**Prise en charge des infections fongiques invasives en hématologie adulte**

**Recommandations du CHU de Lille - Version 10 - 2025**

1. ASPERGILLOSE

**1.1 Prophylaxie primaire**

**Allogreffe de moelle :**

 Du conditionnement à la prise de greffe

* + **Si faible risque :**
		- **Fluconazole** 400 mg 1x/j **AI**
	+ **Si haut risque** (greffe de LA réfractaire, prophylaxie 2nd, sang cordon, GVH aigue, mismatch, haplo)**:**
		- **Voriconazole** 6 mg/kg 2x/j à J1 puis 4 mg/kg 2x/j PO ou IV **BI** (objectif résiduel entre 1 et 5 mg/L)
		- Alternative : **posaconazole** 300 mg 2x/j J1 puis 300 mg 1x/j **BII** (objectif résiduel >0,7 mg/l)

Si GVH (aigue ou chronique) de grade >=2 avec > 1 mg/kg CTCD : tant que la GVHD n’est pas contrôlée et que la corticothérapie est prescrite à une dose ≥ 0.5 mg/kg

* + **Posaconazole cp**: 300 mg 2x/j J1 puis 300 mg 1x/j PO **AI**
	+ **Si intolérance ou taux sérique insuffisant de posaconazole (>0,7 mg/l)**
		- **Voriconazole** : 6 mg/kg 2x/j à J1 puis 4 mg/kg 2x/j PO ou IV **BI**
		- Alternative : **posaconazole IV** 300 mg 2x/j J1 puis 300 mg 1x/j
		- Alternative : **isavuconazole** PO ou IV : 200mg 3x/j 2j puis 200mg 1x/j (objectif résiduel entre 1 et 5 mg/L)
			* Si intolérance aux azolés : **micafungine** : 50 mg 1x/j IV **CII**

**CAR-T anti CD19**

 Prophylaxie anti moisissure (posaconazole, voriconazole, isavuconazole, micafungine) si :

Pré CAR-T : neutropénie, infection à moisissure dans les 6 mois, allogreffe, leucémie

Post CAR-T : CRS/ICAN grade ≥3 ou ≥ 7j de CTCD ou ≥ 3 sem neutropénie ou autre immunosuppresseur

A discuter au cas par cas: fluconazole sur CRS nécessitant tocilizumab

**Inductions de leucémies aigues myéloïdes et syndromes myélodysplasiques jusqu’à la sortie d’aplasie :**

 Chimiothérapie intensive :

* + Choix prioritaire :
		- **Posaconazole cp**: 300 mg 2x/j J1 puis 300 mg 1x/j PO **AI**
	+ 2ème choix :
		- **Voriconazole** : 6 mg/kg 2x/j à J1 puis 4 mg/kg 2x/j PO/IV si intolérance/taux insuffisant de posaconazole **BII**
		- Alternative : **posaconazole IV** 300 mg 2x/j J1 puis 300 mg 1x/j
		- Alternative : **isavuconazole** PO ou IV : 200mg 3x/j 2j puis 200mg 1x/j
	+ 3ème choix :
		- **Micafungine** : 50 mg/j IV / discuter **aérosols** **ambisome + fluconazole** IV (non coté / **BI)**
* Vénétoclax – vidaza : si neutropénie prolongée (**BII**)
	+ Baisse dose VTX 75% si posaconazole ou voriconazole ; 50% si fluconazole/isavuconazole

**LAM en traitement de consolidation**

* A discuter chez patients âgés ou forte dose Ara C : mêmes modalités que l’induction

**Leucémies aigues lymphoïdes**

* Pas de prophylaxie anti aspergillaire recommandée
* Prévention infection à levures à discuter au cas par cas par fluconazole (400mg 1x/j) ou isavuconazole **CIII**

**Autres patients d’oncohématologie (autogreffe médullaire, lymphome, LLC, LMC, y compris inhibiteurs BTK)**

* LLC : à discuter au cas par cas sur patients réfractaires ET avec neutropénie prolongée ou inhibiteur BTK
* LNH : à discuter au cas par cas sur patients réfractaires / chimio intensive avec neutropénies répétées / fortes doses CTCD / inhibiteur BTK
* MM et bispécifiques : à discuter au cas par cas si neutropénie prolongée / CTCD prolongés / prophylaxie secondaire

**Tenir compte des prophylaxies pour les :**

* Décisions de traitement probabiliste :
	+ Pas systématique si taux efficace récent de la prophylaxie
* Choix de la molécule en traitement probabiliste ou curatif :
	+ Pas de voriconazole ou d’isavuconazole si suspicion d’aspergillose sous prophylaxie par posaconazole ou voriconazole bien dosé.

**1.2 Prophylaxie secondaire (A3)**

Chez un patient ayant fait une aspergillose prouvée ou probable (définition EORTC/MSG2020)

Jusqu’à la fin des périodes d’immunodépression (cycles de chimio, 1 an post allogreffe….)

Chez un patient ayant fait une aspergillose possible :

Jusqu’à la normalisation des images scannographiques ayant motivé la mise sous traitement.

* + **Choix prioritaire : Voriconazole :** 6 mg/kg 2x/j à J1 puis 4 mg/kg 2x/j PO
		- Alternative : **posaconazole PO** 300 mg 2x/j J1 puis 300 mg 1x/j
		- Alternative : **isavuconazole** PO: 200mg 3x/j 2j puis 200mg 1x/j
	+ Autres molécules : A discuter si émergence de l’infection sous azolés bien dosé, ou si résistance prouvée

**1.3 Traitement probabiliste (= empirique)**

Situation clinique déclenchante : fièvre chez le neutropénique débutant après 7 jours de neutropénie < 500 PNN/mm3 et persistant 72h après le début d’une antibiothérapie à large spectre **OU** fièvre débutant après plus de 10 jours d’une neutropénie < 500 PNN/mm3.

* Scanner thoracique sans injection systématique +/- sinus ou autre si signe d’appel
* Marqueurs fongiques : galactomananne / BD glucane / +/- PCR mucor sang +/- T2MR +/- PCR aspergillus sang

 Si scanner accessible dans les 24h: pas de changement de traitement

 Si scanner décalé : mise en route (ou changement si prophylaxie) d’un traitement par :

* + **Choix prioritaire : amphotéricine B liposomale (Ambisome®)** 3mg/kg/j **AI.**
	+ Autre choix : **caspofungine** 70mg J1 puis 50mg/j (ou 70 mg/j si > 80 kg) **AI**
	+ En cas d’impossibilité d’utiliser ces molécules : **voriconazole** IV : 6 mg/kg 2x/j à J1 puis 4 mg/kg 2x/j **BI**
	+ Il n’y a pas d’indication à une association d’antifongiques
1. Arrêt du traitement et retour à la prophylaxie antérieure si :
	* Scanner thoracique en coupes fines n’étant pas en faveur d’une AI (scanner cérébral ou sinusien normal s’il y avait des signes d’appel clinique) ET
	* Marqueurs fongiques négatifs

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

Le traitement de première ligne est habituellement une monothérapie utilisant :

* Patient sans prophylaxie, ou avec une prophylaxie récente ou avec taux sérique en dessous de l’objectif
	+ Choix prioritaire : **voriconazole IV : 6 mg/kg 2x/j à J1 puis 4 mg/kg 2x/j AI**
	+ Si insuffisance rénale/cytolyse ou effets 2nd sous voriconazole: **Isavuconazole IV**: 200mg x3/j 48h puis 200 mg/j **AI**
* Patient sous prophylaxie antérieure par azolé bien dosé, ou avec une souche R aux azolés :
	+ Choix prioritaire : Amphotéricine B liposomale 3 mg/kg/j **BI**.
* En cas d’impossibilité d’utiliser ces molécules :
	+ - **Caspofungine** 70 mg J1 puis 50mg/j (ou 70 mg/j si > 80 kg) **CII**
		- **Posaconazole** IV 300 mg 2x/j J1 puis 300 mg 1x/j (non coté en 1ère ligne, **BII** en sauvetage)
* **Place des associations**
	+ **Aspergillose invasive** prouvée ou probable ET lésions extensives malgré 10-15j de monothérapie **BII**
* **Relais oral possible précocement :**
	+ Si pas de trouble de l’absorption (pas de GVH digestive haut grade ou de diarrhées importantes)
	+ Selon le TT IV Possible par Voriconazole 6 mg/kg 2x/j à J1 puis 4 mg/kg 2x/j ou isavuconazole 200mg x3/j 48h puis 200 mg/j (pas de dose de charge si relais de la même molécule en IV), à condition que :
		- Pas d’échec de prophylaxie par azolés
		- Taux sérique efficace avant l’arrêt du traitement IV

2. Mucormycoses

Prise en charge de 3 éléments **AII**

* Traitement antifongique
* **Amphotéricine B liposomale** **BII** au moins 5 mg/kg 1x/j et si possible 10 mg/kg 1x/j
* **Alternative : posaconazole** IV 300 mg 2x/j J1 puis 300 mg 1x/j **CII**I en 1è ligne, **BII** en sauvetage)
* **Alternative : isavuconazole**: 200mg x3/j 48h puis 200 mg/j
	+ Pas côté chez l’adulte car apparu après les recos ECIL (2013) sur le sujet, mais
	+ Côté en pédiatrie (2018) en 2ème ligne **BII**
	+ Et à une AMM pour

Objectifs de taux sériques à priori plus élevés que pour l’aspergillose : 3 à 5 mg/j semble raisonnable

 **+** Chirurgie précoce **AII à CIII** selon localisation/nombre de lésions

 A discuter systématiquement en cas de lésion unique, ou peu nombreuses

 **+** Diminution de l’immunosuppression si possible **AII**

* **Place des associations CIII**
	+ A discuter précocement selon localisation/gravité clinique (pas de recommandation cotée)

3. Candidémies

**Traitement documenté avant identification de la souche**

* **Choix prioritaires :**
	+ **Caspofungine :** 70 mg J1 puis 50mg/j (ou 70 mg/j si > 80 kg) **AII** ou
	+ **Amphotéricine B liposomale** 3 mg/kg/j **BIII**
* Uniquement chez patients non graves et n’ayant pas reçu d’azolés
	+ Voriconazole IV : 6 mg/kg 2x/j à J1 puis 4 mg/kg 2x/j **BIII** si besoin de couvrir les moisissures
	+ Fluconazole 12 mg/kg/j J1 puis 6 mg/kg/j **CIII**

**Adaptation selon l’identification de la souche (pondérer les choix ci-dessous par la CMI de *Candida* aux différentes molécules)**

* *C.albicans :* Caspofungine : 70 mg J1 puis 50mg/j **AII**

 Amphotéricine B liposomale 3 mg/kg/j **BII**

* *C.glabrata* : Caspofungine : 70 mg J1 puis 50mg/j **AII**

 Amphotéricine B liposomale 3 mg/kg/j **BII**

* *C. krusei* : Caspofungine : 70 mg J1 puis 50mg/j **AIII**

Amphotéricine B liposomale3 mg/kg/j **BII**

* *C.parapsilosis* : Fluconazole 12 mg/kg/j J1 puis 6 mg/kg/j **AIII**

 Caspofungine : 70 mg J1 puis 50mg/j **BIII** (baisse sensibilité fréquente : alternative = Amb-L)

* **Relai oral**
	+ Selon antifongigramme vers :
		- Fluconazole 12 mg/kg/j J1 puis 6 mg/kg/j ou
		- Voriconazole 6 mg/kg/12 h J1 puis 4 mg/kg 2x/j
* Ablation des cathéters centraux **AII**

4. candidose hépato-SPLENIQUE (CHS) ou chronique disséminée

Lésions apparaissant en **sortie d’aplasie**, généralement chez un patient ayant fait une candidémie.

C’est un syndrome de reconstitution immune.

Critères diagnostiques outre l’immunodépression,

CHS prouvée :

 Histologie ou culture/PCR hépatique ou splénique positive.

CHS probable : Au moins 1 élément suivant une candidémie dans les 2 semaines précédentes

Petites lésion arrondies en cocarde dans le foie, la rate ou le cerveau, ou renforcement méningé.

ET

Un critère mycologique (B-d glucane x 2 ou T2MR)

Traitement :

* + **Corticoïdes : 1,5 mg/kg/j de prednisone pendant 2 semaines puis 0,75 mg/kg/j pendant 2 semaines**
	+ **Un (seul) antifongique** choisi selon traitements précédents/ sensibilité si isolement candida

5. Candidoses invasives et associations antifongiques

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

6. Monitorage dU taux sérique des antifongiques

**6.1 Systématique pour les azolés anti-moisissures :**

Après l’initiation du traitement puis en cas d’échec et/ou de toxicité (**BIII**), ou de modification de traitements associés ayant une interaction avec l’azolé.

 Voriconazole :

Doser à 5j en résiduel (possible à J3 si dose de charge faite)

Taux attendu 1 à 5 mg/l

Si CMI élevée (fusariose, scédosporiose) ou site difficile (cerveau), viser 3-5 mg/l

 Posaconazole

Doser à 5j en résiduel (possible à J3 si dose de charge faite)

Taux attendu >0,7 mg/l en prophylaxie, > 1mg/l en curatif

Si mucor, viser 3-5 mg/l semble raisonnable

Pas de maximum défini dans la littérature. 5 mg/l semble raisonnable.

 Isavuconazole

Doser à 5j en résiduel (possible à J3 si dose de charge faite)

* + Taux attendu 1 à 5 mg/l (proposition CAI du CHU Lille en l’absence de recommandations)

Si CMI élevée, mucor ou site difficile (SNC), viser 3-5 mg/l semble raisonnable

**6.2 Uniquement sur indication précise et au cas par cas :**

 Caspofungine : si échec à M3 du traitement d’une CHS

Le paramètre PK/PD est l’AUC/24h.

Soit seule : recommandée >98 / toxique >200

Soit AUC/CMI avec des cibles variables selon l’espèce.

Modalités :

2 prélèvements

Un résiduel avant administration + un « pic » à T+1h après la fin d’injection

 Fluconazole : Si CMI élevée, SNC, hémofiltration continue, échec sur souche sensible

Doser en résiduel

Objectif de 10-15 mg/l

7 Autres éléments

* Tests à visée diagnostique uniquement (présence de signes cliniques)
	+ **Galactomannane** (**AII**) et DB glucane (**CII**)
	+ **PCR aspergillus** (**AII**) si haut risque (LAM, alloG)
	+ **PCR mucor** (**AII**)
* Screening systématique chez des patients asymptomatiques, à risque et uniquement si pas de prophylaxie :
	+ 2/sem pendant les périodes d’aplasie **Galactomannane** (**AI**) (BD glucane **DII = à ne pas faire**)
* **Réduction de l’immunosuppression**
	+ En particulier, si c’est faisable, diminution ou arrêt d’une corticothérapie
* **Contrôles scannographiques**
	+ Entre J10 et J15 du début de traitement (plus tôt, risque de conclure à tort à un échec), sauf aggravation clinique
	+ Puis selon l’évolution
* **Autres localisations : (cérébrales, osseuses, endocardite):**
	+ Demander un avis spécialisé
* **Durée du traitement**
	+ A discuter au cas par cas selon la certitude diagnostique, l’évolution des lésions, le parcours de soins ultérieur (persistance d’une immunodépression marquée ou non.
	+ La durée d’une association est fonction de l’évolution. Passage en monothérapie dès amélioration.
	+ **Globalement :**
		- Aspergillose : 6 semaines minimum de traitement curatif
		- Candidémie sans localisation secondaire : 14 jours après la dernière hémoculture positive, si négativation des signes d’infection
		- CHS : 3 mois si bonne réponse à l’imagerie, sinon 6 mois
* **Avis chirurgical**
	+ Nodules de grande taille proches d’un axe vasculaire, de l’endocarde ou avec hémoptysies, particulièrement si amorce de sortie de neutropénie
	+ Lésion unique persistant malgré traitement avant chimio intensive et/ou allogreffe

**Justification des choix**

Des propositions de S Alfandari avec relecture de : D Beauvais, C Berthon, L Goursaud, S Manier et et M Srour.

Basé en grande partie sur les recommandations des ECIL 9 et 10 (2021 / 2024): Accessibles sur ecil-leukaemia.com et des recommandation bon usage des antifungiques – APHP V3 2022.

Gradation des recommandations de l’ECIL

 Force de la recommandation : A à D

 Qualité de la preuve : I à III

**Références / 5 dernières années**

* Revue générale ESCMID : Giannella CMI 2025
* Fusariose: Nucci Clin Microbiol Rev 2024
* C. auris: NEJM 2024
* Breakthrough IFI: Boutin CID 2024
* Isavuco et asperg cérébrale: Serris CID 2024
* Empiric vs préemptif : Maertens CID 2023
* PK/PD AF : Carmo Antibiotics 2023
* Mucor : Dailay Games COID 2023
* IFI/ibru: Allouchery Mycoses 2023
* IFI/Allo: Busca Front Cell Inf Microbiol 2022
* IFI F: Bretagne MBio 2022
* Inf TT ciblé et biotherapies ECIL : Mashmeyer Leukemia 2022
* Moisissures rares : Hoenigl Lancet ID 2021
* Levures rares : Chen Lancet ID 2021
* Seuils galactomannane : Mercier CID 2021
* Trichosporon : Nobrega de Almeida JAC 2021
* Aspergillus R : Guégan Front Cell Inf Microbiol 2021
* CART et IFI: Garner. J Fungi 2021
* Parapsilosis R: Fekkar AAC 2021

**Articles plus anciens**

* **Diagnostic/risque** : Girmenia BBMT 2014 / Lortholary CMI 2011 / Arendrup BMT 2012 / Marchetti BMT 2012 / Bergeron Blood 2012
* **Dosages** : Pascual CID 2012 / Park CID 2012
* **Prophylaxie**: Cornely NEJM 07 / Ullmann NEJM 2007 /Vereshild JI 2007 /Wingard Blood 2010 / Marks BJH 2011
* **Probabiliste** : Walsh NEJM 1999/2002/2004
* **Aspergillose**: Cornely CID2007/Mycoses2011, / Herbrecht NEJM2002/CID2015 / Marr, AIM 2015 / Maertens, Lancet 2016
* **Candidémies** : Bretagne JAC 2017 / Saprochaete : Vaux MBio 2014 / Candidémies IDSA : Pappas CID 2016
* **Candidoses hépatospléniques** : Legrand CID 2008
* **Mucor** : Cornely CMI 2014 / Lanternier CID2012 / Nucci CMI 2013 / Marty Lancet ID2016