

Peptide Nucleic Acid Fluorescence in Situ Hybridization (PNA-FISH)

Le test PNA-FISH repose sur des sondes peptidiques fluorescentes portant les bases nucléotidiques reconnaissant les ARN ribosomiques des principales espèces de levures (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* et *Candida krusei*). Ce test est déjà utilisé dans de nombreux pays pour une identification quasi immédiate des levures à partir des hémocultures.

Conclusion

La microbiologie classique garde toute son actualité pour le diagnostic des IFI, même si des méthodes permettent déjà une identification accélérée et donc une adaptation du traitement plus rapide. Les laboratoires devraient aussi être encouragés à utiliser les méthodes moléculaires désormais facilement accessibles pour obtenir l'identification au niveau de l'espèce pour toute IFI. Pour les biomarqueurs, le GM reste incontournable pour le diagnostic précoce de l'AI en hématologie. Les autres antigènes restent pour l'instant d'intérêt plus limité, en dehors de

l'antigène cryptococcique. La détection d'ADN d'*Aspergillus* peine à trouver sa place en raison de la grande disparité des méthodes, et seule la PCR en temps réel doit maintenant être utilisée.

Références

- [1] De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008; 46(12):1813-21. Disponible à : <http://cid.oxfordjournals.org/content/46/12/1813.full.pdf>
- [2] Marchetti O, Lamothe F, Mikulska M, Viscoli C, Verweij P, Bretagne S. ECIL recommendations for the use of biological markers for the diagnosis of invasive fungal diseases in leukemic patients and hematopoietic SCT recipients. Bone Marrow Transplant. 2011;47(6): 846-54.
- [3] Lortholary O, Gangneux JP, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). Clin Microbiol Infect. 2011;17(12):1882-9.
- [4] Pfeiffer CD, Fine JP, Safdar N. Diagnosis of invasive aspergillosis using a galactomannan assay: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2006;42(10):1417-27. Disponible à : <http://cid.oxfordjournals.org/content/42/10/1417.long>
- [5] Avni T, Levy I, Sprecher H, Yahav D, Leibovici L, Paul M. Diagnostic accuracy of PCR alone compared to galacto-

mannan in bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis: a systematic review. J Clin Microbiol. 2012;50(11):3652-8.

[6] Karageorgopoulos DE, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. Beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2011;52(6):750-70. Disponible à : <http://cid.oxfordjournals.org/content/52/6/750.full.pdf+html>

[7] Bretagne S. Advances and prospects for molecular diagnostics of fungal infections. Curr Infect Dis Rep. 2011;12(6):430-6.

[8] Bustin SA, Benes V, Garson JA, Hellemans J, Huggett J, Kubista M, et al. The MIQE guidelines: minimum information for publication of quantitative real-time PCR experiments. Clin Chem. 2009;55(4):611-22.

[9] White PL, Mengoli C, Bretagne S, Cuenca-Estrella M, Finnstrom N, Klingspor L, et al. Evaluation of *Aspergillus* PCR protocols for testing serum specimens. J Clin Microbiol. 2011;49(11):3842-8.

[10] Avni T, Leibovici L, Paul M. PCR diagnosis of invasive candidiasis: systematic review and meta-analysis. J Clin Microbiol. 2011;49(2):665-70; 2013;13(5):788-99.

[11] Bader O. MALDI-TOF-MS-based species identification and typing approaches in medical mycology. Proteomics. 2012 Dec 26. doi: 10.1002/pmic.201200468.

[12] Marinach C, Alanio A, Palous M, Kwasek S, Fekkar A, Brossas JY, et al. MALDI-TOF MS-based drug susceptibility testing of pathogens: the example of *Candida albicans* and fluconazole. Proteomics. 2009;9(20):4627-31.

Usage, impact écologique et économique des antifongiques systémiques en milieu hospitalier en France

Frédéric Grenouillet (fgrenouillet@chu-besancon.fr)^{1,6}, Thierry Hénon^{2,6}, Jean-Daniel Kaiser^{2,6}, Samuel Limat^{1,4,6}, Laurence Millon^{1,6}, Joël Leroy^{3,5,6}

1/ CHRU, Mycologie-Parasitologie, Besançon, France 2/ CHRU, Pharmacie, Besançon, France 3/ CHRU, Service des maladies infectieuses et tropicales, Besançon, France

4/ Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (Omedit) de Franche-Comté, CHRU, Besançon, France

5/ Réseau franc-comtois de lutte contre les infections nosocomiales, RFCLIN/PRIMAIR, CHRU, Besançon, France

6/ Groupe anti-infectieux, Comité de bon usage des produits de santé, CHRU, Besançon, France

Résumé / Abstract

La diversification de l'arsenal thérapeutique antifongique a été un progrès indéniable au cours des 20 dernières années et a amélioré le pronostic des infections fongiques invasives. La prise en compte des référentiels nationaux et internationaux, leur adaptation au sein de chaque centre hospitalier par des groupes multidisciplinaires dans le cadre du contrat de bon usage des produits de santé, et la réalisation régulière d'audits des prescriptions doivent permettre une optimisation des thérapeutiques. Les antifongiques systémiques représentent désormais la première dépense d'anti-infectieux à l'hôpital, devant les antibiotiques. Les contraintes économiques et les risques d'émergence de résistance plaident donc pour un usage raisonné et optimisé des antifongiques actuellement disponibles.

Use, ecological and economic impact of systemic antifungals in hospitals in France

The diversification of the antifungal armamentarium was an undeniable progress during the last 20 years and improved the prognosis of invasive fungal infections. The optimization of the therapeutic within every hospital is the result of (i) the adaptation of national and international guidelines by multidisciplinary groups within the framework on the good use of medication and (ii) prescription audits on a regular basis. Systemic antifungals are the largest hospital spending category among anti-infective agents, in front of antibiotics. The economic constraints and the risk of emergence of resistance plead for a reasoned and optimized use of available antifungal agents.

Mots-clés / Keywords

Antifongiques systémiques, dépenses hospitalières, contrat de bon usage, résistance / Systemic antifungals, hospital costs, good-practices, antifungal resistance

Introduction

Depuis deux décennies, l'incidence des infections fongiques n'a cessé de croître. Cette augmentation est, pour une grande part, liée à l'immunodépression induite par les chimiothérapies anticancéreuses, aux traitements immunosuppresseurs, dont la cortico-

thérapie à haute dose, dans les transplantations d'organes et de cellules souches hématopoïétiques ou les maladies auto-immunes, mais aussi aux progrès des techniques médicales, en particulier en réanimation. En parallèle, des espèces fongiques jusqu'alors isolées de l'environnement, essentiellement des moisissures, ont été identifiées en patho-

logie humaine. Cette émergence et cette diversification des infections fongiques se sont heureusement accompagnées de la mise à disposition de la communauté médicale de nouveaux antifongiques (voriconazole, posaconazole, échinocandines), présentant des spectres d'activité larges et des profils de tolérance améliorés, dont le service médical

Tableau Antifongiques systémiques disponibles pour le traitement des mycoses invasives / Table Systemic antifungals available for the management of invasive fungal diseases

DCI (Nom commercial)	Famille Date AMM	Voie d'administration DDJ	Posologie Infections invasives de l'adulte	Coût de traitement journalier (modalité financement hospitalier)	Spectre d'activité	Indications	Toxicité
Amphotéricine B desoxycholate (Fungizone®)	Polyène 1961	i.v. 35 mg	0,7 à 1 mg/kg/j	7 à 14 euros (GHS)	<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> moisissures dont zygomycètes, dimorphiques	Mycoses à espèce sensible : candidose, cryptococcose ...	Rénale +++ Hypokaliémie Réaction immédiate +
Amphotéricine B liposomale (Ambisome®)	Polyène 1998	i.v.	3 mg/kg/j	760 euros (hors GHS)	Idem	Aspergillose invasive (alternative au voriconazole) Mycose invasive sensible à l'amphotéricine B en cas d'insuffisance rénale Zygomycose (ne figure pas dans l'AMM, mais STA : molécule de référence) Leishmaniose viscérale Traitement empirique en cas de neutropénie fébrile	Rénale +
Amphotéricine B complexe lipidique (Abelcet®)	Polyène 1997	i.v.	5 mg/kg/j	520 euros (hors GHS)	Idem	Candidose et aspergillose invasive sensible à l'amphotéricine B en cas d'insuffisance rénale	Rénale + Réaction immédiate +
Fluconazole (Triflucan®)	Azolé 1988	i.v., p.o. 200 mg	800 mg J1 puis 400 mg/j i.v. Relais p.o.	De 7,5 euros (p.o.) à 25,9 euros (i.v.) (GHS)	<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>	Cryptococcose Candidose systémique incluant candidose disséminée et profonde (candidémie, péritonite), candidose œsophagienne, urinaire, oropharyngée chez les patients immunodéprimés Prophylaxie des infections à Candida sensibles (allogreffé de moelle osseuse, induction et consolidation des leucémies aiguës)	Hépatique +/-
Voriconazole (Vfend®)	Azolé 2002	i.v., p.o. 400 mg	6 mg/kg x 2/J1 puis 4 mg/kg x 2/J i.v. Relais p.o.	75,6 euros (p.o.) à 266 euros (i.v.) (GHS formes orales, hors GHS forme i.v.)	<i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Scedosporium apiospermum</i> , <i>Fusarium</i> , dimorphiques	Aspergillose invasive (molécule de référence) Candidémie et candidose invasive grave, candidose œsophagienne Infection grave à Scedosporium spp. Infection grave à <i>Fusarium</i> spp.	Hépatique + Neurologique + Photosensibilisation Troubles vision +
Itraconazole (Sporanox®)	Azolé 1992	i.v., p.o. 400 mg	100 à 200 mg x 2 J	4,5 euros à 18,9 euros (GHS)	<i>Candida</i> , dimorphiques, <i>Aspergillus</i>	Candidose orale et/ou œsophagienne Aspergillose inopérable symptomatique Aspergillose bronchopulmonaire et pulmonaire nécrosante Mycoses tropicales (chromomycoses, histoplasmoses, paracoccidioidomycoses, sporotrichoses)	Hépatique +
Posaconazole (Noxafil®)	Azolé 2005	p.o. 800 mg	400 mg x 2/J (ou 200 mg x 4/J)	121 euros (GHS)	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Fusarium</i> , <i>Mucorales</i> , certains dimorphiques	Aspergillose, fusariose, mycoses tropicales (chromoblastomycose, mycétoïme) en 2 ^e ligne (patients intolérants ou réfractaires à d'autres molécules) Prophylaxie des infections fongiques invasives en hématologie (neutropénie prolongée, allogreffé de moelle osseuse avec GVH)	Hépatique +
Caspofungine (Cancidas®)	Échinocandine 2001	i.v. 50 mg	70 mg J1 puis 50 mg/j (70 mg/j si >80 kg)	439 euros (hors GHS)	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>	Candidose invasive Aspergillose invasive (patients intolérants ou réfractaires à d'autres molécules) Traitement empirique en cas de neutropénie fébrile Candidose œsophagienne (patients intolérants ou réfractaires à d'autres molécules)	Faible
Micafungine (Mycamine®)	Échinocandine 2008	i.v. 100 mg	100 mg/j (voire 150-200 mg/j)	430 euros (hors GHS)	<i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i> , dimorphiques	Candidose invasive Candidose œsophagienne Prophylaxie des infections à <i>Candida</i> (allogreffé de moelle osseuse, neutropénie)	Faible Développement de tumeurs hépatiques chez l'animal, non établi chez l'Homme.
Anidulafungine (Ecalta®)	Échinocandine 2007	i.v. 100 mg	200 mg J1 puis 100 mg/j	430 euros (GHS)	<i>Candida</i>	Candidose invasive (hors neutropénie)	Faible
5-fluorocytosine (Ancotil®)	Analogue pyrimidique 1975	i.v., p.o. 10 g	100-200 mg/kg/j	11 euros (p.o.) à 205,5 euros (i.v.) (GHS)	<i>Candida</i> , <i>Fonsecaea</i> , <i>Cryptococcus</i>	Candidose, cryptococcose , chromomycose - en association avec autres molécules (en particulier amphotéricine B)	Hématologique ++ Digestive ++ Hépatique ++

DCI : Dénomination commune internationale ; DDJ : Dose définie journalière (si existante) ; i.v. : intraveineux ; p.o. : per os ; CTJ : coût de traitement journalier (coût d'une DDJ sur la base du tarif hospitalier public du médicament princeps, coût, potentiellement nettement moindre grâce aux médicaments génériques et aux marchés hospitaliers) ; GHS : groupe homogène de séjour (base de valorisation financière des séjours hospitaliers). Les indications sont celles de l'AMM, en gras figurent les indications majeures en pratique clinique. Les autres indications hors AMM mais conformes au bon usage sont définies comme « situations temporairement acceptables (STA) », détaillées sur le site de l'ANSM ([http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/\(offset\)0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/(offset)0))

rendu est indéniable. Les antifongiques systémiques sont ainsi devenus une classe thérapeutique importante, pour lesquels l'émergence de résistance est désormais indéniable et dont l'impact financier sur les budgets de la santé n'a cessé de croître depuis le début des années 2000. Cet article se propose de présenter succinctement ces molécules et de faire le point sur leur impact, en termes de coût et de résistance.

Molécules disponibles

Les principaux antifongiques interfèrent avec l'ergostérol de la membrane fongique, au niveau soit de son intégrité (polyènes), soit de sa biosynthèse (azolés, allylamines), ou avec la synthèse de glucanes de la paroi fongique (échinocandines). Les caractéristiques des molécules à usage systémique sont résumées dans le tableau [1;2]. Première molécule disponible dès 1951, l'amphotéricine B a un très large spectre. Le développement des formes lipidiques, notamment la forme liposomale, a permis de diminuer significativement (fréquence 2 à 4 fois moins grande) les problèmes de néphrotoxicité et de réactions immédiates (frissons, vomissements, hypotension) de la forme désoxycholate et d'augmenter les posologies utilisées [3]. Les premiers antifongiques azolés à usage systémique (imidazolés : kétoconazole, miconazole) ont été abandonnés avec la mise à disposition du fluconazole, maniable et peu toxique, qui a révolutionné la prise en charge des levures, candidoses en particulier. L'itraconazole et les nouveaux triazolés (voriconazole, posaconazole) ont un spectre élargi aux champignons filamenteux, notamment *Aspergillus*. Le voriconazole est ainsi devenu le traitement de référence des aspergilloses invasives, et a permis d'améliorer significativement la survie des patients infectés [4]. La classe des échinocandines, notamment la caspofungine, est progressivement devenue la thérapeutique de référence dans le traitement des infections à *Candida* chez les patients sévères et instables [5]. Enfin, la 5-fluorocytosine, analogue pyrimidique, est utilisée en association avec un autre antifongique pour le traitement des levures (formes graves, notamment cérébrales et osseuses).

Stratégies thérapeutiques

L'utilisation des antifongiques n'est pas restreinte au traitement curatif des infections fongiques. La forte mortalité de ces infections, significativement augmentée en cas de retard de mise en route d'un traitement antifongique adapté chez les patients immunodéprimés et/ou de réanimation, et l'incidence croissante des mycoses systémiques (notamment candidoses et aspergilloses invasives dans les années 1990) dans certains groupes de patients (hémopathies malignes, transplantation), a conduit à un usage plus précoce des antifongiques. Le traitement peut ainsi être instauré avant même le développement de l'infection (traitement prophylactique, basé uniquement sur des facteurs de risques) ou le plus précocement possible dans l'histoire naturelle de l'infection (traitement préemptif, traitement empirique). Parmi les différentes stratégies thérapeutiques présentées dans la figure 1, la prophylaxie

Figure 1 Différentes stratégies thérapeutiques antifongiques envisagées, en fonction de l'estimation du risque d'infection fongique invasive et du degré de certitude diagnostique (adapté de [6]) / Figure 1 Strategies of antifungal use, regarding risks of invasive fungal disease and level of confidence of diagnosis (adapted from [6])

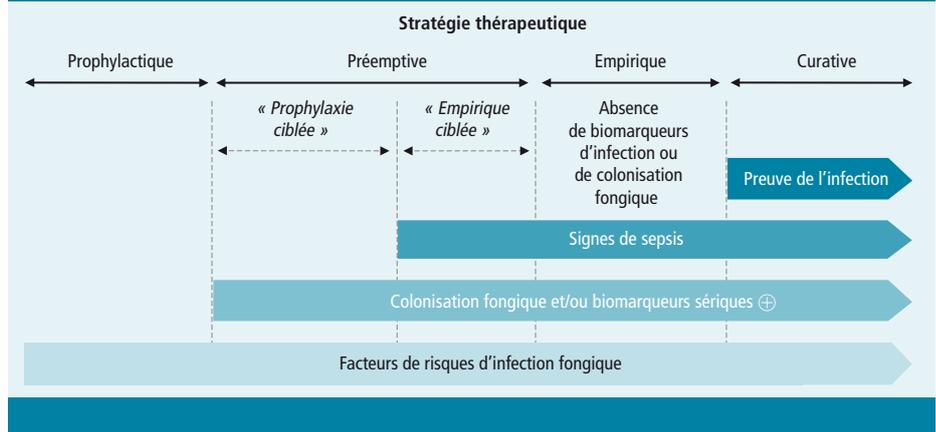
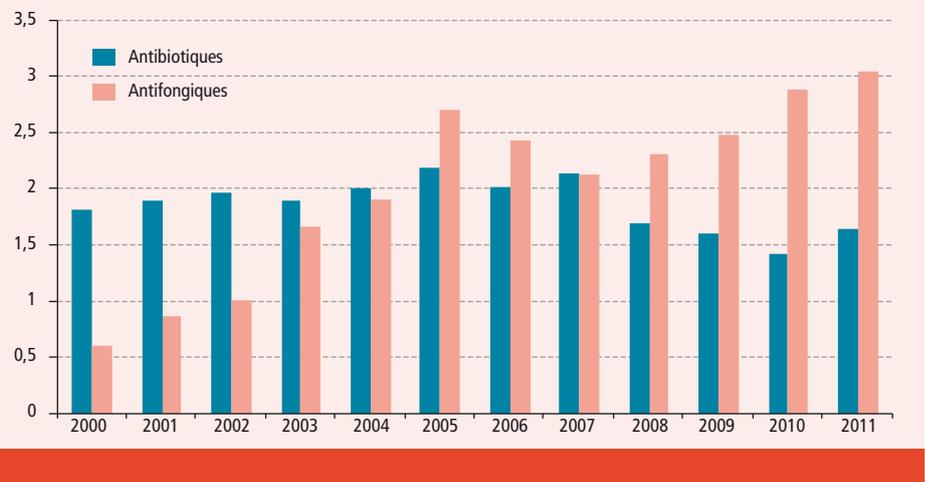


Figure 2 Consommations en médicaments anti-infectieux au CHRU de Besançon de 2000 à 2011, en millions d'euros, rétrocessions incluses / Figure 2 Consumption of antimicrobials at Besançon University Hospital (France) from 2000 to 2011 (given in millions of euros, including deliveries to outpatients)



repose uniquement sur l'existence d'un risque majeur d'infection et l'administration d'antifongiques avant tout signe d'infection (par exemple, azolés chez les patients avec neutropénie prolongée). Le traitement probabiliste (ou empirique) est instauré chez le patient à risque et suspect de présenter une infection invasive, avant toute confirmation microbiologique, histologique ou sérologique. La caspofungine et l'amphotéricine B liposomale sont ainsi largement utilisées dans la prise en charge probabiliste des patients neutropéniques demeurant fébriles malgré une antibiothérapie à large spectre. La définition du traitement préemptif inclut l'existence de signes précoces d'infection fongique (colonisation à *Candida*, antigènes sériques positifs type β -glucane ou galactomannane), uniquement chez les patients septiques pour les auteurs anglo-saxons (« empirique ciblé »), ou quelle que soit la symptomatologie clinique pour d'autres (incluant la « prophylaxie ciblée ») [1;6].

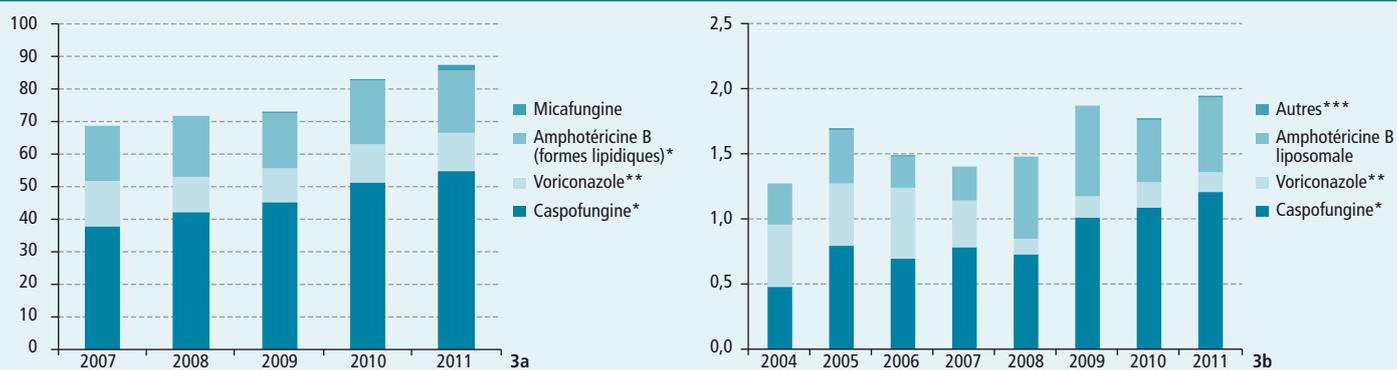
Cette utilisation précoce des antifongiques et l'incidence croissante des mycoses invasives a conduit à un accroissement très net de la prescription des antifongiques. Cela entraîne un double risque, d'une part pharmaco-économique, avec l'accroissement des dépenses hospitalières en antifongiques, d'autre

part écologique, avec le risque d'émergence de souches de sensibilité diminuée ou résistantes aux antifongiques.

Aspect pharmaco-économique

En raison de leur coût élevé, les antifongiques sont devenus le premier budget de dépenses hospitalières en médicaments anti-infectieux devant les antibiotiques, et ce malgré un nombre de molécules disponibles beaucoup plus restreint. Par exemple, au CHU de Besançon, le budget en antifongiques a été multiplié par 4,4 entre 2000 et 2005, et a atteint en 2011 près du double du budget en antibiotiques (3,04 millions contre 1,65 million d'euros) (figure 2). Néanmoins, la plupart des nouveaux antifongiques sous forme injectable (Ambisome®, Abelcet®, Vfend®, Cancidas®, Mycamine®) font partie des médicaments onéreux remboursés en sus du tarif des groupes homogènes de séjour (GHS) depuis la mise en place de la tarification à l'activité (T2A) au sein des établissements hospitaliers (Décret n° 2005-1023 du 24 août 2005). Ces médicaments, inscrits sur la liste dite « hors T2A » ou « hors GHS », ne sont remboursés aux établissements hospitaliers qu'à la condition d'une prescription dans un cadre défini par le contrat de bon usage (CBU). Ils

Figure 3 Évolution des dépenses hospitalières en antifongiques appartenant à la liste des médicaments onéreux remboursés en sus de la tarification à l'activité (en millions d'euros). 3a France, 2007 à 2011. Source : Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH) ; 3b Région Franche-Comté, 2004 à 2011. Source : Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (Omedit) de Franche-Comté / *Figure 3 Trends of hospital costs of antifungals (lipidic forms of amphotericin B, caspofungine, micafungine, intravenous form of voriconazole, and oral forms of voriconazole up to 30 August 2007) given in millions of euros. 3a France, 2007 to 2010 (source: ATIH) ; 3b Region of Franche-Comté (OMEDIT) 2004-2011*



* Formes lipidiques : amphotéricine B liposomale et amphotéricine B complexe lipidique. ** Voriconazole : formes IV et orales jusqu'au 30 août 2007, forme IV seule à partir du 1^{er} septembre 2007. *** Autres : micafungine, amphotéricine B complexe lipidique.

constituent la majeure partie des dépenses hospitalières en antifongiques et représentent une dépense nationale supérieure à 83 millions d'euros (données Agence technique de l'information hospitalière (ATIH), figure 3a). Entre 2007 et 2011, le budget national consacré à ces molécules a ainsi augmenté de 27%, celui de la caspofungine de 44%. La même croissance a été observée au niveau de la région Franche-Comté (données Observatoire des médicaments, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique (Omedit) Franche-Comté, figure 3b). Un référentiel de bon usage de ces molécules « hors GHS » est régulièrement actualisé et disponible en ligne sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)¹. Le juste usage des antifongiques représente la base d'une prescription raisonnée et permet de garantir toute surconsommation. La prise en compte des référentiels nationaux et internationaux et leur adaptation au sein de chaque centre par des groupes multidisciplinaires dans le cadre du contrat de bon usage des produits de santé (CBU-PS) (Groupes anti-infectieux du comité de bon usage des produits de santé) doit permettre une optimisation des thérapeutiques en fonction des types de patients pris en charge et adaptée à l'écologie fongique de chaque centre hospitalier. La réalisation à rythme régulier d'audits internes des prescriptions peut contribuer à garantir le bon usage des antifongiques au sein des établissements hospitaliers [7].

Résistances

Le développement, réel ou potentiel, de résistance aux antifongiques doit également inciter à garantir ce bon usage des antifongiques. Si les résistances acquises à l'amphotéricine B demeurent exceptionnelles, l'impact de prescriptions préalables de cette molécule sur les niveaux de concentration minimale inhibitrice des *Candida* spp. vient d'être démontré [8]. L'utilisation d'azolés à visée curative ou prophylactique a été associée à la sélection d'espèces de

sensibilité moindre ou résistante (*Candida krusei*, *Candida glabrata*) et au développement de résistance chez une souche initialement sensible, par mutation et/ou activation de pompes d'efflux [1;8;9]. Les mêmes phénomènes ont récemment été montrés avec les échinocandines : sélection de souches naturellement moins sensibles (*Candida parapsilosis*) ou acquisition *de novo* de résistance (mutations du gène cible FKS) [9;10]. Les phénomènes de résistance ne sont pas limités aux levures du genre *Candida* mais concernent également les moisissures, en particulier *Aspergillus fumigatus*. Des souches d'*A. fumigatus* présentant une résistance acquise à un ou plusieurs antifongiques azolés ont été isolées de patients traités par itraconazole et/ou voriconazole (prophylaxie ou traitement curatif) [11]. L'émergence d'isolats d'*A. fumigatus* résistant aux azolés chez des patients naïfs de tout traitement antifongique antérieur a conduit à l'identification d'un réservoir environnemental de souches résistantes. Le lien de causalité entre utilisation intensive en agriculture d'antifongiques azolés voisins de ceux utilisés en thérapeutique humaine (propiconazole, bromuconazole, tebuconazole, epxiconazole, difenoconazole) et sélection de ces souches, présentant une mutation caractéristique TR(34)/L98H, vient d'être confirmé expérimentalement [11].

La diversification de l'arsenal thérapeutique antifongique a été un progrès indéniable au cours des 20 dernières années et a amélioré le pronostic des infections fongiques invasives (voriconazole dans l'aspergillose invasive, échinocandines dans les candidoses) [4;12]. Cependant, les contraintes économiques et la maîtrise des budgets de santé d'une part, le risque de sélection de résistance d'autre part, plaident pour un usage raisonné et optimisé des antifongiques actuellement disponibles.

Déclaration d'intérêts

Entre 2007 et 2012, F. Grenouillet a bénéficié d'honoraires d'orateur de MSD, Schering-Plough et d'invitations à des congrès et réunions scientifiques de Gilead, Pfizer, MSD, Schering-Plough. T. Hénon a bénéficié d'invitations à des congrès et réunions scientifiques par Astellas, Gilead, MSD, Pfizer et Schering-Plough. J.D. Kaiser a bénéficié d'invitations à des congrès et des soirées scientifiques de Pfizer, Novartis et MSD. S. Limat a bénéficié d'honoraires de consultant de Sanofi, Roche, GSK et d'invitations à

des congrès par Roche et GSK. L. Millon a bénéficié d'honoraires d'orateur de Gilead et d'invitations à des congrès et réunions scientifiques de Gilead, Pfizer, MSD, Schering-Plough. J. Leroy a bénéficié d'honoraires d'orateur de MSD, Schering-Plough et Novartis et d'invitations à des congrès et réunions scientifiques de MSD, Astellas, Pfizer, Gilead, Schering-Plough.

Références

- [1] Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis.* 2003;3(12):772-85.
- [2] Robert-Gangneux F, Chevrier S, Guiguen C. Les antifongiques disponibles pour le traitement des mycoses systémiques et cutanées profondes. *Médecine Thérapeutique.* 2010;16(4):313-28.
- [3] Moen MD, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs.* 2009;69(3):361-92.
- [4] Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347:408-15.
- [5] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, Benjamin DK Jr, Calandra TF, Edwards JE Jr, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503-35.
- [6] Grenouillet F, Millon L, Blasco G, Piarroux R. Preemptive antifungal therapy in critically ill surgical patients. *J Invasive Fungal Infect.* 2007;1:42-9.
- [7] Raymond S, Hénou T, Grenouillet F, Legrand F, Woronoff-Lemsi MC, Hoen B, et al. Audit clinique des prescriptions d'antifongiques systémiques coûteux au centre hospitalier universitaire de Besançon. *Med Mal Infect.* 2009;39(2):125-32.
- [8] Fournier P, Schwebel C, Maubon D, Vesin A, Lebeau B, Foroni L, et al. Antifungal use influences *Candida* species distribution and susceptibility in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* 2012;66:2880-6.
- [9] Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55:532-8.
- [10] Dannaoui E, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Grenouillet F, Cassaing S, Baixenx MT, et al. *Candida* spp. with acquired echinocandin resistance, France, 2004-2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:86-90.
- [11] Snelgers E, Camps SM, Karawajczyk A, Schaffenaar G, Kema GH, van der Lee HA, et al. Triazole fungicides can induce cross-resistance to medical triazoles in *Aspergillus fumigatus*. *PLoS One.* 2012;7:e31801.
- [12] Andes DR, Safdar N, Baddley JW, Playford G, Reboli AC, Rex JH, et al. Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2012;54:1110-22.

¹ [http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers-thematiques/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/Referentiels-de-bon-usage-des-medicaments/(offset)/0)