



MISE AU POINT

Associations antifongiques dans les candidoses et aspergilloses invasives

Antifungal combination therapy in invasive candidiasis and aspergillosis

J. Gellen-Dautremer^a, F. Lanternier^a, E. Dannaoui^{b,c}, O. Lortholary^{a,b,*}

^a Service des maladies infectieuses et tropicales, centre d'infectiologie Necker–Pasteur, université de Paris-V, hôpital Necker–Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France

^b Unité de mycologie moléculaire, centre national de référence mycologie et antifongiques, CNRS URA 31012, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15, France

^c Unité de parasitomycologie, hôpital européen Georges-Pompidou, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France

Disponible sur Internet le 21 février 2008

MOTS CLÉS

Associations antifongiques ; Aspergillose ; Candidémie

KEYWORDS

Antifungal combination therapy; Aspergillosis; Candidemia

Résumé Les candidoses et les aspergilloses invasives sont des complications infectieuses majeures en réanimation, facteur important d'augmentation de la durée de séjour, des coûts et de la mortalité. Leur traitement de première ligne bénéficie de recommandations thérapeutiques récentes proposant le plus souvent une monothérapie antifongique. La sévérité de ces infections et l'existence de nombreux travaux expérimentaux soulèvent cependant la question de l'apport des bithérapies antifongiques, initialement ou non. De rares études cliniques suggèrent aussi, malgré des limites méthodologiques, un bénéfice des associations caspofungine plus polyène ou caspofungine plus azolé dans l'aspergillose ou démontrent l'absence d'antagonisme de l'association fluconazole plus amphotéricine B dans les candidémies. Des études randomisées sont nécessaires pour démontrer le bénéfice de telles associations. Une étude évaluant l'association anidulafungine plus voriconazole dans la prise en charge des aspergilloses invasives devrait débiter prochainement.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Invasive aspergillosis and candidiasis are major complications in intensive care units, which increase length of stay, cost, and mortality. Recent guidelines mostly recommend single antifungal therapy. Their extreme severity arise the potential interest of antifungal combinations, with a tremendous amount of available works in the field. Rare preliminary studies have suggested that caspofungin plus polyene or caspofungin plus azole combinations might be beneficial in invasive aspergillosis, and that fluconazole plus amphotericin B in candidiasis is

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : olivier.lortholary@nck.aphp.fr (O. Lortholary).

not antagonistic in vivo. A study assessing anidulafungin plus voriconazole combination during invasive aspergillosis should start soon.

© 2008 Société de réanimation de langue française. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Introduction

Les mycoses invasives sont des pathologies sévères dont l'incidence augmente, en raison de l'augmentation des populations à risque. Les candidémies représentent les deux tiers des candidoses systémiques en réanimation avec une incidence moyenne de deux pour 1000 admissions et sont la septième cause d'infection hématogène en Europe.¹ Les aspergilloses invasives en réanimation émergent chez des patients sans facteur de risque classique [1,2]. Malgré l'élargissement de l'arsenal thérapeutique antifongique, la mortalité globale reste élevée : plus de 35 % au cours de ces deux infections [1,3,4].

Le traitement de première intention des aspergilloses repose de manière consensuelle sur le voriconazole [3] ou l'amphotéricine B liposomale si le voriconazole ne peut être prescrit [5] et en deuxième intention sur le posaconazole [6] ou la caspofungine [7]. Le traitement des candidémies repose sur le fluconazole ou une échinocandine, voire l'amphotéricine B [8,9].

La place des associations antifongiques est mal codifiée et souffre d'un faible nombre d'études cliniques disponibles. Nous rapportons ici les données disponibles sur les associations antifongiques in vitro, chez l'animal et chez l'homme, au cours des aspergilloses invasives et des candidoses systémiques. Nous avons limité la bibliographie aux références les plus récentes, les plus anciennes étant citées dans les mises au point proposées en complément.

Modes d'action et spectre des antifongiques

Les polyènes (amphotéricine B [AmB]) et ses dérivés lipidiques (amphotéricine B liposomale (LamB, [Ambisome®]) et complexe lipidique (Abelcet®), se lient à l'ergostérol de la membrane fongique et induisent la mort cellulaire. Ils sont fongicides sur la plupart des espèces de *Candida* (sauf *C. lusitanae*) et d'*Aspergillus*.

Les azolés (fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole) diminuent, par l'inhibition du cytochrome P450, la conversion du lanostérol en ergostérol, ce qui altère les fonctions de la membrane fongique et inhibe la multiplication cellulaire. Ils sont fongostatiques sur les espèces sensibles de *Candida*. Le voriconazole et le posaconazole sont fongicides sur *Aspergillus*.

La flucytosine (5-FC) est un analogue pyrimidique qui inhibe la synthèse d'ADN. Elle est active sur *Candida* (sauf *C. krusei*), mais l'activité sur les champignons filamenteux est nulle.

Les échinocandines diminuent la synthèse de 1,3-β-D-glucanes de la paroi fongique, ce qui altère la croissance

et la multiplication cellulaire. Elles sont fongicides sur la plupart des espèces de *Candida* (sauf *C. parapsilosis* et *C. guilliermondii*) et fongostatiques sur *Aspergillus*.

Objectifs des associations

Les objectifs des associations antifongiques sont multiples : l'élargissement du spectre pour couvrir des champignons intrinsèquement résistants ou de sensibilité diminuée aux antifongiques ; l'augmentation de l'efficacité, par l'utilisation de modes d'actions ou propriétés pharmacocinétiques différentes ou par le biais de l'augmentation de la pénétration ou l'inhibition de la sortie d'une substance par une autre et la prévention de l'émergence de résistances sous traitement.

Cependant, les inconvénients des associations sont nombreux : cumul des toxicités de plusieurs classes médicamenteuses ; majoration des interactions médicamenteuses ; risques d'antagonisme in vivo ; coût élevé.

La standardisation des techniques d'études des associations antifongiques au laboratoire aide à établir des corrélations in vitro–in vivo, même si celles-ci sont encore mal évaluées [10]. L'étude des associations in vitro repose principalement sur la méthode de l'échiquier en milieu liquide avec mesure du FIC index [10]. On distingue ainsi les associations synergiques, indifférentes et antagonistes. L'apport des modèles animaux est essentiel dans l'évaluation des associations. Mais leurs limites sont nombreuses : utilisation d'un nombre limité d'isolats, majorité de modèles d'infections disséminées, absence fréquente d'immunodépression, emploi de doses suboptimales d'antifongiques et surtout difficulté d'extrapolation des résultats de l'animal à l'homme.

Chez l'homme, il existe peu d'essais cliniques évaluant les associations en première ligne du traitement des candidoses et aspergilloses invasives. Une seule étude prospective a été publiée dans les candidoses [4].

Aspergillose invasive

Les principales études publiées sur les associations sur *Aspergillus* spp. figurent dans les (Tableaux 1–3).

Échinocandines/triazolés

La plupart des études montrent in vitro un effet indifférent ou synergique [10–14].

In vivo, les associations testées dans les différents modèles permettent une réduction de la mortalité et/ou de la charge fongique des organes profonds [12,15–17].

Chez l'homme, en première ligne, une étude multicentrique prospective a comparé la survie de patients transplantés d'organes traités par voriconazole plus caspo-

¹ Leroy O, et al. Epidemiology, management and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care, Crit Care Med, revised.

Tableau 1 Études in vitro des associations échinocandines plus azolés et échinocandines plus polyènes sur *Aspergillus* spp. (2002–2006).

Associations	Synergie	Indifférence	Antagonisme	Étude
Caspo + Vorico	+	+	0	[10,13,14]
Caspo + Vorico + 5-FC	+	+	+	[10]
Caspo + Posaco	+	++	0	[33]
Anidula + Vorico	++	+	0	[11]
Caspo + AmB	+	+	0	[10,20]
Anidula + AmB	+	++	+	[11]
Mica + AmB	+	+	0	[15]

AmB: amphotéricine B; Anidula: anidulafungine; Caspo: caspofungine; Mica: micafungine; Vorico: voriconazole; Posaco: posaconazole.

Tableau 2 Études expérimentales des associations antifongiques sur *Aspergillus* spp. (2002–2007).

Associations	Modèle expérimental	Effet observé	Étude
Mica + Ravuco	Lapin neutropénique Aspergillose pulmonaire	Amélioration de survie, charge fongique, lésions pulmonaires, antigène galactomannane	[15]
Caspo + Vorico	Cobaye neutropénique Aspergillose disséminée	Amélioration de la charge fongique	[16]
Caspo + Vorico	Cobaye Aspergillose disséminée	Pas d'amélioration de survie, amélioration de la charge fongique rénale	[17]
Caspo + Posaco	Souris IC Aspergillose disséminée	Amélioration de survie	[12]
Mica + AmB	Souris, granulomatose septique chronique Aspergillose pulmonaire	Amélioration de survie	[24]
Caspo + LAmB ou Mica + LAmB	Souris ID	Pas de différence de survie	[21]
Caspo + Abelcet	Souris ID Aspergillose cérébrale	Association équivalente à Abelcet seul	[22]
Caspo + AmB ou Caspo + LAmB	Souris ID Aspergillose disséminée	Amélioration de survie, charge fongique	[23]
AmB + Vorico	Souris Aspergillose cérébrale	Amélioration de survie	[21]
AmB + Ravuco	Lapins neutropéniques	Amélioration de charge fongique, nombre d'infarctus pulmonaires, antigène galactomannane	[28]

IC: immunocompétent(e); ID: immunodéprimé(e); AmB: amphotéricine B; LAmB: AmB liposomale; Caspo: caspofungine; Mica: micafungine; Vorico: voriconazole; Posaco: posaconazole; Ravuco: ravuconazole.

fungine à celle de cas témoins traités par LAmB [13]. Il existait un bénéfice en terme de survie pour les infections à *A. fumigatus* et les insuffisants rénaux. En deuxième ligne, chez des patients d'hématologie, l'association caspofungine plus voriconazole a été comparée rétrospectivement au voriconazole seul [18]. La survie était significativement plus élevée dans le groupe bithérapie. En analyse multivariée la bithérapie était associée à une diminution de mortalité.

Maertens et al. ont évalué prospectivement l'association caspofungine plus itraconazole ou voriconazole, chez 37 patients réfractaires (87%) ou intolérants (13%) à un traitement par polyène, azolé ou caspofungine [19]. Les réponses étaient favorables dans 43% cas avec la caspofungine plus

itraconazole et 60% des cas avec la caspofungine plus voriconazole (73% des patients réfractaires au voriconazole ayant répondu après adjonction de caspofungine).

L'interprétation de ces différentes études doit rester prudente, en raison des faibles effectifs, des caractéristiques particulières des populations (nombreuses comorbidités) et de leur caractère non randomisé.

Échinocandines/polyènes

In vitro, les études montrent le plus souvent une indifférence ou une synergie [10,15,20]. Une seule étude retrouve un antagonisme [11]. Chez l'animal, l'association caspofun-

Tableau 3 Études chez l'homme des associations antifongiques dans l'aspergillose invasive (1999–2006).

Traitements	Effectifs (patients) terrain	Type d'étude ligne thérapeutique	Posologies	Taux de réponses favorables	Taux de survie	Référence
Caspo + Vorico versus LAmB	87 Greffés d'organes 100 %	Prospective 1 ^{re} ligne	Vorico 12 mg/kg par jour j1, puis 8 mg/kg par jour Caspo 70 mg/j j1, puis 50 mg/j LAmB 5–7,4 mg/kg par jour		67,5 versus 51 % Significatif pour <i>A.fumigatus</i> Insuffisants rénaux	[13]
Caspo + Vorico versus Vorico	47 HM 100 %	Rétrospective 2 ^e ligne	Vorico 12 mg/kg par jour j1, puis 8 mg/kg par jour Caspo 70 mg/j J1, puis 50 mg/j		63 versus 32 % (<i>p</i> = 0,048)	[18]
Caspo + Itraco versus Caspo + Vorico versus Caspo + AmB	53 HM 85 %	Prospective 2 ^e ligne		43 versus 60 % versus 50 %		[19]
Caspo + LAmB	48 HM 100 %	Rétrospective 35 % 1 ^{re} ligne 65 % 2 ^e ligne	Caspo 70 mg j1, puis 50 mg/j LAmB 5 mg/kg par jour	53 % 1 ^{re} ligne 35 % 2 ^e ligne	65 %	[25]
Caspo + LAmB	30 HM 87 %	Rétrospective 2 ^e ligne		60 %		[27]
Caspo + LAmB versus LAmB	30 HM	Prospective 1 ^{re} ligne	LAmB 3 mg/kg par jour ou 10 mg/kg	67 versus 27 %	100 versus 80 % (ns)	[26]
Itraco + AmB versus AmB	21 HM 76 %	Rétrospective 1 ^{re} ligne	AmB 1 mg/kg par jour Itraco 400 mg/j	82 versus 50 %	73 versus 50 %	[15]
Itraco + LAmB	112 HM 100 %	Rétrospective 1 ^{re} ligne	LAmB 5 mg/kg par jour Itraco 400 mg/j		9 versus 24 % (ns)	[30]

HM : hémopathies malignes ; AmB : amphotéricine B ; LAmB : amphotéricine B liposomale ; Caspo : caspofungine ; Mica : micafungine ; Vorico : voriconazole ; Posaco : posaconazole ; Itraco : itraconazole ; ns : non significatif ; vs : versus.

gine plus forme lipidique d'AmB n'apporte pas de bénéfice comparé à un polyène seul dans certains modèles [21,22], mais s'avère supérieure dans d'autres [23]. L'association micafungine plus AmB améliore quant à elle la survie [24].

Chez l'homme, une étude a évalué l'association caspofungine plus LAmB en première ligne ou en traitement de sauvetage d'aspergilloses invasives [25]. Les réponses étaient favorables chez 42 % des patients, pourcentage inférieur à celui obtenu avec le voriconazole (53 %) [3].

L'étude pilote Combistat a comparé prospectivement en traitement de première ligne d'aspergilloses pulmonaires l'association caspofungine plus LAmB à 3 mg/kg par jour à la LAmB à 10 mg/kg par jour chez 30 patients [26]. Seules 13 % des aspergilloses étaient prouvées. Le taux de réponses favorables était significativement plus élevé sous bithérapie, sans différence de survie. Ces résultats nécessitent d'être confirmés.

L'association AmB plus caspofungine a été évaluée en traitement de sauvetage d'aspergilloses pulmonaires chez des patients réfractaires à l'AmB ou la LAmB [27]. Il existait 60 % de réponses favorables. Mais les durées et doses d'antifongiques reçues préalablement étaient très hétérogènes et l'aspergillose n'était prouvée que dans 20 % des cas.

Dans l'étude de Maertens et al., 16 patients ont reçu en deuxième ligne l'association caspofungine plus polyène, avec des taux de réponse très variables selon le polyène [19].

Polyènes/triazolés

Il existe un antagonisme théorique entre les deux classes, les azolés inhibant la synthèse du substrat sur lequel se fixent les polyènes [28]. L'utilisation préalable d'AmB donnerait une indifférence ou une synergie avec les azolés et celle préalable d'azolés antagoniserait l'AmB [16]. Les études in vitro retrouvent en fait soit une indifférence, soit un antagonisme, soit une synergie [16,29]. Dans les modèles expérimentaux, l'association LAmB plus voriconazole est bénéfique, tandis que l'association ravuconazole plus LAmB est délétère [28].

Chez l'homme, en première ligne, l'association AmB plus itraconazole a été comparée rétrospectivement à l'AmB seule [15]. Les taux de guérison et de survie étaient supérieurs en bithérapie, mais avec des effectifs très faibles (21 patients). Une autre étude, n'incluant que 11 patients traités en association, ne retrouve pas de bénéfice de

l'association itraconazole plus LAmB par rapport à la LAmB seule [30].

Associations contenant la flucytosine

In vitro, un antagonisme entre voriconazole et 5-FC est retrouvé chez 93 % des isolats testés [10]. L'association caspofungine plus flucytosine est soit synergique, soit indifférente [10]. L'association AmB plus flucytosine est synergique, indifférente ou antagoniste [16].

In vivo, l'association itraconazole plus flucytosine est indifférente ou synergique dans des modèles murins [15]. L'association AmB plus flucytosine augmente la survie dans certains modèles, mais est sans effet dans d'autres [15,16].

Chez l'homme, certains cas suggèrent l'efficacité de l'association AmB plus flucytosine dans l'aspergillose cérébrale [16]. Cette association diminue aussi la mortalité de l'aspergillose pulmonaire chez les patients non neutropéniques [31]. Aucune étude ne précise la place de la flucytosine en association à un azolé ou une échinocandine.

Recommandations dans l'aspergillose

Les recommandations 2008 de l'Infectious Diseases Society of America (IDSA) sont d'utiliser en première ligne du traitement de l'aspergillose invasive le voriconazole ou éventuellement la LAmB et en deuxième ligne la LAmB, la caspofungine ou le posaconazole. Aucune recommandation n'est faite sur les associations, bien que celles-ci « puissent être utiles parfois en traitement de sauvetage » [32].

La conférence de consensus française de 2004 ne préconise aucune association, en indiquant qu'aucune étude prospective n'a encore démontré leur efficacité clinique dans le traitement des aspergilloses invasives chez les patients neutropéniques [8].

Un essai multicentrique randomisé comparant l'association anidulafungine plus voriconazole versus voriconazole plus placebo doit débuter en 2008.

Candidoses

Les principales études des associations dans les infections à *Candida* spp. figurent dans les (Tableaux 4–6).

Tableau 4 Études in vitro des associations antifongiques sur *Candida* spp. (2003–2005).

Associations	Synergie	Indifférence	Antagonisme	Référence
Flu + AmB	0	0	+	[16]
Vorico + AmB	+	++	0	[34]
Posaco + AmB	+	+	0	[33]
Caspo + AmB	+	0	0	[35]
Caspo + Flu	0	+	0	[15]
Caspo + Posaco	+	++	0	[37]
Flu + 5-FC	0	0	+	[16]
Vorico + 5-FC	+	++	0	[34]
AmB + 5-FC	+	+	0	[16]

Flu : fluconazole ; AmB : amphotéricine B ; Caspo : caspofungine ; Vorico : voriconazole ; Posaco : posaconazole ; 5-FC : flucytosine.

Tableau 5 Études chez l'animal des associations antifongiques sur *Candida* spp. (1995–2003).

Associations	Modèle expérimental	Effet observé par rapport à une monothérapie	Référence
Itraco + AmB	Souris IC Candidose disséminée	Infériorité, simultanément et séquentiellement	[16]
Flu + AmB	Souris IC ou neutropénique Candidose disséminée	Pas d'infériorité	[16]
Flu + AmB	Lapin IC, <i>C. albicans</i> Endophtalmie Pyélonéphrite Endocardite	Équivalence Infériorité Infériorité (versus AmB) ou supériorité (versus Flu)	[15]
Flu + AmB	Souris IC, candidose disséminée Lapin IC, endocardite	Équivalence	[15]
Posaco + AmB	Souris IC Candidose disséminée	Pas d'infériorité sur la mortalité Supériorité dans 65% des cas	[33]
Caspo + AmB	Souris IC	Supériorité sur la charge fongique cérébrale versus AmB et sur la charge fongique rénale versus caspo	[15]
Caspo + Flu AmB + 5-FC	Souris IC Lapin neutropénique Candidose disséminée	Équivalent à caspo seule Supériorité dans l'atteinte rénale	[15] [16]
Flu + 5-FC	Lapin IC Endocardite Endophtalmie Pyélonéphrite	Supériorité Équivalence Équivalence	[15]

Flu: fluconazole; AmB: amphotéricine B; Caspo: caspofungine; Vorico: voriconazole; Posaco: posaconazole; 5-FC: flucytosine; Itraco: itraconazole.

Tableau 6 Étude chez l'homme de l'association amphotéricine B plus fluconazole dans les candidémies (2003).

Traitements	Effectifs terrain	Situation	Doses	Taux de réponses favorables	Taux d'échecs microbiologiques	Taux de survie	Référence
AmB + Flu versus Flu	219 patients (112 versus 107)	1 ^{re} ligne	Flu 800 mg/j, IV 5 jours, puis PO AmB 0,7 mg/kg par jour	69 versus 56 % ($p = 0,043$)	6 versus 17 % ($p = 0,02$)	39 versus 40 % ($p > 0,05$)	[4]
	Non neutropéniques Cathéters centraux : 82 versus 93 % <i>C. albicans</i> 68 %, <i>C. glabrata</i> 20 %, <i>C. parapsilosis</i> 15 %						

Polyènes/azolés

La plupart des études in vitro retrouvent un antagonisme entre AmB et azolés [16]. Certaines études retrouvent une indifférence ou une synergie [33,34]. Chez l'animal, les résultats sont hétérogènes. L'association itraconazole plus AmB simultanée ou séquentielle est délétère [16]. L'association fluconazole plus AmB est soit bénéfique, soit délétère selon les sites infectieux dans une étude [15] et équivalente à une monothérapie dans deux autres études [15,16].

L'association posaconazole plus AmB n'est jamais délétère et est parfois supérieure à l'une (45%) ou aux deux (20%) monothérapies [33].

Chez l'homme, Rex et al. ont comparé dans une étude randomisée en double insu chez des patients non neutropéniques l'association de fluconazole plus placebo versus fluconazole plus AmB dans le traitement des candidémies, en excluant les patients traités par AmB ou fluconazole dans les 14 jours précédents [4]. Les résultats, résumés dans le Tableau 6 ne mettent en évidence aucun antagonisme de l'association AmB plus fluconazole et suggèrent même un

bénéfice de celle-ci chez des patients restant fongémiques sous fluconazole seul. La toxicité rénale était plus élevée dans le groupe bithérapie, mais la toxicité hépatique équivalente.

Associations comportant une échinocandine

L'association d'une échinocandine et d'un polyène a été étudiée. In vitro l'association caspofungine plus AmB est soit indifférente, soit synergique [15,35]. Chez la souris infectée par une souche résistante aux azolés, cette même association est plus efficace que la caspofungine seule dans l'atteinte rénale et plus efficace que l'AmB dans l'atteinte cérébrale [15]. Une autre étude chez la souris avec caspofungine plus LAmB retrouve un bénéfice de l'association par rapport aux deux médicaments reçus isolément [36].

L'association de la caspofungine et du fluconazole est indifférente in vitro [15] et celle de la caspofungine et du posaconazole est indifférente ou synergique [37]. Chez la souris, aucun bénéfice n'est retrouvé avec caspofungine plus fluconazole en comparaison à la caspofungine seule [15].

Chez l'homme il n'existe aucune donnée sur l'association d'une échinocandine avec un polyène ou un azolé dans les infections à *Candida*.

Associations comportant la 5-FC

L'association de la 5-FC avec un polyène in vitro est soit synergique, soit indifférente [16] et préviendrait l'apparition de résistances à la 5-FC. Chez le lapin neutropénique, une bithérapie par AmB plus 5-FC diminue significativement la charge fongique rénale [16].

Chez l'homme, une étude suggère une supériorité de l'association AmB plus 5-FC comparée au fluconazole dans des péritonites à *Candida* et dans certaines infections osseuses et méningées [16].

L'association de la 5-FC à un azolé produit les trois types d'interactions [16]. Chez la souris l'association 5-FC plus fluconazole est bénéfique dans un modèle d'endocardite à *Candida* [15].

L'association d'une échinocandine avec la 5-FC est peu documentée. Chez la souris, une bithérapie caspofungine plus 5-FC était aussi efficace que l'AmB plus 5-FC dans le traitement des candidoses neuroméningées et plus efficace dans les atteintes rénales [15]. Chez l'homme l'association caspofungine plus 5-FC pourrait être une alternative en cas d'échec du traitement par caspofungine seule dans le traitement de certaines localisations de candidoses chez des patients immunodéprimés [38].

Recommandations dans les candidoses

Les recommandations françaises sont d'associer la flucytosine à l'AmB dans les endocardites, les méningites et les endophtalmies, en raison de sa bonne diffusion [8].

L'IDSA recommande l'association AmB plus flucytosine dans les mêmes situations que le consensus français, mais aussi dans les candiduries et les atteintes sévères intra-abdominales [9,39].

Conclusion

Bien qu'une monothérapie antifongique soit recommandée de première intention dans le traitement de l'aspergillose invasive, l'utilisation d'une association par caspofungine et voriconazole pourrait être proposée en première ligne chez les patients transplantés en cas d'infection par *A. fumigatus* et d'insuffisance rénale.

Les associations caspofungine plus voriconazole et LAmB plus caspofungine pourraient être également intéressantes en deuxième ligne après échec du voriconazole ou de la LAmB.

Dans les candidoses invasives, une bithérapie polyène plus 5-FC est justifiée dans le traitement des infections de sites dans lesquels la pénétration des antifongiques est difficile, comme dans les endocardites, les méningites et les endophtalmies. L'association caspofungine plus 5-FC pourrait s'avérer intéressante comme alternative dans le traitement de certaines infections sévères à *Candida* spp.

Références

- [1] Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and nonneutropenic patients: a 6-year survey. *Clin Infect Dis* 2006;43:577–84.
- [2] Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vanderschueren S, et al. Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:27–34.
- [3] 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.
- [4] Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards JE, Hadley S, et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003;36:1221–8.
- [5] Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, Ebrahimi R, Ullmann AJ, Bouza E, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007;44:1289–97.
- [6] Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;44:2–12.
- [7] Maertens J, Raad I, Petrikos G, Boogaerts M, Selleslag D, Petersen FB, et al. Efficacy and safety of caspofungin for treatment of invasive aspergillosis in patients refractory to or intolerant of conventional antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1563–71.
- [8] Regnier B, Bezie Y, Blanc V, Buzyn A, Choutet P, Mimoz O, et al. Prise en charge des aspergilloses et candidoses invasives de l'adulte. Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF. *Ann Fr Anesth Reanim*; 2004; numéro spécial: 5–13.
- [9] Pappas PG. Treatment guidelines for Candidiasis. 47th inter-sciences conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chic (USA); 2007. Abstract M-1405.
- [10] Dannaoui E, Lortholary O, Dromer F. In vitro evaluation of double and triple combinations of antifungal drugs against

- Aspergillus fumigatus* and *Aspergillus terreus*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:970–8.
- [11] Philip A, Odabasi Z, Rodriguez J, Paetznick VL, Chen E, Rex JH, et al. In vitro synergy testing of anidulafungin with itraconazole, voriconazole, and amphotericin B against *Aspergillus* spp. and *Fusarium* spp. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:3572–4.
- [12] Cacciapuoti A, Halpern J, Mendrick C, Norris C, Patel R, Loebenberg D. Interaction between posaconazole and caspofungin in concomitant treatment of mice with systemic *Aspergillus* infection. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:2587–90.
- [13] Singh N, Limaye AP, Forrest G, Safdar N, Munoz P, Pursell K, et al. Combination of voriconazole and caspofungin as primary therapy for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients: a prospective, multicenter, observational study. Transplantation 2006;81:320–6.
- [14] Perea S, Gonzalez G, Fothergill AW, Kirkpatrick WR, Rinaldi MG, Patterson TF. In vitro interaction of caspofungin acetate with voriconazole against clinical isolates of *Aspergillus* spp. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:3039–41.
- [15] Lortholary O. Associations d'antifongiques. Conférence de consensus commune SFAR, SPLIF, SRLF. Ann Fr Anesth Reanim 2004; numéro spécial: 60–70.
- [16] Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L, Perfect JR, Rex JH. Combination antifungal therapy. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:693–715.
- [17] MacCallum DM, Whyte JA, Odds FC. Efficacy of caspofungin and voriconazole combinations in experimental aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:3697–701.
- [18] Marr KA, Boeckh M, Carter RA, Kim HW, Corey L. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis. Clin Infect Dis 2004;39:797–802.
- [19] Maertens J, Glasmacher A, Herbrecht R, Thiebaut A, Cordonnier C, Segal BH, et al. Multicenter, noncomparative study of caspofungin in combination with other antifungals as salvage therapy in adults with invasive aspergillosis. Cancer 2006;107:2888–97.
- [20] Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:245–7.
- [21] Clemons KV, Espiritu M, Parmar R, Stevens DA. Comparative efficacies of conventional amphotericin b, liposomal amphotericin B (AmBisome), caspofungin, micafungin, and voriconazole alone and in combination against experimental murine central nervous system aspergillosis. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4867–75.
- [22] Imai J, Singh G, Fernandez B, Clemons KV, Stevens DA. Efficacy of Abelcet and caspofungin, alone or in combination, against CNS aspergillosis in a murine model. J Antimicrob Chemother 2005;56:166–71.
- [23] Sionov E, Mendlovic S, Segal E. Efficacy of amphotericin B or amphotericin B-intralipid in combination with caspofungin against experimental aspergillosis. J Infect 2006;53:131–9.
- [24] Dennis CG, Greco WR, Brun Y, Youn R, Slocum HK, Bernacki RJ, et al. Effect of amphotericin B and micafungin combination on survival, histopathology, and fungal burden in experimental aspergillosis in the p47phox^{-/-} mouse model of chronic granulomatous disease. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:422–7.
- [25] Kontoyiannis DP, Hachem R, Lewis RE, Rivero GA, Torres HA, Thornby J, et al. Efficacy and toxicity of caspofungin in combination with liposomal amphotericin B as primary or salvage treatment of invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies. Cancer 2003;98:292–9.
- [26] Caillot D, Thiebaut A, Herbrecht R, de Botton S, Pigneux A, Bernard F, et al. Liposomal amphotericin B in combination with caspofungin for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: a randomized pilot study (Combistrat trial). Cancer 2007;110:2740–6.
- [27] Aliff TB, Maslak PG, Jurcic JG, Heaney ML, Cathcart KN, Sepkowitz KA, et al. Refractory *Aspergillus* pneumonia in patients with acute leukemia: successful therapy with combination caspofungin and liposomal amphotericin. Cancer 2003;97:1025–32.
- [28] Meletiadis J, Petraitis V, Petraitiene R, Lin P, Stergiopoulou T, Kelaher AM, et al. Triazole-polyene antagonism in experimental invasive pulmonary aspergillosis: in vitro and in vivo correlation. J Infect Dis 2006;194:1008–18.
- [29] Perkhofers S, Lugger H, Dierich MP, Lass-Flörl C. Posaconazole enhances the activity of amphotericin B against *Aspergillus* hyphae in vitro. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:791–3.
- [30] Kontoyiannis DP, Boktour M, Hanna H, Torres HA, Hachem R, Raad II. Itraconazole added to a lipid formulation of amphotericin B does not improve outcome of primary treatment of invasive aspergillosis. Cancer 2005;103:2334–7.
- [31] Denning DW, Stevens DA. Antifungal and surgical treatment of invasive aspergillosis: review of 2121 published cases. Rev Infect Dis 1990;12:1147–201.
- [32] Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, et al. Treatment of aspergillosis. Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008;46:327–60.
- [33] Cacciapuoti A, Gurnani M, Halpern J, Norris C, Patel R, Loebenberg D. Interaction between posaconazole and amphotericin B in concomitant treatment against *Candida albicans* in vivo. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:638–42.
- [34] Barchiesi F, Spreghini E, Maracci M, Fothergill AW, Baldassarri I, Rinaldi MG, et al. In vitro activities of voriconazole in combination with three other antifungal agents against *Candida glabrata*. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:3317–22.
- [35] Hossain MA, Reyes GH, Long LA, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Efficacy of caspofungin combined with amphotericin B against azole-resistant *Candida albicans*. J Antimicrob Chemother 2003;51:1427–9.
- [36] Olson JA, Adler-Moore JP, Smith PJ, Proffitt RT. Treatment of *Candida glabrata* infection in immunosuppressed mice by using a combination of liposomal amphotericin B with caspofungin or micafungin. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:4895–902.
- [37] Oliveira ER, Fothergill AW, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Patterson TF, Redding SW. In vitro interaction of posaconazole and caspofungin against clinical isolates of *Candida glabrata*. Antimicrob Agents Chemother 2005;49:3544–5.
- [38] Choukroun G, Thirion M, Lortholary O, Scatton O, Conti F, Calmus Y, et al. Antifungal alternatives for invasive candidiasis refractory to caspofungin in liver transplant recipients: a report of two cases. Transplantation 2006;82:1385–6.
- [39] Baddley JW, Pappas PG. Antifungal combination therapy: clinical potential. Drugs 2005;65:1461–80.