

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DE SANTE
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2022

THESE 2022/TOU3/2069

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

FOREAU MAXIME

INFECTIONS FONGIQUES INVASIVES DANS LE SERVICE D'IMMUNO-ONCO-HEMATOLOGIE
PEDIATRIQUE DU CHU DE TOULOUSE : ETAT DES LIEUX DE LA PRISE EN CHARGE DU
PATIENT SUR LES SIX DERNIERES ANNEES

Le 21 Octobre 2022

Directeur de thèse : Mme le Docteur VIARD Caroline

JURY

Président : Monsieur le Professeur CESTAC, Philippe
1er assesseur : Madame le Professeur PASQUET, Marlène
2ème assesseur : Madame le Professeur PROT-LABARTHE, Sonia
3ème assesseur : Madame le Docteur BREHIN, Camille
4ème assesseur : Madame le Docteur VIARD, Caroline

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEEELANDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme LARGEAUD L	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
------------------	----------------------

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Philippe CESTAC,

C'est un immense honneur pour moi que vous ayez accepté de présider ce jury malgré les nombreuses sollicitations dont vous faites l'objet ces derniers temps.

A Madame le Professeur Marlène PASQUET,

Je vous remercie de m'avoir accepté de siéger au sein de mon jury et d'avoir accepté de juger ce travail avec toute votre expérience et expertise. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

A Madame le Professeur Sonia PROT-LABARTHE,

Pour l'intérêt porté à ce travail et à son évaluation. Veuillez trouver ici ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

A Madame le Docteur Camille BREHIN

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail et d'apporter votre expertise. Pour l'intérêt que vous portez à ce travail, soyez assurée de ma profonde gratitude.

A Madame le Docteur Caroline VIARD,

Pour tout ce que tu as pu m'apprendre lors de mon stage en pédiatrie et pour avoir accepté de m'encadrer sur ce travail. Comme tu m'as dit un jour « je sens que tu vas me stresser avec ta thèse »... Je pense que c'est chose faite et tiens à m'en excuser.

Je te remercie encore sincèrement pour ta disponibilité, ta réactivité, ton soutien et pour toute l'aide que tu m'as apporté tout au long de ce travail, en particulier sur la dernière ligne droite qui n'a pas été de tout repos.

Je te remercie également de la confiance que tu m'accordes en me proposant de rejoindre ton équipe à la suite de mon internat.

A ma famille,

A mes **parents**, pour tout, votre éducation, votre soutien sans faille, l'amour que vous portez à vos enfants. Ca y est, votre grand a fini les études, il ne vous en reste plus qu'un à vous occuper encore un peu. Soyez fiers de vous, pour tout ce que vous avez pu faire, pour moi, pour vos enfants. Je vois mal comment remplir, mieux que ça, ce rôle de parent.

A mes **petits frères**, sachez que je vous surveille quoi qu'il arrive, même depuis Toulouse. Je suis plus que fier de vous deux les frangins. Si je n'avais qu'un conseil à vous donner : profitez à fond, comme j'ai pu le faire, ce serait dommage de passer à côté.

A mes **grands-parents**, personnes les plus incroyables que je connaisse : gentilles, dévouées, aimantes envers leur petits enfants... Vous êtes pour beaucoup dans l'homme que je suis aujourd'hui. Je vous aime très fort.

A mes copains,

De Tours, avec qui j'ai sûrement vécu les plus folles années de ma vie et perdu bon nombre de points de vie. **Jean** (dit Krotal) et **Léo**, je vais pas encore faire un discours, j'ai déjà donné à votre mariage, mais je vous souhaite tout le bonheur du monde avec votre petite famille. **Louis** et **Laura**, idem pour le discours, même si Louis, je vais pas te mentir que je suis parfois un peu nostalgique de toutes les bêtises qu'on a pu faire tous les deux et de notre coloc avec le père **Poisson**, c'était quand même pas mal cette petite vie de loubard. **Margot** (ma petite baby) pour toutes aventures qu'on a vécu. Bon courage pour celle qui arrive prochainement avec **Adrien**. **Thomas** et **Chloée**, d'être qui vous êtes et avec qui chaque moment passé est toujours incroyable (sauf les dégust' des fruits de mers avariés). **Julien** et **Chlaude**, pas grand-chose à vous dire à part que je vous aime très fort. Ah si, j'ai toujours pas perçu les loyers de la chambre que je sous louais chez vous, je vous envoie un RIB. **Fanny**, ma binôme de fac, il faut vraiment qu'on se voit plus souvent, parce que ça devient compliqué de récupérer des dettes de sommeil à chaque retrouvailles. **Rossi**, même si t'es un peu turbulent, c'est toujours un plaisir de passer du temps ensemble ! Bon par contre, toujours pas de trace de ta clope vieux... **Gautron**, bon courage pour ton nouveau départ vieux, tu

sais que tu es toujours le bienvenu. Mon petit **Mioums**, certainement le plus grand copain de ricanade de la fac, puisses tu réussir tout tes petits projets (PS : quand tu mixeras avec les plus grands, n'oublie pas qu'on les invit' hihiii). Mon **Lifou**, le plus vieux copain d'entre tous, connu dans les bacs à sable. Surtout ne change jamais.

De l'internat, avec qui j'ai pas spécialement récupéré beaucoup de points de vie. **Alban**, mon vieux frère, ça y est, c'est la fin ! Merci pour cette amitié incroyable et si fusionnelle, on va pouvoir se remettre aux vraies RCP, entre chefs ce coup-ci ! Ma petite coloc de phoques : **Gimel**, ma perruche préférée, désolé... mais c'est fini les WE à Purpan, et **Loubet**, aka Giroud, part pas trop longtemps stp, n'oublie pas qu'on a des minots à plier au PV. **Cédric**, forcément dès qu'on commence à plus se voir, tu t'en vas... merci pour toute l'aide que tu as pu m'apporter, profite bien de nouvelle petite vie lyonnaise. **Jamal**, le frerot de son, toujours un régal de passer du temps ensemble (ça va les chevilles ?). **Pauline P**, on l'a fait ! Bientôt le retour de radio potins (première sur l'info). **Pauline R**, nan en fait c'est à toi de me remercier, je t'ai tout appris (merci pour ta bonne humeur quotidienne). **Mehdi**, le copaing, avec qui j'ai passé 6 mois géniaux (même si t'étais là qu'un jour sur 3).
Et à toutes les autres personnes que j'ai pu rencontrer durant cet internat.

A toute l'équipe de Montauban, avec qui j'ai passé une année extraordinaire. **Xavier**, pour tout ce que tu m'as enseigné et les nombreuses discussions plus enrichissantes les unes que les autres. **Jérôme** et **JB**, avec qui travailler se fait toujours dans le sérieux, mais aussi, pas mal, dans la rigolade. **Valérie**, pour ta gentillesse et ce que tu m'as appris. **Mélina** pour ces trajets quotidiens qui m'a foi ne se sont pas trop mal passés. A tout le reste de l'équipe : préparateurs, magasiniers et secrétaires, qui êtes tous plus gentils et bienveillants les uns que les autres.

A vous tous, merci.

Table des matières

Table des matières	1
Liste des figures :	3
Liste des tableaux :	3
Liste des abréviations :	4
Introduction	5
Partie 1 : La prise en charge des infections fongiques invasives en immuno-onco-hématologie : recommandations et avancées récentes	8
A. Les principaux germes	9
1. Candida spp et candidose invasive	9
2. Aspergillus spp et aspergillose invasive	10
3. Mucorales et mucormycose invasive.....	11
B. Le diagnostic : critères et examens	11
1. Infection prouvée, probable ou possible	12
2. La candidose invasive.....	15
a. Examens de culture	15
b. Imagerie	16
c. Recherche de composants fongiques.....	16
1. Matériel génétique	16
2. Composant antigénique.....	17
3. L'aspergillose invasive.....	18
a. Examens de culture	18
b. Imagerie	19
c. Recherche de composant fongique.....	21
1. Matériel génétique	21
2. Composant antigénique.....	22
4. La mucormycose invasive	23
a. Examens de culture	24
b. Imagerie	24
c. Recherche de composant fongique.....	24
C. Les traitements	25
1. Définitions des types de traitement	25
2. Antifongiques d'action systémique disponibles, leurs indications et informations complémentaires. ..	26
a. Indications des antifongiques à usage systémique	26
b. Actualités / Informations complémentaires	27
1. NOXAFIL® – Posaconazole	27
2. VFEND® – Voriconazole	28
3. CRESEMBA® – Isavuconazole.....	29
4. ANCOTIL® – 5-Flucytosine (5-FC)	30
3. Principe de prise en charge prophylactique	30
a. Prophylaxie primaire	31
b. Prophylaxie secondaire	31
4. Principe de prise en charge curative.....	32
5. Candidose invasive.....	33
a. Candidémie sans dissémination	34
b. Candidémie disséminée (hors candidose hépatosplénique).....	34
c. Candidose hépatosplénique	35
6. Aspergillose invasive	36
a. Instauration rapide d'un traitement antifongique	36

b. Diminution et contrôle de l'immunosuppression	36
c. Évaluer l'intérêt d'une prise en charge chirurgicale	37
7. Mucormycose invasive.....	38
Partie 2 : Étude des pratiques de prises en charge au CHU de Toulouse	40
A. Contexte	40
B. Objectifs.....	40
C. Patients et méthodes	41
1. Schéma de l'étude	41
2. Sélection des patients.....	41
3. Méthode de recueil.....	42
4. Méthode d'analyse	43
5. Outil statistique.....	44
D. Résultats	45
1. Sélection des patients	45
2. Description des patients.....	46
3. Description des infections fongiques invasives et de leur prise en charge	48
a. Les aspergilloses invasives.....	49
b. Les candidoses invasives.....	56
c. Mucormycoses	61
4. Comparaison aux recommandations de l'ECIL	64
a. Suivi des recommandations diagnostiques	64
1. Les aspergilloses invasives.....	64
2. Les candidoses invasives	65
3. Les mucormycoses invasives	65
b. Suivi des recommandations des traitements curatifs à utiliser en 1 ^e intention selon l'infection fongique invasive identifiée	66
5. Suivi thérapeutique des antifongiques.....	67
a. Posaconazole	67
b. Voriconazole	70
E. Discussion	72
F. Conclusion	78
Annexe 1 : Caractéristiques et pharmacologie des différents antifongiques	79
Annexe 2 : Rappel des antifongiques disponibles, indication(s) d'AMM en pédiatrie et traitements HGHS	80
Bibliographie	81

Liste des figures :

Figure 1. Profil habituel de sensibilité des principaux germes retrouvés lors d'IFI pour l'instauration précoce d'un traitement antifongique. Extrait du Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy [52]	32
Figure 2. Diffusion selon les organes, des antifongiques à action systémique, adapté de Felton & al. [53]	33
Figure 3. Synthèse de la prise en charge d'une AI prouvée ou probable.....	37
Figure 4. Synthèse de la prise en charge d'une mucormycose.....	39
Figure 5. Diagramme des flux d'identification des patients atteints d'IFI entre le 01/01/2016 et le 31/12/2021.	45
Figure 6. Nombre et type d'IFI entre 2016 et 2021.....	48
Figure 7. Catégories d'IFI retrouvée, selon les définitions de Donnelly & al.	48
Figure 8. Localisation des AI selon leur catégorie.....	49
Figure 9. Localisation des CI selon leur catégorie	56
Figure 10. Localisation des MI selon leur catégorie	61
Figure 11. Expositions au posaconazole à visée prophylactique	68
Figure 12. Expositions au posaconazole à visée curative.....	69
Figure 13. Intervalles de délais de la 1 ^e T0 de posaconazole	70
Figure 14. Expositions au voriconazole.....	71
Figure 15. Intervalles de délais de la 1 ^e T0 de voriconazole	72

Liste des tableaux :

Tableau 1. Niveaux de risque de d'atteintes fongiques invasives chez les patients pédiatriques atteints de cancer ou ayant subi une transplantation de CSH, tiré de l'ECIL 4 [5]	8
Tableau 2. Critères d'IFI prouvée, adaptés du consensus de l'EORTC/MSGERC par Donnelly & al. [12]	13
Tableau 3. Critères d'IFI probable ou possible, adaptés du consensus de l'EORTC/MSGERC, par Donnelly & al. [12]	14
Tableau 4. Synthèse de la prise en charge diagnostique d'une candidose invasive	18
Tableau 5. Synthèse de la prise en charge diagnostique d'une aspergillose invasive	23
Tableau 6. Synthèse de prise en charge thérapeutique d'une candidose invasive.....	35
Tableau 7. Données démographiques des patients atteints d'une IFI au CHU de Toulouse entre le 01/01/2016 et 31/12/2021	47
Tableau 8. Espèces aspergillaires isolées en lien avec les AI traitées dans le service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU de Toulouse entre 2016 et 2021.	50
Tableau 9. Prise en charge diagnostique des AI et diagnostic d'AI dans le service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU de Toulouse entre 2016 et 2021 (1/2).....	51
Tableau 10. Prise en charge diagnostique des AI et diagnostic d'AI dans le service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU de Toulouse entre 2016 et 2021 (2/2).....	52
Tableau 11. Prise en charge thérapeutique des AI, dans le service d'immuno-onco-hémato au CHU de Toulouse entre 2016 et 2021 (1/2).....	54
Tableau 12. Prise en charge thérapeutique des AI, dans le service d'immuno-onco-hémato au CHU de Toulouse entre 2016 et 2021 (2/2).....	55
Tableau 13. Espèces de Candida spp. isolées en lien avec les CI traitées dans le service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU de Toulouse entre 2016 et 2021.	57
Tableau 14. Prise en charge diagnostique des AI et diagnostic d'AI dans le service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU de Toulouse entre 2016 et 2021.	58
Tableau 15. Prise en charge thérapeutique des CI, dans le service d'immuno-onco-hémato au CHU de Toulouse entre 2016 et 2021	60
Tableau 16. Espèces de Mucorales retrouvées dans les MI traitées dans le service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU de Toulouse entre 2016 et 2021.	62
Tableau 17. Prise en charge diagnostique des MI et diagnostic de MI dans le service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU de Toulouse entre 2016 et 2021.	62
Tableau 18. Prise en charge thérapeutique des MI, dans le service d'immuno-onco-hémato au CHU de Toulouse entre 2016 et 2021	63
Tableau 19. Comparaison à l'ECIL des examens diagnostiques réalisés dans les AI.....	64
Tableau 20. Comparaison à l'ECIL des examens diagnostiques réalisés dans la CI	65
Tableau 21. Comparaison à l'ECIL des examens diagnostiques réalisés dans les MI	66
Tableau 22. Comparaison aux recommandations de l'ECIL des traitements curatifs de 1 ^e lignes utilisés pour la prise en charge des IFI.....	67

Liste des abréviations :

5-FC	5-Flucytosine
ADN	Acide désoxyribonucléique
AI	Aspergillose invasive
AMM	Autorisation de mise sur le marché
API	Aspergillose pulmonaire invasive
ATF	Antifongique
ATFg	Antifongigramme
BDG	(1→3)-β-D-glucane
CHS	Candidose hépatosplénique
CHU	Centre hospitalo-universitaire
CI	Candidose invasive
CR	Compte rendu
CSH	Cellules souches hématopoïétiques
DIM	Département d'information médicale
DIP	Déficit immunitaire primitif
DPD	Dihydropyrimidine déshydrogénase
EMA	European Medicines Agency
DPI	Dossier patient informatisé
ECIL	European Conference on Infections in Leukemia
ECMM	European Confederation of Medical Mycology
ED	Examen direct
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESCMID	European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases
ETT	Echocardiographie transthoracique
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Facteurs de stimulation des lignées granulomateuses
GM	Galactomannane
HC	Hémoculture
HGHS	Hors Groupe Homogène de Séjour
IFI	Infection fongique invasive
KTc	Cathéter central
LA	Leucémie aiguë
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAM	Leucémie aiguë myéloblastique
LBA	Lavage broncho alvéolaire
LCR	Liquide céphalo-rachidien
MGCH	Maladie du greffon contre l'hôte
MI	Mucormycose invasive
MSGERC	Mycoses Study Group Education and Research Consortium
PCR	Amplification en chaîne par polymérase (ou <i>Polymerase Chain Reaction en anglais</i>)
PNN	Polynucléaire neutrophile
SFCE	Société Française des Cancers et des leucémies de l'Enfant et de l'adolescent
SMIT	Service des maladies infectieuses et tropicales
T0	Concentration résiduelle
TAP	Thoraco-abdomino-pelvien

Introduction

Les infections fongiques invasives (IFI) sont des infections sévères liées à des germes de l'ordre des *Fungi* pouvant être systémiques, généralisées et profondes. Ces infections sont des causes majeures de morbidité et de décès chez les enfants immunodéprimés.

Candida spp et *Aspergillus spp* sont les agents pathogènes prédominants dans les IFI de l'enfant immunodéprimé, bien qu'une augmentation des infections par d'autres moisissures non-aspergillaires, comme les *Mucorales*, a été observée récemment.

L'immunodéficiences est dite primaire lorsque qu'elle est déterminée génétiquement. Elle peut être classée selon la composante du système immunitaire (SI) qui se trouve être déficiente, absente ou imparfaite : immunité humorale (le plus souvent), immunité cellulaire, combinée (immunité humorale et cellulaire), cellules phagocytaires ou encore système du complément.

L'immunodéficiences secondaire, ou acquise, peut être le résultat de nombreuses situations, dont les pathologies malignes et leur prise en charge par des traitements aux effets immunosuppresseurs (chimiothérapies, immunosuppresseurs préventifs du rejet de greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) ou d'organe solide...).

Certains paramètres, quelle que soit la condition sous-jacente, ont été reconnus comme favorisant le risque d'atteinte fongique invasive. Parmi eux, on retrouve [1]:

- La neutropénie profonde et prolongée (définie par un taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) circulant $< 500/\text{mm}^3$ pendant un période ≥ 10 jours.)
- L'utilisation de glucocorticoïdes
- Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM), leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) à haut risque et les leucémies aiguës (LAM ou LAL) en rechute.
- La transplantation de cellules souches hématopoïétiques (CSH) allogéniques
- La maladie du greffon contre l'hôte (MGCH), qu'elle soit aiguë et/ou chronique
- L'âge, sans seuil précis (le risque augmentant avec celui-ci).

Une évaluation précise de l'incidence et du taux de mortalité des IFI chez les patients pédiatriques immunodéprimés est difficile en raison d'une grande variabilité des pratiques de prise en charge : prophylaxie antifongique (ATF), traitement empirique, examens diagnostiques, critères de jugement d'une IFI (possible, probable, prouvée).

Pour les LAL et les LAM, les taux d'incidences retrouvés dans la littérature peuvent varier de moins de 5 %, jusqu'à des taux avoisinants les 20%. Dans la prise en charge de ces hémopathies, la période considérée comme la plus à risque étant surtout la phase d'induction des protocoles de chimiothérapie [2], [3].

Chez les patients allogreffés par CSH, les taux d'incidences d'IFI sont de l'ordre de 12 à 16 %. Pour les greffes autologues de CSH, l'incidence est beaucoup plus faible, de l'ordre de 1% [3].

Pour les DIP, les données sont peu nombreuses. Une vaste étude rétrospective française menée par Beauté & al., entre 1976 et 2008, a montré un taux d'incidence global diminuant de 43 % entre 1985 et 1990, à 6 % entre 1991 et 2009 [4].

Chez les patients les plus à risque, les taux de létalité varient de 20 à 70 %. Les patients présentant une maladie disséminée, une atteinte du système nerveux central ou une neutropénie persistante étant ceux pour qui le pronostic de survie est le plus défavorable [2].

L'European Conference on Infections in Leukemia (ECIL) édite des recommandations de prise en charge des IFI pour les patients atteints de cancer ou transplantés par cellules hématopoïétiques. L'ECIL 4, publiée en 2014, puis l'ECIL 8, publiée en 2021, sont des recommandations spécifiques à la population pédiatrique.

En Occitanie Ouest, les épisodes d'IFI pédiatriques survenant chez des enfants immunodéprimés (ou immunodéficients) sont majoritairement prise en charge par le service d'immuno-onco-hématologie de l'hôpital des Enfants du centre hospitalo-universitaire (CHU) de Toulouse.

Nous avons souhaité évaluer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des IFI (candidose, aspergillose et mucormycose) chez les patients sous chimiothérapies mais également ceux atteints de DIP.

Dans la première partie de ce travail, je réaliserai une synthèse des dernières données de la littérature reprenant l'épidémiologie et les dernières recommandations de prise en charge diagnostique et thérapeutique des IFI chez l'enfant.

Puis dans la seconde partie, je présenterai les objectifs, la méthode et les résultats de l'étude que nous avons réalisée évaluant les pratiques de prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections fongiques invasives chez les enfants du service. Puis nous discuterons des résultats obtenus notamment en regard des recommandations de l'ECIL et enfin nous conclurons.

Partie 1 : La prise en charge des infections fongiques invasives en immuno-onco-hématologie : recommandations et avancées récentes

En 2014, lors de la 4^e édition l'European Conference on Infections in Leukemia (ECIL), un classement des pathologies/états, selon le niveau de risque d'atteinte fongique invasive a été édité (tableau 1). Des recommandations de prise en charge diagnostique et thérapeutique pédiatriques ont également réalisées. Celles-ci ont été mises à jour en 2020, lors de la 8^e édition de l'ECIL.

Niveau de risque	Pathologie sous-jacente
Elevé ($\geq 10\%$)	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie myéloblastique aiguë • Leucémies aiguës récurrentes • Greffe CSH allogénique • Leucémie lymphoblastique aiguë à haut risque
Faible ($\leq 5\%$)	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie lymphoblastique aiguë • Lymphomes non hodgkiniens • Greffe CSH autologue
Atteinte sporadique	<ul style="list-style-type: none"> • Tumeurs solides • Tumeurs cérébrales • Lymphome de Hodgkin

Tableau 1. Niveaux de risque de d'atteintes fongiques invasives chez les patients pédiatriques atteints de cancer ou ayant subi une transplantation de CSH, tiré de l'ECIL 4 [5]

Une révision de ces recommandations, publiées 2020, a ajouté les outils de diagnostic précoces utilisables chez l'enfant, sensé faciliter le diagnostic des infections à moisissures, peu sensible au méthode de diagnostique standard. Ces recommandations détaillent un système de grade et de niveau de preuve.

Grade	Recommandation	Niveaux de preuve et justifications
A	Importante	I Données probantes provenant d'au moins un essai contrôlé, randomisé et correctement conçu.
B	Modérée	II Preuves provenant d'au moins un essai clinique correctement conçu, sans randomisation ; d'études analytiques de cohorte ou de cas-témoins (de préférence multicentrique) ; ou de résultats
C	Faible	III Preuves provenant d'avis d'autorités compétentes, fondées sur l'expérience clinique, d'études descriptives ou de rapports de comités d'experts.
D	Non recommandée	

A. Les principaux germes

Candida et *Aspergillus spp* sont les germes majoritairement retrouvés dans les IFI de l'enfant immunodéprimé, bien qu'une augmentation d'infection par d'autres moisissures, les Mucorales notamment, soit observée ces dernières années [3].

1. *Candida spp* et candidose invasive

Les *Candida spp.* sont des levures opportunistes de la flore commensale des enfants, pouvant devenir pathogènes sur des terrains favorisants. *C.albicans* reste l'espèce la plus fréquemment isolée, de l'ordre de 30 à 35%, dans les candidoses invasives. D'autres espèces de *Candida spp* non albicans, tel que *C.parapsilosis* (≈15%) et *C.tropicalis*, sont également retrouvées régulièrement [6].

C.auris est une levure émergente, responsable d'infections nosocomiales, qu'il convient de surveiller dans les candidoses profondes étant donné son profil de résistance à plusieurs classes d'agents antifongiques [7], [2].

Le terme de candidose invasive (CI) regroupe les trois tableaux suivants, pouvant être simultanés ou non : candidémie, candidose hépatosplénique (CHS) et candidose disséminée.

Les candidémies et candidoses disséminées sont des infections très fortement liées aux cathéters (jusqu'à 90%). Les enfants atteints de candidémie, peuvent présenter des tableaux cliniques assez variés, allant de la simple fièvre jusqu'au sepsis sévère et/ou au choc septique.

On estime que dans 10 à 20% des candidémies, une dissémination vers des sites secondaires a lieu [8]. Le système nerveux central (SNC) et les yeux sont des sites particulièrement atteints dans les candidoses disséminées, qu'il convient de surveiller en cas de candidémie. Moins fréquentes, des atteintes cardiaques, pulmonaires et ostéoarticulaires peuvent également être retrouvées lors de candidoses disséminées.

La candidose hépatosplénique, parfois appelée candidose chronique disséminée, est une entité distincte, car plus discrète. Elle est le plus souvent due à une colonisation ascendante du foie et de la rate, par la flore digestive, durant une

période de neutropénie. Les levures restent ensuite localisées au niveau hépatosplénique et les enfants atteints, malgré la résolution de la neutropénie, continue de présenter des tableaux de fièvres prolongées, sans étiologie apparente, avec des hémocultures toujours négatives [3].

Le taux de mortalité des candidoses invasives est estimé entre 10 et 25 % pour les patients pédiatriques atteints. Le pronostic le plus défavorable étant pour les patients admis en soins intensifs, avec des taux de mortalités proches de 50 % [2].

2. *Aspergillus spp* et aspergillose invasive

Aspergillus spp. est une moisissure ubiquitaire de l'environnement. La contamination se fait par inhalation de spores, ce pourquoi, les atteintes sont le plus souvent localisées au niveau pulmonaire et au niveau des voies aériennes supérieures. *A.fumigatus* est l'espèce la plus fréquemment retrouvée dans l'aspergillose pulmonaire invasive (API), tandis qu'*A.niger* et *A.flavus* sont majoritaires dans les atteintes sinusales isolées [9].

Chez les patients présentant des facteurs de risque d'IFI, une invasion locale et systémique de ces moisissures peut survenir. En partie due au tropisme vasculaire des *Aspergillus spp*, qui, par voie hématogène, vont pouvoir se disséminer, secondairement, vers d'autres organes. On parle d'aspergillose invasive (AI), et plus régulièrement d'API devant une atteinte primitive, et porte d'entrée, pulmonaire. En l'occurrence, près de 30% des enfants atteints d'API présenterait une atteinte secondaire. Comme dans la candidose disséminée, le SNC est un site particulièrement à risque d'atteinte secondaire dans l'AI [10], [2]. L'API est une maladie dont les symptômes sont peu spécifiques : toux, dyspnée, douleurs thoraciques... pouvant être imputable à d'autres affections. Il arrive parfois que la découverte d'API se fasse de façon fortuite chez des patients asymptomatiques.

Les études les plus récentes estiment des taux de létalité globale entre 20 et 50% en cas d'aspergillose invasive. Les enfants allogreffés étant la population pédiatrique pour laquelle le taux de mortalité est le plus important [7].

Dans l'étude menée chez des enfants atteints de granulomatose chronique, les API représentaient 61,3 % de tous les événements de IFI, avec un taux de létalité ayant fortement diminué au fil des années [4].

3. Mucorales et mucormycose invasive

Les organismes responsables de mucormycoses sont également des moisissures ubiquitaires de l'environnement, du genre *Rhizopus*, *Mucor* ou encore *Lichtheimia*. Les infections rhino-orbito-cérébrales, pulmonaires et cutanées sont les plus fréquentes. Chez l'immunodéprimé, c'est la forme pulmonaire qui est le plus souvent retrouvée et dont la physiopathologie ressemble fortement à l'API : atteinte pulmonaire par inhalation de spores, dissémination secondaire, symptomatologie pulmonaire peu spécifique [10].

En raison d'une forte résistance intrinsèque aux agents antifongiques disponibles, les taux de mortalité liés aux mucormycoses sont généralement plus élevés que ceux de l'aspergillose invasive, de l'ordre de 50%. Une incidence croissante de ces infections a été constatée dans certains centres, mais aucune tendance générale, à l'heure actuelle, ne peut être observée pour la population pédiatrique [2], [11].

B. Le diagnostic : critères et examens

Le caractère dévastateur de ce type d'infection rend cruciale une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce des enfants immunodéprimés. Classiquement, le clinicien doit évoquer la possibilité d'une infection fongique invasive chez un patient neutropénique restant fébrile malgré 72 heures d'antibiothérapie large spectre.

Les procédures de diagnostic standard reposent sur l'association d'examens microscopiques et histologiques de prélèvements, d'isolement de germes après mise en culture et d'examens d'imagerie.

La mise en culture d'échantillons provenant de site(s) normalement stérile(s), ou non, est probablement l'étape la plus importante du diagnostic mycologique. Elle permet, en cas de positivité, d'identifier de façon précise l'agent pathogène en cause dans l'IFI et également de tester sa sensibilité aux différents ATF disponibles.

L'imagerie, guidée par la symptomatologie et les manifestations cliniques observées, a différents objectifs : orienter le diagnostic sur la possibilité d'une IFI, de déterminer le(s) site(s) touché(s) et, le cas échéant, de guider une biopsie tissulaire.

Le délai d'obtention de certains résultats qui peut être plus ou moins long est la principale limite de ces examens standards. Par exemple, le temps de pousse d'un échantillon, après mise en culture, peut varier selon les germes. Le matériel d'imagerie (scanner ; l'imagerie par résonance magnétique(IRM)) n'est pas toujours disponible devant grand nombre de demandes.

Plus récemment, l'évolution de technologies diagnostiques basées, non pas sur la culture, mais sur la recherche de composants fongiques (matériel génétique, antigène de surface..), a permis d'améliorer la prise en charge et le diagnostic précoce de ces infections. Ces examens sont sensiblement les mêmes que chez les adultes, même si certains n'ont pas encore prouvé leur utilité pour la population pédiatrique.

1. Infection prouvée, probable ou possible

L'European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (EORTC/MSGERC) ont défini 3 classes d'IFI selon le niveau de preuve : prouvée, probable ou possible [12]. Ces définitions, résumées dans les tableaux 2 et 3, sont applicables chez l'enfant, bien que des particularités de réalisation ou d'interprétation subsistent pour certains examens diagnostiques. Ces particularités seront détaillées par la suite.

Initialement, ces définitions étaient surtout destinées aux organismes réglementaires pour la réalisation d'études épidémiologiques et médico économiques. Mais devant la difficulté de mise en évidence d'une IFI, celles-ci se sont avérées très utiles pour guider le clinicien dans sa routine.

• Infection fongique invasive prouvée :

Moississures
<ul style="list-style-type: none">• Examen direct microscopique, histologique ou cytopathologique d'un prélèvement de site normalement stérile sur laquelle on observe des hyphes associé à des lésions tissulaires.• Pousse d'une moisissure sur le prélèvement d'un site normalement stérile, chez un patient dont l'examen clinique et/ou radiologique laisse soupçonner un pathologie infectieuse (les échantillons de LBA, de sinus et d'urine sont exclus)• Hémoculture positive à une moisissure (autre que <i>Aspergillus spp</i>).• Amplification de l'ADN fongique par PCR, positive, sur un prélèvement tissulaire
Levures
<ul style="list-style-type: none">• Examen direct microscopique, histologique ou cytopathologique sur mettant en évidence une levure sur le prélèvement d'un site normalement stérile• Pousse de levure sur le prélèvement d'un site normalement stérile, chez un patient dont l'examen clinique et/ou radiologique laisse soupçonner un pathologie infectieuse• Hémoculture positive à levures• Amplification de l'ADN fongique par PCR, positive, sur un prélèvement tissulaire

Tableau 2. Critères d'IFI prouvée, adaptés du consensus de l'EORTC/MSGERC par Donnelly & al. [12]

A noter qu'il est bien souvent compliqué de prouver une infection invasive à moisissure. La biopsie, nécessaire à l'obtention d'un échantillon du site envahi, est souvent considérée comme trop invasive, peut se compliquer de saignements importants, voir même, entrainer une dissémination secondaire des germes pathogènes.

• Infection fongique invasive probable ou possible :

Facteur de risque
<ul style="list-style-type: none"> • Neutropénie profonde et prolongée (PNN <0,5G/L pendant ≥10 jours) • Hémopathie maligne • Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques • Greffe d'organe solide • Patient sous corticoïdes au long cours ou traité par immunosuppresseur • Patient atteint de MGCH de grade III ou IV • Immunodéficience primaire sévère
Critères d'orientation clinique
Moisissures
<ul style="list-style-type: none"> • Imagerie caractéristique de l'API : lésion nette, dense et opaque (± signe du halo), croissant gazeux, cavité • Trachéobronchite observé lors d'une bronchoscopie. • Imagerie évoquant des atteintes sino-nasales • Signes d'atteintes du système nerveux central
Levures
<ul style="list-style-type: none"> • Candidémie récente associé à des signes de contamination secondaire : <ul style="list-style-type: none"> - Petits abcès retrouvés au niveau hépatosplénique ou neuroméningé - Exsudats rétinien progressifs ou opacités vitréennes
Arguments microbiologiques
Moisissures
<ul style="list-style-type: none"> • Présence de moisissure sur l'examen direct, histopathologique ou sur la culture d'un prélèvement : d'expectorations, de LBA, d'aspiration (ou de brossage) bronchique ou d'aspiration sinusale. <p><u>Aspergillose uniquement :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Recherche positive du galactomannane (GM) sur sérum, plasma, liquide de LBA et/ou LCR • Amplification génique par PCR positive sur sérum ou sur LBA
Levures
<ul style="list-style-type: none"> • β-D-glucan détecté dans au moins 2 échantillons sériques consécutifs à condition que d'autres étiologies aient été exclues. • T2Candidaa positif

Tableau 3. Critères d'IFI probable ou possible, adaptés du consensus de l'EORTC/MSGERC, par Donnelly & al. [12]

L'infection est dite probable, si l'on note la présence d'au moins un facteur de risque, un critère d'orientation clinique et un argument microbiologique.

L'infection est dite possible, si on retrouve au moins un facteur de risque et un signe clinique.

2. La candidose invasive

a. Examens de culture

Les hémocultures (HC) restent le « gold standard » pour le diagnostic de candidoses invasives. Lors de phase active de candidémie, les HC se positivent pour la plupart des patients. Cependant, chez les patients atteints d'une candidose profonde (disséminée ou hépato splénique), avec pas, ou peu, de phases de candidémie, on estime que seulement 40% des HC se positivent. Avec l'ensemble de ces tableaux, on considère que la sensibilité diagnostique des hémocultures est d'environ 50 % pour la détection des candidoses invasives [13].

La fréquence de prélèvement et le volume de sang impactent le résultat des HC. Pour augmenter la sensibilité de celles-ci, il est recommandé de prélever entre 2 et 4 paires d'HC de façon quotidienne, lors de fièvre persistante, avec un volume total variant selon le poids du patient :

- 2 - 4 mL pour les enfants de moins de 2 kg
- 6 mL entre 2 et 12 kg
- 20 mL entre 12 et 36 kg
- 40 - 60 mL pour les adultes [14]

La plupart des HC se positivent en 72h, mais il est recommandé de conserver au minimum 5 jours une HC en d'incubation avant de la considérer comme négative. Une hémoculture négative ne permet pas d'écarter une potentielle candidose invasive. A l'inverse, dès lors qu'une hémoculture se positive, le diagnostic peut être posé.

La mise en culture de tout prélèvement de site profond semblant infecté (LCR, biopsies tissulaires...) est également recommandée et utile au diagnostic pour évaluer, le cas échéant, la dissémination.

b. Imagerie

Selon les sites touchés/suspectés, différentes techniques d'imagerie peuvent être utilisées telles que l'échographie, l'IRM ou encore la tomodensitométrie (ou scanner).

L'échographie présente différents avantages comme l'absence d'utilisation de produit de contraste néphrotoxique, l'absence d'exposition aux radiations et la possibilité d'être réalisé directement au chevet du patient. Cependant, sa sensibilité diagnostique est très manipulateur-dépendant. C'est un bon moyen de détection et de surveillance des candidoses hépatospléniques.

Bien que plus contraignant, l'IRM et le scanner permettent de meilleurs résultats d'évaluation et de suivi des lésions nodulaires et/ou d'abcès multiples, observés lors d'atteintes cérébrales, pulmonaires et/ou hépatosplénique, avec semble-t-il une supériorité de l'IRM sur le scanner [15].

L'échocardiographie transthoracique (ETT) est la technique d'imagerie d'investigation de première ligne dans la recherche d'endocardite infectieuse chez l'enfant par visualisation de végétations valvulaires, des dysfonctionnements des chambres et des atteintes péri-valvulaires[16].

Le fond d'œil, n'est pas un examen d'imagerie à proprement parler, mais plutôt un examen ophtalmologique qui permettra d'évaluer le risque d'endophtalmie, généralement secondaire à une candidémie.

c. Recherche de composants fongiques

1. Matériel génétique

Les tests de d'amplification en chaîne par polymérase (PCR) multiplex commerciaux ciblent généralement les cinq espèces de *Candida* pathogènes les plus courantes (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. krusei*), responsables de 95 % des candidoses invasives dans la plupart des hôpitaux.

A ce jour aucun test PCR n'a été validé pour le diagnostic de candidose invasive et il n'existe aucune preuve de supériorité d'un test commercial vis à vis d'un autre. La recherche de matériel génétique dans le sang, par PCR, n'est pas un examen recommandé dans le diagnostic des candidoses invasives.

Le T2Candida, inscrit dans les critères d'IFI probable (tableau 3) pour les patients adultes, est un nouvel outil de diagnostic moléculaire associant l'amplification de matériel génétique à la résonance magnétique T2. Il a été évalué par la Food and Drug Administration (FDA) comme supérieur aux hémocultures conventionnelles pour la détection des candidémies, avec une excellente rapidité diagnostique variant de 3 à 5 heures. Le T2 Candida permet détecter les cinq espèces de *Candida* les plus couramment impliquées lors de candidose invasive.

Une étude menée au Children's Hospital of Philadelphia, a montré que le système T2Candida était capable de diagnostiquer efficacement des candidémies chez des patients pédiatriques, même en utilisant de plus faible volume de sang (2mL) que ceux recommandés par le fabricant (5mL) [17].

En France, cette méthode diagnostique n'est pas inscrit sur la liste des actes et des prestations pris en charge par la sécurité sociale pour une utilisation de routine [18].

2. Composant antigénique

Le (1→3)- β -D-glucane (BDG), un polysaccharide composant la paroi cellulaire des champignons de différents pathogènes dont, entre autres : *Candida spp* et *Aspergillus spp*. La recherche du BDG dans le sérum du patient a montré son utilité chez l'adulte pour les suspicions de candidose invasives.

A l'inverse, chez l'enfant, une méta-analyse nous fait état d'une sensibilité, spécificité, et de valeurs prédictives positives, comme négatives, très variables [19]. La recherche du BDG sérique n'est pas recommandée dans la prise en charge des IFI. L'ECIL déconseille même cet examen pour la population pédiatrique.

Une étude récente a essayé d'évaluer l'intérêt potentiel de recherche du BDG dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients pédiatriques ayant un diagnostic d'infection disséminée dans le SNC. Celle-ci a mis en évidence que le BDG était

délectable dans le LCR des patients au moment du diagnostic de méningoencéphalite et que sa diminution de celui du taux de BDG se corrélait avec l'amélioration clinique, lié à la prise avec une prise en charge thérapeutique [20].

On peut résumer les examens de 1^e intention lors d'une suspicion de candidose invasive tel que (tableau 4) :

Prise en charge diagnostique d'une candidose invasive	
<i>Candidémie</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hémoculture • Recherche de dissémination par imagerie • Echographie cardiaque • Examen ophtalmologique une fois la neutropénie fébrile résolue
<i>Candidose disséminée</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hémoculture • Recherche de dissémination par imagerie • Echographie cardiaque • Examen ophtalmologique une fois la neutropénie fébrile résolue • Biopsie tissulaire pour mise en culture et histopathologie
<i>Candidose hépato-splénique</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Hémoculture • Imagerie hépatosplénique (<i>échographie, scanner ou IRM</i>) • Biopsie tissulaire pour mise en culture et histopathologie

Tableau 4. Synthèse de la prise en charge diagnostique d'une candidose invasive

3. L'aspergillose invasive

a. Examens de culture

Prouver une AI nécessite la mise en évidence d'*Aspergillus* spp sur le prélèvement d'un site normalement stérile et pour lequel des signes histologiques, cliniques et/ou radiologiques sont compatibles avec une infection.

L'arbre sino pulmonaire étant la porte d'entrée principale, la recherche d'aspergillus va se porter principalement sur des prélèvements de cette sphère : expectorations, sécrétions bronchiques et liquide de lavage bronchoalvéolaire (LBA). Mais l'isolement d'*Aspergillus* spp à partir de ces prélèvements ne constitue pas, selon les définitions de l'EORTC/MSGERC, une preuve suffisante pour prouver une infection [12].

Les cultures d'expectorations et de sécrétions bronchiques présentent une sensibilité diagnostique assez faible avec une interprétation difficile et possiblement biaisée. Isoler des colonies d'*Aspergillus spp* depuis ces prélèvements peut traduire une simple colonisation et non une maladie.

Pour augmenter la sensibilité de recherche aspergillaire, il est recommandé de réaliser un LBA, dès que possible, à condition que le patient puisse supporter ce prélèvement invasif. Le LBA n'est pas recommandé chez les patients présentant des risques importants d'insuffisance respiratoire ou d'hémorragie pulmonaire [21].

Une hémoculture positive à *Aspergillus spp*. n'est pas habituelle. Le passage sanguin de ces moisissures est extrêmement rare. Seule *A. terreus* possède une capacité à sporuler dans les tissus et le sang [22]. De ce fait, on considère qu'une HC positive à aspergillus est due à une contamination de l'échantillon.

En pratique, le temps nécessaire à la pousse et à l'identification d'*Aspergillus spp* est de 3 à 5 jours. Certaines espèces étant plus lente, le temps de garde minimum d'un prélèvement, tout site confondu, est de 14 jours.

b. Imagerie

Chez les patients à haut risque, lorsque l'on suspecte une AI, il est justifié de procéder à des examens complémentaires d'imageries. Poumons, sinus et cerveau sont les sites les plus touchés lors d'AI qui devront faire partie du bilan d'extension minimal. Le scanner est considéré comme la modalité d'imagerie de choix pour les poumons et les sinus, là où l'IRM semble préférable pour l'évaluation des atteintes cérébrales.

• Atteinte pulmonaire suspectée

Chez les patients les plus jeunes, ceux de moins de 5 ans principalement, les signes considérés comme « typiques » de d'API chez l'adulte, ne sont généralement pas observés [15]. Chez les enfants, même l'observation d'infiltrats pulmonaires non typiques peut être révélateurs d'une mycose invasive pulmonaire et doivent inciter à poursuivre les investigations diagnostiques

NB : Lors du mois suivant la résolution de neutropénie, il n'est pas rare d'observer, chez les patients atteints et traités pour une API, une augmentation du volume des nodules sur les clichés. Cela est lié à l'infiltration de cellules du système immunitaire.

- *Atteinte sinusale suspectée*

La rhino-sinusite fongique est difficile à évaluer par imagerie, étant donné qu'il n'y pas d'image spécifique à la maladie fongique des sinus. Par ailleurs, l'imagerie peut être tout à fait normale, malgré des atteintes sinusales. Du fait d'un faible nombre d'études portant sur l'utilité de l'imagerie sinusale de routine chez les patients pédiatriques présentant une neutropénie fébrile persistante, le scanner ou l'IRM des sinus paranasaux ne sera à envisager que chez les patients présentant des signes et symptômes localisés et ne doit pas être utilisé comme seul outil de diagnostic.

- *Atteinte du SNC*

Étant généralement asymptomatiques neurologiquement, les atteintes secondaires du SNC semblent être sous estimées chez les patients atteints d'API. De ce fait il est aujourd'hui recommandé de réaliser une imagerie systématique du SNC chez les patients présentant une aspergillose invasive prouvée ou probable [2]. L'IRM est l'examen de choix pour le diagnostic de l'aspergillose cérébrale. Elle est préférée au scanner du fait d'une meilleure sensibilité et en raison de l'absence de radiation. Son caractère claustrophobique peut toutefois compliquer sa réalisation et nécessiter l'utilisation d'une anesthésie générale, en particulier chez les jeunes enfants. Bien que l'IRM soit préférée pour sa capacité à évaluer plus en détail le cerveau, le scanner cérébral reste un très bon outil diagnostique qu'il est possible d'utiliser, surtout si l'IRM n'est pas réalisable [23].

c. Recherche de composant fongique

1. Matériel génétique

Les tests basés sur la PCR sont de plus en plus évalués pour la détection précoce de l'AI, ceux-ci présentent un double intérêt dans le diagnostic et la surveillance thérapeutique

• *Intérêt diagnostique selon le prélèvement*

- Sang : l'intérêt diagnostique de rechercher du matériel génétique aspergillaire dans le sang est encore à l'étude. Recommandé chez l'adulte en raison d'une bonne sensibilité et spécificité [24]. Une méta analyse dans la population pédiatrique montre des résultats de moins bonne qualité [19]. L'utilisation d'une prophylaxie antifongique impacte la sensibilité des PCR réalisées sur des échantillons sanguins.

Utilisée seul sur du sang ou du sérum, cet outil ne permet donc pas, de confirmer ou d'exclure une AI chez les patients à haut risque.

- LBA : La sensibilité de la PCR aspergillaire sur le liquide de LBA est plus élevée que dans le sang [25]. De plus, elle ne semble pas, ou peu, impactée par l'utilisation d'une prophylaxie antifongique.

- LCR : La valeur clinique du test PCR dans les échantillons de LCR n'est pas bien établie dans la population pédiatrique, mais la plupart des experts s'accordent à dire que ce test doit être utilisé comme outil de diagnostic complémentaire étant donné la gravité des atteintes neuroméningées.

- Pour tout autre prélèvement de site stérile (biopsie notamment) c'est un examen complémentaire à ajouter dans les explorations, qui permet, en cas de positivité, de prouver et confirmer le diagnostic d'AI.

- *Intérêt dans la surveillance*

Bien que certaines études en population pédiatrique rapportent des performances intéressantes, et notamment de bonnes valeurs prédictives négatives de la PCR à des fins de surveillance [26]. Son utilisation n'est à ce jour, pas recommandé en routine, pour la surveillance des patients à risque [27].

2. Composant antigénique

Le galactomannane (GM) est un polysaccharide composant la paroi cellulaire, spécifique d'*Aspergillus spp.* En routine, la recherche de l'antigène GM est recommandée dans la surveillance des patients à haut risque d'AI, et peut être également être utilisé à des fins diagnostiques. Cet outil diagnostic présente une sensibilité plus importante chez les patients atteints d'hémopathies malignes et les patients ayant reçus une greffe de cellules souches hématopoïétiques, en comparaison à des populations à plus faible risque [28].

- *Intérêt diagnostique :*

Au même titre que la recherche de matériel génétique, la recherche du GM peut se faire dans différents prélèvements : sang, LBA, LCR. C'est une méthode complémentaire pour le diagnostic de l'aspergillose invasive.

Bien que sa détection dans le LCR ne soit pas validée en pédiatrie, un taux de GM très élevé dans le LCR est indicatif d'une aspergillose du système nerveux central dans un contexte approprié.

- *Intérêt dans la surveillance :*

La recherche du GM sanguin présente l'avantage d'avoir une forte valeur prédictive négative, permettant ainsi son utilisation en surveillance prospective des patients à haut risque. La performance de cet examen est cependant très impacté par l'utilisation d'une prophylaxie antifongique. Ainsi, chez les enfants à haut risque d'IFI, sans prophylaxie antifongique, l'ECIL recommande de surveiller le taux de GM sérique

deux fois par semaine pour le diagnostic précoce d'une AI. A l'inverse, chez enfant recevant une prophylaxie, la recherche du GM sérique est déconseillée en routine.

L'utilisation conjointe, sur le même prélèvement, de la PCR et de la recherche du GM, permet d'améliorer les performances de ces examens, pour le suivi et le diagnostic précoce de l'AI [28].

On peut résumer les examens de 1^e intention lors d'une suspicion d'aspergillose invasive tel que (tableau 5) :

Examens de première intention pour la recherche d'aspergillose invasive	
Prélèvements sanguins	
- <i>Sérum</i>	• Recherche de l'antigène GM
- <i>Plasma, sérum ou sang total</i>	• Recherche de matériel génétique par PCR
Imagerie	
	• Scanner thoracique et sinusal
	• IRM cérébrale à évoquer en cas d'IFI prouvée ou probable (<i>même en l'absence de symptomatologie neurologique</i>)
Prélèvements invasifs	
- <i>LBA</i>	• Examen direct + mise en culture
	• Recherche de l'antigène GM
	• Recherche de matériel génétique par PCR
- <i>Biopsie tissulaire</i>	• Examen direct + mise en culture
	• Histopathologie
	• Recherche de matériel génétique par PCR
- <i>LCR</i>	• Recherche de l'antigène GM
	• Recherche de matériel génétique par PCR

Tableau 5. Synthèse de la prise en charge diagnostique d'une aspergillose invasive

4. La mucormycose invasive

La démarche diagnostique de mucormycose invasive (MI) est la même que celle de l'API étant donné leurs physiopathologies très ressemblantes.

Les directives de l'ESCMID/ECMM et de l'ECIL recommandent, si possible, l'identification du genre et de l'espèce, principalement dans un but de compréhension épidémiologique. A l'heure actuelle, cela ne conditionne pas la prise en charge thérapeutique, étant donné leur profil de « sensibilité » similaire aux ATF disponibles.

a. Examens de culture

Le diagnostic de la mucormycose se fait principalement sur la base des caractéristiques histopathologiques et du contexte clinique. La culture se trouve être généralement peu sensible, en raison de la fragilité des hyphes de *Mucorales*, endommagés lors du prélèvement. On estime que seul 30% des échantillons, pour lequel l'examen direct (ED) est positif, permettent d'isoler l'espèce sur culture. Classiquement toutes les *Mucorales* ont une croissance assez rapide (3 à 5 jours) [29]. Mais, comme dans l'AI, le temps de garde minimum d'un prélèvement mis en culture, tout site confondu, est de 14 jours et l'isolement à partir de sites non stériles peut être le signe d'une contamination et non d'une maladie.

b. Imagerie

Les manifestations radiologiques de la mucormycose pulmonaire sont sensiblement les mêmes que ceux retrouvés dans l'API. Cependant, en comparaison à l'aspergillose invasive, la mucormycose pulmonaire est associée à un plus grand nombre de nodules pulmonaires (>10), des épanchements pleuraux plus fréquents. Les atteintes sinusales semblent également plus fréquentes lors de mucormycoses invasives, que lors d'API [15].

c. Recherche de composant fongique

Comme pour *Aspergillus spp* ; il est possible d'utiliser la PCR pour la recherche d'acide désoxyribonucléique (ADN) circulant (dans le sang et/ou le sérum) ou de l'ADN in situ sur des prélèvements plus profonds : LBA, LCR, biopsie tissulaire. Les PCR *Mucorales* recherchent classiquement les 3 genres les plus retrouvés : *Rhizopus*, *Lichtemia* et *Mucor spp*.

La recherche d'ADN de mucorales ne doit cependant pas être considérée comme un remplacement aux méthodes de diagnostic conventionnelles, telle que de la biopsie diagnostique, chez les patients suspectés de mucormycose [30].

NB : Pour la recherche d'ADN in situ, l'utilisation d'échantillons cliniques frais sont préférables aux échantillons fixés au formol et inclus en paraffine. La fixation au formol détériore l'ADN [11].

C. Les traitements

L'ECIL 8 est le document de référence actuel de la prise en charge des IFI chez l'enfant. Récemment, la Société Française des Cancers et des leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE) a réalisé une synthèse de différentes recommandations pour guider les professionnels de santé dans la prise en charge des IFI [31]. Ces 2 documents serviront de référentiels des prises en charges thérapeutiques décrites par la suite.

Les posologies des différents traitements sont décrites dans l'annexe 1, issues de leurs recommandations.

1. Définitions des types de traitement

- Le traitement prophylactique est mis en œuvre pour prévenir, à titre collectif ou individuel, la survenue ou la propagation d'une infection fongique invasive. Ses objectifs sont multiples : diminuer l'utilisation de traitements empiriques, diminuer l'incidence des IFI, améliorer de la survie

- Le traitement empirique est appliqué au patient lorsqu'on suspecte une infection fongique invasive mais sans aucune preuve microbiologique, histologique ou sérologique.

C'est classiquement le traitement antifongique instauré chez tout patient présentant neutropénie fébrile de plus de 72h, malgré l'utilisation d'antibiotiques large spectre.

- Le traitement préemptif (ou orienté par le diagnostic) est utilisé au regard des paramètres cliniques, microbiologiques (essentiellement les composants fongiques) et radiographiques. A la différence du traitement empirique, cette approche vise à réduire l'exposition à un traitement antifongique potentiellement inutile.
- Le traitement curatif est appliqué à un patient atteint d'une mycose invasive et présentant des critères histologiques, microbiologiques ou sérologiques. Ce type de traitement est indiqué pour les IFI probable ou prouvée.

2. Antifongiques d'action systémique disponibles, leurs indications et informations complémentaires.

a. Indications des antifongiques à usage systémique

Les antifongiques d'action systémique disponibles sur le marché français, appartiennent à 4 classes d'action pharmacologiques distinctes, parmi lesquelles on trouve :

- Les Polyènes : Amphotéricine B liposomale (Ambisome®).
- Les Azolés : Fluconazole, Itraconazole, Voriconazole, Posaconazole et l'Isavuconazole.
- Les Pyrimidiques : Flucytosine (ou 5-FC).
- Les Echinocandines : Caspofungine et Micafungine

Tous n'ont pas dans leur autorisation de mise sur le marché (AMM), d'indication officielle en pédiatrie. L'annexe 2 regroupe l'ensemble de ces indications d'AMM (adultes et enfants), extraites des différents résumé des caractéristiques du produits de chaque ATF [32], [33], [34], [35], [36], [37], [38], [39], [40].

En France, plusieurs ATF sont dits Hors Groupe Homogène de Séjour (HGHS). C'est à dire que leur prise en charge financière par l'assurance maladie se fait en supplément des tarifs "standards" d'hospitalisation, pour certaines indications thérapeutiques. Ces traitements HGHS sont également regroupés dans l'annexe 2 (et marqué d'une « * »).

b. Actualités / Informations complémentaires

1. NOXAFIL® – Posaconazole

Le suivi thérapeutique des concentrations résiduelles de posaconazole est recommandé dans la prise en charge des patients. Selon l'utilisation : traitement prophylactique ou traitement curatif, les concentrations résiduelles à atteindre ne sont pas les mêmes : > 0,7mg/L en prophylaxie et 1mg/L en traitement curatif [41].

Dans la littérature, 2 études de pharmacocinétique du posaconazole suspension buvable, utilisé en prophylaxie chez l'enfant, ont constaté que la présence d'une mucite, l'absence alimentation entérale ou encore que l'administration concomitante d'un inhibiteur de pompe à proton, d'un antihistaminique H2 ou de métoprolamide diminuait les concentrations résiduelles [42]. De plus, malgré une posologie journalière de 12 à 18 mg/kg/jour, l'augmentation de la fréquence d'administration, de 2 à 3 prises journalières, n'améliorait pas l'exposition au posaconazole, quelle que soit la tranche d'âge étudiée [43].

Une nouvelle forme galénique actuellement sur le marché américain, sous le nom de « Noxafil® PowderMix » a obtenu une AMM européenne, avec une indication de prophylaxie en pédiatrie, à partir de 2 ans [35].

Celle-ci se présente sous la forme de poudre gastro-résistante pour suspension buvable à 30mg/mL, avec un meilleur profil pharmacocinétique, et permettra de diminuer la posologie à 6mg/kg/jour en 1 prise. Malheureusement, cette forme pas commercialisée en France à ce jour.

Il existe une non-interchangeabilité entre les 3 formes disponibles : suspension buvable, comprimé gastro résistant et forme injectable. Lors d'une administration per os, en raison d'une meilleure biodisponibilité, il est préconisé d'utiliser la forme comprimé (gastro résistante) dès que possible.

2. VFEND® – Voriconazole

Le suivi thérapeutique des concentrations résiduelles de voriconazole est recommandé dans la prise en charge des patients, pour garantir l'efficacité et limiter les effets indésirables. De trop faibles concentrations sériques de voriconazole ont été associées à l'échec de traitement et des concentrations sériques trop élevées de voriconazole sont associées à des effets indésirables, tels que la neurotoxicité. La concentration résiduelle à atteindre, que ce soit à visée prophylactique ou curative doit être comprise entre 1 et 6 mg/L.

Les concentrations sériques interindividuelles de voriconazole peuvent varier considérablement entre différents individus du fait de variation génétique du gène CYP2C19. 5 profils de métabolisme ont été identifiés : ultra-rapide, rapide, normal, intermédiaire et lent. Il n'est pas nécessaire de réaliser un phénotypage du CYP2C19 avant l'instauration d'un traitement par voriconazole. Cependant cet examen complémentaire peut être intéressant en cas d'observations répétées de concentrations résiduelles trop basses ou trop hautes pour adapter au mieux le traitement.

Contrairement aux recommandations du Dutch Pharmacogenetics Working Group sur l'adaptation de doses d'instauration de voriconazole en fonction du statut de métaboliseur, chez l'adulte [44]. Il n'existe pas d'abaque similaire et validée chez l'enfant à ce jour, l'équipe de Takashi & al. semble cependant travailler actuellement sur ce sujet [45].

3. CRESEMBA® – Isavuconazole

L'isavuconazole, commercialisé sous le nom de CRESEMBA® à 200mg d'isavuconazole, se présente sous forme de pro drogue : l'isavuconazonium, et correspond à 372mg de cette pro drogue. Il est indiqué chez l'adulte, dans le traitement de l'aspergillose invasive et la mucormycose si un traitement par amphotéricine B est inapproprié [37].

Un suivi thérapeutique des concentrations résiduelles d'isavuconazole peut être réalisé, mais n'est pas encore officiellement recommandé dans son utilisation de routine [41].

Dans une étude de pharmacocinétique chez l'enfant, des posologies de 10 mg/kg (jusqu'à 372 mg) de sulfate d'isavuconazonium permettaient d'atteindre le niveau d'exposition plasmatique suffisant pour traiter les infections à moisissures pathogènes (par extrapolation de celui ayant montré son efficacité chez l'adultes). A cette dose, l'isavuconazole est généralement bien toléré par les enfants, avec un profil de sécurité global similaire à celui observé chez les adultes [46].

Ainsi, les posologies d'isavuconazole, injectable ou per os, à utiliser chez l'enfant seraient donc de :

- Dose de charge : 5,4mg/kg * 3/j pendant 48h (max 200mg/prise)
- Dose d'entretien : 5,4mg/kg/j (max 200mg)

La biodisponibilité quasi totale (98%) de l'isavuconazole permet au besoin d'interchanger la forme orale et injectable, sans modification de dose. Une étude menée chez le sujet adulte sain, a montré une bioéquivalence entre l'administration d'une dose unique par sonde nasogastrique de la solution injectable et la voie orale [47].

4. ANCOTIL® – 5-Flucytosine (5-FC)

Depuis le 31 Mai 2022, la forme injectable de 5-FC (ANCOTIL® 1%) n'est plus commercialisée [48]. En cas d'impossibilité ou de difficulté, à avaler, il est possible de déliter les comprimés d'ANCOTIL 500mg dans l'eau, de façon extemporanée pour réaliser une solution buvable [49].

Une lettre d'information à destination des professionnels de santé, rappelait en 2020, que le traitement par 5-FC est contre-indiqué chez les patients présentant un déficit total connu en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD), devant un risque de toxicité menaçant le pronostic vital [50].

La mesure de l'activité de la DPD n'est cependant pas nécessaire avant l'initiation du traitement pour éviter un retard de prise en charge, mais sera à envisager en cas de toxicité médicamenteuse suspectée. L'arrêt du traitement par 5-FC sera par ailleurs plus que conseillé.

3. Principe de prise en charge prophylactique

Quelle que soit la pathologie sous-jacente, les recommandations actuelles de l'ECIL préconisent fortement l'utilisation d'une prophylaxie antifongique primaire chez les enfants à haut risque d'infection fongique invasive.

Sa mise en place devra prendre en compte différents paramètres tels que l'écologie locale, l'âge du patient (forme galénique adaptée, indication d'AMM), les contre-indications et interactions médicamenteuses possibles avec les autres traitements (chimiothérapies notamment) reçus par l'enfant.

NB : La base de données « Antifungal Drug Interactions Database » (antifungalinteractions.org) est un outil intéressant permettant d'évaluer les différents risques d'interactions entre ATF et les autres traitements dont les chimiothérapies.

a. Prophylaxie primaire

L'ECIL recommande principalement l'utilisation d'ATF azolés (posaconazole, voriconazole, Itraconazole) afin de couvrir les champignons filamenteux. Ces traitements présentent des interactions majeures avec notamment la vincristine contre-indiquant leur association en raison du risque d'aggravation des atteintes neuropathiques. L'amphotéricine B liposomale, administré 3 fois par semaine est une alternative aux ATF azolés, recommandée par l'ECIL, en cas de contre-indication.

Les recommandations pédiatriques de l'American Society of Clinical Oncology [33], préconise d'utiliser une échinocandine ou un azolé couvrant les filamenteux, en première intention. A l'inverse, l'ECIL ne recommande pas l'utilisation d'échinocandine en prophylaxie.

La micafungine possède dans son AMM, l'indication de prophylaxie des IFI en pédiatrie chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/ μ l) pendant au moins 10 jours. Les échinocandines ne présentent que peu voire pas d'interactions pharmacocinétiques avec les chimiothérapies utilisées chez l'enfant.

b. Prophylaxie secondaire

La prophylaxie secondaire intervient après la résolution de l'IFI et vise à prévenir la récurrence de cet événement chez ces patients s'ils présentent un tableau de neutropénie persistante ou lors d'une future période à risque d'immunosuppression (phase de conditionnement pour l'allogreffe, GVH aigue...)

Peu de données sont disponibles pour la population pédiatrique, mais encore une fois, par extrapolation des données de l'adulte, l'utilisation d'une prophylaxie secondaire est recommandée afin de réduire la morbimortalité des IFI. Le choix de l'agent antifongique pour la prophylaxie secondaire doit être adapté à son IFI antérieure, à la tolérance de l'ATF par le patient et à sa maladie sous-jacente (et donc des interactions possibles avec les traitements de celle-ci).

4. Principe de prise en charge curative

Comme décrit précédemment, la précocité de la prise en charge thérapeutique joue un rôle central dans le pronostic des IFI. L'instauration d'un traitement à visée préemptive par Amphotéricine B liposomale ou caspofungine, sera à favoriser par rapport à un traitement empirique afin de limiter l'utilisation de médicaments antifongiques, possiblement inapproprié [51].

Dès lors que l'IFI sera prouvée ou probable, différentes classes d'antifongiques à action systémique pourront être utilisées (annexe 1 et 2).

Le choix du traitement se fera selon le type de d'IFI à traiter (candidose, aspergillose, mucormycose, autres), de la sensibilité des germes possiblement en cause (figure 1.), du spectre de diffusion dans le(s) tissu(s) atteint(s)/suspect(s) (figure 2.), des facteurs de l'hôte (comorbidités, prophylaxie antifongiques en cours, interactions médicamenteuses ...) et des AMM .

Espèce	Amphotéricine B	Itraconazole	Fluconazole	Voriconazole	Posaconazole	Isavuconazole	Flucytosine	Echinocandines
<i>C.albicans</i>	+	+	++	+	+	+	+	++
<i>C.tropicalis</i>	+	+	+	+	+	+	+	++
<i>C.parapsilosis</i>	++	+	++	+	+	+	+	+
<i>C.glabrata</i>	+	±	-	±	±	±	+	±
<i>C.krusei</i>	+	-	-	+	+	+	+	++
<i>C.lusitaniae</i>	-	+	++	+	+	+	+	+
<i>C.auris</i>	±	±	-	±	+	+	±	++
<i>A.fumigatus</i>	+	±	-	++	+	++	-	+
<i>A.terreus</i>	-	+	-	++	+	++	-	+
<i>Mucor spp</i>	++	±	-	-	+	++	-	-
<i>Rhizopus spp</i>	++	-	-	-	+	+	-	-

NOTE : « ++ » = A préférer ; « + » = Acceptable ; « ± » = Possiblement efficace ; « - » = Peu probable d'être efficace.

Figure 1. Profil habituel de sensibilité des principaux germes retrouvés lors d'IFI pour l'instauration précoce d'un traitement antifongique. Extrait du Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy [52]

Familles	DCI	Site	Poumons			Foie	Rate	Rein	Cœur	SNC		Œil			Peau
			Tissu	Alvéole	Muqueuse					Tissu	LCR	Cornée	Humeur aqueuse	Humeur vitrée	
Azolés	Fluconazole	H	-	A	H	H	H	H	H	H	A	H	H	H	
	Itraconazole	H	H	H	H	H	H	A	A	H	A	H	H	H	
	Voriconazole	H	H	H	H	H	H	H	H	H	-	H	H	A	
	Posaconazole	-	H	H	-	-	-	-	A	H	-	-	H	H	
Polyènes	Amphotéricine B liposomale	H	-	H	H	H	H	H	H	H	A	A	A	H	
Pyrimidiques	5-Flucytosine	A	-	A	A	A	A	A	A	A	-	A	H	A	
Echinocadines	Caspofungine	A	H	-	A	A	A	A	A	H	A	H	H	-	
	Micafungine	A	H	H	A	A	A	-	H	H	-	A	A	H	

Données disponibles : H : Chez l'homme ; A : Chez l'animal ; "-" : Pas de donnée

Diffusion : Très bonne Bonne Mauvaise

Figure 2. Diffusion selon les organes, des antifongiques à action systémique, adapté de Felton & al. [53]

5. Candidose invasive

Les principes généraux de la gestion des infections invasives à *Candida* spp en pédiatrie sont similaires à ceux des adultes. Ils comprennent l'instauration rapide d'un traitement antifongique, la réalisation d'antifongigramme (ATFg) sur les germes isolés, le contrôle des facteurs prédisposants (neutropénie...), la chirurgie (si nécessaire) ainsi que le retrait des voies centrales à demeure et autres dispositifs prothétiques suspects.

Dès lors qu'une candidémie sera objectivée, une évaluation clinique des sites profonds d'infection sera nécessaire. Ainsi, des examens d'imagerie (scanner, ETT...) et ophtalmologique, seront à prévoir.

Les traitements de première intention et durées minimales de traitement varient selon le type de candidose invasive rencontrée (tableau 6). Pour traiter une candidose disséminée, le site affecté, la réponse du patient et la résolution des prédispositions doivent être pris en compte.

a. Candidémie sans dissémination

En cas d'hémoculture positive à *Candida spp*, le traitement ciblé de première intention sera une échinocandine.

Un relai par azolé, per os, pourra être réalisé, après vérification de l'antifongigramme. Le fluconazole est généralement le traitement de choix pour la désescalade, à l'exception des isolats de *C.glabrata* et de *C.krusei* pour lesquels le voriconazole et le posaconazole sont considérés comme plus efficaces. En cas de *Candida spp* moins sensible aux échinocandines, il conviendra d'adapter le traitement aux résultats de l'ATFg (polyènes ou azolés).

La durée totale de traitement doit être d'au moins 14 jours à partir de la première hémoculture négative. Celui-ci doit également être maintenu tant que de la neutropénie profonde n'est pas résolue.

Si un cathéter central (KTc) est en place, son retrait fortement recommandé.

b. Candidémie disséminée (hors candidose hépatosplénique)

Dans la candidose disséminée, le traitement de première intention reste les échinocandines.

En cas d'atteinte de l'œil et/ou du SNC, il convient plutôt d'utiliser en traitement de première intention un azolé (fluconazole ou voriconazole) ou l'association amphotéricine B + 5-FC, en raison d'une meilleure diffusion (figure 2), que les échinocandines.

La durée totale de traitement sera cette fois ci d'au moins 42 jours à partir de la première hémoculture négative et devra être poursuivi jusqu'à résolution de la neutropénie profonde.

Comme dans la candidémie le retrait du KTc est fortement recommandé.

c. Candidose hépatosplénique

En cas de candidose disséminée chronique (ou hépatosplénique), il est recommandé d'instaurer un traitement antifongique adapté à l'antifongogramme de la levure qui aura été retrouvée dans l'hémoculture, ou le cas échéant à la cartographie fongique du patient, habituellement. Lorsqu'une biopsie est réalisée, le traitement sera, le cas échéant, adapté à la levure retrouvée.

Les échinocandines ou l'amphotéricine B sont les ATF recommandés en première intention, puis un relais par azolés après amélioration symptomatique pourra être envisagé. L'administration concomitante de corticoïdes aux ATF peut aider à résoudre le tableau fébrile et à contrôler la réponse inflammatoire (IRIS syndrome).

La durée minimale du traitement n'est pas définie, celle-ci dépendra principalement de l'évolution clinico-biologique et radiologique du patient ainsi que de son degré d'immunosuppression.

Prise en charge thérapeutique d'une candidose invasive			
Site	1e intention	Durée de traitement	Mesures additionnelles
Candidémie	Echinocandine	<ul style="list-style-type: none"> • 14 jours après la première HC négative • Une durée plus longue peut être nécessaire chez les patients présentant une neutropénie persistante 	<ul style="list-style-type: none"> • Une durée plus longue peut être nécessaire chez les patients présentant une neutropénie persistante • Envisager le passage au fluconazole après une amélioration clinique chez les patients présentant un isolat sensible • Retrait précoce du KTC, surtout s'il s'agit de la source présumée.
Candidose disséminée	Echinocandine	<ul style="list-style-type: none"> • Minimum 42 jours après la première HC négative • Une durée plus longue peut être nécessaire chez les patients présentant une neutropénie persistante 	<ul style="list-style-type: none"> • Comme pour la candidémie simple
- Atteinte SNC/Œil	Fluconazole ou Voriconazole ou Amphotéricine B + 5-FC		
Candidose hépto-splénique	Echinocandine ou Amphotéricine B	<ul style="list-style-type: none"> • Résolution des lésions et traversée d'une période à haut risque 	<ul style="list-style-type: none"> • Envisager le passage au fluconazole après une amélioration clinique chez les patients présentant un isolat sensible • Ajouter des corticoïdes aux ATF pour résoudre le tableau fébrile et de contrôler la réponse inflammatoire (IRIS syndrome)

Tableau 6. Synthèse de prise en charge thérapeutique d'une candidose invasive

6. Aspergillose invasive

Dès lors qu'une aspergillose invasive est prouvée, ou probable, sa prise en charge comprendra différentes actions.

a. Instauration rapide d'un traitement antifongique

Le voriconazole est le traitement de 1^e intention de l'IA, quelle que soit la localisation de l'infection (figure 3). En cas de contre-indication, une monothérapie par amphotéricine B liposomale à 3mg/kg/jour peut être utilisée en traitement alternatif de 1^e ligne. Le traitement primaire par une échinocandine seule n'est pas recommandé. Cependant, dans le cas où les antifongiques azolés et l'amphotéricine B sont contre-indiqués, celui-ci peut tout de même être utilisée. L'association voriconazole et caspofungine peut également être envisagée en cas d'atteinte sévère ou en cas d'IFI réfractaire au traitement. Même si cette association n'a à ce jour pas prouvé sa supériorité à la monothérapie.

La stratégie antifongique primaire devra également prendre en compte l'écologie locale et le possible risque de résistance aux azolés, devant une augmentation croissante de ces résistances, souvent pan-azolés, des *Aspergillus spp.* [54].

La durée du traitement est habituellement de 6 à 12 semaines au minimum et se discute généralement en fonction de l'évolution clinique, biologique et surtout radiologique.

b. Diminution et contrôle de l'immunosuppression

- Utilisation des facteurs de stimulation des lignées granulomateuses (G-CSF) ; DCI : « -grastim » pour les patients neutropénique.
- Pour les neutropénies profondes et persistantes, une transfusion de granulocytes peut également être envisagée, bien que l'efficacité des transfusions n'ait pas été prouvée.

- Réduction du traitement immunosuppresseur, en particulier l'arrêt ou la diminution progressive des glucocorticoïdes)

c. Évaluer l'intérêt d'une prise en charge chirurgicale

Une approche chirurgicale peut être une thérapie complémentaire importante dans la gestion de l'AI. La chirurgie doit être envisagée pour les maladies localisées facilement accessibles au débridement (par exemple, sinusite fongique invasive, maladie cutanée localisée ou lésions pulmonaires cavitaires isolées). Cette stratégie doit faire l'objet d'une concertation pluridisciplinaire évaluant le rapport bénéfice/risque d'une intervention pour le patient.

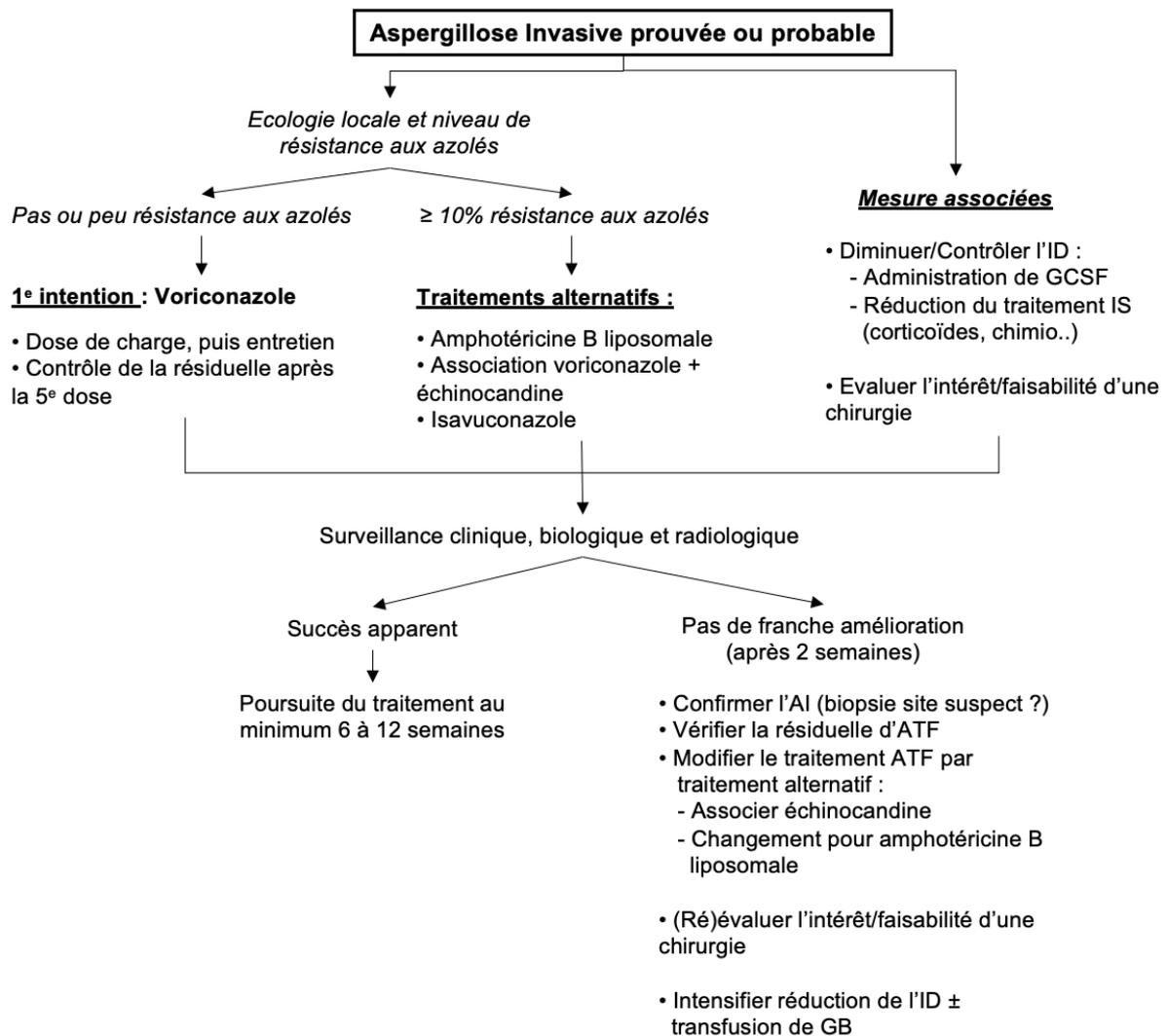


Figure 3. Synthèse de la prise en charge d'une AI prouvée ou probable

7. Mucormycose invasive

La prise en charge des mucormycoses est globalement similaire à celle de l'AI. Pouvant être une maladie mettant rapidement en jeu le pronostic des patients et, due à des germes moins sensibles aux ATF disponibles, les posologies des traitements seront majorées. De plus, le risque de récurrence est important si le patient redevient neutropénique. Une approche thérapeutique rapide et multidisciplinaire est recommandée.

L'Amphotéricine B liposomale à la posologie de 5 mg/kg/jour est le traitement recommandé en première intention chez l'enfant et doit être initié très rapidement (figure 4). En cas d'atteinte du SNC, la posologie pourra même être augmentée de 7.5 à 10 mg/kg/jour.

Les réponses au traitement antifongique primaire de la mucormycose sont généralement faibles et lentes. Il n'est pas rare d'observer une progression initiale de la maladie avant une réelle amélioration.

Le contrôle de la maladie pouvant prendre plusieurs semaines, la durée du traitement est au minimum de 12 semaines.

Toute chimiothérapie ou traitement immunosuppresseur doit être arrêté et un traitement par G-CSF doit être débuté si le patient est neutropénique pour contrôler au plus vite l'infection. La résolution de ces infections est souvent dépendante du statut immunologique de l'hôte.

Enfin, la place de la chirurgie est fondamentale et doit être répétée si nécessaire.

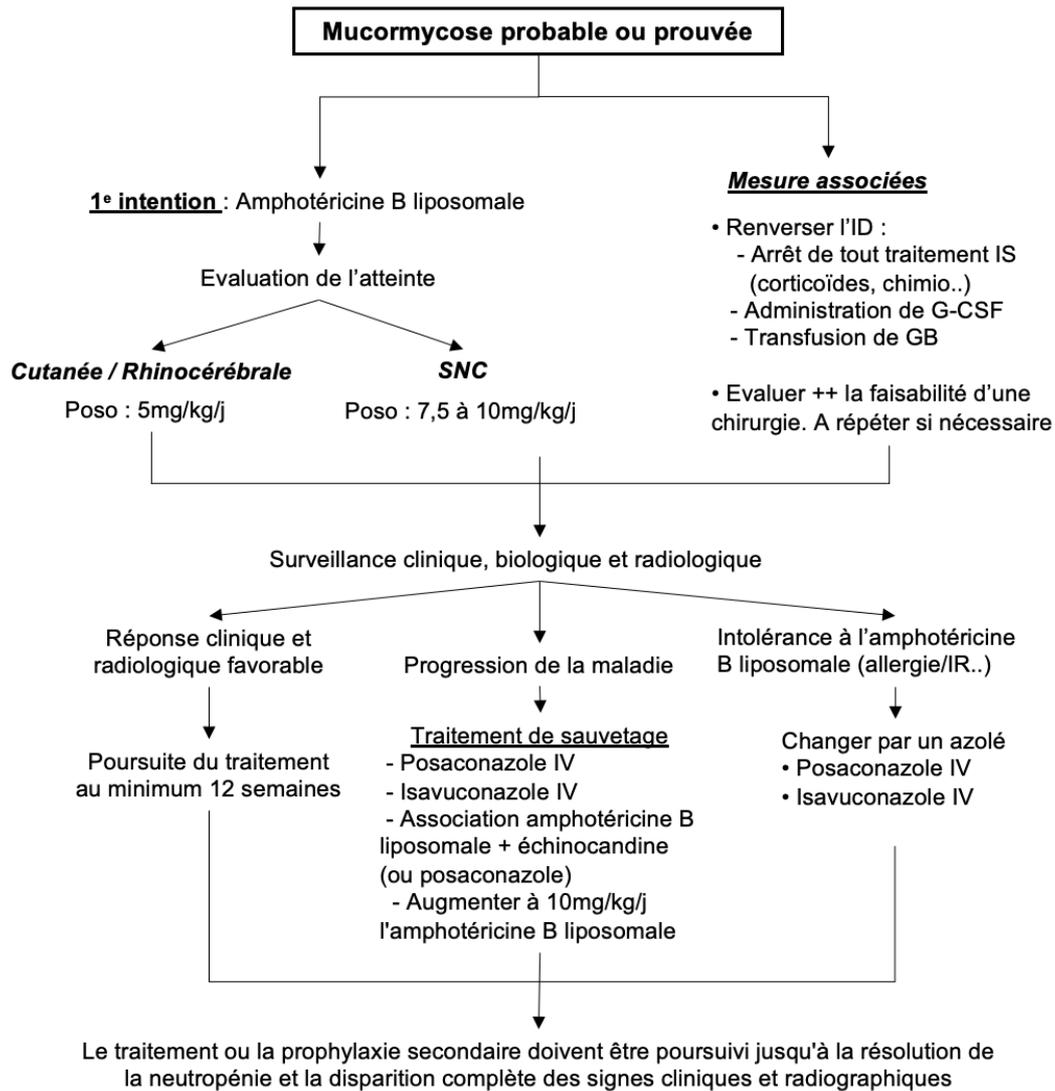


Figure 4. Synthèse de la prise en charge d'une mucormycose.

Partie 2 : Étude des pratiques de prises en charge au CHU de Toulouse

A. Contexte

Au CHU de Toulouse, le service d'immuno-onco-hématologie de l'hôpital des Enfants, centre de recours interrégional en cancérologie pédiatrique et centre de référence dans les pathologies rares immuno-hématologiques, est amené à prendre en charge des enfants atteints d'infections fongiques invasives. Le service compte 20 lits d'hospitalisation, répartis en 16 lits d'hospitalisation traditionnelle et 4 lits d'hospitalisation de semaine.

L'amélioration de la prise en charge des IFI ces dernières années que ce soit en terme de prévention, diagnostic ou thérapeutique a permis de diminuer leur mortalité mais celle-ci reste encore élevée.

En pédiatrie, les données de la littérature concernant le diagnostic et la prise en charge thérapeutique des IFI sont faibles mais elle s'enrichissent progressivement . Nous pouvons notamment nous référer aux recommandations de l'ECIL4 parues en 2014 et complétées en 2021 lors de l'ECIL8.

Lors de la RMM annuelle des risques infectieux du service, les IFI concernant les patients en aplasie post chimiothérapies sont abordées. Nous avons souhaité approfondir ces données et évaluer la prise en charge des IFI (candidose, aspergillose et mucormycose) chez l'ensemble des patients hospitalisés dans le service d'immuno-onco-hématologie. Nous avons donc réalisé une étude de la prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections fongiques invasives chez les patients hospitalisés dans le service sur les 6 dernières années.

B. Objectifs

L'objectif principal de notre étude est de réaliser une évaluation de nos pratiques concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections fongiques invasives chez les enfants atteints de pathologies immuno-onco-hématologiques au CHU de Toulouse entre le 01/01/2016 et le 31/12/2021.

Les objectifs secondaires sont d'une part de décrire le profil épidémiologique des IFI retrouvées et d'autre part de comparer la prise en charge aux recommandations de l'ECIL.

C. Patients et méthodes

1. Schéma de l'étude

Nous avons réalisé une étude rétrospective observationnelle descriptive des enfants hospitalisés pour infection(s) fongique(s) invasive(s) dans le service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU Toulouse entre le 01/01/2016 et le 31/12/2021.

2. Sélection des patients

Le recrutement des patients atteints d'IFI a été réalisé à partir des sources suivantes :

- L'extraction des patients et des séjours pour IFI par le département d'information médicale (DIM)
- Le tableur de délivrance des ATF HGHS par l'équipe pharmaceutique de pôle
- L'extraction des prélèvements mycologiques positifs (cultures, PCR, recherche d'antigènes GM) par le laboratoire de mycologie

Les critères d'inclusion ont été :

- Tout patient atteint d'une pathologie immunologique, oncologique ou hématologique
- Et traité dans le service pour une IFI (aspergillose, candidose ou mucormycose) possible, probable ou prouvée entre le 01/01/2016 et le 31/12/2021

Les critères d'exclusion ont été :

- Neutropénies fébriles transitoires traitées par ATF, résolutes et sans documentation mycologique
- Utilisation d'une prophylaxie ATF primaire en cours de chimiothérapie, sans atteinte invasive ultérieure
- Patient pour lequel le diagnostic d'IFI était infirmé devant l'absence d'argument
- Patient pour lequel un diagnostic différentiel a été posé

- Patient présentant une IFI autre que aspergillose, candidose ou mucormycose
- Patient transféré avec un traitement antifongique pour IFI initié dans un autre établissement de santé

Une analyse des différents dossiers patients informatisés (DPI) ORBIS® a permis d'affiner la cohorte de patient en excluant les dossiers de patients n'ayant en pas présenté d'IFI et/ou n'étant pas suffisamment informatifs.

3. Méthode de recueil

Les différentes données suivantes ont été recueillies puis rassemblées dans un tableur Excel®, par groupes de données :

• Caractéristiques patient :

- Année de l'IFI
- Âge au moment de l'IFI
- Sexe
- Pathologie sous-jacente
- Si chimiothérapie : phase durant laquelle le diagnostic d'IFI a été posé
- Facteurs de risques d'IFI : PNN bas, corticoïdes, greffe de CSH, MCGH
- Présence d'un KTc
- Antécédent(s) d'infection(s) fongique(s)

• Critères diagnostiques :

- Examens réalisés pour la mise en évidence de l'IFI : biologiques, imageries, autres
- Examens réalisés dans le cadre du bilan d'extension
- Infection fongique possible, probable ou prouvée
- Germe identifié et antifongigramme

• Traitements médicamenteux :

- Exposition antérieure à un traitement antifongique
- Utilisation d'un traitement prophylactique en cours
- Traitements antifongiques prescrits à visée empirique, préemptive ou curative
- Durée de traitement
- Sollicitation de l'équipe médicale du SMIT
- Instauration d'une prophylaxie secondaire

- Suivi thérapeutique : concentrations résiduelles, délais de dosage après instauration du traitement

• Traitement chirurgical : oui / non, si oui : lequel

• Environnement du service

Ces données ont été recueillies à partir des sources suivantes :

- Le DPI ORBIS® (comptes rendus (CR) d'hospitalisations, CR et lettres de consultations, CR opératoire, avis infectiologiques, suivis cliniques pédiatriques, fiches pharmacien, ordonnances de sorties, documents numérisés...).
- Le logiciel d'imagerie Change Healthcare Radiology Solutions™
- Le système d'information du laboratoire : MOLIS® intégré au DPI nous a permis d'extraire les données mycologiques
- Le tableur de suivi des médicaments HGHS de l'équipe pharmaceutique a permis de répertorier les ATF HGHS utilisés, les posologies et leur durée d'administration.
- Une demande d'extraction des prélèvements environnementaux positifs aux germes fongiques a également été réalisée par le laboratoire d'hygiène pour évaluer le rôle de l'environnement.

4. Méthode d'analyse

Les résultats seront présentés par événement, tel qu'un événement correspond à un épisode d'IFI. Si un même patient est atteint de X IFI, X événements seront comptabilisés. Une rechute d'IFI, après stabilisation, comptera également comme un nouvel événement.

Chaque IFI sera catégorisée selon les critères de l'EORTC en possible, probable ou prouvée selon les résultats d'examens diagnostiques pratiqués.

Nos pratiques de prise en charge diagnostiques et thérapeutiques seront comparées aux recommandations émises lors de l'ECIL 4, puis 8, références des prises en charge des IFI chez les patients pédiatriques atteints de cancer ou transplanté par CSH. Les prises en charge des patients atteints de DIP et d'autres pathologies aplasiantes (non

cancéreuse et non appartenant aux DIP) seront également comparées aux référentiels de l'ECIL devant l'absence de recommandations spécifiques.

Concernant les CHS, ne disposant pas de recommandations spécifiques pour le bilan d'extension, ces IFI seront comparées comme les autres CI.

L'analyse des suivis thérapeutiques du posaconazole et du voriconazole : concentrations résiduelles, délai du dosage de la 1^e concentration résiduelle après instauration du traitement sera faite selon les recommandations de bon usage des antifongiques réalisés par l'AP-HP, basées en partie sur l'ECIL6 et document de référence en France.

5. Outil statistique

Le logiciel Excel[®] a été utilisé afin de réaliser des statistiques descriptives de variables quantitatives : moyenne, médiane, écart type, étendu...

L'utilisation de tableaux croisés dynamiques a également permis de quantifier des variables qualitatives pour faciliter l'analyse descriptive.

Des représentations graphiques telles que des histogrammes et des boîtes à moustache ont été utilisées pour présenter certains résultats.

D. Résultats

1. Sélection des patients

Nous avons identifié 220 patients ayant reçu un (ou des) ATF, entre 2016 et 2022, à partir du tableur de suivi des médicaments HGHS. Après exclusion des patients non éligibles, 37 patients ont été inclus dans notre étude. L'extraction du laboratoire nous a permis d'identifier 2 patients supplémentaires sur des arguments microbiologiques. L'extraction du DIM, identifiant 59 patients, a été comparée et fusionnée avec les 39 patients identifiés au préalable, menant à un total de 70 dossiers patients à analyser.

Après lecture de tous ces dossiers, seuls 30 dossiers comportaient des données objectivant la prise en charge d'une IFI (figure 5).

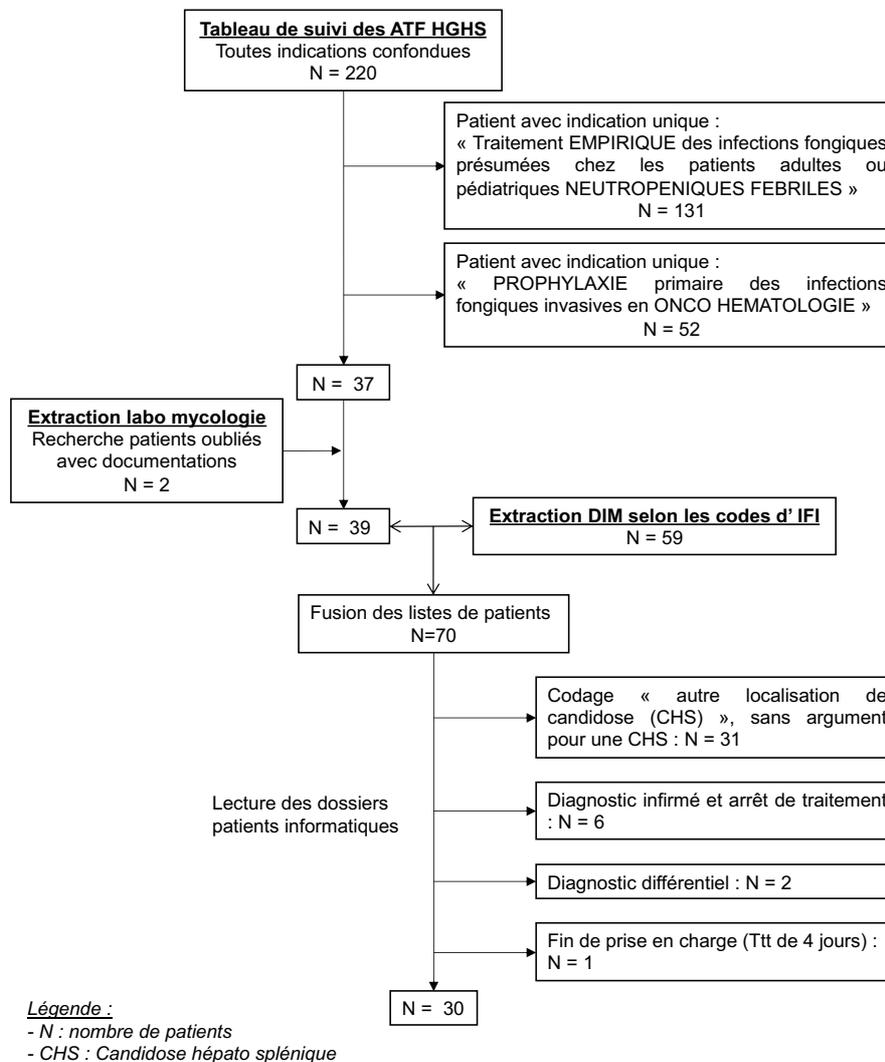


Figure 5. Diagramme des flux d'identification des patients atteints d'IFI entre le 01/01/2016 et le 31/12/2021.

2. Description des patients

Nous avons obtenu une cohorte de 30 enfants, dont 5 ont présenté 2 atteintes fongiques invasives, soit un nombre total d'événements de 35.

Les caractéristiques générales des enfants atteints d'IFI sont présentées dans le tableau 7

Le sex-ratio est de 1,05. L'âge moyen des patients présentant des d'IFI est de 9,6 ans [8 ; 10,8].

Les hémopathies malignes, principalement LAL et LAM, représentent 71% des pathologies initiales de notre cohorte. Parmi les 13 LAL, 12 étaient de haut risque.

Les IFI sont survenues à 51% chez des patients en cours de chimiothérapie de LA (12 LAL (34%) et 6 LAM (17%)).

Les autres patients étant atteints de DIP (17%), des neuroblastomes (6%) et des pathologies autres : 2 aplasies médullaires avec clone HPN.

Chez les patients en cours de chimiothérapies, l'induction (n=8) et la consolidation (n=8) sont les phases durant lesquelles les atteintes fongiques ont été le plus observées.

Parmi les facteurs de risque (FR), une neutropénie profonde a été retrouvée dans 54% (n=19) des cas d'IFI, une utilisation de corticoïdes à forte dose dans 29% (n=10), une greffe de CSH dans 26% (8 allogreffes (23%) et 1 autogreffe (3%)) et une MGCH dans 11 (n=4) des cas d'IFI.

La présence d'un cathéter central (KTc) est un FR supplémentaire vis à vis des CI. 73% (n=8) des enfants atteints de CI portaient un KTc au moment de l'IFI.

Les tableaux 9, 10, 11 et 12 détaillent les FR de chaque patient.

Avant infection, 80% (n=28) des enfants avaient déjà été exposés à au moins un ATF. Les 2 ATF ayant les plus été utilisés étant l'Ambisome® et la caspofungine. Environ un quart (26%) des IFI, en particulier des AI, ont eu lieu malgré une prophylaxie ATF en cours.

	Aspergillose (N=18)	Candidose (N=11)	Mucormycose (N=6)	Total général (N=35)
Sexe				
Fille, n(%)	6 (33)	7 (64)	4 (67)	17 (49)
Garçon, n(%)	12 (67)	4 (36)	2 (33)	18 (51)
Age				
Moyenne (Ecart-type)	10,8 (5,43)	8,5 (5,70)	8 (6,63)	9,6 (5,69)
Médiane [Min ; Max]	13 [1 ; 17]	6 [1 ; 17]	8,5 [1 ; 17]	11,5 [1 ; 17]
Pathologie initiale et phase de traitement				
Hémopathie maligne, n(%)	15 (83)	8 (73)	2 (33)	25 (71)
LAL	8 (44)	5 (45)	0 (0)	13 (37)
Chimiothérapie en cours	7 (39)	5 (45)	0 (0)	12 (34)
Greffe CSH	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
LAM	7 (39)	2 (18)	1 (17)	10 (29)
Chimiothérapie en cours	4 (22)	1 (9)	1 (17)	6 (17)
Greffe CSH	3 (17)	1 (9)	0 (0)	4 (11)
Lymphome non Hodgkinien	0 (0)	1 (9)	1 (17)	2 (6)
Chimiothérapie en cours	0 (0)	1 (9)	1 (17)	2 (6)
Neuroblastome, n(%)	0 (0)	1 (9)	1 (17)	2 (6)
Chimiothérapie en cours	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
Greffe CSH	0 (0)	1 (9)	0 (0)	1 (3)
Déficit Immunitaire Primitif, n(%)	3 (17)	1 (9)	2 (33)	6 (17)
Greffe CSH	2 (11)	0 (0)	0 (0)	2 (6)
NA	1 (6)	1 (9)	2 (33)	4 (11)
Autres causes, n(%)	0 (0)	1 (9)	1 (17)	2 (6)
Greffe CSH	0 (0)	0 (0)	1 (17)	1 (3)
NA	0 (0)	1 (9)	0 (0)	1 (3)
Facteurs de risque, n(%)				
PNN Bas (<0,5 G/L)	10 (56)	6 (55)	3 (50)	19 (54)
Corticoïdes	6 (33)	4 (36)	0 (0)	10 (29)
Greffe CSH	6 (33)	2 (18)	1 (17)	9 (26)
Allogreffe	6 (33)	1 (9)	1 (17)	8 (23)
Autogreffe	0 (0)	1 (9)	0 (0)	1 (3)
MCGH	3 (17)	1 (9)	0 (0)	4 (11)
Patients en cours de chimiothérapie, n(%)				
Induction	4 (22)	2 (18)	2 (33)	8 (23)
Consolidation	6 (33)	1 (9)	1 (17)	8 (23)
Intensification retardée	1 (6)	2 (18)	0 (0)	3 (9)
Maintenance	0 (0)	1 (9)	0 (0)	1 (3)
Exposition antérieure aux ATF, n(%)				
Ambisome	12 (67)	6 (55)	5 (83)	23 (66)
Caspofungine	4 (22)	4 (36)	4 (67)	12 (34)
Micafungine	1 (6)	1 (9)	0 (0)	2 (6)
Fluconazole	2 (11)	0 (0)	1 (17)	3 (9)
Posaconazole	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Voriconazole	1 (6)	0 (0)	1 (17)	2 (6)
Isavuconazole	1 (6)	1 (9)	0 (0)	2 (6)
Prophylaxie ATF en cours, n(%)				
Ambisome	3 (17)	1 (9)	0 (0)	4 (11)
Fluconazole	0 (0)	1 (9)	0 (0)	1 (3)
Itraconazole	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (3)
Posaconazole	2 (11)	1 (9)	0 (0)	2 (6)
Voriconazole	1 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (3)

Tableau 7. Données démographiques des patients atteints d'une IFI au CHU de Toulouse entre le 01/01/2016 et 31/12/2021

3. Description des infections fongiques invasives et de leur prise en charge

La répartition de ces IFI, représentée par la figure 6, est homogène entre les années ; excepté en 2019, année durant laquelle 10 IFI (soit presque 30% des événements) ont été recensées.

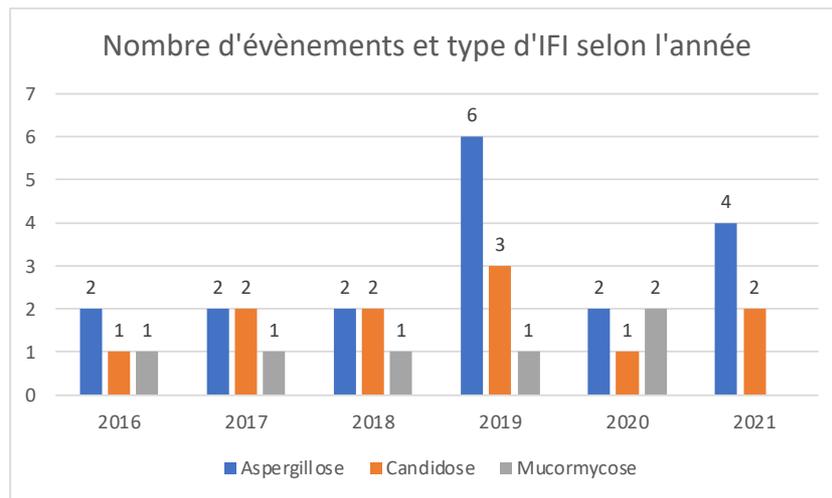


Figure 6. Nombre et type d'IFI entre 2016 et 2021

Parmi ces 35 infections fongiques (ou évènements) on trouve 18 d'aspergilloses invasives, 11 candidoses invasives et 6 mucormycoses. Elles sont classées en IFI possible, probable ou prouvée selon les définitions de Donnelly & al. [12] (figure 7).

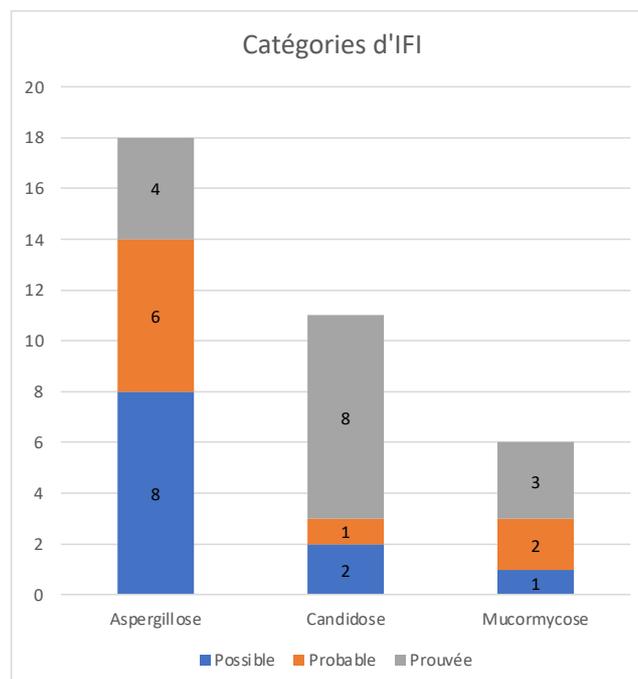


Figure 7. Catégories d'IFI retrouvée, selon les définitions de Donnelly & al.

a. Les aspergilloses invasives

Sur les 18 AI observées durant notre étude, 16 présentaient une localisation pulmonaire. Les autres atteintes étaient œsophagienne (n=1) et cérébrale (n=1). La figure 8 illustre les localisations d'AI et leur catégorie selon les définitions de Donnelly et al [12].

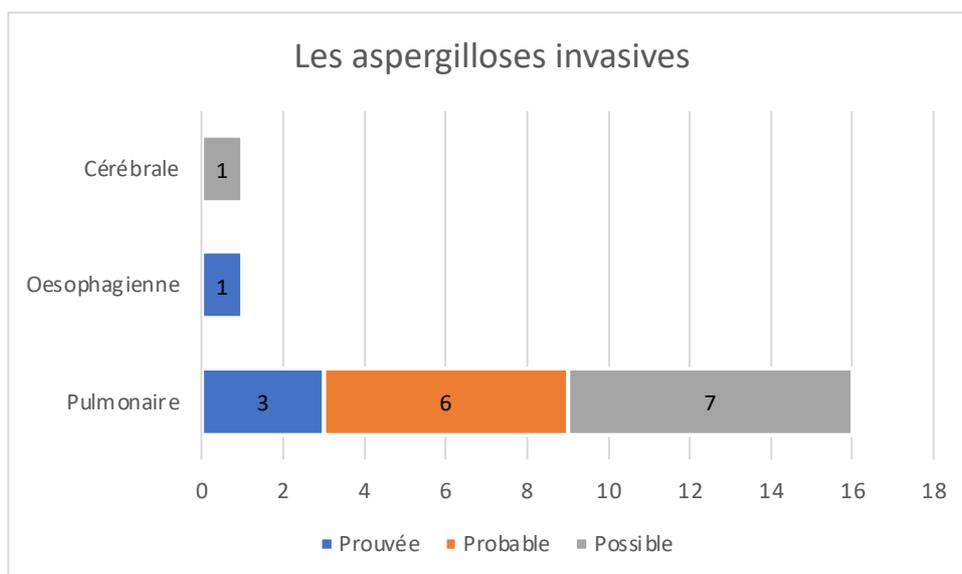


Figure 8. Localisation des AI selon leur catégorie

La majorité des épisodes (n=13) ont été suspectés et diagnostiqués devant des tableaux symptomatiques avec épisodes de fièvres prolongées ne cédant pas sous anti infectieux large spectre, associés ou non à des signes pulmonaires (toux, douleurs). Les autres AI (n=5) ont été découvertes de façon fortuite, lors d'examens de routine.

- Prélèvements biologiques

- Examens sanguins : la recherche du GM a été systématiquement réalisée chez tous nos patients : 7 examens se sont avérés positifs, dont 3 chez des patients en cours de prophylaxie ATF par Ambisome®.

Une PCR mucorales a également été réalisée chez 11 patients (61%).

- LBA : Cet examen a pu être réalisé chez 67% des AI (n=12). Tous ces prélèvements ont été envoyés au laboratoire de mycologie pour mise en culture, 3 ont permis l'isolement d'un *Aspergillus spp.* Des PCR aspergillaires (n=12 ; 100%) et mucorales (n=7 ; 58%) ont été pratiquées sur ces LBA, toutes ont été négatives. Un examen anatomopathologique, a été réalisé pour 10 prélèvements ; un d'entre eux retrouvait des filaments mycéliens.

- Autres : crachats (n=5), aspiration bronchique (n=1), LCR (n=2) ont été réalisés chez certains enfants. Enfin, 1 biopsie œsophagienne a permis d'isoler un germe et 2 pièces opératoires retrouvaient des filaments mycéliens à l'examen ; prouvant ainsi l'API.

Au total, 6 souches ont pu être isolées, pour 5 d'entre elles, un ATFg a été obtenu. Ces germes sont répertoriés dans le tableau suivant (tableau 8) :

Germes identifiés	Catégorie AI	Prélèvements positifs	ATFg
<i>Aspergillus flavus</i> (n=1)	Possible	Aspiration bronchique	Non
<i>Aspergillus niger</i> (n=1)	Probable	Crachat	Oui
<i>Aspergillus fumigatus</i> (n=2)	Probable	LBA	Oui
<i>Aspergillus fumigatus</i> (n=1)	Prouvée	Biopsie œsophage	Oui
<i>Aspergillus flavus</i> (n1)	Prouvée	Pièce opératoire (poumon)	Oui

Tableau 8. Espèces aspergillaires isolées en lien avec les AI traitées dans le service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU de Toulouse entre 2016 et 2021.

- Examens d'imagerie

Les examens d'imagerie réalisés dans la prise en charge de ces IFI ont été :

- Une radiographie du thorax à 56% (n=10)
- Un scanner TAP à 94% (n=17)
- Un scanner des sinus à 56% (n=10)
- Une imagerie cérébrale, par scanner ou IRM, à 44% (n=8)

Au total, 3 (30%) radiographies du thorax, 16 (94%) scanners TAP, 3 (30%) scanners sinusaux et 1 (13%) imagerie du SNC retrouvaient des images compatibles avec une AI.

Les examens diagnostiques, leurs résultats et le diagnostic posé ont été synthétisés dans les tableaux 9 et 10 :

Patient		Examens diagnostiques					Diagnostic	
N°	Age	FR : Présence	Sang : Résultat	LBA : Résultat	Biopsie : Résultat	Autre prlvt : Résultat	Imagerie : Résultat	IFI ± germe
1	16	• PNN Bas : Non • Cortico : Oui • CSH : Oui • MCGH : Oui	• PCR_Muc : ⊖ • GM : ⊖	• PCR_Asp : ⊖ • PCR_Muc : ⊖ • Anapath : ⊖ • Culture : ⊖	Abs	Non	• RadioThx : N • ScanTAP : C+ • ScanSinus : N • SNC : Abs	API possible ∅ germe
2	4	• PNN Bas : Non • Cortico : Oui • CSH : Oui • MCGH : Oui	• PCR_Muc : Abs • GM : ⊖	Abs	Abs	• Asp°_Bronch : germe	Abs	API possible <i>A.flavus</i>
3	14	• PNN Bas : Oui • Cortico : Oui • CSH : Non • MCGH : Non	• PCR_Muc : Abs • GM : ⊖	Abs	Abs	• Crachat : ⊖	• RadioThx : N • ScanTAP : C+ • ScanSinus : Abs • SNC : Abs	API possible ∅ germe
4	11	• PNN Bas : Non • Cortico : Non • CSH : Oui • MCGH : Oui	• PCR_Muc : Abs • GM : ⊖	Abs	• Œsophage : <i>germe</i>	Non	• RadioThx : Abs • ScanTAP : N • ScanSinus : N • SNC : Abs	AI oesophagienne prouvée <i>A.fumigatus</i>
5	3	• PNN Bas : Oui • Cortico : Oui • CSH : Non • MCGH : Non	• PCR_Muc : Abs • GM : ⊕	• PCR_Asp : ⊖ • PCR_Muc : ⊖ • Anapath : ⊖ • Culture : ⊖	• Poumon (pièce op) : filament	Non	• RadioThx : N • ScanTAP : C+ • ScanSinus : Abs • SNC : Abs	API prouvée ∅ germe
6	16	• PNN Bas : Oui • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non	• PCR_Muc : Abs • GM : ⊕	• PCR_Asp : ⊖ • PCR_Muc : Abs • Anapath : ⊖ • Culture : ⊖	Abs	• Crachat : ⊖	• RadioThx : N • ScanTAP : C+ • ScanSinus : N • SNC : Abs	API probable ∅ germe
7	15	• PNN Bas : Oui • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non	• PCR_Muc : ⊖ • GM : ⊖	• PCR_Asp : ⊖ • PCR_Muc : ⊖ • Anapath : Abs • Culture : ⊖	Abs	Non	• RadioThx : N • ScanTAP : C+ • ScanSinus : N • SNC : N	API possible ∅ germe
8	9	• PNN Bas : Non • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Oui	• PCR_Muc : ⊖ • GM : ⊖	Abs	Abs	• LCR : ⊖	• RadioThx : Abs • ScanTAP : C+ • ScanSinus : Abs • SNC : C+	AI cérébrale possible ∅ germe
9	15	• PNN Bas : Non • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Oui	• PCR_Muc : ⊖ • GM : ⊖	• PCR_Asp : ⊖ • PCR_Muc : Abs • Anapath : ⊖ • Culture : ⊕	Abs	Non	• RadioThx : C+ • ScanTAP : C+ • ScanSinus : C+ • SNC : Abs	API probable <i>A.fumigatus</i>

Légende :
- ⊕ : Positif
- ⊖ : Négatif
- Abs : Absent
- Anapath : Examen anatomopathologique
- Asp°_Bronch : Aspiration bronchique
- C+ : Compatible
- CSH : greffe de CSH
- FR : facteur de risque
- N : Normal
- PCR_Asp : PCR Aspergillaire
- PCR_Muc : PCR Mucorale
- Prlvt : prélèvement
- RadioThx : Radio du thorax
- ScanSinus : Scanner sinusal
- ScanTAP : Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- SNC : Scanner (ou IRM) cérébral

Tableau 9. Prise en charge diagnostique des AI et diagnostic d'AI dans le service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU de Toulouse entre 2016 et 2021 (1/2).

Patient		Examens diagnostiques					Diagnostic	
N°	Age	FR : Présence	Sang : Résultat	LBA : Résultat	Biopsie : Résultat	Autre prlvt : Résultat	Imagerie : Résultat	IFI ± germe
10	1	• PNN Bas : NA • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Oui	• PCR_Muc : Abs • GM : ⊖	• PCR_Asp : ⊖ • PCR_Muc : Abs • Anapath : ⊖ • Culture : ⊖	Abs	Non	• RadioThx : Abs • ScanTAP : C+ • ScanSinus : Abs • SNC : N	API possible ∅ germe
11	12	• PNN Bas : Oui • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non	• PCR_Muc : Abs • GM : ⊕	• PCR_Asp : ⊖ • PCR_Muc : Abs • Anapath : Abs • Culture : ⊕	Abs	• Crachat : ⊖	• RadioThx : N • ScanTAP : C+ • ScanSinus : C+ • SNC : N	API probable <i>A.fumigatus</i>
11	13	• PNN Bas : Non • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Oui	• PCR_Muc : ⊖ • GM : ⊖	• PCR_Asp : ⊖ • PCR_Muc : ⊖ • Anapath : ⊖ • Culture : ⊖	Abs	• Crachat : germe	• RadioThx : Abs • ScanTAP : C+ • ScanSinus : N • SNC : Abs	API probable <i>A.niger</i>
12	6	• PNN Bas : Non • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non	• PCR_Muc : ⊖ • GM : ⊕	• PCR_Asp : ⊖ • PCR_Muc : ⊖ • Anapath : ⊖ • Culture : ⊖	Abs	Non	• RadioThx : Abs • ScanTAP : C+ • ScanSinus : Abs • SNC : Abs	API probable ∅ germe
13	14	• PNN Bas : Oui • Cortico : Oui • CSH : Non • MCGH : Non	• PCR_Muc : ⊖ • GM : ⊕	• PCR_Asp : ⊖ • PCR_Muc : ⊖ • Anapath : ⊕ • Culture : ⊕	• Poumon (pièce op) : filament	Non	• RadioThx : C+ • ScanTAP : C+ • ScanSinus : Non • SNC : Non	API prouvée <i>A.flavus</i>
13	14	• PNN Bas : Oui • Cortico : Oui • CSH : Non • MCGH : Non	• PCR_Muc : ⊖ • GM : ⊕	• PCR_Asp : ⊖ • PCR_Muc : ⊖ • Anapath : ⊖ • Culture : ⊖	Abs	• Crachat : ⊖ • LCR : ⊖	• RadioThx : N • ScanTAP : C+ • ScanSinus : C+ • SNC : N	API prouvée <i>A.flavus</i>
14	17	• PNN Bas : Oui • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non	• PCR_Muc : Abs • GM : ⊖	• PCR_Asp : ⊖ • PCR_Muc : Abs • Anapath : ⊖ • Culture : ⊖	Abs	Non	• RadioThx : C+ • ScanTAP : C+ • ScanSinus : Abs • SNC : Abs	API possible ∅ germe
15	1	• PNN Bas : Oui • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non	• PCR_Muc : ⊖ • GM : ⊕	Abs	Abs	Non	• RadioThx : Abs • ScanTAP : C+ • ScanSinus : C+ • SNC : N	API probable ∅ germe
16	14	• PNN Bas : Oui • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non	• PCR_Muc : Abs • GM : ⊖	Abs	Abs	Non	• RadioThx : Abs • ScanTAP : C+ • ScanSinus : Abs • SNC : N	API possible ∅ germe

Légende :
- ⊕ : Positif
- ⊖ : Négatif
- Abs : Absent
- Anapath : Examen anatomopathologique
- Asp°_Bronch : Aspiration bronchique
- C+ : Compatible
- CSH : greffe de CSH
- FR : facteur de risque
- N : Normal
- PCR_Asp : PCR Aspergillaire
- PCR_Muc : PCR Mucorale
- Prlvt : prélèvement
- RadioThx : Radio du thorax
- ScanSinus : Scanner sinusal
- ScanTAP : Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- SNC : Scanner (ou IRM) cérébral

Tableau 10. Prise en charge diagnostique des AI et diagnostic d'AI dans le service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU de Toulouse entre 2016 et 2021 (2/2).

- Prise en charge thérapeutique

En première ligne de traitement nous avons retrouvé , 3 lignes empiriques, dans le cadre d'aplasies fébriles, par Ambisome® (n=2) et caspofungine (n=1). Les 15 autres traitements de premières lignes, à visée curative, étaient du voriconazole (n=8), de l'Ambisome® (n=5), de l'isavuconazole (n=1) et une association Ambisome® + isavuconazole (n=1).

Par la suite, un changement d'ATF a été réalisé chez 9 patients. Des relais par voriconazole (n=4 ; dont 3 relais des traitements empiriques), posaconazole (n=3), isavuconazole (n=1) et une association caspofungine + voriconazole (n=1) ont été réalisés.

Un second relai ATF a été réalisé chez 4 enfants par : voriconazole (n=1), Ambisome® (n=1) ; une association caspofungine + voriconazole (n=1) et une association caspofungine + isavuconazole (n=1).

Enfin 2 enfants ont reçu une 4^e et dernière ligne d'ATF : un a été traité par isavuconazole et l'autre par une association caspofungine + isavuconazole.

La durée de traitement ATF de 15 des 18 épisodes d'AI fut d'au moins 6 semaines.

Une prophylaxie secondaire par posaconazole (n=3), du voriconazole (n=7) ont été instauré chez 10 enfants.

Par ailleurs, 2 enfants ont nécessité une intervention chirurgicale, à type de lobectomie pour la prise en charge de leur API.

L'ensemble des prises en charge thérapeutiques des AI, sont synthétisées dans les tableaux 11 et 12 :

Patient		Diagnostic	Prise en charge thérapeutique				Evolution
N°	Age	IFI ± germe	Proph 1R	Traitement (visée) // durée	Avis SMIT	Proph 2R	Evolution
1	16	API possible ∅ germe	Posaco	1. Isavuco (c) // 3 sem 2. Posaco (c) // 32 sem	Oui Oui	Non	Guérison
2	4	API possible <i>A.flavus</i>	Non	1. Amb (c) // 1 sem	Non	NA	Décès
3	14	API possible ∅ germe	Non	1. Amb (c) // 4 sem 2. Vorico (c) // 121 sem	Non Oui	Vorico ?	Guérison
4	11	AI oesophagienne prouvée <i>A.fumigatus</i>	Non	1. Vorico (c) // 10 sem	Non	Non	Guérison
5	3	API prouvée ∅ germe	Amb	1. Amb (e) // 2 sem 2. Vorico (c) // 6 sem 3. Asso Caspo + Vorico (c) // 16 sem 4. Asso Isavuco + Caspo (c) // 1 sem + Chirurgie (lobectomie)	Oui Oui Oui NA	Posaco	Guérison
6	16	API probable ∅ germe	Non	1. Vorico (c) // 41 sem	Non	Vorico ?	Guérison
7	15	API possible ∅ germe	Non	1. Caspo (e) // 1 sem 2. Vorico (c) // 10 sem	Non Non	NA	Soin pal / Décès
8	9	AI cérébrale possible ∅ germe	Vorico	1. Amb (c) // 5 sem 2. Posaco (c) // 8 sem	Non Oui	Posaco	Guérison
9	15	API probable <i>A.fumigatus</i>	Non	1. Vorico (c) // 5 sem	Oui	Non	Guérison

Légende :
- ∅ germe : pas de germe retrouvé
- (c) : curatif
- (e) : empirique
- Amb : Ambisome
- Fluco : Fluconazole
- Isavuco :
- Itraco : Itraconazole
- NA : Non applicable
- Posaco : Posaconazole
- Soin pal : soin palliatif
- Vorico : Voriconazole
- Sem : semaine
- Jr : jour

Tableau 11. Prise en charge thérapeutique des AI, dans le service d'immuno-onco-hémato au CHU de Toulouse entre 2016 et 2021 (1/2)

Patient		Diagnostic	Prise en charge thérapeutique				Evolution
N°	Age	IFI ± germe	Proph 1R	Traitement (visée) // durée	Avis SMIT	Proph 2R	Evolution
10	1	API possible ∅ germe	Itraco	1. Vorico (c) // 12 sem	Non	NA	Autre : Mucormycose
11	12	API probable <i>A.fumigatus</i>	Non	1. Vorico (c) // 23 sem	Oui	Posaco	Guérison
11	13	API probable <i>A.niger</i>	Non	1. Vorico (c) // 9 sem	Oui	Vorico	Guérison
12	6	API probable ∅ germe	Amb	1. Amb (e) // 1 sem 2. Vorico (c) // 97 sem	Non Non	Vorico ?	Guérison
13	14	API prouvée <i>A.flavus</i>	Amb	1. Asso Amb + Isavuco (c) // 1 sem 2. Isavuco (c) // 4 sem 3. Asso Isavuco + Caspo (c) // 10 sem 4. Isavuco (c) // 4 sem + Chirurgie (lobectomie)	Oui Oui Oui Oui	NA	Autre : Echappement thérapeutique
13	14	API prouvée <i>A.flavus</i>	Non	1. Amb (c) // 1 sem 2. Asso Caspo + Vorico (c) // 2 sem 3. Vorico (c) // 1 sem	Oui Oui Non	Vorico	Soin pal / Décès
14	17	API possible ∅ germe	Non	1. Vorico (c) // 9 sem	Non	Vorico	Guérison
15	1	API probable ∅ germe	Non	1. Amb (c) // 4 sem 2. Posaco (c) // 5 sem 3. Amb (c) // 5 sem	Non Non Non	NA	Décès
16	14	API possible ∅ germe	Non	1. Vorico (c) // 75 sem	Non	Vorico ?	Guérison

Légende :

- ∅ germe : pas de germe retrouvé
- (c) : curatif
- (e) : empirique
- Amb : Ambisome
- Fluco : Fluconazole
- Isavuco :
- Itraco : Itraconazole
- NA : Non applicable
- Posaco : Posaconazole
- Soin pal : soin palliatif
- Vorico : Voriconazole
- Sem : semaine
- Jr : jour

Tableau 12. Prise en charge thérapeutique des AI, dans le service d'immuno-onco-hémato au CHU de Toulouse entre 2016 et 2021 (2/2)

b. Les candidoses invasives

Notre cohorte compte 11 évènements de candidoses invasives, réparties en candidémies (n=5), candidoses disséminées (n=4) et candidoses hépatospléniques simples (n=2). Les localisations secondaires retrouvées pour nos candidoses disséminées sont le SNC (n=1), les poumons (n=2), le système hépatosplénique (n=2), les reins (n=1) et un ganglion (n=1). La figure 9 illustre les catégories selon les définitions de Donnelly et al.[12]

Tous ces épisodes ont été suspectés, puis objectivés devant des tableaux de fièvres prolongées (\pm symptômes localisés selon le site de dissémination) ne répondants pas aux antiinfectieux large spectre, chez ces patients.

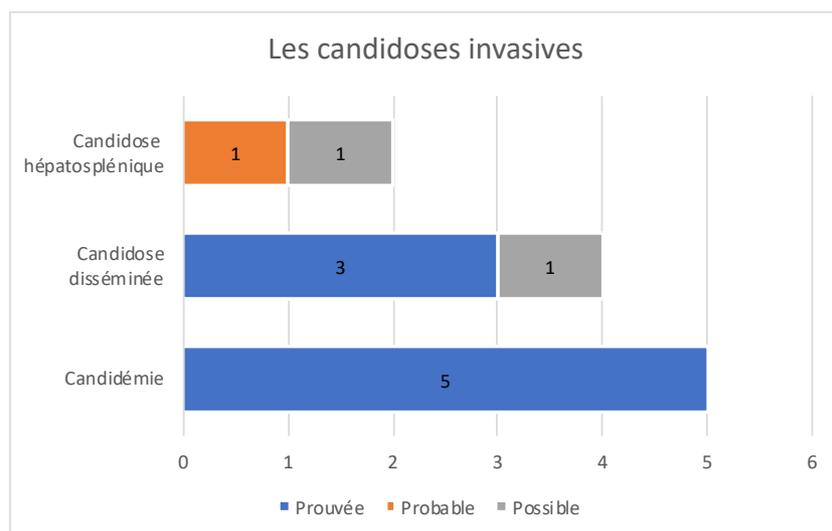


Figure 9. Localisation des CI selon leur catégorie

- Prélèvements biologiques

- Examens sanguins : Des hémocultures ont été prélevées dans chaque CI, 6 (55%) d'entre elles se sont positivées et ont permis l'isolement de germes.

- Coproculture : une cartographie fongique a également été réalisée chez 82% (n=9) des enfants et 8 ont permis d'identifier des levures.

- Autres : urines (n=3), crachats (n=2), aspiration trachéale (n=1), LCR (n=1) ont été réalisés chez certains enfants. Enfin, 2 biopsies : ganglionnaire (n=1) et caecale (n=1) ont mis en évidence une levure pathogène, depuis des sites normalement stériles. A l'inverse, 2 biopsies hépatiques n'ont rien retrouvé à l'examen anatomopathologique (seules des cicatrices d'infection ancienne pour l'une d'elle) (tableau 14).

Pour chaque épisode de candidose invasive présenté ci-dessus, un germe a pu être isolé avec un ATFG associé, celles-ci sont récapitulées dans le tableau 13, ci-dessous :

Germes identifiés	Catégorie AI	Prélèvements positifs	ATFG
<i>Candida albicans</i> (n=1)	Possible	Selle/Crachat	Oui
<i>Candida albicans</i> (n=2)	Prouvée	Biopsie ganglion (n=1) Hémoculture (n=1)	Oui
<i>Candida glabrata</i> (n=1)	Probable	Selle/Urine	Oui
<i>Candida glabrata</i> (n=1)	Prouvée	Hémoculture	Oui
<i>Candida kefyr</i> (n=1)	Prouvée	Hémoculture	Oui
<i>Candida krusei</i> (n=1)	Possible	Selle/Gorge/Narine	Oui
<i>Candida parapsilosis</i> (n=2)	Prouvée	Biopsie cæcum (n=1) Hémoculture (n=1)	Oui
<i>Candida tropicalis</i> (n=2)	Prouvée	Hémocultures	Oui

Tableau 13. Espèces de *Candida* spp. isolées en lien avec les CI traitées dans le service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU de Toulouse entre 2016 et 2021.

- Examens d'imagerie (tableau 14)

- 82 % ont bénéficié d'une échographie hépatique et d'un scanner TAP (n=9).

- 64% d'une échographie cardiaque transthoracique (ETT) à (n=7).

Au total 4 échographies hépatiques et 4 scanners TAP étaient compatibles avec des atteintes du foie, ou des poumons et aucune ETT ne montrait d'atteinte cardiaque.

- Des radiographies du thorax (n=2) ont été réalisées.

- Des imageries cérébrales (n=3) devant des tableaux de disséminations et/ou symptomatologie neurologique.

- Un examen ophtalmologique a été réalisé chez un patient, à distance de son épisode de CI.

Patient			Examens diagnostiques				Diagnostic
N°	Age	FR : Présence	Sang : Résultat	Autre prlvt : Résultat	Biopsie : Résultat	Imagerie : Résultat	IFI ± germe
17	12	• PNN Bas : Oui • Cortico : Oui • CSH : Non • MCGH : Non • KTc : Oui	• HC : ⊖	• Crachat : germe • Selle : germe	Abs	• EchoHp : C+ • ScanTAP : C+ • Ophtalmo : Abs • ETT : N	Disséminée possible : pulmonaire, rénale et HS <i>C.albicans</i>
18	5	• PNN Bas : Non • Cortico : Oui • CSH : Non • MCGH : Non • KTc : Oui	• HC : ⊖	• Narine : ⊖ • Cutané : ⊖ • Gorge : ⊖ • Selle : germe	Abs	• EchoHp : Abs • ScanTAP : N • Ophtalmo : Abs • ETT : N • ScanCérébral : N	CHS possible (atcd CHS) <i>C.krusei</i>
19	17	• PNN Bas : Oui • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non • KTc : Oui	• HC : ⊖	• LCR : ⊖ • Selle : germe	• Cutanée : germe • Ganglion : germe	• EchoHp : N • ScanTAP : C+ • Ophtalmo : Abs • ETT : N • IRM SNC : doute • TEP : Hyperfix°	Disséminée prouvée : ganglionnaire, cutanée, pulmonaire et HS <i>C.albicans</i>
20	4	• PNN Bas : Oui • Cortico : Oui • CSH : Non • MCGH : Non • KTc : Oui	• HC : ⊕	• Asp° trach : germe • Selle : germe	Abs	• EchoHp : C+ • ScanTAP : N • Ophtalmo : Abs • ETT : N • IRM SNC : C+	Disséminée prouvée : SNC <i>C.tropicalis</i>
21	15	• PNN Bas : Oui • Cortico : Oui • CSH : Non • MCGH : Non • KTc : Oui	• HC : ⊕	• Urine : ⊖ • Selle : ⊖	Abs	• EchoHp : Abs • ScanTAP : Abs • Ophtalmo : NA • ETT : Abs	Candidémie prouvée <i>C.kefyr</i>
22	6	• PNN Bas : Non • Cortico : Non • CSH : Oui • MCGH : Oui • KTc : Non	• HC : ⊖	• Selle : germe	• Cæcum : germe	• EchoHp : N • ScanTAP : N • Ophtalmo : Abs • ETT : N	Disséminée prouvée : cæcum <i>C.parapsilosis</i>
23	1	• PNN Bas : Non • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non • KTc : Non	• HC : ⊕	• Crachat : germe	• Foie : ⊖	• EchoHp : C+ • ScanTAP : C+ • Ophtalmo : Abs • ETT : Abs	Candidémie prouvée : <i>C.parapsilosis</i>
24	2	• PNN Bas : Non • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Oui • KTc : Oui	• HC : ⊕	• KTc : ⊕	Abs	• EchoHp : Abs • ScanTAP : N • Ophtalmo : Abs • ETT : Abs	Candidémie prouvée : <i>C.tropicalis</i>
25	11	• PNN Bas : Oui • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non • KTc : Non	• HC : ⊖	• Urine : germe • Selle : germe	• Foie : cicatrice	• EchoHp : C+ • ScanTAP : C+ • Ophtalmo : Abs • ETT : N	CHS probable <i>C.glabrata</i>
26	15	• PNN Bas : Oui • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non • KTc : Oui	• HC : ⊕	• Urine : germe • Selle : germe	Abs	• EchoHp : N • ScanTAP : N • Ophtalmo : NA • ETT : Abs • RadioThx : N	Candidémie prouvée <i>C.glabrata</i>
27	5	• PNN Bas : Non • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non • KTc : Oui	• HC : ⊕	• Selle : germe	Abs	• EchoHp : N • ScanTAP : Abs • Ophtalmo : N • ETT : N • RadioThx : N	Candidémie prouvée <i>C.albicans</i>

Légende:
- ⊕ : Positif
- ⊖ : Négatif
- Abs : Absent
- Atcd : Antécédant
- C+ : Compatible
- CHS : Candidose hépatosplénique
- CSH : greffe de CSH
- EchoHp : Echographie hépatique
- ETT : Echocardiographie transthoracique
- FR : facteur de risque
- HC : Hémoculture
- HS : Hépatosplénique
- KTc : Voie veineuse centrale
- N : Normal
- Ophtalmo : examen ophtalmologique
- Prlvt : prélèvement
- RadioThx : Radio du thorax
- ScanSinus : Scanner sinusal
- ScanTAP : Scanner thoraco-abdomino-pelvien
- SNC : Scanner (ou IRM) cérébral

Tableau 14. Prise en charge diagnostique des AI et diagnostic d'AI dans le service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU de Toulouse entre 2016 et 2021.

- Changement de KTc

Le retrait (\pm changement) du KTc, n'a pu être identifié formellement que chez 6 des 8 patients possédant une voie centrale au début de leur IFI.

- Prise en charge thérapeutique (tableau 15)

En première ligne, l'Ambisome[®] (n=1) et la caspofungine (n=1) ont été prescrit en empirique. Les 9 autres instaurations d'Ambisome[®] (n=4) et de caspofungine (n=5) étaient prescrites de façon curative.

Des relais d'ATF ont ensuite été réalisés chez 8 enfants. Pour 3 patients atteints de candidémie seule, des relais par caspofungine (n=2) et fluconazole (n=1) ont été pratiqués. Pour 3 des 4 candidoses disséminées, des relais par du fluconazole (n=1), une association posaconazole + caspofungine (n=1), et voriconazole (n=1) dans le cadre d'une atteinte du SNC, ont été réalisés. Enfin, pour le traitement de 2 candidoses hépatospléniques, la caspofungine (n=1) et le voriconazole (n=1) ont remplacé la 1^e ligne ATF.

Enfin, seule la candidose disséminée traitée par l'association posaconazole + caspofungine a finalement nécessité la mise sous une 3^{ème} ligne de traitement avec un switch vers l'Ambisome[®].

Dans notre étude seules 2 des 5 candidémies ont été traitées durant au moins 14 jours après la dernière HC positive. (moyenne : 11 jours, écart type : 5 jours)

La candidose disséminée cœcale n'a reçu qu'un traitement « d'épreuve » durant 13 jours. Les 3 autres ont reçu un traitement sur une durée supérieure à 42 jours. (moyenne totale : 73 jours, écart type : 43 jours)

Les CHS isolées ont toutes été traitées pendant au minimum 5 semaines.

Une prophylaxie secondaire a ensuite été instaurée chez 3 patients par du fluconazole (n=1), du posaconazole (n=1) et du voriconazole (n=2).

Patient		Diagnostic	Thérapeutique				Evolution
N°	Age	IFI ± germe	Proph 1R	Traitement (visée) // durée	Avis SMIT	Proph 2R	Evolution
17	12	Disséminée possible : pulmonaire, rénale et HS <i>C.albicans</i>	Non	1. Caspo (c) // 2 sem 2. Fluco (c) // 7 sem	Non Non	Fluco	Guérison
18	5	CHS possible (atcd CHS) <i>C.krusei</i>	Fluco	1. Caspo (c) // 1 sem 2. Vorico (c) // 101 sem	Non Non	Vorico ?	Guérison
19	17	Disséminée prouvée : ganglionnaire, cutanée, pulmonaire et HS <i>C.albicans</i>	Non	1. Caspo (e) // 5 jrr 2. Asso Caspo + Posaco (c) // 1 sem 3. Amb (c) // 8 sem	Non Oui Oui	Non	Guérison
20	4	Disséminée prouvée : SNC <i>C.tropicalis</i>	Non	1. Amb (c) // 5 sem 2. Vorico (c) // 6 sem	Non Oui	Vorico	Guérison
21	15	Candidémie prouvée <i>C.kefyr</i>	Non	1. Amb (e) // 3 jr 2. Caspo (c) // 2 jr	Non Non	NA	Décès
22	6	Disséminée prouvée : cæcum <i>C.parapsilosis</i>	Non	1. Caspo (c) // 2 sem	Non	Non	Guérison
23	1	Candidémie prouvée : <i>C.parapsilosis</i>	Non	1. Amb (c) // 1 jr 2. Caspo (c) // 2 sem	Non Non	Non	Guérison
24	2	Candidémie prouvée : <i>C.tropicalis</i>	Non	1. Caspo (c) // 2 jr 2. Fluco (c) // 10 jr	Non Non	Non	Guérison
25	11	CHS probable <i>C.glabrata</i>	Posaco	1. Amb (c) // 2 sem 2. Caspo (c) // 3 sem	Oui Non	Posaco	Guérison
26	15	Candidémie prouvée <i>C.glabrata</i>	Amb	1. Amb (c) // 1 sem	Non	NA	Décès
27	5	Candidémie prouvée <i>C.albicans</i>	Non	1. Caspo (c) // 2 sem	Non	Non	Guérison

Légende :

- (c) : curatif
- (e) : empirique
- Amb : Ambisome
- Fluco : Fluconazole
- NA : Non applicable
- Posaco : Posaconazole
- Vorico : Voriconazole
- Sem : semaine
- Jr : jour

Tableau 15. Prise en charge thérapeutique des CI, dans le service d'immuno-onco-hémato au CHU de Toulouse entre 2016 et 2021

c. Mucormycoses

Notre cohorte comporte 6 événements de mucormycoses dont les localisations étaient: pulmonaires et/ou cutanées.. La figure 10 résume leurs catégories selon les définitions de Donnelly et al [19].

Les 2 atteintes pulmonaires probables étaient de découverte fortuite, toutes les autres atteintes : cutanées et pulmonaires (n=4) ont été suspectées et diagnostiquées suite à la présence de signes cliniques.

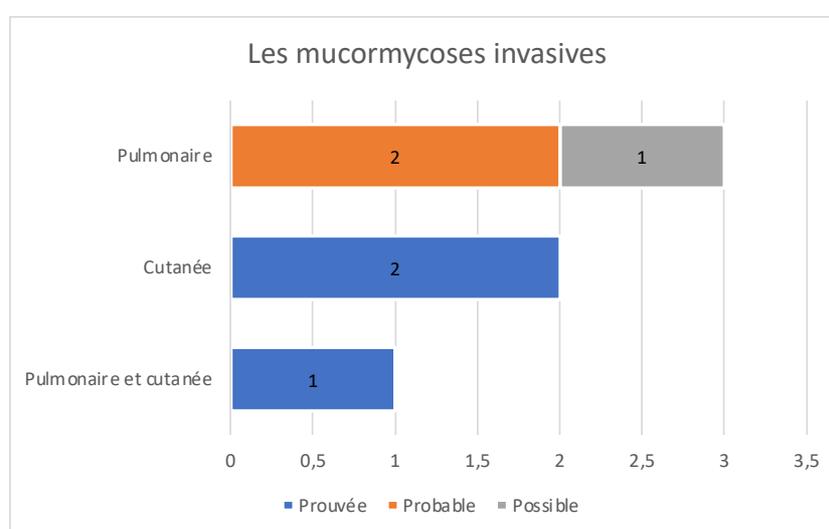


Figure 10. Localisation des MI selon leur catégorie

- Prélèvements biologiques (tableau 17)

- Examens sanguins : la recherche de matériel génétique par PCR mucorales a été réalisée chez tous nos patients, tout comme la recherche du GM.

- LBA : Cet examen a pu être réalisé chez 67% (n=4) des enfants atteints de mucormycose. Tous les examens réalisés sur ces prélèvements : PCR mucorales, PCR aspergillaires, mise en culture et examens anatomopathologiques sont ressortis négatifs.

- Autres : des biopsies cutanées (n=4) et pulmonaires (n=2) ont été réalisées, 3 PCR mucorales ont été positives et 1 souche a pu être isolée sur culture.

Au total, 5 souches ont pu être identifiées, pour 2 ATFg obtenus, et sont répertoriées dans le tableau suivant (tableau 16) :

Genres identifiés	Catégorie AI	Prélèvements positifs	ATFg
<i>Lichteimia spp.</i>	Prouvée	Biopsie cutanée	Non
<i>Mucor spp.</i>	Probable	Crachat	Oui
<i>Mucor spp. (n=2)</i>	Prouvée	Biopsie cutanée (n=2)	Oui (n=1)
<i>Rhizomucor spp.</i>	Probable	Crachat	Non

Tableau 16. Espèces de Mucorales retrouvées dans les MI traitées dans le service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU de Toulouse entre 2016 et 2021.

- Examens d'imagerie

Les examens d'imagerie (pratiqués chez ces enfants atteints de mucormycoses ont été (tableau 17) :

- une radiographie du thorax à 83% (n=5)
- un scanner TAP à 100% (n=6)
- un scanner des sinus à 67% (n=4)
- une imagerie cérébrale, par scanner ou IRM, dans 50% (n=3) des cas

Patient		Examens diagnostiques				Diagnostic		
N°	Age	FR : Présence	Sang : Résultat	LBA : Résultat	Biopsie : Résultat	Autre privt : Résultat	Imagerie : Résultat	IFI ± germe
28	12	• PNN Bas : Non • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Oui	• PCR_Muc : ⊕ • GM : ⊖	Abs	Cutanée : • PCR_Mur : ⊕ • Culture : ⊖ • Anapath : Abs	Non	• RadioThx : N • ScanTAP : N • ScanSinus : Abs • SNC : Abs	Mucormycose cutanée prouvée <i>Mucor spp.</i>
19	17	• PNN Bas : Oui • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non	• PCR_Muc : ⊖ • GM : ⊖	• PCR_Asp : ⊖ • PCR_Muc : ⊖ • Anapath : ⊖ • Culture : ⊖	Cutanée : • PCR_Mur : ⊖ • Culture : ⊖ • Anapath : Abs	• LCR : Culture ⊖	• RadioThx : N • ScanTAP : C+ • ScanSinus : N • SNC : N	Mucormycose pulmonaire possible ∅ germe
29	12	• PNN Bas : Oui • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non	• PCR_Muc : ⊖ • GM : ⊖	• PCR_Asp : ⊖ • PCR_Muc : ⊖ • Anapath : ⊖ • Culture : ⊖	Abs	• Crachat : PCR ⊕	• RadioThx : N • ScanTAP : C+ • ScanSinus : Abs • SNC : Abs	Mucormycose pulmonaire probable <i>Rhizopus spp.</i>
30	5	• PNN Bas : Oui • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non	• PCR_Muc : ⊕ • GM : ⊖	Abs	Cutanée et pulmonaire : • PCR_Mur : ⊕ • Culture : ⊖ • Anapath : C+	Non	• RadioThx : N • ScanTAP : C+ • ScanSinus : N • SNC : N	Mucormycose pulmonaire et cutanée prouvée <i>Lichteimia spp.</i>
23	1	• PNN Bas : Non • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non	• PCR_Muc : ⊖ • GM : ⊖	• PCR_Asp : ⊖ • PCR_Muc : ⊖ • Anapath : ⊖ • Culture : ⊖	Pulmonaire : • PCR_Mur : ⊖ • Culture : ⊖ • Anapath : ⊖	• Crachat - PCR : ⊕ - Culture : germe	• RadioThx : C+ • ScanTAP : C+ • ScanSinus : C+ • SNC : N	Mucormycose pulmonaire probable <i>Mucor spp.</i>
10	1	• PNN Bas : Non • Cortico : Non • CSH : Non • MCGH : Non	• PCR_Muc : ⊖ • GM : ⊖	• PCR_Asp : Abs • PCR_Muc : Abs • Anapath : ⊖ • Culture : ⊖	Cutanée : • PCR_Mur : ⊕ • Culture : ⊕ • Anapath : ⊖	Non	• RadioThx : Abs • ScanTAP : N • ScanSinus : N • SNC : Abs	Mucormycose cutanée prouvée <i>Mucor spp.</i>

Légende :
- ⊕ : Positif
- ⊖ : Négatif
- Abs : Absent
- Anapath : Examen anatomopathologique
- C+ : Compatible
- CSH : greffe de CSH
- FR : facteur de risque
- N : Normal
- PCR_Asp : PCR Aspergillaire
- PCR_Muc : PCR Mucorale
- Privt : prélèvement
- RadioThx : Radio du thorax
- ScanSinus : Scanner sinusal
- ScanTAP : Scanner thoraco-abdomino-cérébral
- SNC : Scanner (ou IRM) cérébral

Tableau 17. Prise en charge diagnostique des MI et diagnostic de MI dans le service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU de Toulouse entre 2016 et 2021.

- Prise en charge thérapeutique (tableau 18)

En première ligne un traitement par Ambisome® a été instauré à visée préemptive. Les autres ATF, instaurés à visée curative, étaient l'Ambisome® (n=5) et l'isavuconazole (n=1).

Chez tous les patients, un changement d'ATF a été réalisé : le posaconazole (n=3), le voriconazole (n=1), l'isavuconazole (n=1) et une association Ambisome® + isavuconazole sont les traitements utilisés en relai.

L'isavuconazole a également été utilisé en 3^e et dernière ligne ATF chez 2 enfants.

Dans notre étude 67% (n=4) ont été traités pendant au moins 12 semaines. Pour les 2 autres, l'un a ensuite été pris en charge pour une candidose disséminée, et le second a été traité durant 7 semaines.

Une prophylaxie secondaire par posaconazole a été instauré chez 4 patients.

En plus de leur traitement ATF, 2 patients ont été pris en charge chirurgicalement, a type d'exérèses cutanées et de retrait d'un nodule pulmonaire.

Patient		Diagnostic	Thérapeutique				Evolution
N°	Age	IFI ± germe	Proph 1R	Traitement (visée) // durée	Avis SMIT	Proph 2R	Evolution
28	12	Mucormycose cutanée prouvée <i>Mucor spp.</i>	Non	1. Asso Amb + Posaco (c) // 5 sem 2. Posaco (c) // 37 sem + Chirurgies (exérèses cutanées)	NA Oui	Posaco ?	Guérison
19	17	Mucormycose pulmonaire possible ∅ germe	Non	1. Isavuco (c) // 2 sem 2. Vorico (c) // 3 sem 3. Isavuco (c) // 1 sem	Oui Oui Oui	NA	Autre : Candidose disséminée
29	12	Mucormycose pulmonaire probable <i>Rhizopus spp.</i>	Non	1. Amb (c) // 1 jr 2. Isavuco (c) // 7 sem	Oui Oui	Non	Guérison
30	5	Mucormycose pulmonaire et cutanée prouvée <i>Lichteimia spp.</i>	Non	1. Amb (p) // 1 jr 2. Asso Amb + Isavuco (c) // 4 sem 3. Isavuco (c) // 15 sem + Chirurgies (exérèses cutanées et nodule pulmonaire)	Oui Oui Oui	Posaco	Guérison
23	1	Mucormycose pulmonaire probable <i>Mucor spp.</i>	Non	1. Amb (c) // 10 sem 2. Posaco (c) // 115 sem	Oui Oui	Posaco ?	Guérison
10	1	Mucormycose cutanée prouvée <i>Mucor spp.</i>	NA	1. Amb (c) // 7 sem 2. Posaco (c) // 6 sem	Oui NA	Posaco ?	Guérison

Légende:
- ∅ germe : pas de germe retrouvé
- (c) : curatif
- (p) : préemptif
- Amb : Ambisome
- Isavuco : Isavuconazole
- NA : Non applicable
- Posaco : Posaconazole
- Vorico : Voriconazole
- Sem : semaine
- Jr : jour

Tableau 18. Prise en charge thérapeutique des MI, dans le service d'immuno-onco-hémato au CHU de Toulouse entre 2016 et 2021

4. Comparaison aux recommandations de l'ECIL

a. . Suivi des recommandations diagnostiques

1. Les aspergilloses invasives

Pour le diagnostic des aspergilloses invasives, les outils supplémentaires recommandés par l'ECIL 8 pour le diagnostic précoce sont (tableau 19) :

- La recherche du GM sérique pour l'AI, réalisé à 100% (n=18)
- La recherche du GM dans le LBA et dans le LCR, pour l'AI : jamais réalisé (n=0)
- L'utilisation de la PCR aspergillaire dans le sang : jamais réalisé (n=0)
- L'utilisation de la PCR aspergillaire dans tous prélèvements profonds obtenus :
 - o Parmi les 12 LBA à 100% (n=12)
 - o Parmi les 2 LCR à 50% (n=1)
 - o Parmi les 3 biopsies (ou pièce opératoire) à 66% (n=2)

Les examens d'imagerie recommandés par l'ECIL pour le diagnostic et le bilan d'extension en cas AI sont :

- Le scanner TAP, fait à 94% (n=17)
- Le scanner sinusal, fait à 56% (n=10)
- L'imagerie cérébrale, par scanner ou IRM, fait à 44% (n=8).

Examens diagnostiques précoces	ECIL 4 (2014)	ECIL 8 (2021)	% Exam réalisés
Aspergillose invasive N=18			
• Examens biologiques			
- Sang/sérum (n=18)			
Recherche du GM	-	A (II)	100%
PCR_Asp	NA	B (II)	0%
- LBA (n=12)			
Recherche du GM	B (III)	A (II)	0%
PCR_Asp	NA	A (II)	100%
- LCR (n=2)			
Recherche du GM	B (III)	A (II)	0%
PCR_Asp	NA	A (II)	50%
- Biopsie (n=3)			
PCR_Asp	NA	A (II)	66%
• Examens d'imageries			
Scan TAP (n=17)	B (II)	A (II)	94%
Scan sinus (n=10)	-	B (III)	56%
SNC (n=8)	-	B (II)	44%
NA : Non gradé ; - : Non abordé			

Tableau 19. Comparaison à l'ECIL des examens diagnostiques réalisés dans les AI

2. Les candidoses invasives

Pour le diagnostic des candidoses, les examens recommandés par l'ECIL 8 sont des examens diagnostiques standard de culture couplé à des examens d'imagerie d'extension.

Le BDG n'a été recherché dans le sang/sérum d'aucun patient.

Les examens d'imageries réalisés sont (tableau 20) :

- Le scanner TAP et l'échographie hépatique, réalisés à 82% (n=9)
- L'ETT réalisée à 64% (n=7)
- L'examen ophtalmologique réalisé à 9% (n=1)

Examens diagnostiques	ECIL 4 (2014)	ECIL 8 (2021)	% Exam réalisé
<i>Candidose invasive N=11</i>			
• Examens biologiques			
- Sang/sérum (n=11)			
BDG	NA	D	0%
• Imageries			
Scan TAP (n=9)	B (II)	A (II)	82%
ETT (n=7)	◇	◇	64%
Ophtalmo (n=1)	◇	◇	9%
EchoHp (n=9)	◇	◇	82%

Tableau 20. Comparaison à l'ECIL des examens diagnostiques réalisés dans la CI

3. Les mucormycoses invasives

Pour le diagnostic des infections à *Mucorales*, l'utilisation de la PCR mucorales est recommandé sur tout prélèvement de site profond/stérile, celle-ci a été utilisée (tableau 21):

- Sur les prélèvements sanguins et cutanées 100% (n=6)
- Sur les LBA à 75% (n=3)
- Sur les biopsies pulmonaires à 50% (n=1)

Les examens d'imagerie recommandés par l'ECIL pour le diagnostic et le bilan d'extension en cas MI sont :

- Le scanner TAP, fait à 100% (n=6)
- Le scanner sinusal, fait à 83% (n=4)
- L'imagerie cérébrale, par scanner ou IRM, fait à 50% (n=3).

Examens diagnostiques précoces	ECIL 4 (2014)	ECIL 8 (2021)	% Exam réalisés
Mucormycose invasive N=6			
• Examens biologiques			
- Sang/sérum (n=6)			
PCR_Muc	NA	B (II)	100%
- LBA (n=4)			
PCR_Muc	NA	A (II)	75%
- Biospie cutanée (n=4)			
PCR_Muc	NA	A (II)	100%
- Biospie pulmonaire (n=2)			
PCR_Muc	NA	A (II)	50%
• Examens d'imageries			
Scan TAP (n=6)	B (II)	A (II)	100%
Scan sinus (n=4)	-	B (III)	83%
SNC (n=3)	-	B (II)	50%
NA : Non gradé ; - : Non abordé			

Tableau 21. Comparaison à l'ECIL des examens diagnostiques réalisés dans les MI

b. Suivi des recommandations des traitements curatifs à utiliser en 1^e intention selon l'infection fongique invasive identifiée

Dans la prise en charge des AI, si l'on considère les dernières recommandations des traitements curatifs de 1^e intention, intégrant l'isavuconazole (en attente de validation officielle par l'European Medicines Agency (EMA)) le taux de conformité aux recommandations atteint les 95%. (tableau 22)

Pour la prise en charge des CI, avec en 1^e intention de traitement curatif la caspofungine et l'Ambisome[®], celle-ci est conforme à 91% aux recommandation de l'ECIL. (tableau 22)

Pour les MI, en intégrant isavuconazole et l'association Ambisome[®] + posaconazole (traitement de faible recommandation), les traitements curatifs instaurés en 1^e intention sont conformes à 83% aux recommandations. (tableau 22)

Traitements de 1e ligne curative	ECIL 4 (2014)	ECIL 8 (2021)	% Instauration	% Adéquation à l'ECIL
Aspergillose Invasive N=18				
Voriconazole (n=11)	A(I)	A (II)	61%	
Ambisome® (n=5)	B(I)	B (II)	28%	
Isavuconazole* (n=1)	-	A* (II*)	5,5%	95%
Association Ambisome® + isavuconazole (n=1)	-	-	5,5%	
Candidose invasive N=11				
Caspofungine (n=6)	B (II)	A (II)	55%	
Ambisome® (n=4)	B (II)	A (II)	36%	91%
Association caspofungine + posaconazole (n=1)	-	-	9%	
Mucormycose invasive N=6				
Ambisome® (n=3)	B (II)	A (II)	50%	
Isavuconazole* (n=1)	-	B* (II*)	16,6%	
Association Ambisome® + posaconazole (n=1)	C (III)	C (III)	16,6%	83,3%
Association Ambisome® + isavuconazole (n=1)	-	-	16,7%	

- : Non abordé ; * Recommandation provisoire en attente d'évaluation par l'EMA

Tableau 22. Comparaison aux recommandations de l'ECIL des traitements curatifs de 1^e lignes utilisés pour la prise en charge des IFI

5. Suivi thérapeutique des antifongiques

a. Posaconazole

- Concentrations résiduelles

Au total, le posaconazole a été utilisé chez 16 enfants de notre cohorte. Chez 12 enfants le posaconazole a été utilisé à visée prophylactique. Pour 10 d'entre eux, le posaconazole a été instauré en prophylaxie à un moment différents de l'IFI (3 à un moment antérieur puis arrêté avant l'IFI et 7 à un moment ultérieur).

La figure 11 représente les concentrations résiduelles (T0) obtenues chez ces patients, de façon globale, puis détaillées selon la forme galénique utilisée : suspension buvable ou comprimé. Certaines concentrations résiduelles (n=4) ne sont pas représentées sur la figure 11, ces T0 sont dites valeurs hors normes.

Les T0 moyennes sont représentées par des croix et les T0 médianes sont représentées par le trait médian des boîtes à moustache.

Pour la forme buvable, les valeurs de T0 (n=99) dosées (en mg/L) sont les suivantes :

- moyenne = 0,72
- médiane = 0,64 [0 ; 1,87].

Une valeur est considérée hors norme : 4,25mg/L

Pour la forme comprimé, les valeurs de T0 (n=46) dosées (en mg/L) sont les suivantes :

- moyenne = 1,65
- médiane = 1,02 [0 ; 2,79]

3 valeurs sont considérées hors norme allant de 6,96 à 9,34mg/L.

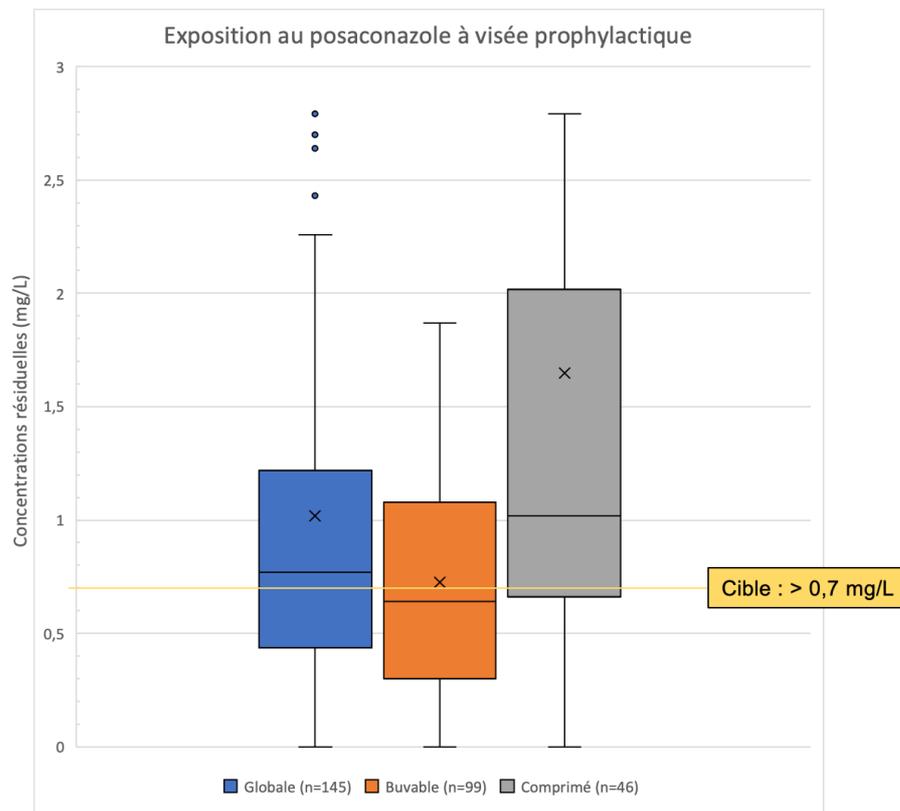


Figure 11. Expositions au posaconazole à visée prophylactive

A visée curative, le posaconazole a été utilisé chez 5 enfants. Toutes les concentrations résiduelles dosées sont représentées par la figure 12.

Pour la forme buvable : les valeurs de T0 (n=12) dosées (en mg/L) sont les suivantes :

- moyenne = 0,72
- médiane = 0,74 [0 ; 1,68].

Aucune valeur n'est hors norme.

Pour la forme comprimé : les valeurs de T0 (n=20) dosées (en mg/L) sont les suivantes :

- moyenne = 1,63
- médiane = 1,40 [0,31 ; 3,31].

Aucune valeur n'est hors norme.

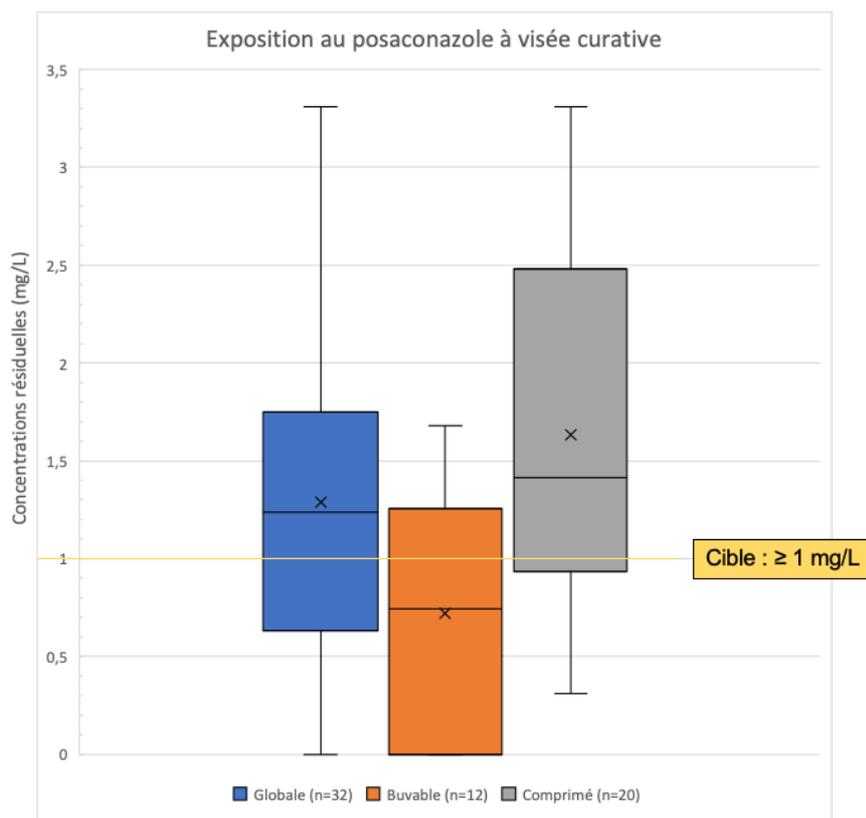


Figure 12. Expositions au posaconazole à visée curative

- Délai du premier dosage après instauration du traitement

Dans notre étude chez ces 16 enfants, 17 instaurations de posaconazole (12 prophylaxies et 5 curatifs) ont été observées. On dénombre 11% (n=2) des premières T0 effectuées avant 5 jours d'exposition au voriconazole, 47% (n=8) entre 5 et 7 jours après instauration, 19% (n=3) entre 8 et 10 jours, et 22% (n=4) dans un délai supérieur à 10 jours. Ces intervalles de dosages sont représentés par la figure 13.

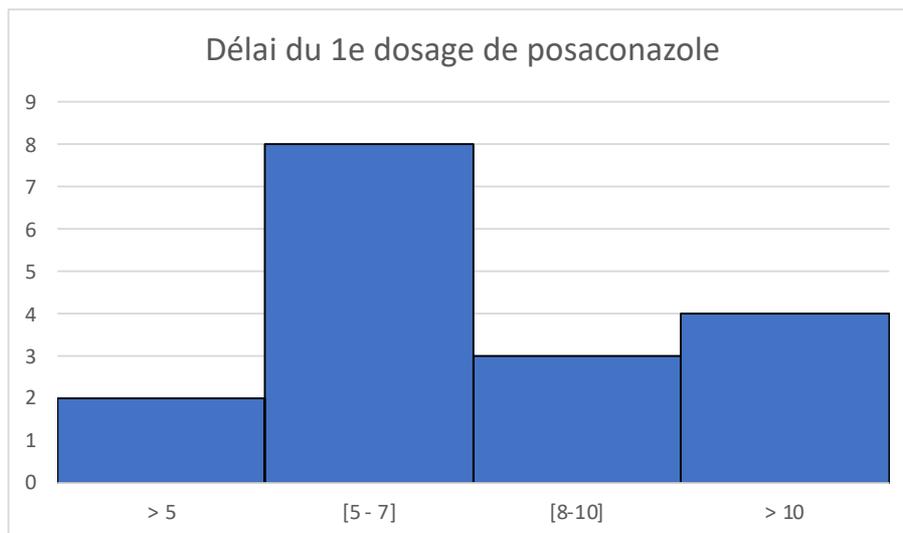


Figure 13. Intervalles de délais de la 1^e T0 de posaconazole

b. Voriconazole

- Concentrations résiduelles

La figure 14 représente les concentrations résiduelles de voriconazole, utilisé chez 16 patients à visée curative et chez 8 patients à visée prophylactique. Ces T0 sont représentées de façon globale, puis détaillées selon la forme galénique de voriconazole utilisée : suspension buvable, comprimé ou injectable. Certaines concentrations résiduelles, dites valeurs hors normes, ne sont pas représentées sur la figure 14.

Pour la forme buvable, les valeurs de T0 (n=72) dosées (en mg/L) sont les suivantes :

- moyenne = 2,07
- médiane = 1,56 [0 ; 4,59]

5 valeurs sont considérées hors normes allant de 6,09 à 7,71mg/L.

Pour la forme comprimé, les valeurs de T0 (n=33) dosées (en mg/L) sont les suivantes :

- moyenne = 1,99
- médiane = 1,28 [0 ; 4,9].

2 valeurs sont considérées hors norme à 8,81 et 9mg/L.

Pour la forme injectable, les valeurs de T0 (n=19) dosées (en mg/L) sont les suivantes :

- moyenne = 2,90
- médiane = 1,67 [0 ; 7]

2 valeurs sont considérées hors norme à 9,90 et 15,18 mg/L.

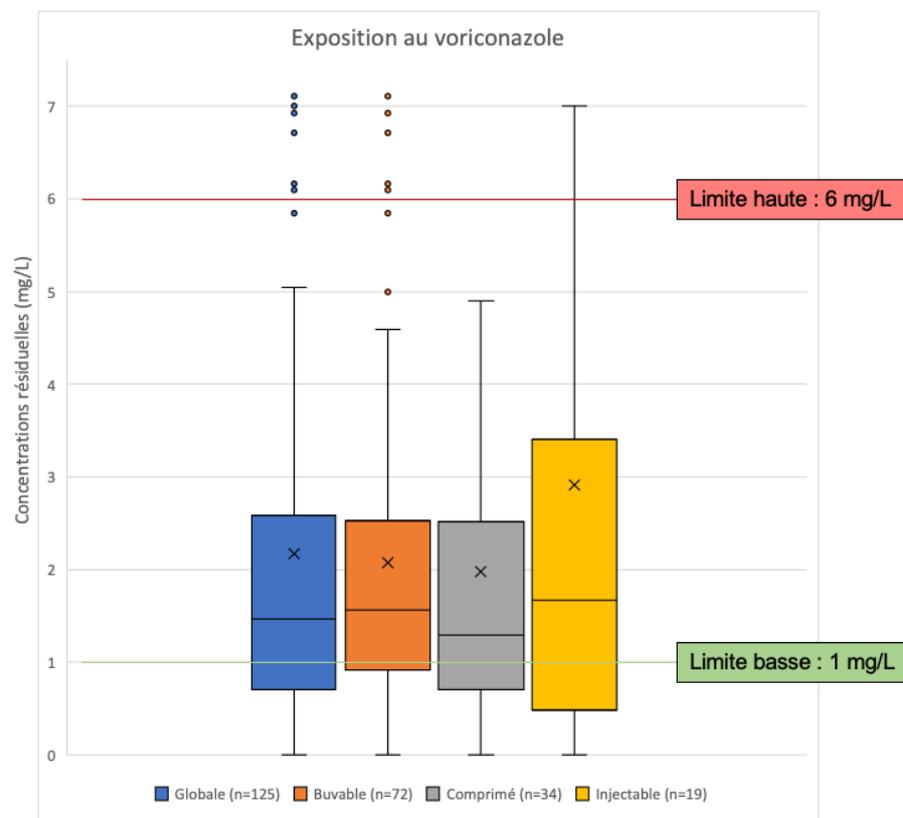


Figure 14. Expositions au voriconazole

Pour 4 patients, un génotypage du CYP2C19 a été réalisé, les profils retrouvés étant : ultrarapides (n=2), lent (n=1) et normal (n=1).

- Délai du premier dosage après instauration du traitement

Dans notre étude 16 instaurations de voriconazole ont été réalisées. On dénombre 50% (n=8) des concentrations résiduelles effectuées entre 2 et 5 jours après l'instauration du voriconazole, 38% (n=6) réalisées entre 6 et 10 jours, et 12% (n=2) faites dans un délai supérieur à 10 jours. Ces intervalles de dosages sont représentés par la figure 15.

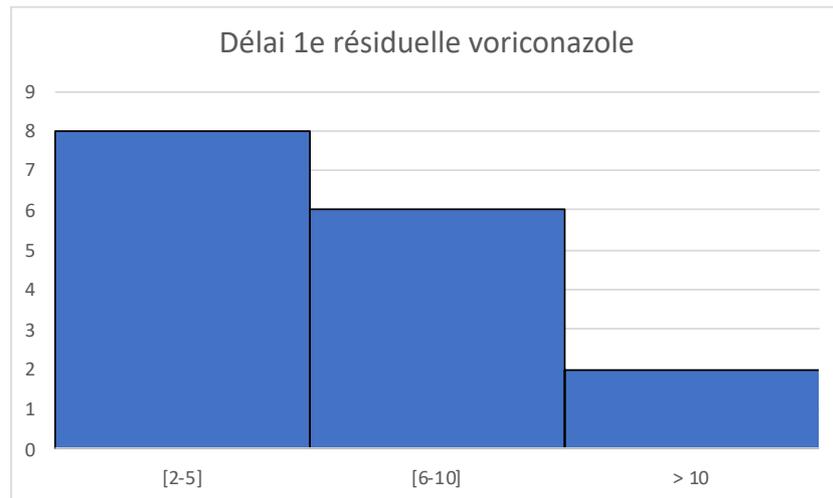


Figure 15. Intervalles de délais de la 1^{er} T0 de voriconazole

E. Discussion

Au total 30 patients atteints d'IFI (35 événements) ont pu être recensés dans le service d'immuno-onco-hématologie sur une période de 6 ans. Parmi ces enfants 6 sont décédés en cours de traitement et 2 ont nécessité des interventions chirurgicales lourdes, aux conséquences lourdes (lobectomie).

La majorité des IFI observées durant notre étude (60%) sont survenues lors de traitement par chimiothérapies, en particulier pour le traitement de LAL ou de LAM.

Pour ces chimiothérapies, on retrouve autant d'IFI lors de phases d'inductions (n=8), décrites dans la littérature comme phases à risque d'IFI majoré d'IFI, que lors de consolidations (n=8), moins habituelles.

La présence d'une neutropénie apparaît comme un facteur de risque présent pour lequel le plus d'IFI sont observées, à l'image des résultats obtenues par Fisher et al., en 2018 dans sa revue systématique de la littérature [1].

Dans notre cohorte, 80% des patients avaient déjà été exposé à un ATF antérieur, en majorité à l'Ambisome® (66%) et la caspofungine (34%). Ces ATF sont les traitements empiriques les plus utilisés lors d'AF de plus de 72h et l'Ambisome® est également couramment utilisé pour couvrir certains protocole d'induction de chimiothérapie utilisant la vincristine.

Une prophylaxie ATF active étaient en cours chez 26% des IFI observées.

Sur une période de 6 ans, 35 événements ont été dénombrés soit une moyenne de 5 à 6 événements par an, excepté en 2019, année durant laquelle un nombre plus important d'IFI, notamment des AI, sont retrouvées. Les données fournies par le laboratoire d'hygiène concernant les prélèvements environnementaux du service n'ont cependant pas permis d'expliquer cette augmentation.

• Bilan de la prise en charge des AI :

Entre 2016 et 2021, 18 épisodes d'AI, touchant 16 enfants ont pu être observés. Parmi ces AI, 4 ont été considérées comme prouvées selon les critères EORTC, même si l'un d'entre eux correspond à un échappement thérapeutique, sans germe apparent lors du 2^e évènement. Parmi ces AI, 88% des atteintes étaient pulmonaires.

L'utilisation d'outils de diagnostic précoce, tel que la PCR aspergillaire sur LBA ou la recherche du GM dans le sang, recommandés seulement depuis 2021, semblent intégrés aux pratiques de routine, puisque réalisé dans 100% des prélèvements obtenus.

D'autres cependant, comme la recherche du GM dans le LBA ou le LCR, pourtant recommandés depuis l'ECIL 4, ne sont jamais pratiqués sur ces prélèvements.

Le bilan minimal d'évaluation et d'extension des AI, suit les recommandations de la littérature, en particulier le scanner TAP, réalisé dans 94% des AI. Il pourrait être amélioré sur l'imagerie cérébrale et sinusale, réalisé dans seulement 50% des cas.

Comme dans la littérature, *A.fumigatus* est le germe plus souvent retrouvé dans les AI prouvée ou probable de notre cohorte.

Les traitements curatifs instaurés en 1^e intention, qu'ils soient discutés ou non avec le SMIT suivent les recommandations faite par l'ECIL à 95%, bien que l'utilisation de l'isavuconazole en 1^e ligne soit encore discutable devant l'absence d'indication pédiatrique validée l'EMA.

Seules 3 AI sur 18, n'ont pas été traitées pendant plus de 6 semaines, dont 2 patients décédés en cours de traitement. Concernant le patient dont l'arrêt de traitement est intervenu avant la durée recommandée, celui-ci semble justifié par des contrôles cliniques et radiologiques satisfaisants.

• Bilan de la prise en charge des CI :

Durant notre étude, 11 patients ont présenté une CI. Dans 73% des cas celles-ci étaient prouvées.

Les examens microbiologiques « standard » (HC, coproculture) réalisés, étaient adaptés pour chaque patient, selon les tableaux cliniques présentés et ont permis d'identifier les différents germes ciblés par la suite.

Parmi les germes retrouvés, *C.kefyr*, retrouvé une fois, est plus inhabituel que les germes habituellement mentionnés dans la littérature [6].

Le bilan minimal d'extension des CI est impacté par le manque d'évaluation ophtalmologique à distance de l'infection, retrouvée uniquement chez un patient. Nous ne savons pas cependant s'il s'agit d'un défaut de traçabilité dans le DPI ou d'une réelle absence de réalisation de cet examen.

L'ETT peut être considérée comme insuffisamment réalisée puisque faite dans seulement 56% des cas.

Les ATF utilisés en 1^e intention en traitement curatif sont conformes à 91% aux recommandations de l'ECIL. L'association caspofungine + posaconazole, qui impacte la conformité des résultats, peut se justifier sur l'antécédent de MI possible, traitée auparavant pendant 6 semaines.

Parmi les 5 candidémies traitées, seul 1 patient n'a pas reçu une durée recommandée de 14 jours d'ATF après la dernière HC positive.

Les candidoses disséminées ont bien été traitées selon la durée recommandée par la littérature, à savoir, une durée supérieure à 42 jours.

Les CHS isolées ont toutes été traitées pendant au minimum 5 semaines.

• Bilan de la prise en charge des mucormycoses :

Identifier une infection à *Mucorales* apparaît très difficile puisque malgré 9 biopsies mises en culture, seule une s'est avérée positive et 14 PCR, 5 ont retrouvé de l'ADN dans des prélèvements profonds.

Mucor spp. est le genre le plus retrouvé dans notre cohorte.

L'utilisation des PCR mucorales, recommandée par l'ECIL, est bien intégrée dans les pratiques de routine puisque réalisée dans 88% des prélèvements invasifs réalisés chez les patients atteints de MI.

Comme dans l'AI, le bilan minimal d'extension des mucormycoses devrait comprendre une imagerie cérébrale, celle-ci n'est réalisée qu'à 50%.

Concernant le traitement des mucormycoses, si l'on considère les recommandations de l'ECIL, à savoir l'utilisation en 1^e ligne de l'Ambisome[®], on peut considérer que celle-ci a été respectée à 83% (n=5) sur les 6 ans de cette étude.

Seules 2 MI sur 6, n'ont pas été traitées pendant au moins 12 semaines. L'un a finalement été pris en charge pour une candidose disséminée et pour l'autre patient, cet arrêt de traitement semble justifié par des contrôles cliniques et radiologiques satisfaisants.

Bien que les MI présentent un fort taux de mortalité dans la littérature [11], aucun décès n'est à déplorer chez nos patients atteints de cette IFI.

• Suivi thérapeutique

Suivi du posaconazole

D'après nos résultats concernant les concentrations résiduelles sanguines de posaconazole, il apparaît que l'objectif en prophylaxie ($> 0,7\text{mg/L}$) et en curatif (1mg/L) est plus difficile à atteindre avec la forme buvable que la forme comprimé. Puisque seules 45% des T0 dosées avec la forme buvable, contre 72% des T0 dosées avec la forme comprimé sont dans l'intervalle.

Plusieurs hypothèses sont possibles : une mauvaise biodisponibilité de la forme buvable chez l'enfant, décrite dans des publications comme celle d'Arrieta & al. [43], une mauvaise observance des enfants avec cette galénique, notamment l'association avec un produit « gras » (souvent de l'huile).

La mise à disposition d'une nouvelle forme pédiatrique pourrait améliorer la prise en charge.

Dans notre cohorte, 47% des premières T0 ont été réalisées dans l'intervalle recommandé, à savoir en 5 et 7 jours et 29% dans un délai supérieur à 10 jours. Ces résultats montrent qu'il est nécessaire d'effectuer un meilleur suivi de ces dosages afin de réaliser un premier dosage dans l'intervalle recommandé et de ne pas perdre en efficacité thérapeutique du patient.

Suivi du voriconazole

D'après les résultats de notre étude, les objectifs de concentrations résiduelles, à visée prophylactique, comme curative, apparaissent bien atteints chez les patients de notre cohorte, avec 100% des moyennes et des médianes calculées dans cet intervalle, et ce quel que soit la forme galénique utilisée.

Le délai du premier dosage est fait à 50% dans l'intervalle recommandé entre 2 et 5 jours. Il semble également nécessaire d'améliorer ses résultats en sensibilisant l'équipe médicale sur l'importance d'un dosage précoce.

Nous n'avons pas pu évaluer les résultats de dosage après modifications de dose ni les délais devant l'absence de dates précises d'adaptation retrouvées dans le DPI.

Une informatisation des prescriptions permettrait au besoin de retracer de façon précises l'historique médicamenteux d'un patient, et les adaptations de posologies effectuées pour les mettre en relation avec les T0 du laboratoire de pharmacocinétique et de toxicologie.

Un système de notification rappelant la nécessité de réalisation de T0 pourrait également être imaginé pour faciliter les pratiques et optimiser au mieux le traitement suivi pharmacologiquement.

Dans cette étude, plusieurs points forts peuvent être cités, notamment :

- La période d'étude de 6 ans, importante et nécessaire compte tenu de l'incidence des pathologies étudiées.
- Le recueil standardisé et détaillé des multiples données obtenues, au travers d'un processus chronophage de lecture de chaque DPI, source de donnée à priori fiable/
- L'utilisation de plusieurs sources de données pour retrouver, décrire et analyser au mieux les IFI et leur prises en charge, puis leur comparaison aux recommandations disponibles au moment de l'étude.

Notre méthode de recueil et d'analyse est possiblement sujette à plusieurs biais et limites, parmi lesquels :

- Un biais de sélection des patients : malgré l'utilisation de 3 sources différentes, aucune ne permettait seul d'identifier directement les patients remplissant les critères d'inclusions/
- Des biais d'informations : Il était difficile de retrouver dans le DPI l'ensemble des informations nécessaires, certaines n'ont par ailleurs pas été obtenue : absence d'information ou noyée dans la masse? (ex : passage d'un traitement curatif à une prophylaxie secondaire).
- Des erreurs d'interprétations : La catégorie d'IFI diagnostiquée traitée: possible, probable, prouvée réalisée à posteriori les définitions de Donnelly & al.; la distinction entre traitement à visée préemptive ou empirique faite selon les situations retranscrites dans les DPI ; pour lesquelles un contre avis médical aurait pu être demandé.

Ce schéma d'étude restait néanmoins le plus adapté pour recueillir et analyser l'ensemble de ces données, obtenues de manière rétrospective pour ces maladies rares, et devant l'absence de sources récapitulatives aussi précises.

F. Conclusion :

Notre étude de 30 patients atteints d'IFI hospitalisés dans le service d'hémo-onco-immunologie pédiatrie sur une période de 6 ans met en évidence l'importance d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge thérapeutique adaptée. Nos résultats montrent que les pratiques du service suivent les recommandations de l'ECIL mais que certains éléments peuvent être améliorés notamment les bilans d'extension. Concernant le suivi thérapeutique des ATF, indispensable dans la population pédiatrique étant donné les variabilités pharmacocinétiques importantes, il semble nécessaire de l'améliorer afin d'optimiser l'efficacité des traitements et notamment de réaliser le premier dosage plus rapidement. Récemment des recommandations françaises de la SFCE sont venues compléter les recommandations de l'ECIL notamment en terme de prévention des IFI chez l'enfant. L'utilisation en routine de la recherche de BDG et des PCR aspergillaires dans le sang seront des éléments à discuter en équipe.

Annexe 1 : Caractéristiques et pharmacologie des différents antifongiques

Galénique	½ vie	Posologies recommandées	Cibles résiduelles	Timing du dosage
Fluconazole Gél 50-100-200 mg Susp buv. 10 mg/mL Sol p perf IV	24-48 h jusqu'à 5 jours	6 à 12 mg/kg/j Max = 400 mg/j	10-15 mg/L (candidoses)	Suivi thérapeutique non recommandé
Voriconazole Cp 50 ou 200 mg Susp buv. 40 mg/mL Sol p perf IV	6-9 h	< 12 ans ou < 14 ans et < 50 kg : DDC = 9 mg/kg/12 h IV-24 h ; DDE = 8 mg/kg/12 h IV ; ou 9 mg/kg/12 h per os ≥ 15ans ou ≥ 12 ans et ≥ 50 kg : DDC = 6 mg/kg/12 h IV-24 h ; ou 400 mg/12 h per os ; DDE = 4 mg/kg/12 h IV ; ou 200 mg/12 h per os	Prophylaxie et curatif : 1-6 mg/L (attention à la pharmacogénétique CYP219)	Dosage à partir de la 5 ^e dose (incluant la dose de charge) Puis, contrôle tous les 3 à 5 jours si hors cible, switch IV-per os, modifications cliniques, etc.
Posaconazole Cp 100 mg Susp buv. 40 mg/mL Sol p perf IV ^a	26-31 h	3-6 ans : 6 mg/kg/8 h susp buv (repas) ≥ 7 ans : DDC 300 mg/12 h cp-24 h DDE : 300 mg/j cp	Prophylaxie : > 0,7 mg/L Curatif : > 1 mg/L	Dosage à partir de : j3 si IV ^a ou comprimés ; j5 à j7 si susp buv
Itraconazole Gél 100 mg Sol buv. 10 mg/mL	34-42 h	2,5 mg/kg/12 h	Prophylaxie : 0,5-4 mg/L Curatif : 1-4 mg/L	Dosage à débiter entre le 7 ^e et 15 ^e jour
Isavuconazole ^a Gél 100 mg ^a Sol p perf IV ^a	110 h	≥ 18 ans : DDC : 200 mg/6 h pendant 48 h ; DDE : 200 mg/j Pédiatrie ^a : DDC : 10 mg/kg/8 h (max 372 mg/prise) ^a ; DDE : 10 mg/kg/j (max 372 mg) ^a	2,4 mg/L (1,6 à 3,2 mg/L)	Temps minimum pour l'état d'équilibre = 15 jours
Caspofungine Sol p perf IV 50-70 mg	9-11 h	0-3 mois : 25 mg/m ² /j sans DDC 3-12 mois : 50 mg/m ² /j sans DDC 1-17 ans : DDC 70 mg/m ² /j (max 70 mg) - 24 h DDE : 50 mg/m ² /j (max 50 mg)	Non recommandé	
Micafungine Sol p perf IV 50-100 mg	10-17 h	Prophylaxie : 1 mg/kg/j (max 50 mg) Curatif : 2-3 mg/kg/j (max 100 mg- 150 mg)	Non recommandé	
Amphotéricine B liposomale Sol p perf IV 50 mg	6,3-10,7 h	3 à 5 mg/kg/j selon indication	Non recommandé	

Gél : gélules ; susp buv : poudre pour suspension buvable ; sol buv : solution buvable ; sol p perf IV : solution pour perfusion intraveineuse ; Cp : comprimés ; DDC : dose de charge ; DE : dose d'entretien.

^aHors AMM.

Annexe 2 : Rappel des antifongiques disponibles, indication(s) d'AMM en pédiatrie et traitements HGHS

Indication(s) AMM en pédiatrie des ATF à action systémique				
Famille	DCI	Forme(s)	Age	Indication(s) pédiatrique(s) ayant l'AMM
Polyènes	Amphotéricine B liposomale	Inj*	"Enfant"	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement des infections fongiques invasives à <i>Aspergillus</i> en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole. • Traitement des cryptococcose neuro-méningées chez le sujet infecté par le VIH et traitement des infections fongiques invasives à <i>Candida</i> • Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles.
		Susp buv ; Gél ; Inj	0 à 17 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement des candidoses des muqueuses (oropharyngées, œsophagiennes) et des candidoses invasives • Traitement des méningites à cryptococques • Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> chez les patients immunodéprimés
Azols	Itraconazole	Sol buv ; Gél	Adulte	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'indication officielle en pédiatrie : "Les données cliniques disponibles chez les enfants âgés de moins de 18 ans étant limitées, ce médicament ne sera utilisé chez ces patients que si le bénéfice attendu l'emporte sur les risques potentiels"
	Voriconazole	Susp buv ; Cp ; Inj*	≥ 2 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement des aspergilloses invasives • Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques • Traitement des infections invasives graves à <i>Candida</i> (y compris <i>C. krusei</i>) résistant au fluconazole • Traitement des infections fongiques graves à <i>Scedosporium spp.</i> ou <i>Fusarium spp.</i> • Prophylaxie des IFI chez les patients receveurs d'une allogreffe CSH
Pyrimidiques	Posaconazole	Susp buv	Adulte	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement des aspergillose invasive chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à ces médicaments
	5-Flucytosine	Cp	≥ 2 ans si >40kg	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement des fusariose chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou chez les patients intolérants à l'amphotéricine B
		Inj*	≥ 2 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxie des IFI des patients recevant une chimiothérapie d'induction de la rémission pour une LAM ou un syndrome myéloдисplasique (SMD) connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives • Prophylaxie des IFI chez les receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la MCGH et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.
Isavuconazole	Gél ; Inj*	Adulte	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'indication officielle en pédiatrie : "La sécurité et l'efficacité de l'isavuconazole chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible" 	
Echinocandines	5-Flucytosine	Cp	Adulte	<ul style="list-style-type: none"> • Pas d'indication officielle en pédiatrie : "Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour soutenir des recommandations posologiques fondées sur des données probantes chez les patients pédiatriques, y compris les nouveau-nés à terme et prématurés."
	Caspofungine	Inj*	1 à 17 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement de la candidose invasive • Traitement de l'aspergillose invasive réfractaire ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole • Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à <i>Candida</i> ou <i>Aspergillus</i>) neutropéniques fébriles
	Micafungine	Inj*	0 à 16 ans	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement de la candidose œsophagique et invasive • Prévention des infections à <i>Candida</i> chez les patients à haut bénéfice d'une allogreffe de CSH ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (pendant au moins 10 jours).

NOTE : Sol buv : Solution buvable ; Susp buv : Suspension buvable ; Inj : injectable ; Cp : Comprimé ; Gél : Gélule ; * : HGHS

Bibliographie

- [1] B. T. Fisher *et al.*, « Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review », *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, vol. 7, n° 3, p. 191-198, août 2018, doi: 10.1093/jpids/pix030.
- [2] A. H. Groll *et al.*, « 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation », *The Lancet Oncology*, vol. 22, n° 6, p. e254-e269, juin 2021, doi: 10.1016/S1470-2045(20)30723-3.
- [3] W. R. Otto et A. M. Green, « Fungal infections in children with haematologic malignancies and stem cell transplant recipients », *Br J Haematol*, vol. 189, n° 4, p. 607-624, mai 2020, doi: 10.1111/bjh.16452.
- [4] J. Beauté *et al.*, « Epidemiology and Outcome of Invasive Fungal Diseases in Patients With Chronic Granulomatous Disease: A Multicenter Study in France », *Pediatric Infectious Disease Journal*, vol. 30, n° 1, p. 57-62, janv. 2011, doi: 10.1097/INF.0b013e3181f13b23.
- [5] A. H. Groll *et al.*, « Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation », *The Lancet Oncology*, vol. 15, n° 8, p. e327-e340, juill. 2014, doi: 10.1016/S1470-2045(14)70017-8.
- [6] J. E. Schuster et B. T. Fisher, « Candidiasis », in *Pediatric Transplant and Oncology Infectious Diseases*, Elsevier, 2021.
- [7] Z. D. Pana, E. Roilides, A. Warris, A. H. Groll, et T. Zaoutis, « Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children », *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, vol. 6, n° suppl_1, p. S3-S11, sept. 2017, doi: 10.1093/jpids/pix046.
- [8] A. Tragiannidis *et al.*, « Candidaemia in a European Paediatric University Hospital: a 10-year observational study », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 18, n° 2, p. E27-E30, févr. 2012, doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03720.x.
- [9] W. J. Steinbach, « Aspergillosis », in *Pediatric Transplant and Oncology Infectious Diseases*, Elsevier, 2021.
- [10] J. King, Z.-D. Pana, T. Lehnbecher, W. J. Steinbach, et A. Warris, « Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children », *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, vol. 6, n° suppl_1, p. S12-S21, sept. 2017, doi: 10.1093/jpids/pix053.
- [11] J. R. Francis, P. Villanueva, P. Bryant, et C. C. Blyth, « Mucormycosis in Children: Review and Recommendations for Management », *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, vol. 7, n° 2, p. 159-164, mai 2018, doi: 10.1093/jpids/pix107.
- [12] J. P. Donnelly *et al.*, « Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium », *Clinical Infectious Diseases*, vol. 71, n° 6, p. 1367-1376, sept. 2020, doi: 10.1093/cid/ciz1008.
- [13] C. J. Clancy et M. H. Nguyen, « Diagnosing Invasive Candidiasis », *J Clin Microbiol*, vol. 56, n° 5, p. e01909-17, mai 2018, doi: 10.1128/JCM.01909-17.
- [14] M. Cuenca-Estrella *et al.*, « ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 18, p. 9-18, déc. 2012, doi: 10.1111/1469-0691.12038.
- [15] A. Katragkou, B. T. Fisher, A. H. Groll, E. Roilides, et T. J. Walsh, « Diagnostic Imaging and Invasive Fungal Diseases in Children », *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, vol. 6, n° suppl_1, p. S22-S31, sept. 2017, doi: 10.1093/jpids/pix055.

- [16] L. Eleyan *et al.*, « Infective endocarditis in paediatric population », *Eur J Pediatr*, vol. 180, n° 10, p. 3089-3100, oct. 2021, doi: 10.1007/s00431-021-04062-7.
- [17] C. L. Hamula, K. Hughes, B. T. Fisher, T. E. Zaoutis, I. R. Singh, et A. Velegraki, « T2Candida Provides Rapid and Accurate Species Identification in Pediatric Cases of Candidemia », *Am J Clin Pathol*, vol. 145, n° 6, p. 858-861, juin 2016, doi: 10.1093/ajcp/aqw063.
- [18] N. François, J. Leroy, M. Cornu, et B. Sendid, « T2 Candida : Un nouvel outil pour le diagnostic des candidémies et des candidoses invasives ».
- [19] T. Lehrnbecher *et al.*, « Galactomannan, β -D-Glucan, and Polymerase Chain Reaction–Based Assays for the Diagnosis of Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis », *Clin Infect Dis.*, vol. 63, n° 10, p. 1340-1348, nov. 2016, doi: 10.1093/cid/ciw592.
- [20] C. M. Salvatore *et al.*, « (1 \rightarrow 3)- β -d-Glucan in Cerebrospinal Fluid as a Biomarker for *Candida* and *Aspergillus* Infections of the Central Nervous System in Pediatric Patients », *J Ped Infect Dis*, vol. 5, n° 3, p. 277-286, sept. 2016, doi: 10.1093/jpids/piv014.
- [21] M. C. Arendrup, J. Bille, E. Dannaoui, M. Ruhnke, C.-P. Heussel, et C. Kibbler, « ECIL-3 classical diagnostic procedures for the diagnosis of invasive fungal diseases in patients with leukaemia », *Bone Marrow Transplant*, vol. 47, n° 8, p. 1030-1045, août 2012, doi: 10.1038/bmt.2011.246.
- [22] C. J. Baker, Éd., *Red book atlas of pediatric infectious diseases*, 4th edition. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2020.
- [23] M. Luckowitsch, H. Rudolph, K. Bochennek, L. Porto, et T. Lehrnbecher, « Central Nervous System Mold Infections in Children with Hematological Malignancies: Advances in Diagnosis and Treatment », *JoF*, vol. 7, n° 3, p. 168, févr. 2021, doi: 10.3390/jof7030168.
- [24] M. Arvanitis, P. D. Ziakas, I. M. Zacharioudakis, F. N. Zervou, A. M. Caliendo, et E. Mylonakis, « PCR in Diagnosis of Invasive Aspergillosis: a Meta-Analysis of Diagnostic Performance », *J Clin Microbiol*, vol. 52, n° 10, p. 3731-3742, oct. 2014, doi: 10.1128/JCM.01365-14.
- [25] T. Boch *et al.*, « *Aspergillus* specific nested PCR from the site of infection is superior to testing concurrent blood samples in immunocompromised patients with suspected invasive aspergillosis », *Mycoses*, vol. 62, n° 11, p. 1035-1042, nov. 2019, doi: 10.1111/myc.12983.
- [26] M. Reinwald *et al.*, « Assessment of *Aspergillus* -specific PCR as a screening method for invasive aspergillosis in paediatric cancer patients and allogeneic haematopoietic stem cell recipients with suspected infections », *Mycoses*, vol. 57, n° 9, p. 537-543, sept. 2014, doi: 10.1111/myc.12192.
- [27] A. Warris, T. Lehrnbecher, E. Roilides, E. Castagnola, R. J. M. Brüggemann, et A. H. Groll, « ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children », *Clinical Microbiology and Infection*, vol. 25, n° 9, p. 1096-1113, sept. 2019, doi: 10.1016/j.cmi.2019.05.019.
- [28] M. Arvanitis, T. Anagnostou, et E. Mylonakis, « Galactomannan and Polymerase Chain Reaction–Based Screening for Invasive Aspergillosis Among High-Risk Hematology Patients: A Diagnostic Meta-analysis », *Clin Infect Dis.*, vol. 61, n° 8, p. 1263-1272, oct. 2015, doi: 10.1093/cid/civ555.
- [29] M. Lackner, R. Caramalho, et C. Lass-Flörl, « Laboratory diagnosis of mucormycosis: current status and future perspectives », *Future Microbiology*, vol. 9, n° 5, p. 683-695, mai 2014, doi: 10.2217/fmb.14.23.
- [30] W. J. Steinbach et R. L. Wattier, « Mucormycosis, Fusariosis, Scedosporiasis, and Other Invasive Mold Diseases », in *Pediatric Transplant and Oncology Infectious Diseases*, Elsevier, 2021.
- [31] F. Alby-Laurent *et al.*, « Infections fongiques invasives chez l'enfant immunodéprimé

en hématologie pédiatrique : recommandations de prise en charge au sein des centres de la SFCE », *Bulletin du Cancer*, p. S0007455122003393, sept. 2022, doi: 10.1016/j.bulcan.2022.08.004.

[32] « AMPHOTERICINE B LIPOSOMALE - BASE DE DONNEES PUBLIQUE DU MEDICAMENT ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65964911>

[33] « FLUCONAZOLE - BASE DE DONNEES PUBLIQUE DU MEDICAMENT ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62861105&typedoc=R>

[34] « ITRACONAZOLE - BASE DE DONNEES PUBLIQUE DU MEDICAMENT ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62469613&typedoc=R>

[35] « POSACONAZOLE - BASE DE DONNEES PUBLIQUE DU MEDICAMENT ». [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220204154207/anx_154207_fr.pdf

[36] « VORICONAZOLE - BASE DE DONNEES PUBLIQUE DU MEDICAMENT ». [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220106154129/anx_154129_fr.pdf

[37] « ISAVUCONAZOLE - BASE DE DONNEES PUBLIQUE DU MEDICAMENT ». [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220621155872/anx_155872_fr.pdf

[38] « CASPOFUNGINE - BASE DE DONNEES PUBLIQUE DU MEDICAMENT ». [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210802152598/anx_152598_fr.pdf

[39] « MICA FUNGINE - BASE DE DONNEES PUBLIQUE DU MEDICAMENT ». [En ligne]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210204150748/anx_150748_fr.pdf

[40] « 5-FLUCYTOSINE - BASE DE DONNEES PUBLIQUE DU MEDICAMENT ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68758674&typedoc=R>

[41] « Recommandations sur le bon usage des antifongiques.pdf », 2018.

[42] T. Lai, J.-W. Alffenaar, A. Kesson, S. Bandodkar, et J. A. Roberts, « Evaluation of target attainment of oral posaconazole suspension in immunocompromised children », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 75, n° 3, p. 726-729, mars 2020, doi: 10.1093/jac/dkz481.

[43] A. C. Arrieta *et al.*, « A non-randomized trial to assess the safety, tolerability, and pharmacokinetics of posaconazole oral suspension in immunocompromised children with neutropenia », *PLoS ONE*, vol. 14, n° 3, p. e0212837, mars 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0212837.

[44] L. Dean, « Voriconazole Therapy and CYP2C19 Genotype », p. 12.

[45] T. Takahashi *et al.*, « CYP2C19 Phenotype and Body Weight-Guided Voriconazole Initial Dose in Infants and Children after Hematopoietic Cell Transplantation », *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 65, n° 9, p. e00623-21, août 2021, doi: 10.1128/AAC.00623-21.

[46] A. C. Arrieta *et al.*, « Safety, Tolerability, and Population Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Isavuconazonium Sulfate in Pediatric Patients », *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 65, n° 8, p. e00290-21, juill. 2021, doi: 10.1128/AAC.00290-21.

[47] A. Desai *et al.*, « Pharmacokinetics and Bioequivalence of Isavuconazole Administered as Isavuconazonium Sulfate Intravenous Solution via Nasogastric Tube or Orally in Healthy Subjects », *Antimicrob Agents Chemother*, vol. 65, n° 9, p. e00442-21, août 2021, doi: 10.1128/AAC.00442-21.

- [48] « Arrêt de commercialisation - Ancotil 1 pour cent, solution pour perfusion|– [Flucytosine] ».
- [49] OMEDIT Normadie et SFPC, « Liste des médicaments écrasables ».
- [50] ANSM, « Médicaments à base de flucytosine (Ancotil) : Rappel des recommandations pour utilisation chez les patients présentant un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD) », p. 2.
- [51] M. E. Santolaya *et al.*, « Efficacy of pre-emptive versus empirical antifungal therapy in children with cancer and high-risk febrile neutropenia: a randomized clinical trial », *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 73, n° 10, p. 2860-2866, oct. 2018, doi: 10.1093/jac/dky244.
- [52] J. B. Cantey, J. Sauberan, J. D. Nelson, et E. D. Barnett, Éd., *Nelson's neonatal antimicrobial therapy*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics, 2019.
- [53] T. Felton, P. F. Troke, et W. W. Hope, « Tissue Penetration of Antifungal Agents », *Clin Microbiol Rev*, vol. 27, n° 1, p. 68-88, janv. 2014, doi: 10.1128/CMR.00046-13.
- [54] P. E. Verweij *et al.*, « International expert opinion on the management of infection caused by azole-resistant *Aspergillus fumigatus* », *Drug Resistance Updates*, vol. 21-22, p. 30-40, juill. 2015, doi: 10.1016/j.drug.2015.08.001.

INFECTIONS FONGIQUES INVASIVES DANS LE SERVICE D'IMMUNO-ONCO-HEMATOLOGIE
PEDIATRIQUE DU CHU DE TOULOUSE : ETAT DES LIEUX DE LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT
SUR LES SIX DERNIERES ANNEES

Toulouse, le 21 Octobre 2022

RESUME :

Les infections fongiques invasives (IFI) sont des causes majeures de morbidité et de décès chez les enfants immunodéprimés nécessitant une prise en charge optimale. Nous avons évalué la prise en charge diagnostique et thérapeutique des enfants hospitalisés pour IFI dans le service d'immuno-onco-hématologie pédiatrique du CHU Toulouse entre le 01/01/2016 et le 31/12/2021, au travers d'une étude rétrospective observationnelle descriptive.

Nous profiterons des données récoltées pour de décrire le profil épidémiologique des IFI retrouvées et comparer nos prises en charge aux recommandations de l'ECIL. Nous avons inclus 30 enfants et étudié les prises en charge de 35 IFI réparties en 18 aspergillose invasives, 11 candidoses invasives et 6 mucormycoses. Nos résultats montrent que les pratiques du service suivent les recommandations de l'ECIL bien que certaines composantes peuvent être améliorées notamment les bilans d'extension et le suivi thérapeutique des antifongiques, pour optimiser la prise en charge de ces infections restant rares.

INVASIVE FUNGAL DISEASE IN THE PEDIATRIC IMMUNO-ONCO-HEMATOLOGY
DEPARTMENT OF THE UNIVERSITY HOSPITAL IN TOULOUSE : REVIEW OF PATIENT
MANAGEMENT OVER THE LAST SIX YEARS

ABSTRACT

Invasive fungal disease (IFD) are major causes of morbidity and death in immunocompromised children requiring optimal management. We evaluated the diagnostic and therapeutic management of children hospitalized for IFD in the pediatric immuno-onco-hematology department of the Toulouse University Hospital between the 01/01/2016 and 31/12/2021, through a retrospective observational descriptive study.

We will take advantage of the data collected to describe the epidemiological profile of the IFDs and compare our management to the ECIL recommendations. We included 30 children and studied the management of 35 IFD divided into 18 invasive aspergillosis, 11 invasive candidiasis and 6 mucormycosis. Our results show that the department's practices follow the ECIL recommendations, although some components can be improved, notably the extension assessments and the therapeutic follow-up of antifungal agents, to optimize the management of these infections, which remain rare.

DISCIPLINE administrative : Pharmacie – Pharmacie Hospitalière

MOTS-CLES : Infection fongique invasive, pédiatrie, évaluation des pratiques, conformité aux recommandations

Université Toulouse III - Paul Sabatier - Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des maraîchers
31062 Toulouse Cedex 4

Directeur de thèse : Madame le Docteur VIARD Caroline