries de culture par semaine et deux antigénémies pendant toute la durée de l'aplasie.

L'origine des prélèvements est variée, comme le montre le tableau ci-dessous:

**Tableau 8 - Nature et résultats des prélèvements.**

<b>Nature</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Positif</b>
<b>LBA</b>	49%	49%
<b>Crachats</b>	24%	42%
<b>Hémocultures</b>	20%	0%
<b>Liquide péritonéal</b>	2%	50%
<b>Liquide sinusal</b>	2%	50%

Il faut noter que, tous examens confondus, à l'exception des prélèvements de liquide péritonéal et sinusal, **l'examen direct est rarement contributif** (17%) et que c'est en **culture** que les agents pathogènes se révèlent le plus fréquemment (41%). L'examen mycologique qui s'avère le plus prometteur, tant en terme de résultats que de précocité de diagnostic, est l'antigénémie, ou chez le patient immunocompétent, la sérologie aspergillaire. Ceci ne concerne que les aspergilloses, les tests antigéniques étant très peu utilisés en routine pour les candidoses. L'élévation du taux d'antigènes ou du nombre d'arcs de

précipitation a constitué une valeur pronostique, voire un signe d'alerte dans de nombreux cas au cours de notre étude.

### 5.5.2. Nature de l'infection

On observe une prédominance des infections à *Aspergillus* (Tableau 9), quelque soit le terrain, sauf les patients atteints d'un cancer chez lesquels les taux d'infections à *Candida.sp* et à *Aspergillus.sp* sont identiques.

**Tableau 9 - Nature des agents pathogènes en fonction de la pathologie sous-jacente.**

<b>Agents pathogènes</b> <b>Terrain</b>	<b>Aspergillus sp.</b>	<b>Candida sp.</b>	<b>Autres fungi</b>	<b>Non renseigné</b>
<b>Hémopathie</b>	67,1%	9,2%	3,9%	19,8%
<b>Grefe</b>	99,9%	0%	0,1%	0%
<b>Cancer</b>	33%	33%	33%	1%
<b>Sida</b>	25%	0%	0%	75%
<b>Chirurgie invasive</b>	70%	5%	0%	25%
<b>Maladie inflammatoire auto-immune</b>	75%	0%	25%	0%
<b>Pneumopathie</b>	100%	0%	0%	0%

### 5.5.3. Type de diagnostic

La **localisation pulmonaire** a été la plus fréquente dans 75% des cas. Ceci est dû au nombre de cas où l'agent pathogène impliqué est *Aspergillus sp.*

Sur les 125 patients de l'étude, le diagnostic d'infection fongique invasive se répartit ainsi selon le type de diagnostic et la nature de l'infection:

**Tableau 10 - Type de diagnostic selon l'agent pathogène en cause.**

Degré de certitude Agent pathogène	Prouvé	Probable	Possible
<b>Aspergillus sp.</b>	15%	19%	39%
<b>Candida sp.</b>	3%	1%	3%
<b>Scedosporium sp.</b>	2%	0,3%	0%
<b>Mucormyose</b>	2%	0,7%	0%
<b>Non renseigné</b>	0%	0%	15%
<b>Total</b>	<b>22%</b>	<b>21%</b>	<b>57%</b>

## **5.6. Les traitements**

Pour chaque patient, les prescriptions d'antifongiques ont été relevées. Il a été à chaque fois possible de préciser la ou les thérapeutiques utilisées, les posologies ainsi que les durées de traitement.

### **5.6.1. Modalités de prescription**

#### **5.6.1.1. Pour le voriconazole**

⇒ Prescription de première intention:

- oui: 51%
- non: 49%

⇒ Précédents antifongiques:

- amphotéricine B: 24%
- itraconazole: 23%
- caspofungine: 21%
- amphotéricine B liposomale (Ambisome<sup>®</sup>): 18%
- fluconazole: 14%

⇒ Si prescription de première intention:

- Seul: 89,7%
- Associé: 10,3%

**Dans tous les cas l'association a été faite avec de la caspofungine.**

**Tableau 11 -Utilisation du voriconazole selon le type de diagnostic.**

Degré de certitude du diagnostic Ligne de traitement	Prouvé	Probable	Possible	Total
Primaire	11%	14%	26%	<b>51%</b>
Sauvetage	13%	13%	23%	<b>49%</b>
<b>Total</b>	<b>24%</b>	<b>27%</b>	<b>49%</b>	<b>100%</b>

Ce tableau nous permet de constater que la prescription du voriconazole se fait de façon similaire, en première intention ou seconde intention ceci quelque soit le degré de certitude du diagnostic.

#### 5.6.1.2. Caspofungine

⇒ Prescription de première intention:

- oui: 54%
- non: 46%

⇒ Précédents antifongiques:

- amphotéricine B: 54,5%
- voriconazole: 27,3%
- itraconazole: 9,1%
- fluconazole: 9,1%
- amphotéricine B liposomale (Ambisome®): 0%

⇒ Si prescription de première intention:

- Seul: 63,4%
- Associée: 36,6%

Dans les traitements de seconde ligne dits de sauvetage, la caspofungine a été associée une fois avec de l'amphotéricine B et la seconde fois avec l'amphotéricine B liposomale (Ambisome<sup>®</sup>). Les diagnostics qui justifiaient ces prescriptions étaient une infection fongique invasive due à *Aspergillus*, le degré de certitude variant de possible à prouvé, les facteurs de risque n'étant pas amplifiés, la pathologie sous-jacente étant une hémopathie dans 80% et dans 20% des cas une greffe pulmonaire avec colonisation à *Aspergillus flavus*, pour l'association, caspofungine-amphotéricine B.

**Tableau 12 - Prescription de la caspofungine selon le type de diagnostic.**

Degré de certitude du diagnostic Ligne de traitement	Prouvée	Probable	Possible	Total
Primaire	8%	9%	29%	46%
Sauvetage	11%	13%	30%	54%
Total	19%	22%	59%	100%

**Tableau 13 - Prescription du voriconazole et de la caspofungine selon la nature de l'agent pathogène.**

Traitement Nature de l'agent pathogène	Voriconazole		Caspofungine	
	Primaire	Sauvetage	Primaire	Sauvetage
<b>Aspergillus</b>	34%	40%	25%	30%
<b>Candida</b>	0%	6%	0%	14%
<b>Scedosporium</b>	1%	0%	3%	0%
<b>Mucormyose</b>	2%	3%	0%	3%
<b>Non renseigné</b>	9%	5%	18%	7%

Les prescriptions de voriconazole et de caspofungine ne tiennent pas compte de la catégorie du diagnostic, l'un comme l'autre étant indifféremment prescrits en première ligne ou comme traitement de sauvetage. Par contre la nature de l'agent pathogène est prise en compte. On n'observera aucune prescription de première ligne de l'un ou l'autre de ces deux antifongiques dans le cadre d'infections à Candida. Pour les infections à Aspergillus, les deux traitements sont également prescrits en première ou seconde intention. Il n'y a que pour des infections fongiques dues à des champignons émergents que la caspofungine et le voriconazole seront prescrits en monothérapie systématiquement en première ligne.

## 5.6.2. Posologies

Dans les prescriptions de ces deux antifongiques, les posologies sont respectées:

### 5.6.2.1. Pour le voriconazole

- **Adulte:**
- Dose de charge: 400 mg x 2/j
- Dose d'entretien: 200 mg x 2/j
  
- **Enfant:**
- Dose de charge: 200 mg x 2/j
- Dose d'entretien: 100mg x 2/j
- 

Chez l'enfant, la prescription est faite à partir de l'âge de un an à ces posologies, jusqu'à l'âge de 14 ans Les posologies sont ensuite ajustées selon le poids.

### 5.6.2.2. Pour la caspofungine

- **Adulte:**
- Dose de charge: 70 mg/j
- Dose d'entretien 50 mg/j
  
- **Enfant:**
- Dose de charge: non précisée
- Dose d'entretien: 10mg/j

Chez l'enfant, ces posologies sont préconisées dès l'âge de un an jusqu'à 14 ans. Au-delà de cet âge, la posologie est ajustée selon le poids. Il convient de noter que le RCP de la caspofungine ne mentionne aucune donnée sur l'utilisation chez l'enfant.

Selon la ligne de traitement primaire ou secondaire, la posologie de la caspofungine n'est jamais modifiée. Celle du voriconazole a été modifiée dans 8% des cas. Cette posologie a été revue à la hausse dans les trois seuls cas où le dosage de la voriconazolémie a été fait. Toutefois, il n'y a eu qu'un seul résultat positif à la suite de cette réévaluation, les deux autres traitements étant encore poursuivis à la fin de cette étude. L'augmentation de posologie a conduit à l'administration de dose de 2x250mg au lieu des 2x200mg normalement prescrits. La posologie a été diminuée de moitié dans trois cas en raison d'effets indésirables.

#### 5.6.2.1. Durée de traitement

Les durées moyennes de traitement retrouvées sont de:

- 102 jours pour le voriconazole .
- 11 jours pour la caspofungine.

Le voriconazole a été administré par voie intraveineuse sur des périodes allant de 2 à 37 jours ( moyenne 12,7 jours) chez les patients présentant une aspergillose invasive.

Onze patients ont été traités pendant une période < 7 jours : dans ce groupe, deux patients n'ont reçu ce traitement que pendant une courte période en raison de l'apparition d'effets indésirables, les sept autres en raison de décès au cours

de l'étude. Le voriconazole a été administré ultérieurement par voie orale chez 82% de ces patients pendant une durée moyenne de 83 jours (valeurs extrêmes : 2-360 jours). Les patients qui ont présenté une réponse complète (n=14) ont été traités pendant 3 à 307 jours, en moyenne 136 jours. En revanche, les patients chez lesquels un échec thérapeutique a été enregistré ont été traités pendant une période allant de 3 à 92 jours (moyenne : 19,7 jours).

Pour les candidoses invasives, les durées de traitement sont beaucoup plus disparates. L'échantillon étudié étant de petite taille, il nous est difficile de déterminer une durée moyenne qui soit significative.

Il en est de même pour les infections à fungi émergents ; toutefois dans le cadre des infections à *Scedosporium* sp., une réponse complète a pu être observée avec un traitement de 13 jours en moyenne.

L'évaluation de la durée de traitement pour la caspofungine est plus difficile, du fait de sa seule administration par voie intraveineuse. Ceci limite les durées de traitement à une dizaine de jours (valeurs extrêmes = 1-32 jours). Les durées de traitement < 4 jours ont toutes été enregistrées lors du décès des patients (n=4). Le relais par voie orale est effectué dès que possible.

### 5.6.3. Evolution clinique sous traitement

#### 5.6.3.1. Statut des patients à la fin de l'étude

Au 31 décembre 2003, tous les dossiers ont été repris et nous avons pu voir si les traitements étaient toujours en cours ou bien s'ils avaient été arrêtés, les raisons de cet arrêt, ainsi que la réponse au terme du traitement. Ainsi:

#### **Pour le voriconazole:**

##### **a) On a constaté un arrêt:**

- Oui: 70%
- Non: 4%
- Non renseigné: 16%

##### **b) Motifs de l'arrêt:**

- Guérison: 37%
- Décès: 27%
- Effets indésirables: 13,3%
- Indication: 11%
- Relais: 7,7%
- Inefficacité: 4%

##### **c) Si relais:**

- Itraconazole: 50%
- Fluconazole: 50%

**Pour la caspofungine:**

**a) On a constaté un arrêt:**

- Oui: 90%
- Non: 6,7%
- Non renseigné:3,3%

**b) Motifs de l'arrêt:**

- Guérison: 30%
- Décès: 27%
- Relais: 30%
- Inefficacité:7%
- Effets indésirables: 3%
- Indication: 3%

**c) Si relais:**

- Voriconazole: 42,8%
- Itraconazole: 28,6%
- Autres: 29,6%

#### 5.6.4. Facteurs d'incidence sur l'évolution

Les facteurs influençant la réponse à l'un ou l'autre des traitements sont nombreux:

##### 5.6.4.1. Le terrain sous-jacent:

**Tableau 14 – Résultats observés de l'efficacité à l'arrêt du traitement par voriconazole selon la pathologie sous-jacente.**

<b>Réponse</b> <b>Pathologie</b> <b>sous-jacente</b>	<b>Complète</b>	<b>Partielle</b>	<b>Stationnaire</b>	<b>Echec</b>	<b>Total</b>
<b>Hémopathie</b>	21%	19%	25 %	12%	<b>77 %</b>
<b>Greffe</b>	1%	1%	8%	0%	<b>10%</b>
<b>Cancer</b>	2%	1%	0%	0%	<b>3%</b>
<b>Sida</b>	0%	1%	3%	0%	<b>4%</b>
<b>Pneumopathie</b>	0%	1%	0%	1%	<b>2%</b>
<b>Maladie auto-immune inflammatoire</b>	2%	1%	0%	0%	<b>3%</b>
<b>Chirurgie invasive</b>	0%	0%	1%	0%	<b>1%</b>
<b>Total</b>	<b>26%</b>	<b>24%</b>	<b>37%</b>	<b>13%</b>	<b>100%</b>

**Tableau 15 – Résultats observés à l'arrêt du traitement par caspofungine en fonction de la pathologie sous-jacente.**

<b>Réponse</b> <b>Pathologie</b> <b>sous-jacente</b>	<b>Complète</b>	<b>Partielle</b>	<b>Stationnaire</b>	<b>Echec</b>	<b>Total</b>
<b>Hémopathie</b>	30%	14%	34%	13%	<b>91%</b>
<b>Grefe</b>	0%	0%	0%	0%	<b>0%</b>
<b>Cancer</b>	0%	0%	0%	0%	<b>0%</b>
<b>Sida</b>	0%	0%	0%	0%	<b>0%</b>
<b>Pneumopathie</b>	3%	0%	0%	0%	<b>3%</b>
<b>Maladie auto-immune inflammatoire</b>	0%	0%	0%	0%	<b>0%</b>
<b>Chirurgie invasive</b>	0%	0%	3%	3%	<b>6%</b>
<b>Total</b>	<b>33%</b>	<b>14%</b>	<b>37%</b>	<b>16%</b>	<b>100%</b>

Caspofungine et voriconazole confondus, le taux de réponses favorables a été supérieur chez les patients présentant une hémopathie maligne. Il convient de noter le taux important de réponses stationnaires au voriconazole chez les patients greffés, qui sont pour la plupart atteints de mucoviscidose et colonisés à *Aspergillus* sp.

#### 5.6.4.2. L'agent pathogène en cause

**Tableau 16 – Résultats observés à l'arrêt du traitement par voriconazole selon la nature de l'agent pathogène.**

<b>Réponse</b> <b>Agent pathogène</b>	<b>Complète</b>	<b>Partielle</b>	<b>Stationnaire</b>	<b>Echec</b>	<b>Total</b>
<b>Aspergillus</b>	18%	21%	35%	7%	<b>81%</b>
<b>Candida</b>	0%	4%	4%	4%	<b>12%</b>
<b>Mucor</b>	0%	0%	0%	6%	<b>6%</b>
<b>Scedosporium</b>	1%	0%	0%	0%	<b>1%</b>
<b>Total</b>	<b>19%</b>	<b>25%</b>	<b>39%</b>	<b>17%</b>	<b>100%</b>

**Tableau 17 – Résultats observés à l'arrêt du traitement par caspofungine en fonction de la nature de l'agent pathogène.**

<b>Réponse</b> <b>Agent pathogène</b>	<b>Complète</b>	<b>Partielle</b>	<b>Stationnaire</b>	<b>Echec</b>	<b>Total</b>
<b>Aspergillus</b>	20%	10%	41%	4%	<b>75%</b>
<b>Candida</b>	4%	0%	0%	14%	<b>18%</b>
<b>Mucor</b>	0%	0%	0%	5%	<b>5%</b>
<b>Scedosporium</b>	2%	0%	0%	0%	<b>2%</b>
<b>Total</b>	<b>26%</b>	<b>10%</b>	<b>41%</b>	<b>23%</b>	<b>100%</b>

5.6.4.3. Le type de diagnostic.

**Tableau 18 - Résultats observés à l'arrêt du traitement par voriconazole en fonction du degré de certitude du diagnostic.**

<b>Réponse</b> <b>Degré de certitude du diagnostic</b>	<b>Complète</b>	<b>Partielle</b>	<b>Stationnaire</b>	<b>Echec</b>	<b>Total</b>
<b>Prouvé</b>	5%	9%	6%	2%	<b>22%</b>
<b>Probable</b>	7%	10%	9%	3%	<b>29%</b>
<b>Possible</b>	11%	3%	30%	5%	<b>49%</b>
<b>Total</b>	<b>23%</b>	<b>22%</b>	<b>45%</b>	<b>10%</b>	<b>100%</b>

**Tableau 19 – Résultats observés à l'arrêt du traitement par caspofungine en fonction du degré de certitude du diagnostic.**

<b>Réponse</b> <b>Degré de certitude du diagnostic</b>	<b>Complète</b>	<b>Partielle</b>	<b>Stationnaire</b>	<b>Echec</b>	<b>Total</b>
<b>Prouvé</b>	5%	1%	3%	4%	<b>13%</b>
<b>Probable</b>	0%	10%	11%	0%	<b>21%</b>
<b>Possible</b>	11%	19%	29%	7%	<b>66%</b>
<b>Total</b>	<b>16%</b>	<b>30%</b>	<b>43%</b>	<b>11%</b>	<b>100%</b>

Pour la caspofungine, la qualité de la réponse a été moins bonne chez les patients qui présentaient une infection fongique documentée, que chez ceux qui présentaient une infection fongique probable. Cette disparité peut néanmoins s'expliquer par l'inclusion de tous les patients dont le décès a été attribué à l'infection dans la rubrique des infections fongiques invasives documentées.

Pour le voriconazole, le résultat observé est inverse, puisque les taux de réponses favorables sont supérieurs si l'infection est documentée.

#### 5.6.4.4. La ligne de traitement

**Tableau 20 - Résultats observés à l'arrêt du traitement par voriconazole selon la ligne de traitement.**

<b>Réponse</b> <b>Ligne de traitement</b>	<b>Complète</b>	<b>Partielle</b>	<b>Stationnaire</b>	<b>Echec</b>	<b>Total</b>
<b>Primaire</b>	18%	9%	23%	2%	<b>52%</b>
<b>Sauvetage</b>	1%	18%	18%	11%	<b>48%</b>
<b>Total</b>	<b>19%</b>	<b>27%</b>	<b>41%</b>	<b>13%</b>	<b>100%</b>

**Tableau 21 - Résultats observés avec la caspofungine selon la ligne de traitement.**

<b>Réponse</b> <b>Ligne de traitement</b>	<b>Complète</b>	<b>Partielle</b>	<b>Stationnaire</b>	<b>Echec</b>	<b>Total</b>
<b>Primaire</b>	5%	10%	25%	3%	<b>43%</b>
<b>Sauvetage</b>	22%	15%	8%	12%	<b>57%</b>
<b>Total</b>	<b>27%</b>	<b>25%</b>	<b>33%</b>	<b>15%</b>	<b>100%</b>

Pour le voriconazole, on note une nette amélioration des réponses lors de son utilisation en première ligne, ce que confirment les études précédemment effectuées.

Pour la caspofungine, les résultats ne sont pas aussi évidents, et l'utilisation de la caspofungine en premier choix dans le traitement des infections fongiques invasives reste donc à discuter.

### **5.7. Evénements indésirables**

Le voriconazole et la caspofungine sont mieux tolérés que l'amphotéricine B, avec moins d'effets indésirables liés au médicament, et d'interruptions liées à ces derniers.

1. Avec la caspofungine, un seul cas d'effets indésirables a été retrouvé. La caspofungine, excepté un seul cas de troubles hépatiques, soit 3,33% sur

l'ensemble des prescriptions, n'a occasionné aucun effet indésirable. La durée de traitement excédant rarement les 10 jours, l'innocuité presque totale qu'ont montrée les différentes études de pharmacotolérance aux posologies classiques sur des durées variant de 0 à 15 jours, est ainsi confirmée.

## 2. Pour le voriconazole:

Des effets indésirables ont été rencontrés dans 45% des cas d'utilisation de voriconazole :

- Altération du bilan hépatique: 52%
- Troubles visuels: 21% à type de scotomes brillants, troubles dans la distinction des couleurs
- Modification de la kaliémie: 6%
- Troubles digestifs: 6%
- Allergies cutanées: 6%
- Douleurs osseuses: 3%
- Asthénie: 3%
- Tremblements: 3%

Au cours de notre observation, nous avons pu établir une chronologie dans la survenue de ces effets indésirables.

Ainsi surviennent au bout de une à deux semaines d'utilisation, des allergies cutanées ainsi que des troubles digestifs.

Les modifications biologiques, kaliémie et bilan hépatique, sont observées en moyenne au bout d'un mois d'utilisation.

Les effets indésirables les plus tardifs sont les douleurs osseuses et l'asthénie qui n'interviennent qu'au bout de 4 à 5 mois de prise du voriconazole aux posologies usuelles.

## **5.8. Interactions médicamenteuses**

- Avec la caspofungine, il n'a pas été répertorié d'interactions médicamenteuses.
  
- Avec le voriconazole, nous avons recueilli trois observations:
  1. Avec l'imatinib Glivec®, où la mise en route de ce traitement a imposé l'arrêt du voriconazole pour 3 cas. Par ailleurs, dans 2 de ces cas, les deux traitements ont été maintenus, nécessitant seulement pour un des deux une diminution de moitié de la posologie du voriconazole.
  
  2. Avec les antirétroviraux, du fait de leur effet inducteur ou inhibiteur enzymatique.
  
  3. Avec les immunosuppresseurs, dont la concentration est souvent majorée par le voriconazole, ceci principalement avec le mycophénolate mofétil. Sur l'ensemble des dix cas d'interruptions de traitements dues à une interaction médicamenteuse, la co-administration mycophénolate mofétil-voriconazole a été mise en cause dans 45% des cas. Un ajustement posologique a été effectué dans 65% des cas. Pour les 35% restants, le voriconazole a été remplacé par l'itraconazole dans 1/3 des cas, et tout simplement arrêté pour les 2/3 restants.

**CHAPITRE 6:**  
**DISCUSSION.**  
**PLACE DU**  
**VORICONAZOLE**  
**ET DE LA**  
**CASPOFUNGINE**

**=**

## **6.1. Introduction**

L'incidence sans cesse croissante et la mortalité importante associée aux infections fongiques invasives, en font l'un des défis thérapeutiques des années à venir. Ceci explique l'utilisation de nouveaux antifongiques: voriconazole et caspofungine, ainsi que la recherche permanente de nouvelles molécules.

En 2003, au CHU de Nantes <sup>68</sup>, on a pu chiffrer à plus de 1,6 millions d'euros le budget attribué aux traitements antifongiques, soit 3,5% de la dotation annuelle attribuée aux médicaments et au matériel médical. D'importantes modifications au sein des prescriptions concernant les antifongiques ont aussi pu être répertoriées. Les traitements classiques: fluconazole, itraconazole, amphotéricine B et ses formulations lipidiques ont vu leurs volumes de prescriptions décroître de moitié, alors que les prescriptions de caspofungine et de voriconazole ont été multipliées par deux et quatre respectivement.

Face à ces changements dans le choix des thérapeutiques antifongiques, nous avons voulu, au travers de cette étude, définir le cadre de prescription des nouveaux antifongiques: voriconazole et caspofungine, préciser leurs indications ainsi que les limites rencontrées dans leur utilisation.

Plus largement, cette étude est l'occasion de regrouper l'ensemble des données théoriques et de discuter de la prise en charge des infections fongiques invasives en pratique usuelle.

Notre étude se situe dans la continuité des études prospectives déjà menées pour la prescription des antifongiques systémiques, fluconazole et itraconazole au CHU de Nantes <sup>69,70</sup>.

### 6.1.1. Données épidémiologiques

Les patients que nous avons étudiés sont comparables à ceux des autres études auxquelles nous faisons référence, dans les pathologies sous-jacentes et les facteurs de risque qu'ils présentent.

Les services d'onco-hématologie (secteur stérile, conventionnel et unité pédiatrique) sont les principaux prescripteurs de traitements antifongiques de voriconazole et/ou caspofungine. Il a ainsi été démontré dans notre étude, que 1,64 ordonnances concernant l'un ou l'autre de ces antifongiques, étaient établies dans l'une ou l'autre de ces unités chaque jour.

Ces infections fongiques invasives ont été le plus fréquemment isolées chez les patients immunodéprimés, principalement ceux ayant subi une allogreffe de moelle osseuse (36%), cet état clinique réunissant la majorité des facteurs de risque (neutropénie, immunosuppression, GVH.....). Il convient de noter la disparité d'incidence des infections fongiques invasives selon les modalités de l'allogreffe qui peut être soit géno-identique, soit mismatch, ces données sont parfois non relatées <sup>71</sup>. Ainsi, selon le type d'allogreffe, la nature du conditionnement et la prophylaxie anti-infectieuse qui lui sont associées, diffèrent. Ceci entraîne une variation de la fréquence de survenue des infections fongiques invasives.

L'incidence quasi nulle (3 cas) des infections fongiques invasives dans les autogreffes de moelle osseuse s'explique par la réduction de la durée de la neutropénie d'au moins 7 jours par rapport à l'allogreffe, diminuant ainsi le principal facteur de risque des infections fongiques invasives <sup>72,73</sup>.

### 6.1.2. Données diagnostiques

Les signes cliniques et radiologiques sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature. Une fièvre ne cédant pas à une antibiothérapie à large spectre de plus de 96 h associée à des manifestations respiratoires, toux, dyspnée, hémoptysie a été retrouvée dans la majorité des cas (96%).

Au niveau radiologique, notre étude a confirmé le peu d'intérêt de la radiographie standard qui ne se positive que très tardivement et manque de spécificité, pour le diagnostic des aspergilloses invasives. Ainsi, pour les patients chez qui un diagnostic d'infection à *Aspergillus* sp. a été posé, la radiographie standard s'est avérée normale dans 9 cas sur 10, alors que le scanner faisait état d'anomalies. Les données de notre étude tendent à promouvoir le **scanner thoracique** comme méthode diagnostique de première intention pour le diagnostic des aspergilloses invasives. Ceci est confirmé par deux récentes études comparatives<sup>74, 75</sup>, l'une avec scanner systématique, l'autre sans scanner, selon lesquelles la réalisation en routine du scanner permet le passage du délai du diagnostic de 7+/-5.5 jours à 1.8+/-1.3 jours, favorisant ainsi une prise en charge plus précoce de l'aspergillose invasive.

Dans notre étude, pour le diagnostic des candidoses invasives, il s'avère que les techniques d'imagerie présentent peu d'utilité d'en ce qui concerne le diagnostic. Seuls l'échographie et/ou le scanner sont utiles pour rechercher des métastases septiques, en particulier lors de la sortie d'aplasie. En cas de suspicion de candidémie, l'examen ophtalmologique est systématique. L'IRM semble être l'examen le plus sensible dans les candidoses hépato-spléniques<sup>76</sup>.

Sur le plan des investigations biologiques, le faible pourcentage de diagnostic prouvé illustre la difficulté à isoler un agent pathogène et le manque de sensibilité des techniques existantes.

Si l'on étudie de plus près les différentes méthodes ainsi que la nature du prélèvement, la réalisation du LBA semble permettre un diagnostic de certitude plus précoce des infections fongiques à localisation pulmonaire. Cet examen s'avère principalement utile dans le diagnostic des aspergilloses pulmonaires, la présence de *Candida* sp. dans les sécrétions provenant des voies aériennes inférieures, y compris le LBA, n'ayant pas de valeur diagnostique <sup>75</sup>. Bien que plus invasive, cette technique semble performante <sup>77, 78</sup>, puisqu'on lui associe 60% de sensibilité en ne considérant que l'examen direct ou la culture et près de 80% en y ajoutant la recherche d'antigène aspergillaire <sup>79</sup>. Toutefois, nous avons pu constater que la présence d'*Aspergillus* sp. était interprétée en fonction du risque de colonisation bronchique et du degré d'immunodépression. Chez le patient d'hématologie, elle est prédictive d'aspergillose pulmonaire invasive.

Le taux de réponses positives obtenues à partir des hémocultures est faible. En effet, dans la pratique, 50% des hémocultures sont positives <sup>80</sup>. Ce résultat s'explique par le fort pourcentage de diagnostic d'aspergillose, pour lesquelles même en cas de dissémination, les hémocultures ne sont pratiquement jamais positives. Sauf exception, il faut noter que la présence d'*Aspergillus* sp. dans les hémocultures correspond le plus souvent à une contamination <sup>80</sup>.

Notre étude nous a permis de juger de l'efficacité des techniques immunologiques.

Ainsi, comme le démontre bon nombre d'études, l'antigénémie aspergillaire représente une technique d'avenir. Ainsi, un taux de 72,2% de sensibilité et

99,9% de spécificité <sup>81</sup> lui sont attribués lors de la répétition des prélèvements toutes les 24-48 h, ce qui est couramment effectué en routine. Ainsi au cours de notre étude, l'antigénémie a bien souvent précédé les signes radiologiques et la mise en évidence du champignon. Certaines études <sup>80,81</sup> considèrent cette technique comme un bon facteur pronostic dans l'évolution de l'infection. Ainsi, toute diminution de l'index peut être corrélée avec la guérison, et un index >3, est prédictif d'atteinte mortelle. Au cours de notre étude, nous n'avons pas observé de telles valeurs et les liens valeurs de l'index- évolution de l'infection, ne sont apparues clairement que chez les patients d'hématologie. Toutefois, au regard de ces résultats, les techniques de détection de l'antigénémie aspergillaire, bien que coûteuses, devraient s'inscrire dans une stratégie de suivi en routine des patients pendant les périodes à risque d'aspergillose invasive.

Pour les candidoses invasives, nous avons pu observer pour tout patient rentrant dans un service de réanimation pour une durée >48 heures, la recherche couplée d'anticorps circulants et d'antigènes candidosiques par technique Elisa <sup>82</sup>. Cette recherche, si elle s'avère positive, pourrait être évocatrice de candidoses invasives et pourrait être utilisée comme facteur de surveillance dans l'évolution des candidoses invasives <sup>82</sup>. A l'heure actuelle, les résultats des protocoles de recherche sont mitigés, l'intérêt de cette technique en routine reste donc à confirmer.

Il convient de noter que des techniques de PCR sont à l'étude et devraient représenter une méthode d'avenir pour le diagnostic des infections fongiques invasives.

### 6.1.3. Données mycologiques

Dans notre étude, *Aspergillus* sp. est l'agent le plus souvent rencontré (69% des souches isolées). Ce pathogène est fréquemment retrouvé chez les patients atteints d'hémopathie, lors des phases d'induction, mais surtout lors des allogreffes de moelle osseuse (64%). Une incidence importante d'infections à *Aspergillus* sp. est également retrouvée chez les greffés pulmonaires. *Aspergillus* sp. représente 99,9% des souches isolées. Toutefois, il faut noter **la difficulté à différencier la colonisation chronique de l'infection**. L'importance des atteintes à *Aspergillus* sp. retrouvées en chirurgie invasive, confirme les résultats d'une étude récente <sup>83</sup> qui place cet agent pathogène comme premier responsable d'infections fongiques invasives chez le patient hospitalisé en unités de soins intensifs (post-opératoires ou réanimation).

Les rares cas de candidoses que nous avons pu observer, surviennent toujours suite à des techniques invasives, chirurgicales pour la plupart, ou sont dues à des cathéters souillés. Les infections sont le plus souvent rencontrées dans le cadre de chirurgie digestive où, dans la majorité des cas, une prophylaxie par fluconazole aux posologies classiques a été instaurée (2 cas sur 3), d'où la question de l'opportunité de l'utilisation d'un antifongique en prophylaxie per-opératoire, si l'on se réfère à la balance bénéfice risque.

L'émergence de nouveaux organismes a été confirmée, les mucormycoses et *Scedosporium* sp. représentant à eux deux un peu plus de 5% des souches isolées.

La seule particularité de notre étude réside dans les données démographiques. Nous n'avons, à la différence des autres études, effectué aucune distinction de

prescription selon l'âge des patients. Alors que les autres travaux distinguaient les prescriptions chez l'adulte ou chez l'enfant, les patients entrant dans notre étude sont âgés de 1 an à 84 ans.

Le sex ratio qui avoisine un dans toutes les autres études, n'a pas été retrouvé chez les patients de notre étude, notre groupe d'observations faisant état d'une plus grande fréquence des infections fongiques invasives chez l'homme.

## **6.2. Traitements des infections fongiques invasives**

Comme nous l'avons expliqué auparavant, selon les pathologies sous-jacentes, les facteurs de risque associés ainsi que les éléments cliniques, biologiques et radiologiques, nous avons pu déterminer plusieurs types de traitements au cours de notre étude. Ces traitements, tels que nous les présentons, ont par ailleurs fait l'objet de nombreuses études et publications au cours de la dernière décennie.

Cette discussion est l'occasion de comparer les résultats de notre étude reflétant la pratique courante avec les données fournies par différents travaux.

### **6.2.1. Traitement prophylactique**

La majorité des études apportent des observations sur des patients traités sur des bases de diagnostic probable ou prouvé. Peu d'études se sont intéressées à la prescription prophylactique des antifongiques. Cette prophylaxie, selon qu'elle fait ou non suite à un épisode infectieux antérieur attribué à un agent fongique, peut être primaire ou secondaire.

### 6.2.1.1. Prophylaxie primaire

Selon le terrain sous-jacent et les facteurs de risque associés, le risque infectieux peut être dû soit à *Aspergillus* sp., soit à *Candida* sp., comme nous l'avons mentionné dans les chapitres précédents.

#### 6.2.1.1.1. Aspergillose invasive

##### 6.2.1.1.1.1. Patients concernés

Dans notre étude, nous n'avons relevé aucune prescription d'antifongiques en prophylaxie primaire de l'aspergillose invasive, ceci quelque soit le degré de risque de manifestation d'infection fongique invasive associé au patient, confirmant ainsi les recommandations en usage.

Toutefois, certains cliniciens <sup>84,85</sup> préconisent une prophylaxie primaire de l'aspergillose invasive chez les patients greffés pulmonaires au cours du premier mois post-greffe.

##### 6.2.1.1.1.2. Nature et efficacité du traitement

La chimioprophylaxie primaire de l'aspergillose invasive n'ayant pas fait l'objet de grands essais comparatifs randomisés, les résultats obtenus dans les différents travaux restent à l'heure actuelle discutables et controversés.

Ainsi, vingt-quatre études incluant 2758 patients neutropéniques ayant reçu une chimioprophylaxie anti-aspergillaire à base d'amphotéricine B conventionnelle

ou liposomale ou de dérivés azolés dont l'itraconazole, n'ont démontré aucun bénéfice en terme de mortalité lors de l'emploi de ces molécules <sup>86</sup>.

Cependant, des travaux récents <sup>84,85</sup> concluent à une réduction de la mortalité liée aux mycoses invasives, lors de l'utilisation de l'itraconazole solution, à raison de 400mg/j chez les patients ayant reçu une greffe pulmonaire <sup>87</sup>. Ils démontrent également l'efficacité en prophylaxie primaire de l'itraconazole comprimés ainsi que de l'association aérosol d'amphotéricine B+ fluconazole.

De plus, si l'on se réfère aux récentes conclusions de la conférence de consensus du 13 mai 2004 <sup>87</sup>, l'emploi de l'itraconazole solution et des solutions orales d'amphotéricine B serait fortement recommandé chez les patients ayant subi une allogreffe de moelle osseuse.

Toutefois, il faut constater que l'itraconazole et l'amphotéricine B, du fait de leurs difficultés d'emploi (biodisponibilité très variable inter-individuellement, suivi des concentrations plasmatiques, effets indésirables majeurs ....) restent très peu utilisées dans cette indication, où le confort et la tolérance du patient aux traitements priment sur l'efficacité.

#### 6.2.1.1.2. Candidose invasive

##### 6.2.1.1.2.1. Nature des patients

Dans le cadre de la prophylaxie primaire des candidoses invasives, nous avons pu observer une prescription quasi systématique d'une prophylaxie primaire des candidoses invasives chez le patient d'hématologie allogreffé, de la date de la

greffe jusqu'à la prise de celle-ci <sup>60</sup>, comme le recommande les différentes sociétés d'infectiologie <sup>88,89, 90</sup>.

Par ailleurs, cette prophylaxie est également retrouvée de façon systématique, en per-opératoire chez les patients ayant subi des chirurgies lourdes, principalement digestives. Les données de la littérature <sup>60</sup> précise que dans ce cadre le patient doit présenter une perforation digestive associée à un ou plusieurs facteurs de risque tels que nous les avons précédemment décrits.

#### 6.2.1.1.2.2. Nature du traitement et efficacité

Dans l'étude que nous avons menée ainsi que dans la littérature <sup>91</sup>, nous avons pu relever une prescription systématique de fluconazole à une posologie de 400 mg/j dans cette indication. Aucune autre alternative thérapeutique n'est préconisée et utilisée dans cette indication en routine.

Actuellement, le bénéfice de ce schéma thérapeutique est difficilement évaluable en terme de mortalité ou de morbidité, que ce soit le cadre de notre travail ou bien dans les autres ouvrages. Les différentes études de prophylaxie primaire des candidoses invasives ont fourni des résultats mitigés, l'emploi systématique de fluconazole ayant entraîné l'émergence d'espèces résistantes (*Candida glabrata* et *Candida krusei*) dont l'incidence dans les infections nosocomiales ne cesse de croître. Cinquante pour cent des équipes européennes préfèrent l'emploi des polyènes oraux au fluconazole, du fait de ces souches résistantes <sup>87</sup>.

## 6.2.1.2. Prophylaxie secondaire

### 6.2.1.2.1. Aspergillose invasive

#### 6.2.1.2.1.1. Patients concernés

Plusieurs cas de prophylaxie secondaire anti-aspergillaire, ont par ailleurs été répertoriés.

Ces thérapeutiques ont principalement été instaurées afin de diminuer le risque aspergillaire, chez des patients ayant présenté une neutropénie fébrile accompagnée de signes pulmonaires non documentés, ou ayant eu une atteinte à *Aspergillus* sp., lors de précédents traitements (chimiothérapie chez les patients atteints d'hémopathie, colonisation à *Aspergillus* chez les patients présentant une mucoviscidose ou tout autre pneumopathie chronique). Les cas de prophylaxie secondaire ont été observés principalement chez des patients greffés ou des patients d'onco-hématologie illustrant ainsi les résultats d'une analyse rétrospective portant sur 48 patients neutropéniques ayant reçu une chimioprophylaxie secondaire<sup>90</sup>. Cette étude concluait à une réduction du taux de rechute de l'aspergillose invasive chez les patients neutropéniques lors de la mise en place de ce type de traitement.

#### 6.2.1.2.1.2. Nature et efficacité du traitement

Nous noterons qu'aucune molécule antifongique n'est indiquée précisément dans les différentes recommandations. Si l'on se réfère aux données les plus récentes <sup>87</sup>, il est préconisé d'utiliser une molécule active contre le champignon précédemment identifié ou suspecté.

Ainsi, dans notre étude, nous avons pu noter une utilisation importante du voriconazole et de l'itraconazole. Les prescriptions ont été effectuées aux posologies curatives pendant une durée équivalente à celle de l'exposition aux facteurs de risque d'infections fongiques invasives (15 à 38 jours). Il convient de noter que dans ce cadre, la prescription du voriconazole se fait hors AMM <sup>50</sup>. Dans notre étude, l'intérêt d'une telle prescription s'avère discutable car il n'y a pas de différence significative entre le taux de réponses favorables ou stationnaires quelque soit la nature du traitement utilisé.

Nous avons pu répertorier dans cette catégorie de prescription, trois cas d'associations d'antifongiques: deux cas où la caspofungine a été associée avec le voriconazole, un cas où l'association de la caspofungine a été faite avec de l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®). Les réponses ont été très rapidement positives (3-4 jours) avec ces traitements. Ces associations ont été faites chez l'enfant en bas âge (moyenne d'âge: 4,5 ans) présentant une neutropénie profonde et un facteur de risque (principalement, le renouvellement des cures de chimiothérapie). Ces patients avaient présenté une neutropénie fébrile lors des précédents traitements. Il faut bien noter, que selon les différentes données et recommandations actuelles <sup>87</sup>, aucune association d'antifongiques ne trouve d'indication dans le traitement en prophylaxie secondaire de l'aspergillose invasive.

#### 6.2.1.2.1. Candidoses invasives

Les modalités du traitement prophylactique secondaire des candidoses invasives est similaire à celui décrit précédemment pour la chimioprophylaxie primaire de celles-ci.

Ainsi, comme le montre la disparité des traitements que nous avons pu répertorier pour le traitement prophylactique des infections fongiques invasives, aucune modalité précise n'est actuellement définie. Il est donc impossible de dégager l'approche prophylactique la plus efficace et donc la place du voriconazole et de la caspofungine dans cette logique de traitement.

#### 6.2.2. Traitement probabiliste

Du fait des difficultés diagnostiques que nous évoquions auparavant, les prescriptions probabilistes sont une situation fréquente (47%).

Au cours de notre étude, nous avons observé majoritairement des prescriptions probabilistes où l'agent pathogène suspecté est *Aspergillus* sp. Toutefois, nous avons pu isoler un cas de candidose invasive probable.

##### 6.2.2.1. Aspergillose invasive

###### 6.2.2.1.1. Patients concernés

Le diagnostic probabiliste d'aspergillose invasive est très rare chez les patients immunocompétents<sup>92</sup>. Ainsi dans notre étude, nous n'avons observé aucune prescription probabiliste dans ce cadre.

Les prescriptions probabilistes ont, pour la plupart, été établies chez le patient immunodéprimé, dans un contexte de fièvre résistante à une antibiothérapie large spectre, sans aucune documentation microbiologique probante. Quatre groupes de patients sont principalement concernés par ce type de prescription. Par ordre décroissant d'incidence :

- Les patients allogreffés de moelle.
- Les patients traités par chimiothérapie ou autogreffe.
- Les patients présentant une sérologie VIH positive, pour lesquels une infection fongique invasive constitue une menace pour le pronostic vital. Il a ainsi été établi que la durée de survie chez un patient VIH+ atteint d'aspergillose invasive était tout au plus de 3 mois à compter de la date du diagnostic, d'où l'importance d'une prise en charge précoce. Comme nous avons pu le rappeler auparavant, les données cliniques et radiologiques chez un patient ayant une sérologie VIH+, sont peu spécifiques pour permettre le diagnostic d'aspergillose. Ainsi, chez les 5 patients présentant une sérologie positive pour le VIH que comportent notre étude, la prescription d'antifongiques a toujours été probabiliste. Elle est intervenue lors de la découverte de troubles neurologiques, chez des patients présentant une fièvre résistante à une antibiothérapie à large spectre, faisant craindre une aspergillose cérébrale. Nous n'avons pas noté de corrélation entre la décision thérapeutique et le statut immunitaire des patients.
- Les patients ayant subi une greffe d'organes : chez ces patients, l'incidence des traitements probabilistes est faible. Les techniques diagnostiques associées à une surveillance drastique de la fonction

respiratoire du fait de la nature de l'immunodépression, permettent une bonne documentation microbiologique, donc une prescription antifongique plus rationnelle.

#### 6.2.2.1.2. Nature du traitement et efficacité

Selon le terrain sous-jacent, les facteurs de risque associés et l'agent pathogène suspecté, nous avons pu observer plusieurs schémas thérapeutiques variant selon le degré de risque d'aspergillose invasive associé au patient. Il est important de noter que seule une minorité de patients mis sous traitement probabiliste développera effectivement une infection fongique invasive. Un critère de choix important dans la thérapeutique, outre l'efficacité, sera donc comme pour le traitement prophylactique, la tolérance.

Comme le préconisent les différentes recommandations<sup>87</sup>, l'amphotéricine B et ses formulations lipidiques sont largement utilisées en première intention lorsque la fonction rénale l'autorise chez les patients à haut risque aspergillaire. Ainsi au cours de notre étude, l'amphotéricine B a été employée en première intention dans ce contexte dans 75% des cas. Parallèlement, chez les patients d'oncologie pédiatrique, la mise en route d'un traitement par amphotéricine B liposomale (Ambisome®) a été systématique devant toute apparition de fièvre. Nous pouvons toutefois remarquer qu'au cours de notre étude, peu de prescriptions concernant les formulations lipidiques d'amphotéricine B ont été relevées, principalement pour la spécialité Abelcet® (0,1% des prescriptions d'antifongiques), bien que de récentes données<sup>93</sup> aient démontré la supériorité d'Abelcet® sur l'Ambisome® dans le traitement probabiliste des aspergilloses invasives (69% de réponses favorables contre 34%), ceci avec une innocuité similaire.

Toutefois, nous noterons l'incidence élevée d'effets indésirables associés à l'utilisation de l'amphotéricine B, ayant conduit à l'arrêt du traitement dans 52% des cas. L'effet indésirable le plus souvent retrouvé a été l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë dans les 2-3 jours suivant l'instauration du traitement. Il est intéressant de préciser que dans la totalité des cas le relais a été effectué par voriconazole.

Aussi, dans notre étude, nous avons pu relever une forte utilisation du voriconazole en traitement probabiliste, que ce soit en traitement primaire chez les patients à haut risque aspergillaire, devant la menace sur le pronostic vital, ou en traitement de sauvetage.

Si l'on étudie l'ensemble des prescriptions probabilistes de voriconazole, nous pouvons noter que celui-ci est également prescrit en première ou seconde intention (54% de prescription de première intention contre 43% de prescription de seconde intention dans le traitement probabiliste). Le taux de réponses favorables obtenu lors du traitement primaire par voriconazole est similaire à celui des données de la littérature <sup>94</sup>. Nous confirmons ainsi les résultats de deux études <sup>95,96</sup>: l'une comparant l'efficacité du voriconazole et de l'amphotéricine B liposomale chez 837 malades neutropéniques présentant une fièvre persistante, l'autre analysant l'efficacité de l'amphotéricine B classique dans le traitement empirique de la fièvre chez le neutropénique. Ces études concluaient à un taux d'efficacité de 37% lors du traitement primaire par amphotéricine B classique ou sous ses formulations lipidiques aux posologies usuelles. Ces données comparées à celles de notre étude confirment l'équivalence en terme d'efficacité du voriconazole et de l'amphotéricine B. Toutefois, lors de l'emploi en traitement de sauvetage du voriconazole, le taux de réponses favorables a été divisé par deux (47% de réponses positives contre 22%), ce que confirment les résultats des différentes études réalisées jusqu'ici. Une autre étude <sup>97</sup> souligne l'incidence moins importante de survenue d'une mycose invasive lors d'un

traitement probabiliste par voriconazole (1,9% versus 5% pour l'amphotéricine B).

La caspofungine a elle aussi été employée en première ligne de traitement, quand le pronostic vital le nécessitait. Dans notre étude, les taux de réponses favorables ont été supérieurs lors de l'utilisation probabiliste de cette dernière, par rapport à un traitement documenté. Ces données confirment les résultats d'une étude randomisée <sup>98</sup>, au cours de laquelle 1095 patients neutropéniques fébriles recevaient de la caspofungine ou de l'amphotéricine B conventionnelle. La caspofungine avait alors démontré des résultats similaires à l'amphotéricine B. Il faut toutefois noter que la prescription probabiliste du voriconazole et/ou de la caspofungine est hors AMM <sup>50,51</sup>, au moment où se déroule notre étude. Nous noterons toutefois, l'obtention pour la caspofungine de l'AMM pour cette indication en octobre 2004 <sup>54</sup>.

Il convient de souligner le faible taux de prescriptions concernant l'itraconazole, alors que les différentes études <sup>99,100</sup> s'accordent pour lui attribuer un profil d'efficacité et de tolérance analogue dans cette indication à celui du voriconazole.

Par ailleurs, notre étude a répertorié plusieurs cas d'associations d'antifongiques alors que si l'on se réfère aux recommandations, l'aspergillose invasive probable ne représente pas une indication aux associations <sup>101</sup>. Toutes les associations ont comporté de la caspofungine et soit de l'amphotéricine B liposomale (Ambisome®) soit du voriconazole. Actuellement, il n'y a pas de preuve concluante encourageant ou décourageant l'utilisation d'une combinaison de ces agents en traitement empirique. Toutefois dans un souci de bon usage des antifongiques et en l'absence de données précises, la combinaison demeure une solution de dernier recours.

## 6.2.2.2. Candidoses invasives

### 6.2.2.2.1. Patients concernés

Alors que les différentes études d'épidémiologie placent *Candida* sp. comme quatrième agent infectieux, nous n'avons rencontré que très peu d'infections fongiques invasives où *Candida* sp. était l'agent pathogène probable ou prouvé.

Ainsi, dans le cadre des candidoses invasives probables, nous n'avons répertorié que cinq patients. Dans trois cas, il s'agissait de patients immunodéprimés présentant une tumeur solide. Il est intéressant de noter que notre observation corrobore les données épidémiologiques <sup>102</sup> qui associent aux patients présentant une tumeur solide un risque de candidose invasive associé supérieur aux patients d'hématologie, qui constituent la population majoritaire dans les différentes classes de diagnostics que nous exposons dans ce travail.

Le traitement antifongique a été instauré chez ces patients devant une fièvre inexpliquée ne cédant pas à une antibiothérapie à large spectre, tout comme pour l'aspergillose invasive probabiliste.

Les deux autres patients immunocompétents présentaient des complications suite à une chirurgie invasive lourde. Ces données confirment les données de la littérature <sup>102</sup> qui suggèrent que le patient immunocompétent atteint de perforations digestives récidivantes et multiples ou celui effectuant un séjour en réanimation atteint d'une défaillance rénale, puisse représenter une population à risque de candidose invasive.

Toutefois si l'on se réfère aux données de la littérature, il n'existe à l'heure actuelle aucune indication reconnue de façon formelle et contrôlée par des

études, pour instaurer un traitement antifongique curatif probabiliste chez le sujet immunocompétent.

De plus, chez ce patient, toute instauration d'un traitement probabiliste pour les candidoses invasives doit être étayée de preuves de la colonisation d'au moins deux sites et de résultats positifs de la recherche couplée des antigènes candidosiques et des anticorps anti- *Candida*.

#### 6.2.2.2.2. Nature et efficacité du traitement

Dans notre étude, les patients immunodéprimés ou non recevaient à titre prophylactique du fluconazole. Suite au diagnostic, un traitement par amphotéricine B a été instauré. Celui-ci a rapidement été interrompu et le relais a été effectué systématiquement par caspofungine.

Si l'on se réfère aux dernières recommandations <sup>87</sup>, voriconazole et caspofungine ne trouvent que peu ou pas d'indication pour le traitement des candidoses invasives probables, bien que différentes études leur auraient attribué une efficacité comparable au fluconazole et à l'amphotéricine B et que la caspofungine ait obtenu son AMM dans cette indication récemment.

Ces deux molécules demeurent donc les traitements de référence dans cette indication, quel que soit le statut immunitaire du patient <sup>103</sup>.

Selon ces mêmes référentiels, seul l'isolement de *Candida glabrata* ou *krusei*, peut justifier l'emploi du voriconazole. Son utilisation est envisageable au cas par cas et est limitée au patient immunodéprimé ou au sujet immunocompétent présentant une insuffisance rénale <sup>104</sup>.

### 6.2.3. Traitement documenté

Les options thérapeutiques pour la prise en charge des patients avec une infection fongique invasive documentée, quel que soit l'agent pathogène concerné, diffèrent peu selon que l'on s'intéresse aux résultats de ce travail ou bien aux données de la littérature. Compte tenu de la sévérité de ce type d'infection chez la plupart des malades, toute documentation de mycoses invasives donne lieu à une prescription d'antifongiques systémiques. Toutefois, comme pour les autres catégories de traitement, selon la nature de l'agent pathogène et le terrain sous-jacent, les options thérapeutiques diffèrent.

#### 6.2.3.1. Aspergillose invasive

##### 6.3.2.1.1. Patients concernés

Contrairement aux traitements prophylactique et probabiliste de l'aspergillose qui ne concernaient majoritairement que des patients immunodéprimés, le traitement documenté touche tous les patients quel que soit leur statut immunitaire.

Les patients immunodéprimés révèlent les mêmes pathologies et facteurs de risques que ceux que nous avons précédemment évoqués pour les autres types de traitement.

Les sujets immunocompétents présentant une infection documentée à *Aspergillus* sp., sont pour la plupart atteints de pneumopathie chronique: mucoviscidose, bronchopneumopathie chronique obstructive ou ont des séquelles d'infections pulmonaires préexistantes (antécédents de tuberculose

principalement pour la majorité, des affections chroniques respiratoires : lymphangiomyélomatose, dilatation des bronches ....)

#### 6.3.2.1.2. Nature du traitement et efficacité

Comme nous avons pu l'observer au cours de notre étude, les résultats prometteurs du voriconazole en font à l'heure actuelle un médicament de choix dans cette indication quel que soit le statut immunitaire du patient <sup>105, 106</sup>.

##### a) Chez le patient immunocompétent

Du fait du caractère opportuniste d'*Aspergillus* sp., les aspergilloses invasives sont rares chez ces sujets.

Chez ces patients, des signes cliniques, radiologiques plus contributifs, ainsi que l'aide précieuse du sérodiagnostic aspergillaire permettent une prescription plus précoce et mieux justifiée des traitements antifongiques.

La plupart des patients avaient déjà reçu des traitements antifongiques, majoritairement par itraconazole. La caspofungine n'a jamais été employée dans notre étude, conformément aux recommandations.

Nous avons seulement pu observer l'emploi du voriconazole. La prescription de celui-ci a été effectuée devant une nouvelle exacerbation ou une aggravation des lésions pulmonaires préexistantes, pouvant compromettre le fragile équilibre respiratoire de ces patients.

Le voriconazole représente chez ces patients un traitement de choix, d'une part du fait de son efficacité supérieure à l'amphotéricine B<sup>105,106,107</sup>, d'autre part du fait de la forme gélules qui permet un traitement ambulatoire. Chez ces patients, la prescription du voriconazole est bien codifiée. Ainsi, si au bout de 6 mois aucune amélioration n'est obtenue sous voriconazole, le traitement est arrêté et le relais effectué par itraconazole. Des traitements plus long portant sur toute l'année 2003 et prolongés au-delà, ont pu être observés chez les patients atteints de mucoviscidose, dont l'appareil respiratoire est bien souvent colonisé à *Aspergillus* sp. Des résultats comparables (69% de réponses favorables au terme du traitement) ont été obtenu chez le patient immunocompétent.

Du fait du caractère opportuniste d'*Aspergillus* sp., le traitement chez le sujet immunocompétent n'a jamais excédé six mois, et l'évolution de la pathologie n'a jamais nécessité, au cours de notre observation de renforcer ou de modifier la thérapeutique antifongique. Dans les cas où aucune amélioration n'était observée au terme des six mois de traitement, le relais a été systématiquement pris par itraconazole.

#### b) Chez le patient immunodéprimé

C'est dans cette population de patients que nous avons pu répertorier le plus grand nombre de prescriptions de voriconazole pour le traitement de l'aspergillose invasive documentée, du fait du haut risque aspergillaire qui leur est associé. Le voriconazole chez ces patients est quasi systématiquement prescrit en première intention, supplantant largement l'amphotéricine B. Par ailleurs, nous avons pu confirmer les résultats obtenus chez des malades présentant une atteinte aspergillaire documentée. Deux études conduites dans une population de patients immunodéprimés présentant une aspergillose invasive ont conclu à des taux de succès supérieurs chez les malades traités par

voriconazole comparativement à des traitements par l'amphotéricine B et ses solutions lipidiques <sup>108, 109</sup>. Le taux de réponses favorables au voriconazole dans notre étude lors de son emploi en première intention est de 44%. Chez le sujet immunodéprimé, pour le traitement documenté de l'aspergillose invasive, nous avons pu répertorier au cours de notre étude deux autres options thérapeutiques:

- L'utilisation de la caspofungine seule
- L'association caspofungine-voriconazole

L'utilisation de la caspofungine seule dans le traitement primaire de l'aspergillose invasive documentée est rare, comme le démontrent les données présentées. A l'heure actuelle, nous ne disposons que des données du dossier d'AMM <sup>52,54</sup>, qui démontrent son efficacité dans le traitement secondaire d'aspergillose réfractaire ou en cas d'intolérance aux traitements.

Comme cela avait été observé pour les infections fongiques probables, plusieurs cas d'associations d'antifongiques ont été répertoriés dans le traitement de première intention de l'aspergillose invasive documentée. Ces associations se sont avérées très efficaces, dans notre étude. La régression des signes cliniques a été obtenue en 5 jours (soit une semaine de moins en moyenne par rapport à l'utilisation du voriconazole seul), et le passage à la voie orale par voriconazole a été plus rapide, d'où une réduction des coûts liée à l'utilisation de ces médicaments et une diminution du risque infectieux en limitant l'usage de la voie parentérale.

Si l'on se réfère à la littérature <sup>110,111</sup>, à ce jour aucune donnée sur l'utilisation des associations en première ligne du traitement documenté de l'aspergillose invasive n'est disponible. Les différentes recommandations <sup>87</sup> préconisent l'utilisation des associations antifongiques caspofungine et voriconazole ou

caspofungine et amphotéricine B, comme dernier recours si l'infection s'avère réfractaire au traitement initial. Des traitements utilisant l'une ou l'autre de ces combinaisons ont donné des résultats prometteurs pour le traitement de sauvetage d'infections fongiques invasives réfractaires chez des malades avec immunosuppression sévère <sup>112,113</sup>.

### 6.2.3.2. Candidoses invasives documentées

#### 6.2.3.2.1. Patients concernés

Bien que les données épidémiologiques <sup>102</sup> démontrent une forte incidence d'infections à *Candida* chez le sujet immunodéprimé et que les données épidémiologiques de la littérature confirment ces résultats, nous n'avons noté aucune infection documentée à *Candida* sp. chez le sujet immunodéprimé. Dans notre étude, ce traitement a été rencontré principalement chez des patients immunocompétents opérés de chirurgie digestive et atteints de manière récidivante par des perforations abdominales ou de lâchages d'anastomose.

#### 6.3.2.2.2. Nature du traitement et efficacité

Le traitement des candidoses invasives prouvées dépend de la nature du *Candida* isolé, comme le préconisent les différentes recommandations <sup>87</sup>. Le statut immunitaire du patient ne conditionne pas le choix de l'antifongique ; ainsi nous ne ferons aucune distinction selon que le patient présente ou non une immunodépression au cours de cet exposé.

Par opposition aux patients immunodéprimés où une littérature abondante est disponible, peu de travaux ont été effectués pour le traitement des candidoses invasives documentées chez le patient immunocompétent.

Les patients pour lesquels nous avons relevé une infection documentée à *Candida* sp. recevaient du fluconazole à 400 mg/j en prophylaxie primaire per opératoire, comme le recommandent les travaux d'Eggimann et de ses collaborateurs.

En pratique,

- Si *Candida albicans* est isolé, le fluconazole est toujours utilisé comme antifongique de premier choix, relayé par voriconazole (53%) ou par caspofungine (47%).
- Si l'espèce isolée est *Candida glabrata* ou *krusei*, la prescription de caspofungine a été quasi-systématique, se substituant ainsi favorablement à l'amphotéricine B.

Toutefois si l'état clinique du patient le nécessite, la caspofungine a été prescrite rapidement en post-opératoire quelque soit la nature du *Candida* isolé.

Pourtant, si l'on fait une méta-analyse des informations existantes, l'amphotéricine B représente toujours l'antifongique de choix, bien que le fluconazole et la caspofungine aient démontré des résultats similaires en terme d'efficacité dans cette indication, avec une tolérance bien supérieure<sup>114,115,116</sup>. Ainsi, récemment, Mora-Duarte a démontré l'efficacité de la caspofungine au cours d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle<sup>115</sup>. Cette étude comparait l'efficacité et la toxicité de la caspofungine à celle du déoxycholate d'amphotéricine B chez des malades présentant une candidose invasive. A

l'issue de cette étude, la caspofungine a présenté des résultats d'efficacité équivalents à ceux de l'amphotéricine B, avec un profil de tolérance bien supérieur. De plus quelque soit l'espèce de *Candida*, la caspofungine a démontré une efficacité similaire <sup>114</sup>, constituant ainsi une excellente alternative aux azolés ou à l'amphotéricine B pour le traitement de candidoses invasives.

Le rôle du voriconazole reste incertain dans cette indication, surtout si l'on considère les souches résistantes au fluconazole <sup>117</sup>.

Dans notre étude, la réponse à ces traitements du fait des pathologies sous-jacentes lourdes que présentaient les patients touchés, est difficilement interprétable. Aucun résultat satisfaisant n'a été observé dans ce type de prescription. On peut expliquer ceci, d'une part par le caractère fulgurant qu'ont eu les quelques infections à *Candida* sp. et d'autre part par la fragilité des terrains (soins palliatifs, insuffisance rénale aiguë, détresse polyviscérale...) sur lesquels elles sont apparues, aboutissant au décès dans la majorité des cas, d'où le faible pourcentage de réponses favorables.

### 6.2.3.3. Infections fongiques invasives documentées dues à des champignons émergents

#### 6.2.3.3.1. Patients concernés

Dans notre étude, les infections fongiques invasives causées par des fungi émergents ont été répertoriées essentiellement chez des patients immunodéprimés. Nous avons toutefois pu isoler un cas d'infection à *Scedosporium apiospermium* chez un patient souffrant de polyarthrite rhumatoïde et traité par corticoïdes au long cours.

#### 6.2.3.3.2. Nature et efficacité des traitements

Le voriconazole et la caspofungine constituent l'ensemble des traitements des infections causées par des fungi émergents, aucune autre substance antifongique n'ayant été employée au cours de notre étude, quel que soit le statut immunitaire du patient.

Nous avons ainsi pu mesurer l'efficacité du voriconazole et de la caspofungine sur ces champignons.

Ainsi, pour les infections à *Scedosporium* sp., les deux antifongiques, voriconazole et caspofungine, ont démontré une efficacité similaire, aboutissant à une guérison complète des trois cas dans lesquels ils ont été employés. Ces résultats confirment pour le voriconazole les données de trois études récentes sur son utilisation dans les infections fongiques dues à des champignons émergents (56% de réponses favorables en moyenne)<sup>118,119,120</sup>.

Il est intéressant de noter que *Scedosporium* sp. est résistant à l'amphotéricine B et aux autres triazolés<sup>117,120</sup>.

Les résultats sont par contre beaucoup moins probants pour les infections à mucorales, les deux traitements instaurés par voriconazole et/ou caspofungine, ayant abouti aux décès des patients. Toutefois, en raison du terrain, de la prescription tardive des deux thérapeutiques et de l'absence de toute autre donnée dans la littérature, nous ne pouvons rien conclure quant à l'efficacité du voriconazole et de la caspofungine sur les mucorales.

#### 6.2.4. Durées de traitement

Pour les différents types de traitements prophylactiques, probabilistes et/ou documentés, si l'on se réfère aux dossiers des patients, les raisons conduisant à l'arrêt du ou des traitements ne sont jamais clairement établies quelque soit le groupe de malades concernés. Certains traitements ont été arrêtés dès la disparition des signes cliniques, d'autres ont été poursuivis pendant toute la période où le patient était exposé à des facteurs de risque.

Les durées optimales de traitement pour l'aspergillose invasive documentée chez l'immunodéprimé, que nous avons pu établir dans le cadre de notre étude, sont sensiblement équivalentes aux durées retrouvées dans les différents travaux.

Ainsi :

- Voriconazole : 136 jours ( 133 en moyenne dans les autres travaux)
- Caspofungine : 10 jours ( 7 jours selon le RCP)

Si l'on se réfère aux données de la littérature <sup>87,121,122</sup> pour les autres cas de figures:

Pour les traitements prophylactiques :

- **Chez l'immunodéprimé :**

1. Candidoses invasives :

- De la date de la greffe jusqu'à la prise de celle-ci pour les greffes de moelle osseuse.
- 1 mois pour les greffes concernant des organes

2. Aspergilloses invasives

- 1 mois pour les greffes concernant des organes
- pendant toute la durée d'exposition aux facteurs de risque pour les patients d'hématologie

- Pas d'indication **chez l'immunocompétent**

## Pour les traitements probabilistes

- **Chez l'immunodéprimé :**

1. Candidoses invasives

15 jours au maximum et évaluation pour des durées plus courtes au cas par cas

2. Aspergilloses invasives

A l'arrêt du traitement, le patient doit être apyrétique, le scanner thoracique en coupes fines normal. En outre, un avis d'expert est requis.

- **Chez l'immunocompétent:**

1. Candidoses invasives

15 jours maximum

2. Aspergilloses invasives

Aucune donnée n'a été retrouvée dans la littérature.

Pour les traitements documentés, les durées de traitement préconisées correspondent à la régression complète des anomalies scannographiques, à la négativation des cultures, à l'obtention de l'apyrexie ainsi qu'à la correction de l'anomalie immunologique. Cette recommandation est valable quel que soit l'état immunitaire du patient.

Pour les candidoses invasives, les durées varient selon la nature de l'infection entre 2 et 6 semaines après la dernière hémoculture positive.

Chez le patient immunocompétent atteint d'aspergillose invasive, une réévaluation du traitement a lieu au bout de six mois, avec désescalade thérapeutique si l'état s'avère stationnaire.

### 6.2.5. Posologies et suivi de l'efficacité du traitement

Afin de déterminer et de suivre l'efficacité du traitement, nous avons pu observer au cours de ce travail, deux méthodes :

6.2.5.1. En théorie, pour chaque espèce de champignon, on peut déterminer pour toute substance antifongique la concentration minimale inhibitrice de la croissance de ce pathogène donné. Ainsi, au cours de notre étude, nous avons pu observer la détermination systématique en routine, pour toute infection invasive à *Candida* sp., des CMI pour le voriconazole, l'itraconazole ainsi que pour la flucytosine. Cette technique est réalisable grâce à la méthode de l'E-test®.

Pour *Aspergillus* sp., aucune détermination de CMI n'a été effectuée en routine, l'intérêt de cette détermination restant controversée selon les données actuelles pour ce pathogène.

6.2.5.2. Les posologies recommandées dans les RCP du voriconazole et de la caspofungine ont été respectées tout au long de notre étude.

Nous noterons toutefois, pour le voriconazole, deux majorations de posologie à 250mg 2 fois par jour suite aux dosages de la voriconazolémie,

Dans le cadre de la caspofungine, les posologies utilisées ont été celles préconisées par le laboratoire, une dose de charge de 70 mg à J1 puis 50 mg/j. Toutefois, une étude <sup>123</sup> démontre une augmentation significative des réponses favorables au traitement par la caspofungine si l'on ne baisse pas la posologie, la maintenant ainsi à 70 mg/j, quelque soit le poids du patient. Dans notre étude, aucun schéma avec maintien de cette dose de charge n'a été effectué. Nous ne pouvons donc préjuger de l'efficacité d'une telle pratique.

6.2.5.3. Au cours du traitement antifongique, on peut, grâce au suivi des concentrations plasmatiques à l'équilibre, juger de la dose efficace du traitement

en cours. Ainsi, cette recherche s'avère pertinente pour l'itraconazole (variabilité de l'absorption et du métabolisme hépatique, interactions médicamenteuses fréquentes) et le voriconazole (15 à 20% de métaboliseurs lents chez les patients asiatiques, interactions médicamenteuses fréquentes).

Au cours de notre étude, alors que nous avons pu observer un dosage systématique de l'itraconazolémie dans le mois qui suivait toute instauration de traitement (celle-ci peut être faite en routine au laboratoire de toxicologie), le dosage du voriconazole n'est pratiquement jamais réalisé (96% des cas de notre étude). Après renseignement, ce dosage ne s'effectue que sur demande dans un laboratoire d'un hôpital de l'AP-HP. En effet, il est très difficile, voire quasiment impossible, de se procurer les réactifs.

Nous soulignerons toutefois que les rares cas où le dosage de la voriconazolémie a été effectué au cours de notre étude, ont conduit à un ajustement posologique qui a abouti à une guérison complète du patient dans deux cas, et à une disparition des effets indésirables dans l'autre cas.

La caspofungine n'étant, à l'inverse du voriconazole, pas métabolisée par le cytochrome P450, il n'y a donc pas de variabilité inter-individuelle de la biodisponibilité de cette molécule, donc aucune indication au dosage plasmatique.

#### 6.2.6. Relais

Dans notre étude, une fois l'infection maîtrisée, le passage à la voie orale est effectué dès que possible comme le précisent les différentes recommandations. Le relais se fait soit par voriconazole soit par itraconazole dans les suites d'un traitement par caspofungine. L'itraconazole et le fluconazole sont utilisés pour le relais d'un traitement par voriconazole.

Bien que les pourcentages retrouvés tendent à démontrer une utilisation semblable de ces trois molécules, à la fin de cette étude, l'itraconazole était de loin le plus utilisé. Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer cette reprise de l'utilisation de l'itraconazole <sup>124</sup>

- Une fréquence moindre des effets indésirables.
- Une surveillance possible de l'efficacité du traitement (dosage de l'hydroxy-itraconazole).
- Une meilleure connaissance du produit.

Toutefois, en l'absence de données de la littérature, il est difficile d'étayer cette observation.

### 6.2.7. Effets indésirables

Le voriconazole et la caspofungine sont mieux tolérés que l'amphotéricine B, avec moins d'effets indésirables liés au médicament, et d'interruptions liées à ces derniers.

Les événements indésirables attribués au traitement par voriconazole, ont été plus nombreux que ceux répertoriés pour la caspofungine (45% des patients présenté un ou des effets indésirables sous voriconazole contre 0,01% avec la caspofungine).

Il est intéressant de noter que l'utilisation de la caspofungine est limitée par certaines équipes en raison du risque de toxicité cardiaque, si l'on se réfère aux dernières recommandations. Toutefois, nous n'avons pas du tout retrouvé cet effet indésirable dans notre étude, le seul incident répertorié étant des troubles hépatiques. Cependant, la durée de traitement ayant rarement excédé 10 jours, l'innocuité presque totale qu'ont montré les différentes études de

pharmacotolérance aux posologies classiques, sur des durées variant de 0 à 15 jours, est ainsi confirmée.

Nous avons, par contre, pu répertorier de nombreux effets indésirables dus au voriconazole. Ainsi, comme tous les antifongiques de la classe des azolés, le voriconazole est potentiellement hépatotoxique (52% des cas dans notre étude). La fréquence et la sévérité des réactions d'hépatotoxicité sont variables, allant du plus élevé avec le kétoconazole au plus faible avec le fluconazole. Toutefois, la fréquence des réactions d'hépatotoxicité chez les patients sous traitement antifongique azolé est faussée par les pathologies sous-jacentes et les traitements concomitants. Deux études <sup>99,125</sup>, l'une comparant le voriconazole à l'amphotéricine B, l'autre réalisant un essai randomisé sur le traitement de l'aspergillose invasive, n'ont démontré aucun accroissement de la fréquence de l'augmentation des enzymes hépatiques, en fonction de la nature du traitement. Ainsi, l'augmentation des transaminases est peut être moins fréquente que celle retrouvée dans notre étude non comparative. D'autres troubles, tels que des tremblements et des modifications du bilan biologique, des troubles visuels, ont été rapportés, ils rétrocedent généralement au bout de quelques semaines de traitement. Face à ces effets indésirables, seule une bonne surveillance des paramètres biologiques permet de prévenir, voire de contenir ces effets.

Les éruptions cutanées sous voriconazole sont des réactions de photosensibilité survenant pour la plupart en ambulatoire (65%). Les zones cutanées exposées au soleil peuvent évoluer vers un érythème diffus. Au fil du temps, cet érythème diffus peut aboutir à une desquamation, et dans certains cas, à une dermatite exfoliative. Ainsi, les patients recevant du voriconazole en traitement ambulatoire doivent être avertis de ne pas s'exposer au soleil en début d'après-midi, d'appliquer une crème solaire et de porter des vêtements longs. Toutefois, les crèmes solaires ne sont pas toujours efficaces, et il est préférable pour ces

patients de s'exposer le moins possible ou d'utiliser des produits solaires adaptés.

Face à ces effets indésirables, des conseils adaptés lors de la délivrance du voriconazole en ambulatoire permettent une meilleure observance et adhésion au traitement, en assurant sa compréhension et sa gestion au quotidien par le patient:

- Respect des heures de prise.
- Protection solaire efficace et application régulière toutes les deux heures.
- Informations sur les effets indésirables potentiels sans alarmisme et la manière de les gérer, voire de les éviter.

#### 6.2.8. Interactions médicamenteuses

La caspofungine et le voriconazole ont principalement présenté des interactions avec les immunosuppresseurs. Il est intéressant de rappeler que pour l'une et l'autre de ces molécules, l'association respective avec le mycophénolate mofétil et la ciclosporine devrait entraîner des variations de posologies de l'un ou l'autre des traitements.

Ainsi, lors de l'emploi avec le voriconazole, la posologie de la ciclosporine devrait être diminuée de moitié<sup>50</sup>. Lors de l'utilisation chez un patient de mycophénolate mofénil et de caspofungine, la posologie de l'antifongique devrait être maintenue à 70 mg/j<sup>52</sup>. Au cours de notre travail, nous avons pu observer que peu d'ajustements spontanés des posologies étaient effectués lors de l'administration concomitante des deux traitements.

### 6.2.9. Aspects économiques

Les nouveaux antifongiques sont coûteux <sup>126</sup>. Nous n'avons pu, au cours de notre étude, déterminer un coût moyen pour chaque type de traitement, les durées de traitement variant considérablement au sein d'un même groupe.

Toutefois, si l'on se réfère aux données des différents laboratoires pharmaceutiques <sup>49,50,51</sup>, une journée de traitement par voriconazole ou caspofungine avoisine respectivement 165 et 490 euros, alors qu'une journée sous amphotéricine B classique ne coûte que 3.13 euros.

On peut donc, au vu des surcoûts qu'entraîne l'utilisation des nouveaux antifongiques, aisément comprendre le maintien de l'emploi de l'amphotéricine B malgré les problèmes de tolérance posés par cette molécule.

Si l'on fait une analyse des données de la littérature, peu d'études médico-économiques se sont intéressées aux coûts de l'utilisation des antifongiques, si l'on fait le parallèle avec les travaux concernant les stratégies antibiotiques. Toutefois, nous avons pu relever une étude portant sur l'évaluation de la prophylaxie antifongique. Cette étude s'est proposée d'évaluer les conséquences économiques des infections fongiques invasives à champignons filamenteux chez le sujet immunodéprimé. Elle a comparé deux groupes de patients, l'un où les patients présentaient une infection fongique invasive, l'autre non. Cette étude a conclu qu'un patient immunodéprimé qui développe une aspergillose invasive est hospitalisé 9,2 jours de plus que dans le cas contraire, ce qui équivaut à des coûts supplémentaires de l'ordre de 4550 euros en coût variable pour l'hôpital et 5628 euros pour la Sécurité sociale, si l'on prend en compte le traitement antifongique, les soins et les examens complémentaires. Cette étude a donc effectué une modélisation des coûts, si une prophylaxie primaire était

administrée chez les patients à risque. Ainsi, cette prophylaxie aurait un ratio coût - efficacité équivalent à 1900 euros. Elle serait donc acceptable selon les normes de la Sécurité sociale <sup>127</sup>. Si cette étude est confirmée et complétée par d'autres modélisations économiques des stratégies thérapeutiques antifongiques, le débat sur l'intérêt du traitement prophylactique pourrait être relancé.

# **CONCLUSION**

Ce travail nous a permis d'évaluer les nouvelles options que représentent le voriconazole et la caspofungine pour le traitement hospitalier et ambulatoire de malades souffrant d'infections fongiques invasives, un peu plus d'un an après leur mise sur le marché.

Les résultats que nous avons obtenus confirment la place importante qu'ont pris la caspofungine et surtout le voriconazole dans le traitement des infections fongiques invasives. Ceci a surtout été vérifié chez les patients immunodéprimés, essentiellement les patients d'hématologie allogreffés et les greffés pulmonaires.

L'analyse des schémas thérapeutiques mis en place et des réponses favorables obtenues après traitement par voriconazole au cours de l'année 2003 nous permettent de confirmer les résultats des différentes études effectuées depuis bientôt trois ans.

Les résultats de la prescription de la caspofungine dans le cadre des infections fongiques invasives ont été moins probants au cours de notre étude. L'échantillon étudié plus faible et les indications plus restreintes de la caspofungine expliquent certainement ces résultats.

Par ailleurs, la prescription en association de la caspofungine avec le voriconazole a démontré des résultats favorables, rapides et prometteurs dans le traitement des infections fongiques invasives.

Toutefois, il faut noter la disparité d'utilisation de ces deux antifongiques en termes de conditions d'instauration des traitements et de durée de ceux-ci. Nous avons ainsi pu noter quelques écarts entre les recommandations établies et l'usage des molécules en pratique courante, témoignant de la difficulté de diagnostiquer, donc de traiter ces infections.

En cas d'infections invasives fongiques documentées, les schémas sont bien définis. Le problème se pose dans le cadre des infections probables et possibles, où, en l'absence de toute certitude quant à l'efficacité d'un traitement prophylactique ou probabiliste, les schémas thérapeutiques varient considérablement au sein d'un même groupe de diagnostic et les prescriptions de voriconazole et de caspofungine se font alors le plus souvent hors AMM.

A l'issue de cette étude, de nombreux points restent à définir.

Les questions de l'intérêt du traitement prophylactique, de la prescription en première ligne de nouveaux antifongiques plutôt que de l'amphotéricine B, ainsi que de l'utilisation des combinaisons d'antifongiques, se posent.

Il faut donc maintenant réaliser d'autres études prospectives, afin de préciser les schémas thérapeutiques de chacun d'eux, en tenant compte du coût de l'antifongique, du risque de développement de la résistance du champignon, et de la tolérance à long terme de ces deux traitements, en particulier du voriconazole qui présente de sérieux effets indésirables.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ponton J., Ruchel R., Clemons KV., et al. *Emerging pathogens*. Med Mycol, 2000, 38(Suppl 1), 25-36.
2. Ghannoum MA., Rice LB. *Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance*. Clin Microbiol Rev, 1999, 12(4), 501-17.
3. Chabasse D. and Contet-Audonneau N. *Mycologie médicale*. Masson, Paris, 1995, vol 1, pp 111-222.
4. Pittet D. *Candidémie et candidose généralisée*. In: E. SAS (Ed), Encycl. Med. Chir., Vol. Anesthésie-Réanimation, Paris, 2000, pp.36-983-D-10.
5. Herbrecht R., Denning DW., Patterson TF., et al.(a) *Open, randomized comparison of voriconazole and amphotericin B followed by other licensed antifungal therapy of invasive aspergillosis*. Abstract J-680, American Society for microbiology, 2001, 378.
6. Euzeby J. *Mycoses dues aux champignons du phylum Deuteromycotina*. In.: CMF Mérieux (Ed), Mycologie médicale comparée, Vol 2, pp.77-265.
7. Koenig H. *Guide de mycologie médicale*. Paris, Ellipses, 1995, vol 1, pp 125-172.
8. Pfaller MA., Jones RN., Doern GV., Fluit A., et al. *International surveillance of blood stream infections due to Candida species in the European Sentry Program: species distribution and antifungal susceptibility including the investigational triazole and echinocandin agents*. Sentry Participant Group (Europe), Diagn Microbiol Infect Dis, 1999, 35(1), 19-25.
9. Gleason TG., May AK., Caparelli D. *Emerging evidence of selection of fluconazole: tolerant fungi in surgical intensive care unit*. Arch. Surg, 1997, 132, 1197-2001.
10. Kossof EH., Buescher ES., and Karlowicz MG. *Candidemia in neonatal intensive care unit: trends during fifteen years and clinical features of 111 cases*. Pediatr Infect Dis, 1998, 17(6), 504-8.
11. Peppys J., Jenkins PA. *Precipitin test in farmer's lung*. Thorax, 1965, 20, 21-35.

12. Latgé JP. *Aspergillus fumigatus and aspergillosis*. Clin Microbiol Rev, 1999, 12, 310-50.
13. Latgé JP, Aspergillus. *Aspergillus/Aspergillosis website*. Recherche Medline. Aspergillus Laboratory Pasteur Institute. (Page consultée le 14 décembre 2003).
14. Walsh TJ., Groll A. *Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century*. Transplant Infect Dis, 1999, 1, 247-61.
15. Voss A. and Verweij P. *Epidémiologie, tendance actuelle des infections à Candida*. In: Optimed (Ed), Les candidoses systémiques, JIDIF, 2001, pp 11-28.
16. Pfaller MA. *Epidemiology and control of fungal infections*. Clin Infect Dis, 1994, 19, S8-S13.
17. Dromer F., Dupont B. *The increasing problem of fungal infections in the immunocompromised host*. J Mycol Med, 1996, 6, 1-6.
18. Beck-Sague CM., Jarvis WR. *and the National Nosocomial Infection Surveillance System. Secular trends in the epidemiology of nosocomial fungal infections in the united states, 1980-1990*. J Infect Dis, 1993, 167, 1247-1251.
19. Jarvis WR., Martone WJ. *Predominant pathogens in hospital infections*. J Antimicrob Chemother, 1992, 29, 19-24.
20. Fredkin SK., Jarvis WR. *Epidemiology of nosocomial fungal infections*. Clin Microbiol Rev, 1996, 33, 23-32.
21. Blumberg HM., Jarvis WR., Soucie JM. et coll. *Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. National epidemiology of mycosis survey*. Clin Infect Dis 2001, 33, 117-18.
22. Denning DW. *Invasive aspergillosis*. Clin Infect Dis, 1998, 26, 781-803.
23. Leroy O. *Diaporama: infections fongiques chez le patient neutropénique*. Fédération hospitalière des pathologies infectieuses et de réanimation. Site Web (Page consultée le 31-07-2004).

24. Bow EJ., Loewen R., Cheang MS. et coll. *Cytotoxic therapy induced D-xylose malabsorption and invasive fungal infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukemia in adults.* J Clin Oncol, 1997, 15, 2254-61.
25. Singh Navey RK., Munoz P., Pruett TL., et coll. *Trends in risk profiles for and mortality associated with invasive aspergillosis among liver transplant recipients.* Clin Infect Dis, 2003, 30, 662-78.
26. Mac Taggart B., Wong G. *Invasive fungals infection: Review and update.* Clin Infect Dis, 2003, 31, 59-44.
27. Paris S. *Laboratoire des Aspergillus.* Aspergillus/Aspergillosis website. Recherche Medline.
28. Germaud P., Renaudin K., Danner I., Morin O., de Lajartre AY. *Aspergilloses broncho-pulmonaires: Les nouveaux enjeux.* Rev. Mal. Respir, 2002, 18, 257-66.
29. Herbrecht R., Fohrer C., Zamfir A., and Letscher-Bru V. *Les candidémies en hématologie et en cancérologie.* In: Optimed (Ed), Paris, Les candidoses systémiques, JIDIF, pp.125-133.
30. Eggiman P., and Pittet D. *Candidoses en réanimation.* In: E.SAS (Ed), Réanimation, 2002, Vol.11, pp.209-21.
31. Connor D., H., Chandler FW. *Pathology of infectious diseases.* Appleton & Lange, Stanfors, Connecticut, vol 1&2.
32. Patterson TF., Kirkpatrick WR., White M., et al. *Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes.* Medicine, 2000, Baltimore, 79, 250-60.
33. Germaud P., Haloun A. *Aspergilloses pulmonaires invasives d'origine nosocomiale.* Rev Pneumol Clin, 2001, 57, 157-63.
34. Harousseau JL., Chabasse D., Dupont B., Germaud P. *Aspects cliniques des aspergilloses.* Janssen-cilag Publ, vol 2, 1996, Paris.

35. Milesi-Lecat AM., Aumaitre O., Deusebis T., Kaufman F., Tridon A., Cambon M., Marcheix JC. *Aspergillose pulmonaire semi-invasive avec anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires de type diffus: deux observations*. Ann Med Interne, 1994, 145, 140-6.
36. Cooper JA., Weinbaum DL., Aldrich TK., Mandell GL.. *Invasive aspergillosis of the lung and pericardium in a non-immunocompromized 33 years old man*. Am J Med., 1981, 71, 903-907.
37. Weiland D., Ferguson RM., Peterson PF., et al. *Aspergillosis in 25 renal transplant recipients*. Ann Surg, 1983, 198, 622-29.
38. Auboyer C. *Approches diagnostiques des candidoses systémiques en anesthésiologie*. Bolus numéro spécial 1999, mai, 8-11.
39. Grillot R., Hidalgo-Fricker H., et al. *Fungemia-bacteriemia associations: detection and analysis over 2 year periods in a French university Hospital*. .39<sup>th</sup> ICAAC, San Fransisco, 1999, 75.
40. Lacroix C., and Feuilhade de Chauvin M. *Levures et moisissures identifiées en culture: simples contaminants ou réels pathogènes?*. Feuillet de biologie, 2002, 43(246), 29-35.
41. Montravers P. *Epidémiologie des péritonites post-opératoires*. 21<sup>ème</sup> Congrès de la société française de réanimation de langue française, 2001.
42. Aronchick JM. *Pulmonary infections in cancer and bone marrow transplant patients*. Semin Roentgenol, 2000, 35, 140-51.
43. Worthy SA., Flint JD., Muller NL. *Pulmonary complications after bone marrow transplantation: high resolution CT and pathologic findings*. Radiographics, 1997, 17, 1359-71.
44. Kulhmann JE., Fishmann EK. *Invasive aspergillosis in acute leukemia*. Radiology, 1985, 157, 611-4.
45. Caillot D., Casasnovas J., et al. *Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients*. Clin Microbiol Infect, 2001, 7, 54-61.

46. Fujita S. and Ohta T. *Serodiagnostics of fungal infection*. Rinsho Byori, 44(9), 818-24.
47. Bastide JM. *Exploration de l'antigène dans le diagnostic des candidoses invasives*. Lettre Pfizer Myc, mai 2003, 5-7.
48. Ballereau F., Morin O. *Recommandations pour l'usage des antifongiques*. CHU de Nantes, 2003.
49. Amphotéricine B : *Monographie*. Bristol– Myers– Squibb.
50. V-FEND® : *Monographie*. Pfizer (Editions France).
51. Cancidas® : *Monographie*. Merck 2001.
52. Ambisome® : *Monographie*. Gilead 1997.
53. Abelcet® : *Monographie*. Elan 1998.
54. Cancidas® : *Monographie*. Merck 2004.
55. Site internet Pfizer. Dernière visite le 14 octobre 2004.
56. Groll A., Piscitelli S., Walsh TJ. *Clinical pharmacology of systemic antifungal agents: a comprehensive review of agents in clinical use, current investigational compounds, and putative targets for antifungal drug development*. Adv Pharmacol, 1998, 44, 343-500.
57. Ernst EJ. *Investigational antifungal agents*. Pharmacotherapy, 2001, 21, 165S-174S.
58. Groll AH., Piscitelli SV, Walsh TJ. *Antifungal pharmacodynamics concentration effect relationship in vitro and in vivo*. Pharmacotherapy, 2001, 21, 133S-148S.
59. Rex JH., Walsh TJ., Sobel JD., et coll. *Practice guidelines for the treatment of candidiasis*. Clin Infect Dis, 2000, 30, 662-78.
60. Kam LW., Lin JD. *Management of systemic candida infections in the intensive care units*. Am J Health Syst pharma, 2002, 59, 33-41.
61. Powers JH., Dixon C., Goldberger MJ. *Voriconazole versus amphotericin B in patients with neutropenia*. N England J Med, 2002, 346, 289-90.

62. Edwards JE., Bodey GP., Bowden RA., et al. *International conference for the development of a consensus on the management and prevention of severe Candida infections*. Clin Infect Dis, 1997, 25, 43-59.
63. Rex JH., Bennett JE., Sugar AM., et al. *A randomized double trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of patients with neutropenia*. Candidemia Study group. N Engl J Med, 1994, 331, 1325-30.
64. Stevens DA., Kan VL., Judson MA., et al. *Practice guidelines for diseases caused by aspergillus*. Infectious Diseases Society of America, Clin Infect Dis, 2000, 30, 696-709.
65. Gentina T., De Botton S., Alfandari S. et al. *Combination antifungals for treatment of pulmonary invasive aspergillosis refractory to amphotericin B in leukemia patients*. Abstract M-890. 42<sup>th</sup> ICAAC San Diego, 2002.
66. Kontoyiannis DP., Hachem R., Lewis R., et al. *Efficacy and toxicity to the caspofungin versus liposomal amphotericin B combination, in documented or possible invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies*. 42<sup>th</sup> ICAAC San Diego, 2002, Abstract 1820.
67. Ascoglu S., Rex JH., de Pauw., et al. *EORTC NIAIDM Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hématopoietic stem cell transplants: an international consensus*. Clin Infect Dis, 2002, 34-714.
68. Geglio B. *Etude antifongiques 2003*. CHU de Nantes, 2003.
69. Laboratoire Janssen-Cilag *Etude sur la prescription et l'utilisation de l'itraconazole*. Janssen-Cilag, 2000.
70. CHU de Nantes. *Etude prospective sur l'emploi du fluconazole au CHU de Nantes*. CHU de Nantes, 1999.
71. Site internet Infectiologie de Lille. Dernière visite le 14 octobre 2004.

72. Caillot D., Casasnovas O., Bernard A., et al. *Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery.* J Clin Oncol 1997, 15, 139-47.
73. Ribaud P., Chastang C., Latge JP., et al. *Survival and pronostic factors of invasive aspergillosis after allogenic bone marrow transplantation.* Clin Infect Dis, 1999; 28, 322-330.
74. Karni M., Tanaka T., Kanda Y., et al. *Computer tomographic scan of the chest, latex agglutination test and plasma 1,3 béta D glucanne essay in early diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a prospective study of 215 patients.* Haematologica, 2000, 85, 745-52.
75. Caillot D, Marrone N., Cuisenier B et al. *Role of early diagnosis and aggressive surgery in the managment of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenics patients.* Clin Microbiol Infect Dis, 2001, 7, suppl 2, 54-61.
76. Caillot D., Couailler JF., Bernard A., et al. *Increasing volums and changing characteristics of invasive pulmonary aspergillosis on sequential thoracic computed tomography on patients with neutropenia.* J Clin Oncol, 2001, 19, 253-9.
77. British society for antimicrobial chemotherapy working party. *Management of deep candida infection in surgical and intensive care unit patient..* In care Med, 1994, 20, 522-528.
78. Patterson JE, Peters J., Calhoon JH., et al. *Investigations and control of aspergillosis and other filamentous fungal infections in solid organs transplant recipients.* Transpl Infect Dis, 2000, 2, 22-8.
79. Kallel K., Chaker E., Jerbi A., et al. *Evaluation de l'antigénémie aspergillaire dans la surveillance des patients neutropéniques.* J Mycol Med, 2002, 13, 199-202.
80. Société Française d'Hygiène hospitalière. *Prévention du risque aspergillaire chez l'immunodéprimé.* Texte long. Hygienes, 2000, 8, 316-320.

81. Doermann F., Weill FX., Boiron JM., et al. *Intérêt du dosage sérique de l'antigène galactomannane par la méthode Elisa chez le patient présentant un risque d'aspergillose pulmonaire invasive dans un service d'hématologie.* J Mycol Med, 2002, 12, 135-131.
82. Morin O., Renard B., Villers D., et al. *Surveillance des patients à haut risque de candidoses invasives. Place de l'antigénémie mannane.* J Mycol Med, 2004, 14, 34-42.
83. Challier S., Corriol O., Legard D., et al. *Traitement par voie systémique des infections fongiques invasives à l'hôpital Necker.* J Mycol Med, 2001, 13, 5-12.
84. Denning DW. *Therapeutic outcomes in invasive aspergillosis.* Clin Infect Dis, 1996, 23, 608-15.
85. Rex JH., Sobel JD. *Prophylactic antifungal therapy to intensive care unit.* Clin Infect Dis, 2001, 32, 1191-1200.
86. Glasmacher A., Hahn C., Molitor E., et al. *Itraconazole for antifungal therapy prophylaxis on neutropenic patients: a study of 2181 patients.* Abstract 681. In: 41<sup>th</sup> ICCAC, 2001.
87. Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française. *Prise en charge des candidoses et des aspergilloses invasives.* Texte court. Conférence de consensus du 13 mai 2004. Paris.
88. Goodman JL., Winston DJ., Greenfield RA., et col. *A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation.* N Engl J Med, 1992, 326, 845-51.
89. Gotze PC., Hansen HK. *Meta analysis on prophylactic or empirical antifungal treatment versus placebo or non treatment on patients with cancer complicated by neutropenia.* BMJ, 1997, 314, 1238-44.
90. Viviani MA., de Marie S., Graybill JR., Yamauchi H., Anaissie E., Caillot D. *New approaches to antifungal chemotherapy.* Med Mycol, 1998, 36(Suppl 1), 194-206.
91. Eggimann P., Franciolo P., Bille J., et al. *Fluconazole prophylaxis prevents intraabdominal candidiasis in high risk surgical patients.* Clin Infect Dis, 2002, 25, 55-59.

92. Schwartz S., Heinemman V., Behne J. et al. *Aerosolized amphotericin B inhalations as prophylaxis of invasive infections caused by Aspergillus during prolonged neutropenia: results of a prospectiv randomized multicenter trial.* Blood, 1999, 93, 3654-61.
93. Prentice HG., Hahn IM., Herbrecht R., et al. *A randomized comparison on liposomal versus conventionnal amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in patients with neutropenia.* Br J Haematol, 1997, 98, 711-718.
94. Perfect J., Gonzalez-Ruiz A., Lutsar I., et al. *Voriconazole for the treatment of resistant and rare fungal pathogens.* Infectious Diseases Society of America, 2002, 93, Abstract 30107.
95. Walsh TJ., Pappas P., Winston DJ., et al. *Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever.* N Engl J Med, 2002, 346, 225-34.
96. Herbrecht R., Denning DW., Patterson TF, et al. *Open randomized comparison of voriconazole and amphotericin B followed by other licensed antifungal therapy of invasive aspergillosis.* Abstract J-680 In: 41<sup>st</sup> interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago, september 22 to 25, 2001, Washington DC/ American society for microbiology, 2001, 378.
97. Pizzo PA., Robichaud KJ., Gill FA., Witebesky FG. *Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia.* AM J.Med, 1982, 72, 10.
98. Walsh TJ., Sable C., Depauw W., et al. *A randomized double blind center trial of caspofungin versus liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy of persistently febrile neutropenic patients.* Abstract M-1761,43<sup>th</sup> ICAAC, Chicago, 2003.
99. Walsh TJ., Peter J., McCough DA., Fothergill AW., Rinaldi MG., Pizzo PA. *Activity of amphotericin B and antifungal azoles alone and in combination against Pseudallescheria boydii.* Antimicrob Agents Chemother, 1995, 39, 1361-4.

100. Boogaerts M., Winston DJ., Bow E., et al. *Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad spectrum antibacterial therapy*. *Ann Intern Med*, 2001, 135, 412-22.
101. Lam LR., Turco TF. *Combination therapy with caspofungin and amphotericin B lipid complex*. *Am J Health- Syst Pharm*, 2002, 59, 81-2.
102. Colombo A., Perfect JR., et al. *Geographic distribution and reponse rates for various Candida species: results from the multicenter randomized invasive candidiasis study of caspofungin versus amphotericin B*. Abstract M-1526, 42<sup>th</sup> ICAAC San Diego, 2002.
103. Flening RW., Husni R., et al. *Comparison of amphotericin B lipid complex versus ambisome® in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with neutropenia*. *Leuk Lymphoma*, 2001, 40, 511-20.
104. Espinel-Ingroff A. *In vitro activity of the new triazole voriconazole against opportunistic filamentous and dimorphic fungi and common and emerging yeast pathogens*. *J Clin Microbiol*, 1998, 36, 198-202.
105. Denning DW., Ribaud P., Milpied N., et coll. *Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis*. *N Engl J Med*, 2002, 347(6), 408-15.
106. Masavata EK, Ganessa IT., et al. *In vitro antifungal activity of voriconazole in two drug combinations with micafungin, caspofungin and amphotericin B*. Abstract M-125. In 41<sup>th</sup> ICAAC, 2001.
107. Patterson TF., Kirkpatrick WR., White M., et al. *Invasive aspergillosis: disease spectrum, treatment practices, and outcomes*. *Medicine*, 2000, (Baltimore) 79, 250-60.
108. Viviani MA., de Marie S., Graybill JR., Yamauchi H., Anaissie E., Caillot D. *New approaches to antifungal chemotherapy*. *Med Mycol*, 1998, 36(Suppl 1), 194-206.
109. Thiebaut A., Antal D., Breysse M.C. et al. *Refractory invasive fungals infections in patients with haematologic malignancies combination a new antifungal agents with amphotericin B*. Abstract M-859, in: 42<sup>th</sup> ICCAC, 2002.

110. Robin MA., Caroll KC., Cahill BC. *Caspofungin in combination with itraconazole for the treatment of invasive aspergillosis in humans.* Clin Infect Dis, 2002, 34, 1160.
111. Maertens J., Raad I., Petrikokos G., et al. *Update of a multicenter non comparative study of caspofungine in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to other antifungal agents. An analysis of 90 patients.* Abstract M-868. In: 42<sup>th</sup> ICCAC, 2002.
112. Arathoon EG., Gotuzzo E., Noriega LM., et al. *Randomized double-blind multicenter study of caspofugin versus amphotericin B for treatment of oropharyngal and esophageal candidiasis.* Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46, 451-457.
113. Lomaestro BM. *Caspofungin: an echinocandin antifungal for the treatment of invasive aspergillosis.* Formulary, 2001, 36, 427-36.
114. Walsh TJ. *Echinocandins- An advance in the primary treatment of invasive candidiasis.* N Engl J Med, 2002, 347(25), 2070-2.
115. Mora-Duarte J., Betts R., Rotsein C., et al. *Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis.* N Engl J Med, 2002, 347, 2020-9.
116. Villanueva A., Arathoon E., Gotuzzo E., et al. *A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of candidal esophagitis.* Clin Infect Dis, 2001, 33, 1529-35.
117. Perea S., Patterson TF. *Antifungal resistance in pathogenic fungi.* Clin Infect Dis, 2002, 35, 1073-80.
118. Munoz P., Marin M., Tornero P., Rabadan P., Rodriguez-Creixems M., Bouza E. *Successful outcome of Scedosporium apiospermium disseminated infection treated with voriconazole in a patient receiving corticosteroid therapy.* Clin Infect Dis, 2000, 31, 1499-501
119. Garcia-Arata MI., Otero MJ., Zomeno M., de la Figuera MA., de las Cuevas MC., Lopez-Brea M. *Scedosporium apiospermium pneumonia after autologous bone marrow transplantation.* Euro J Clin Microbiol Infect Dis, 1996, 15, 600-3.

120. Thomas J., Walsh TJ., Irja L., Driscoll T., et al. *Le voriconazole dans le traitement de l'aspergillose, de la scédosporiose, et d'autres infections fongiques invasives chez l'enfant*. Pediatric Infectious Disease Journal, mars 2002, 21, 240-8.
121. Lortholary O. *Prise en charge des candidoses systémiques*. La Presse Médicale, 1999, 28(25), 1392-1394.
122. Edwards JA., Bodey GP., Bowden RA., et al. *International conference for the development of a consensus on the management and the prevention of severe candidal infection*. Clin Infect Dis, 1997, 25, 43-59.
123. Hoang AT. *Caspofungin acetate: an antifungal agent*. Am J Health-System Pharm, 2001, 588, 1206-14.
124. De Beule K., Van Gestel J. *Pharmacology of itraconazole*. Drugs 2001, 61, 27-37.
125. Berenguer J., Diaz-Medevilla J., Urra D., Munoz P. *Central nervous system infection caused by Pseudallescheria boydii: case report and review*. Rev Infect Dis, 1989, 11, 890-896.
126. Sheehan DJ., Hitchcock CA., Sibley CM. *Current and emerging azole antifungal agents*. Clin Microbiol Rev, 1999, 12, 40-79.
127. Chapuis S., Auvray JP., Lafuma A., et al. *Conséquences économiques d'une infection à Aspergillus ou autres champignons filamenteux chez les patients traités pour une leucémie aiguë myéloïde et modélisation des stratégies préventives*. J Mycol Med, 2001, 11, 67-72.

# **ANNEXE 1**

## **QUESTIONNAIRE ETUDE ANTIFONGIQUE 2003**

### **Données patient**

- Nom :
- IPP :
- Sexe :
- Age :
- Fonction rénale :
- Fonction hépatique :

### **Antécédents médicaux**

- Affections broncho-pulmonaires :
- Affections allergiques :

### **Le terrain**

- Pathologies sous-jacentes :
- Etat immunitaire :
- Facteurs favorisants :

### **Le diagnostic**

- Culture :
- Clinique :
- Imagerie :
- Délai diagnostique :

### **L'infection fongique invasive**

- Nature du champignon isolé :
- Espèce isolée :
- Localisation :

## Conditions de mise en route du traitement

- Nature de l'infection :
  - Médicament utilisé en première intention :
  - Durée de traitement :
  - Posologies :
  - Effets indésirables :
  - Associations médicamenteuses :
  - Cause de l'arrêt :
- 
- Médicament utilisé en seconde intention :
  - Durée de traitement :
  - Posologies :
  - Effets indésirables :
  - Associations médicamenteuses :
  - Cause de l'arrêt :
- 
- Médicament utilisé en troisième intention :
  - Durée de traitement :
  - Posologies :
  - Effets indésirables :
  - Associations médicamenteuses :
  - Cause de l'arrêt :

## Evaluation de l'efficacité du traitement

- Réponse clinique :
  - Réponse radiologique :
  - Réponse biologique :
- 
- Réponse clinique :
  - Réponse radiologique :
  - Réponse biologique :
- 
- Réponse clinique :
  - Réponse radiologique :
  - Réponse biologique :

**Vu, le Président du Jury**

**Vu, le directeur de thèse**

**Vu, le directeur de l'UFR**

---

**Auteur:** BERGEAU Caroline, Marie, Sylvie

**Titre de la thèse:** Place du voriconazole et de la caspofungine dans le traitement des infections fongiques invasives au CHU de Nantes.

---

**Résumé de la thèse:**

Nous rapportons les résultats d'une étude prospective portant sur les prescriptions de voriconazole et de caspofungine chez 126 patients atteints d'infections fongiques invasives prouvées, probables ou possibles, relevées au CHU de Nantes durant l'année 2003.

Pour chacun de ces 126 patients, nous avons étudié le diagnostic et les circonstances qui ont amenés à la prescription des deux antifongiques : voriconazole et caspofungine. Nous avons relevé, pour chacune des prescriptions de ces antifongiques les posologies, durées de traitement, effets indésirables et interactions médicamenteuses éventuelles. Nous avons donc pu faire un bilan de l'utilisation de ces deux antifongiques et comparer leur efficacité et leur intérêt par rapport aux autres thérapeutiques existantes.

Les résultats semblent montrer une efficacité importante du voriconazole et à un moindre degré, du fait d'une plus faible utilisation, de la caspofungine dans le traitement des infections fongiques invasives, aspergilloses en particulier, sur des terrains déjà fragilisés. Toutefois, les modalités de traitement (ligne de traitement, durée) restent à préciser.

---

**Mots clés:**

- |                |                             |                     |
|----------------|-----------------------------|---------------------|
| - Caspofungine | - Voriconazole              | - Candida           |
| - Aspergillus  | - Traitements antifongiques | - Mycoses invasives |
- 

**Jury:**

Président: Monsieur P. LE PAPE, Professeur de parasitologie, Faculté de Pharmacie, UFR de Nantes.

Directeur de thèse: Madame F. BALLEREAU, Professeur de Santé publique-Pharmacie Clinique, Faculté de pharmacie, UFR de Nantes.

Membres:

- Madame A.DELAROCHE, Pharmacien.
  - Monsieur N.MILPIED, Professeur d'hématologie, CHU de Nantes.
  - Docteur P.GERMAUD, Praticien hospitalier en pneumologie, CHU de Nantes.
- 

**Adresse de l'auteur:** Tostivint-Bergeau Caroline  
19, avenue Flornoy  
44380 Pornichet

