Bon usage des anti-infectieux
complexe socio-scientifique Sousse, 19/11/2026

Prescription empirique d'un antifongique : Quand , comment pour quelle durée

Dr Manel Ben Selma

AHU en Maladies Infectieuses

Service de Maladies Infectieuses –Sousse

Faculté de Médecine de Sousse

Pathogènes fongiques prioritaires 2022

World Health Organization

Criterion

- Deaths
- Annual incidence
- Current global distribution
- Trends in last 10 years
- Inpatient care
- Complications and sequelae
- Antifungal resistance
- Preventability
- Access to diagnostic tests
- Evidence-based treatments

Critical group	High group	Medium group
Cryptococcus neoformans	*Nakaseomyces glabrata (Candida glabrata)*	*Scedosporium* spp.
Candida auris	*Histoplasma* spp.	*Lomentospora prolificans*
Aspergillus fumigatus	Eumycetoma causative agents	*Coccidioides* spp.
Candida albicans	Mucorales	*Pichia kudriavzeveii (Candida krusei)*
	Fusarium spp.	*Cryptococcus gattii*
	Candida tropicalis	*Talaromyces marneffei*
	Candida parapsilosis	*Pneumocystis jirovecii*
		Paracoccidioides spp.

Facteurs de risque d’infection fongique invasive

Conditions sous-jacentes

- Hémopathies malignes
- Greffe de cellules souches
- Infection à VIH
- Greffe d’organe solide
- Tumeur solide
- Diabète
- Pancréatite sévère
- Brûlures sévères
- Maladie du greffon contre l’hôte (GVHD)
- Nouveau-nés prématurés

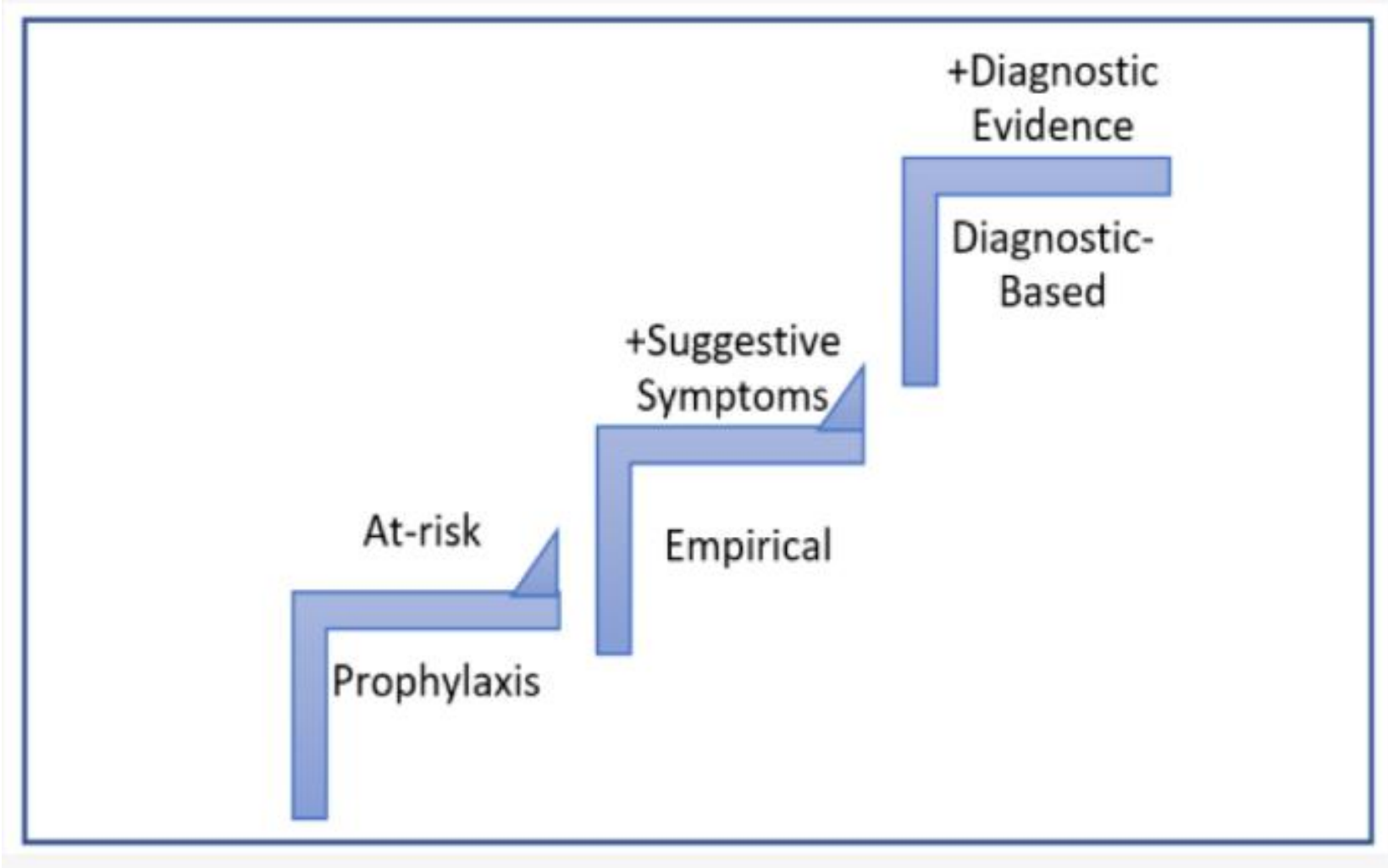
Facteurs immunitaires

- Granulocytopénie / neutropénie
- Lymphopénie (cellules T)

Facteurs iatrogènes

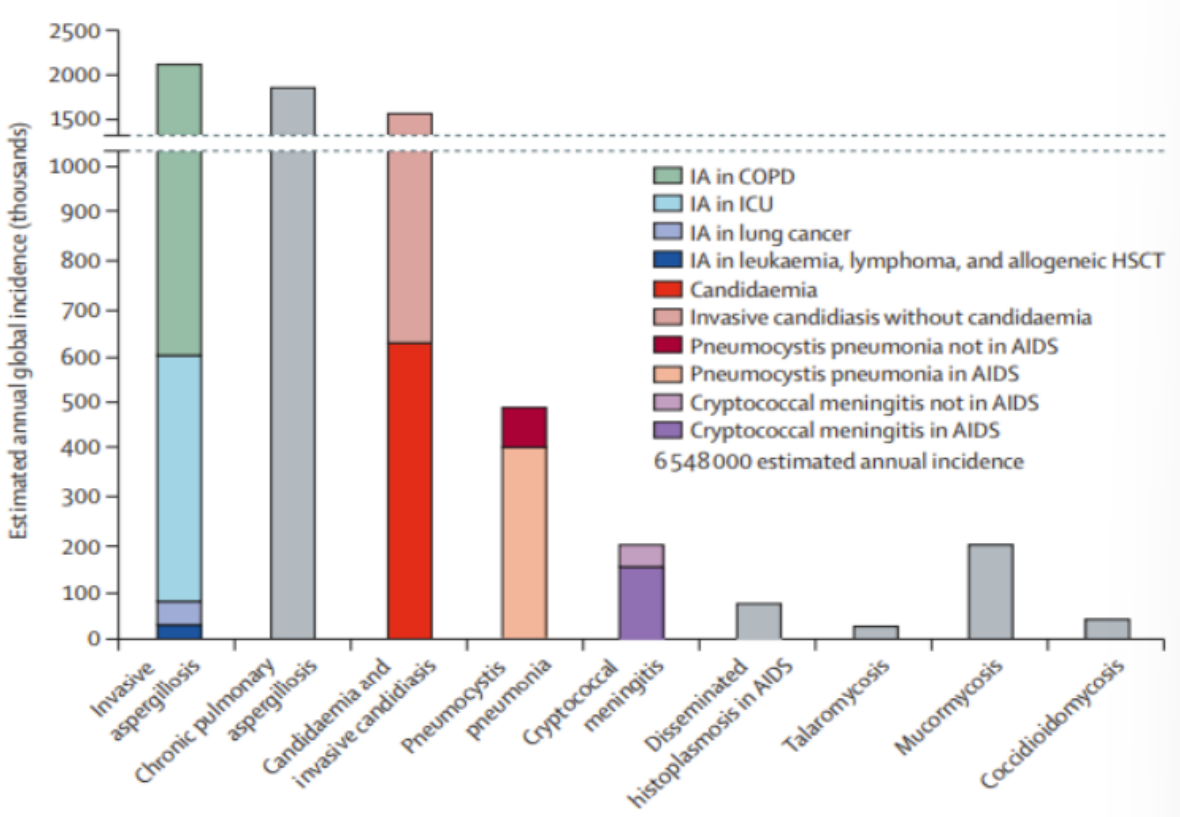
- Chimiothérapie
- Médicaments immunosuppresseurs
- Cathéters vasculaires centraux
- Séjour prolongé aux soins intensifs
- Ventilation mécanique
- Antibiotiques à large spectre
- Corticostéroïdes à fortes doses
- Chirurgie abdominale
- Alimentation parentérale
- Dialyse

Empirique, préemptif, ciblé : trois stratégies différentes



Kanji , 2022 , *J. Fungi*

Traiter une IFI sans preuve ?



-*Figure 1: Incidence annuelle des mycoses invasives selon l'étude de Denning et al. (2024)*

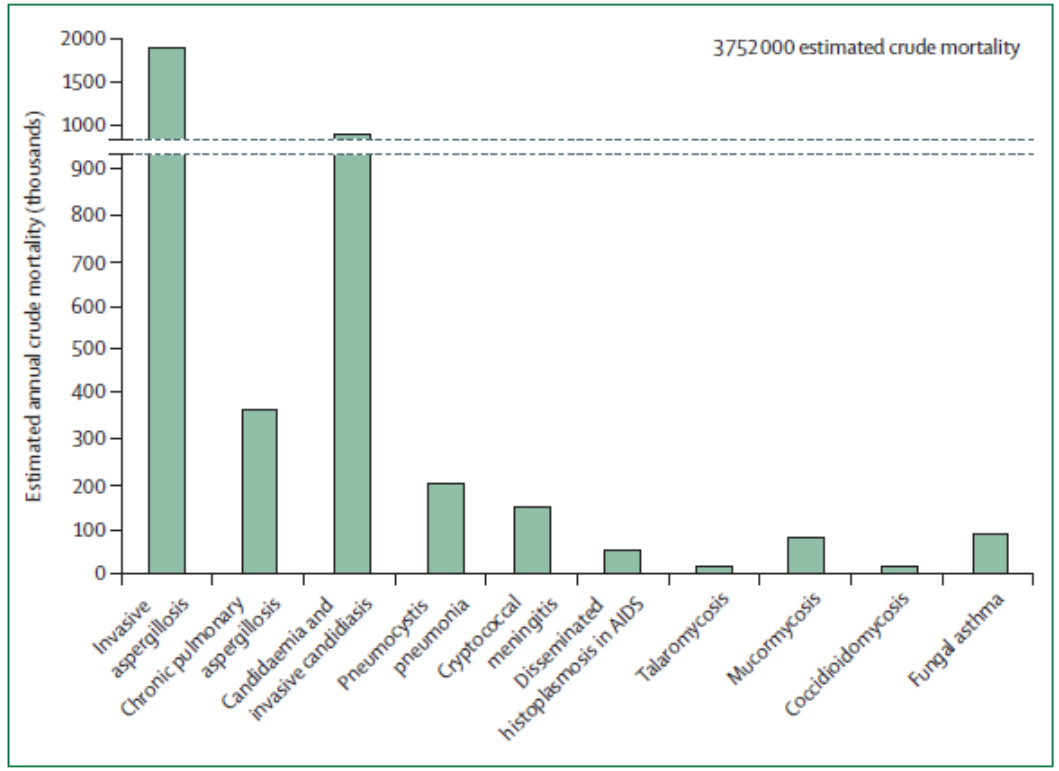


***Figure 2:* Estimated crude mortality of severe fungal disease, worldwide**

Traiter une IFI sans preuve?

	Mean annual incidence (thousands)	Treated mortality (%)	Untreated mortality* (%)	Ratio of treated to untreated cases*	Mean estimated deaths (thousands)	Percentage of deaths attributable to fungal infection (%)	Attributable deaths (thousands)
Invasive aspergillosis in COPD	1513 (753–2272)	43–72%	>95%	1:5	1325	~80%	1060
Invasive aspergillosis in ICU	519 (208–1038	50% (46–82)	>95%	1:3	416	~50%	208
Invasive aspergillosis in leukaemia and lymphoma, and allogeneic HSCT	27	45% (30–57)	>95%	10:1	14	~80%	11
Invasive aspergillosis (lung cancer)	57*	51%	>95%	1:4	49*	~40%	19*
Chronic pulmonary aspergillosis	1837	8%	20%	1:12	340*	60% (0–85·7)	204*
Candida bloodstream infection	626	35% (8·7–77·3)	~90%	9:1	254	~65% (21–100)	165
Invasive candidiasis without positive blood culture	939	35% (27–60)	~90%	1:5	742*	~65% (21–100)	482*
Pneumocystis pneumonia in AIDS	400	15% (0–71)	>95%	4:1	140	90%	126
Pneumocystis pneumonia not in AIDS	105	40% (8–58)	100%	1:1	74	35% (30–90)	49*
Cryptococcal meningitis	194	60% (20–70)	100%	3:2	147	80% (63–68)	118
Disseminated histoplasmosis in AIDS	71 (47–95)*	30%	100%	1:10	66*	80%	53*
Talaromycosis	19	28%	>95%	3:1	9	90%	8
Mucormycosis	211	25%	100%	4:1	84	70%	59
Coccidioidomycosis (95% USA and Mexico)	30	..	..	10:1	2	90%	2
Fungal asthma	..	..	..	1:20†	92*	50%	46*
Totals	6548	NA	NA	NA	3752	NA	2548

Data are mean (range), unless stated otherwise. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. ICU=intensive care unit. HSCT=haematopoetic stem cell transplant. NA=not applicable. *Low-confidence estimates requiring additional study. †Refers to antifungal treatment, not standard asthma therapy.

***Table 2:* Global incidence and mortality of invasive fungal diseases**

David W Denning , Lancet Infect Dis 2024

Traitement anti-fongique empirique précoce vs tardif : impact sur la survie

Étude	Population	Survie (%)		Principaux résultats
		EAFT précoce	EAFT tardif	
Lee et al., 2014	Adultes en USI, post-chirurgie	**80 % n = 30**	**50 % n = 18**	Mortalité toutes causes à J30 4 fois moins probable sous EAFT que sous traitement guidé par la culture (OR 0,25 ; IC 95 % 0,069–0,905 ; **p = 0,03)**
Cui et al., 2017	Adultes avec ICI prouvée	**69,7 % n = 142**	**60,3 % n = 73**	EAFT = facteur indépendant de diminution de la mortalité hospitalière (OR 0,327 ; IC 0,160–0,667 ; **p = 0,002)**
Raza et al., 2016	Patients cancéreux avec hémoculture positive à Candida	**n = 63**	**n = 165**	Traitement antifongique empirique non associé significativement à la mortalité (ORa 0,44 ; IC 0,18–1,12)
Farmakiotis et al., 2015	Patients cancéreux avec candidémie à C. glabrata	**n = 48**	**n = 98**	TAF approprié précoce associé indépendamment à une baisse de la mortalité à J28 et hospitalière (ORa 0,31 ; p = 0,011 ; HR 0,374 ; IC 95 % 0,197–0,709 ; p = 0,003 ; HR 0,357 ; IC 0,178–0,718 ; **p = 0,004)**
Kollef et al., 2012	Patients hospitalisés en choc septique avec hémoculture positive à Candida spp.	**47,2 % n = 142**	**2,4 % n = 82**	Retard du TAF associé indépendamment à un sur-risque de mortalité hospitalière (ORa 33,75 ; IC 9,65–118,04 ; **p = 0,005)**
Kato et al., 2019	Adultes avec ≥ 1 hémoculture positive à Candida	**66 %**	**61 % n = 164**	Un TAF approprié plus précoce (< 48 h) pourrait améliorer la survie en réanimation (candidémie), mais différence non significative
Pinto Magalhães, 2019	Adultes avec ≥ 1 culture positive à Candida	**72 %**	**61,9 % (sans TAF)**	Mortalité à J30 non significativement associée au délai entre hémoculture et début du traitement antifongique

Kanji , 2022 , *J. Fungi*

Qui traiter : Evaluation du risque

- Patients en onco-hématologie : Neutropénie fébrile persistantes

- Patients en réanimation en dehors de la neutropénie

Patients Neutropéniques

- PNN < 500 /mm3 , durée > 10 jours
- Fièvre persistante (j3-j7) malgré une ATB à large spectre
- Réapparition d'une fièvre > 2 jours après une apyrexie alors que l'ATB à large spectre est en cours

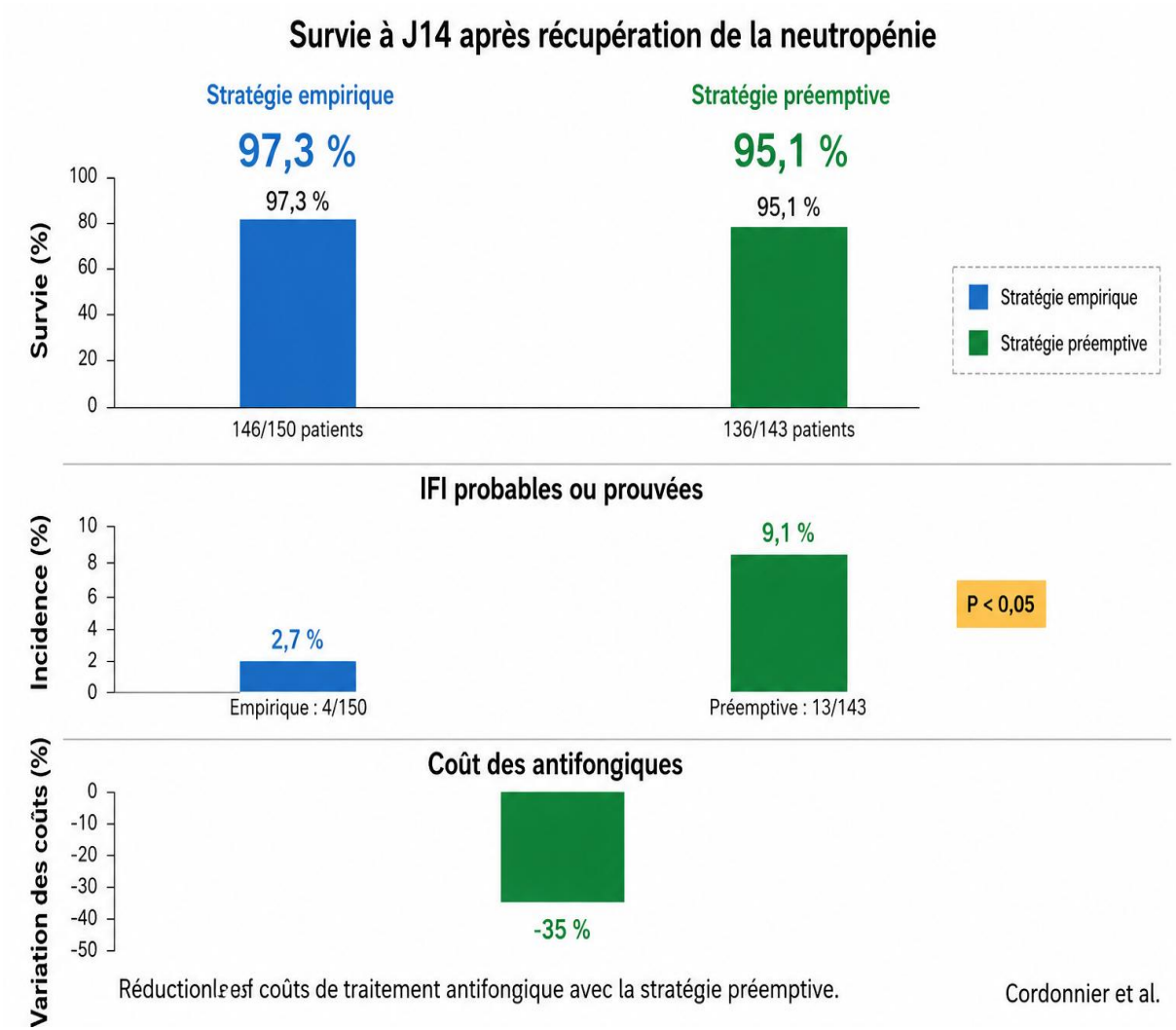
Maertens et al, CID 2023

Les premiers essais de traitement empirique sont menés avec l'amphotéricine B conventionnelle (deoxycholate). Par la suite, tous les nouveaux antifongiques s'essayent à cette indication qui représente la prescription la plus importante d'antifongique dans les services d'hématologie

Référence		***Nb pts***	***Agents***
Viscoli	1996	112	**AmphoB** vs Fluco
Prentice	1997	338	**AmphoB** vs **Ambisome**
Malik	1998	106	**AmphoB** vs Fluco
White	1998	213	**AmphoB** vs ABCD
Walsh	1999	687	**AmphoB** vs **Ambisome**
Winston	2000	317	**AmphoB** vs Fluco
Wingard	2000	244	**Ambisome** vs ABLC
Boogaerts	2001	384	**AmphoB** vs Itraco
Walsh	2002	849	**Ambisome** vs Vorico
Walsh	2004	1095	**Ambisome** vs Caspofungine

Cordonnier , présentation orale ,enseignement DES hématologie 18 Juin 2021

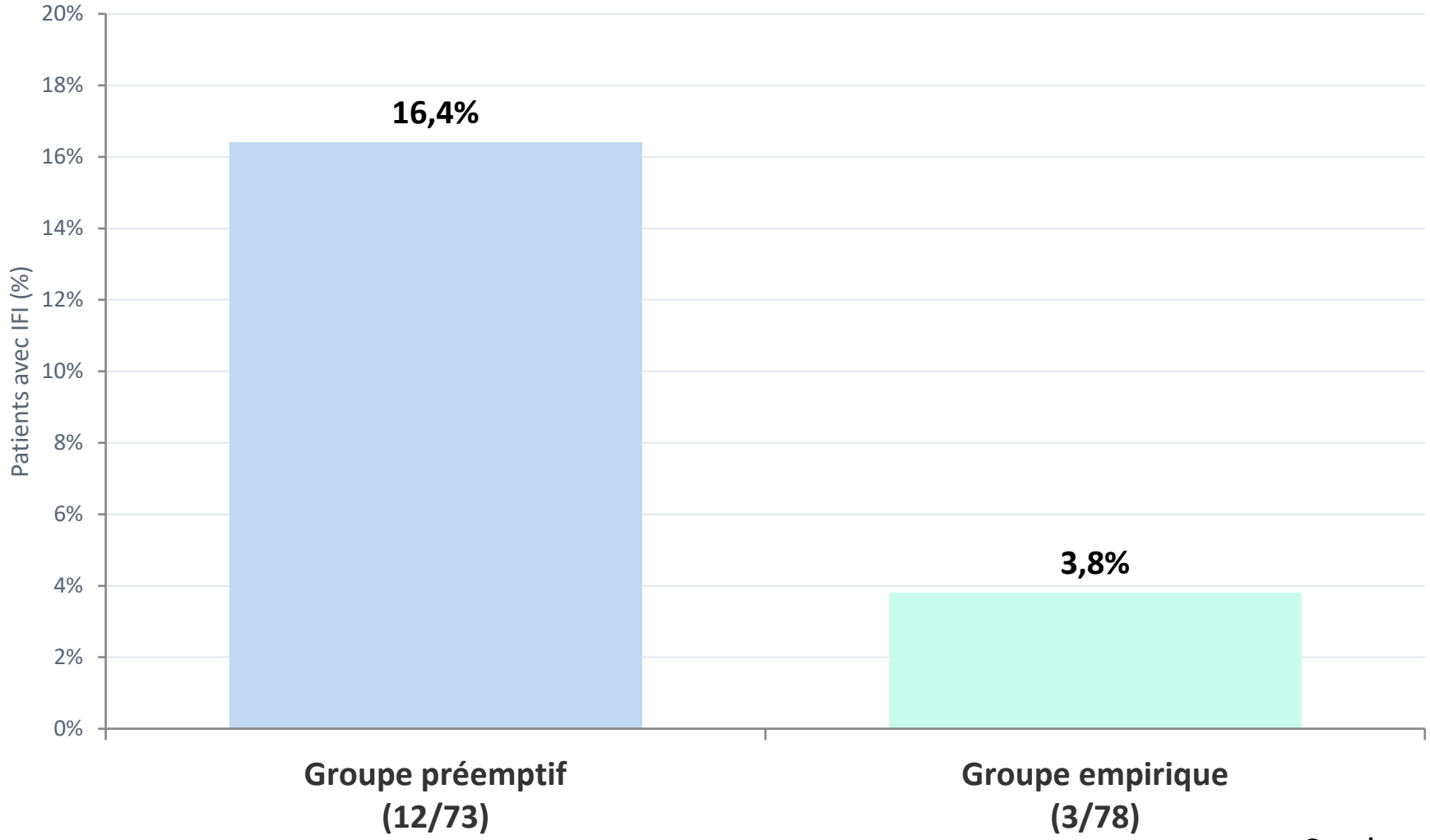
Empirical versus Preemptive Antifungal Therapy for High-Risk, Febrile, Neutropenic Patients : A Randomized, Controlled Trial



Un résultat particulièrement important :

chimiothérapie d'induction

p < 0,001



Cordonnier et al. CID, 2009

Stratégie préemptive vs empirique

2 257 références identifiées . 7 essais randomisés inclus . 1480 participants

Mortalité toutes causes

Pas de différence démontrée

Mortalité liée aux IFI

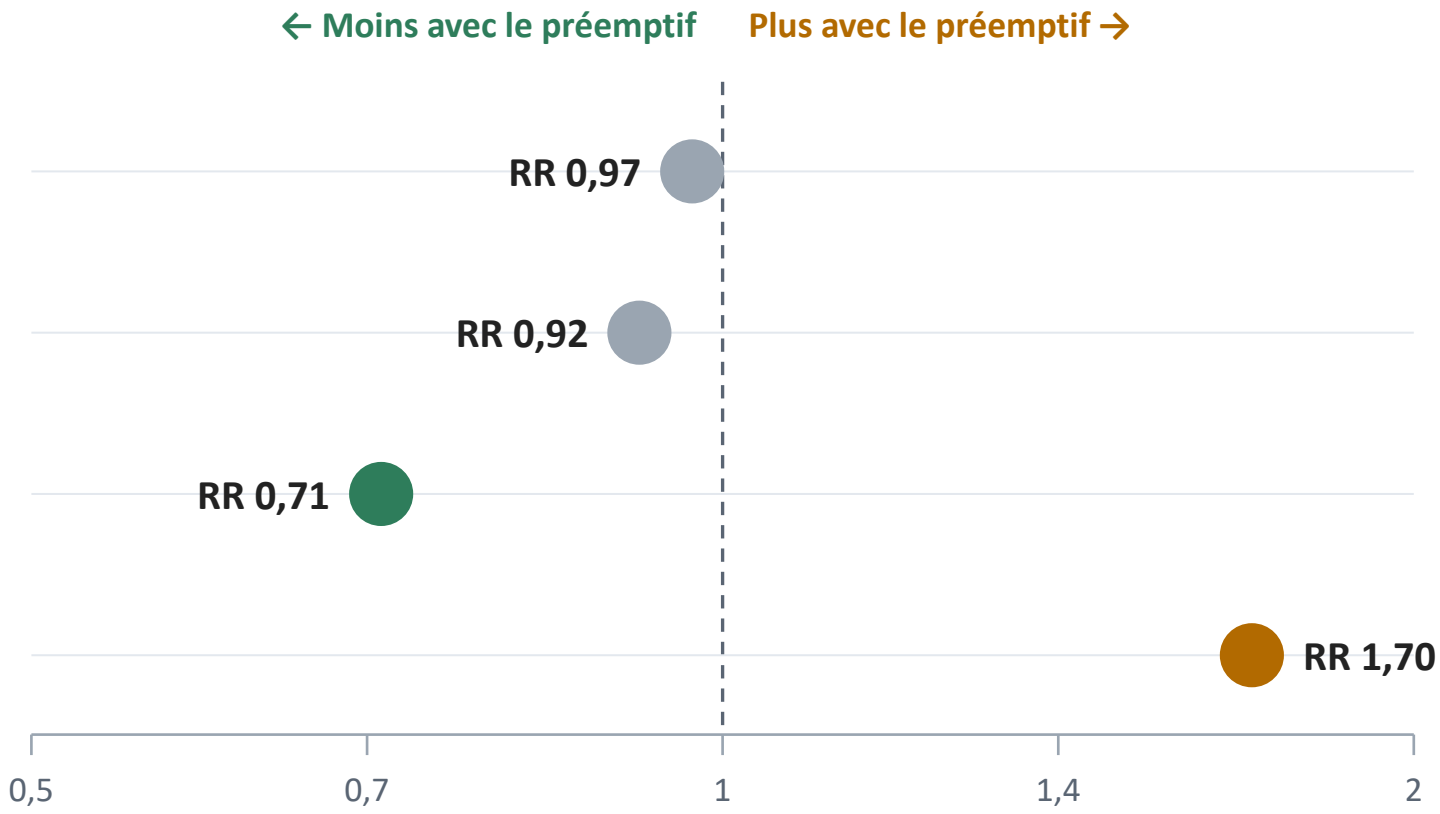
Pas de différence démontrée

Utilisation des antifongiques

Tendance à une utilisation moindre

Détection des IFI

Tendance à une détection supérieure



Durée du traitement : DM −3,52 jours → durée plus courte avec le préemptif

Revue Cochrane 2022 – Uneno et al.

Impact of revised EORTC/MSGERC 2020 criteria on diagnosis and prognosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies undergoing bronchoscopy

	Seuil EORTC/MSGERC 2020
Galactomannane sérique	Index ≥ 1,0
Galactomannane LBA	Index ≥ 1,0
Galactomannane sérique + LBA	Sérique ≥ 0,7 ET LBA ≥ 0,8
PCR Aspergillus	Résultats positifs selon les combinaisons et conditions définies par le consensus

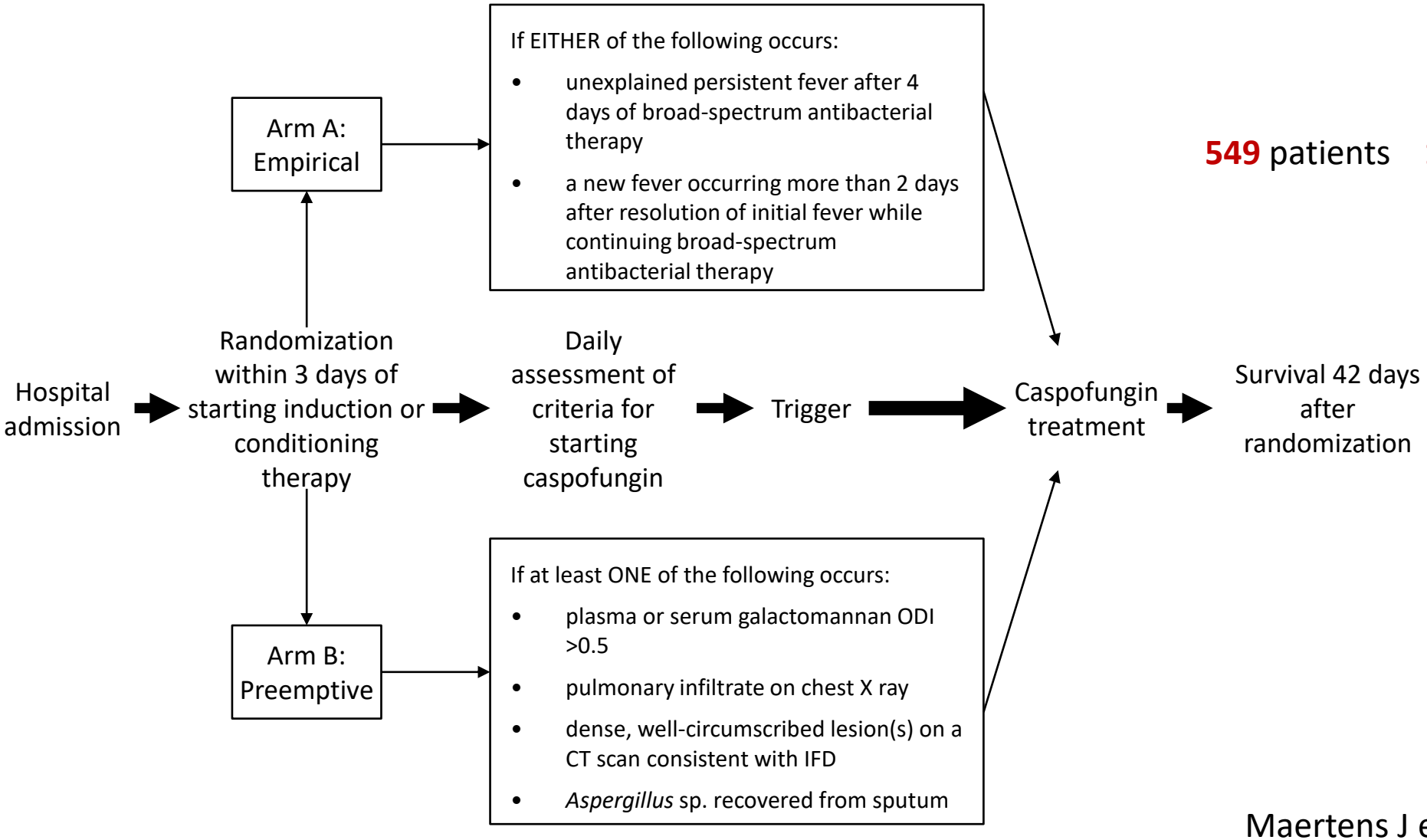
Ozturk , Journal of Medical Mycology 32 (2022)

Impact of revised EORTC/MSGERC 2020 criteria on diagnosis and prognosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies undergoing bronchoscopy

Prouvée	Preuve histopathologique, examen direct ou culture/PCR à partir d'un prélèvement pertinent selon les critères spécifiques
Probable	Au moins 1 facteur de risque + 1 critère clinique/radiologique + 1 preuve mycologique
Possible	Facteur de risque + critère clinique/radiologique, sans preuve mycologique suffisante

La catégorie « possible » est maintenue en 2020, mais son champ d'application est restreint.

Phase III, randomisé Caspofungine en traitement empirique versus pré-emptif chez les patients neutropéniques à haut risque sous fluconazole

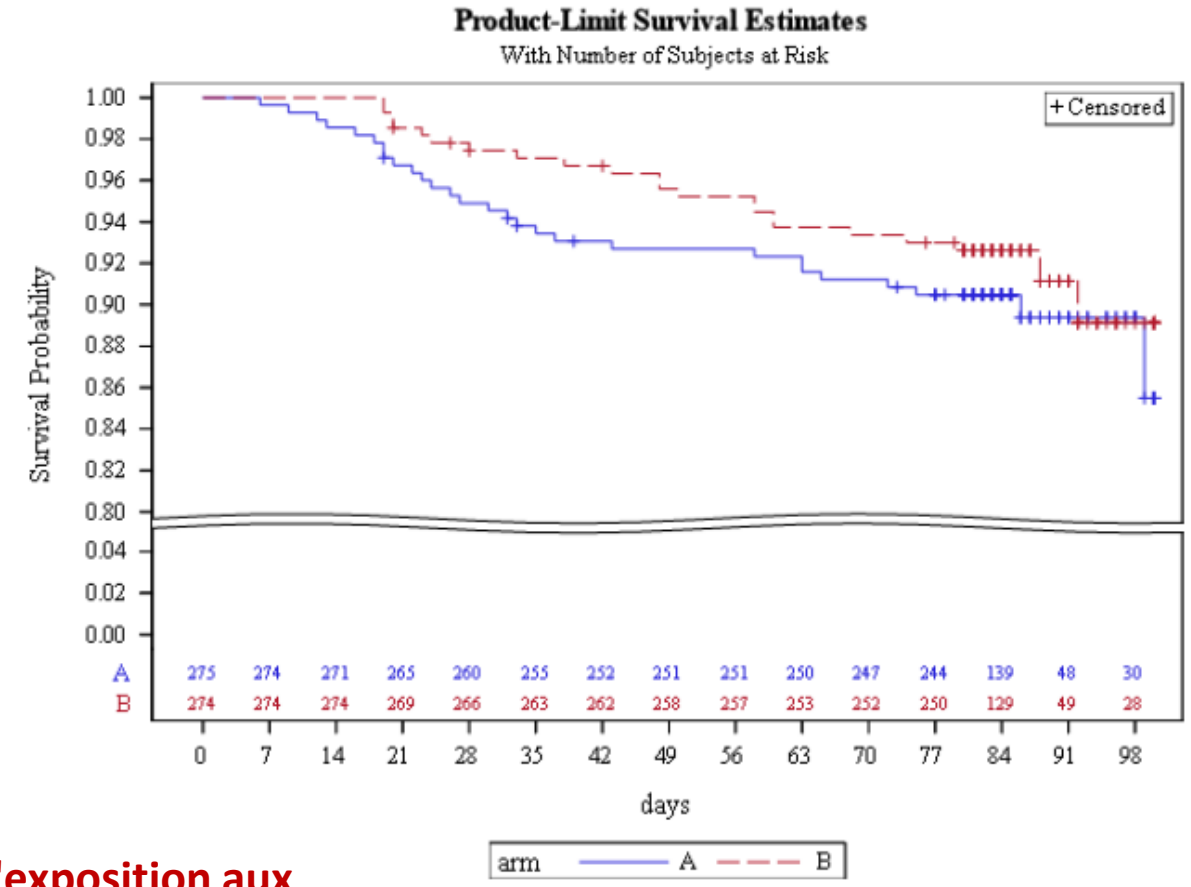


549 patients **15 centres**

Maertens J et al. Clin Infect Dis. 2023

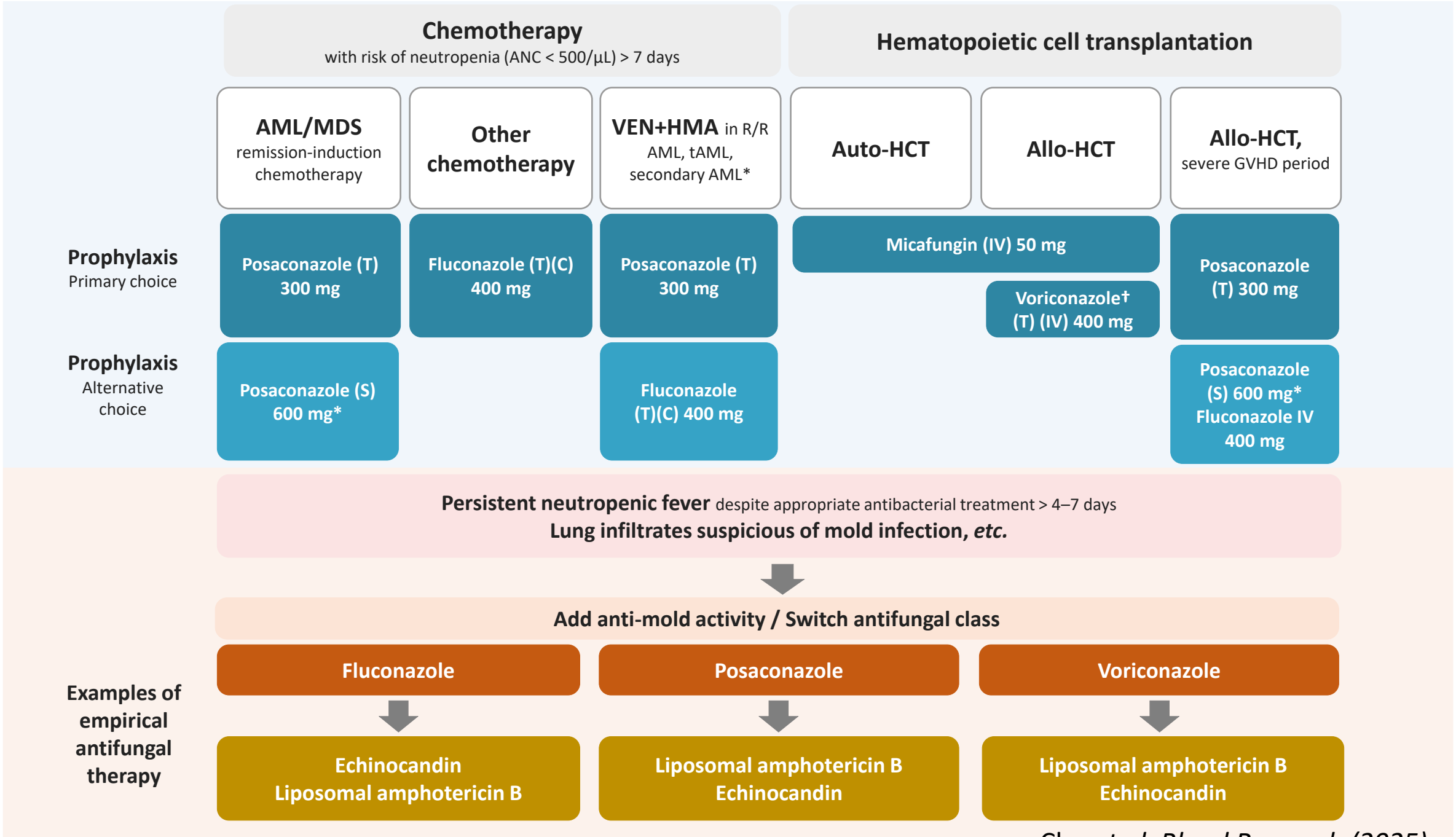
Etude EORTC 65091: Overall survival at day 42 in the ITT population

- **Survie à J42 comparable** : 96,7 % vs 93,1 %.
- **IFI à J84 similaires** : 7,7 % vs 6,6 %.
- **Exposition à la caspofungine** réduite de 57 % : 27 % vs 63 % (p < 0,001).
- **Sécurité** de la stratégie préemptive comparable à l'empirique.



Efficacité similaire, avec une réduction significative de l'exposition aux antifongiques.

Bras A: Empirique; bras B: préemptif



Cho *et al. Blood Research (2025)*

Résultats positifs : suspicion d'infection fongique invasive

Neutropenic patient: fever ≥4 days (96 h) on broad-spectrum antibacterials **AND/OR** serum galactomannan (GM) >0.5

Imaging AND/OR ≥1 diagnostic test suggestive of molds

Pulmonary IFD suspected – BAL: GM, Gram stain, aerobic/fungal cultures, cytology

On posaconazole prophylaxis >7 days, no absorption issue:

- L-AmB 3–5 mg/kg/day IV

No mold-active prophylaxis, posaconazole <7 days, or absorption issues:

- Voriconazole 6 mg/kg IV ×2 doses 12 h apart, then 4 mg/kg q12h or 200–300 mg PO q12h

GFR <50: voriconazole PO / L-AmB

Duration: continue ≥8 weeks if clinical and radiological response (assess at ≥2 weeks)

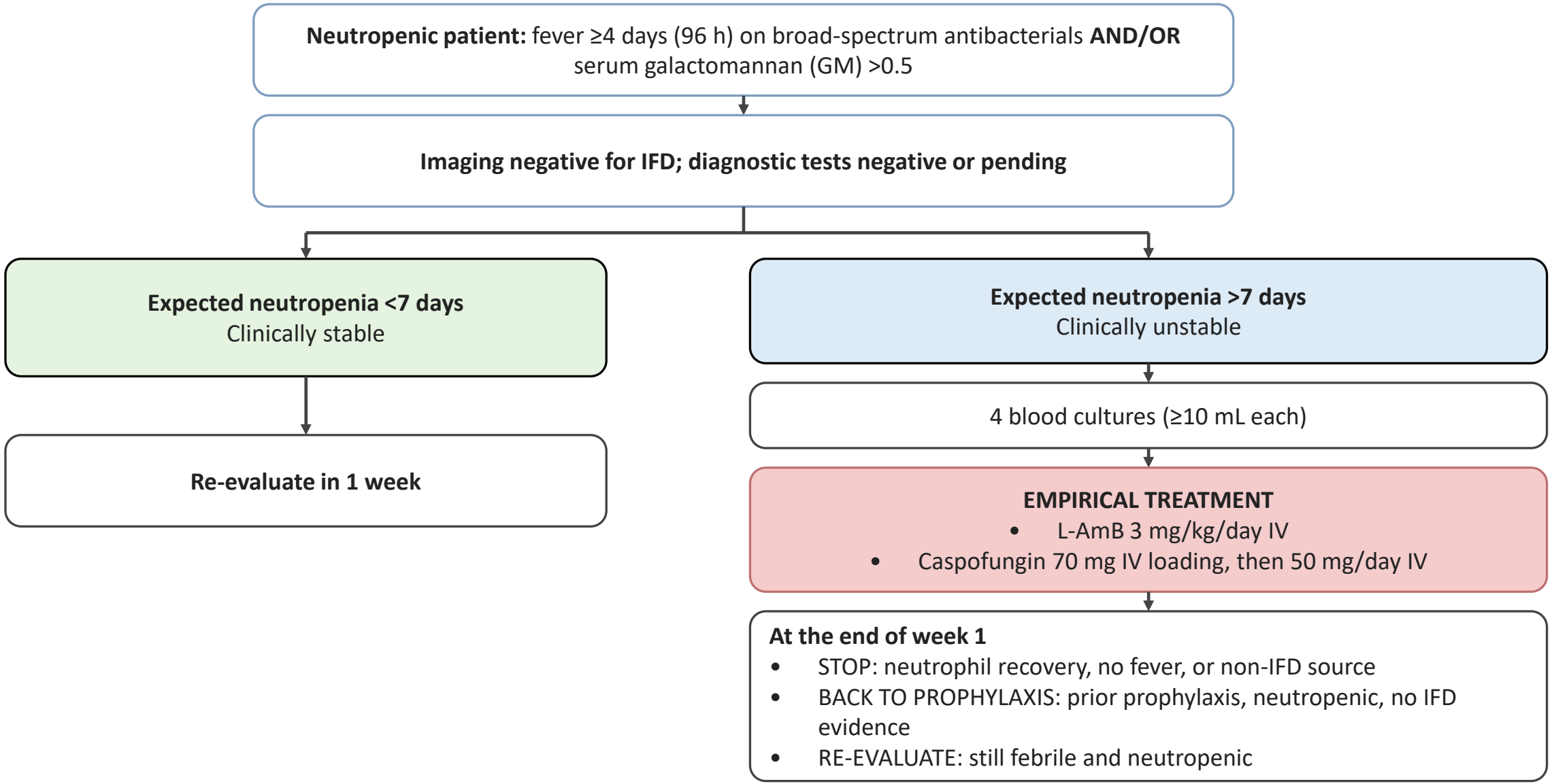
Fungal sinusitis suspected – sinus debridement: mycology and histopathology; irrigation fluid: cultures, Gram stain, GM

Liposomal amphotericin B (L-AmB) 5–10 mg/kg/day IV (up to 10 mg/kg/day for CNS involvement)

L-AmB is preferred when pulmonary mucormycosis is suspected (>10 nodules, pleural effusion, reversed halo sign).

Özkocaman V , Turk J Hematol 2026;43:250-261

Résultats négatifs



Özkocaman V , Turk J Hematol 2026;43:250-261

ESCMID PUBLICATIONS 10.1111/1469-0691.12041

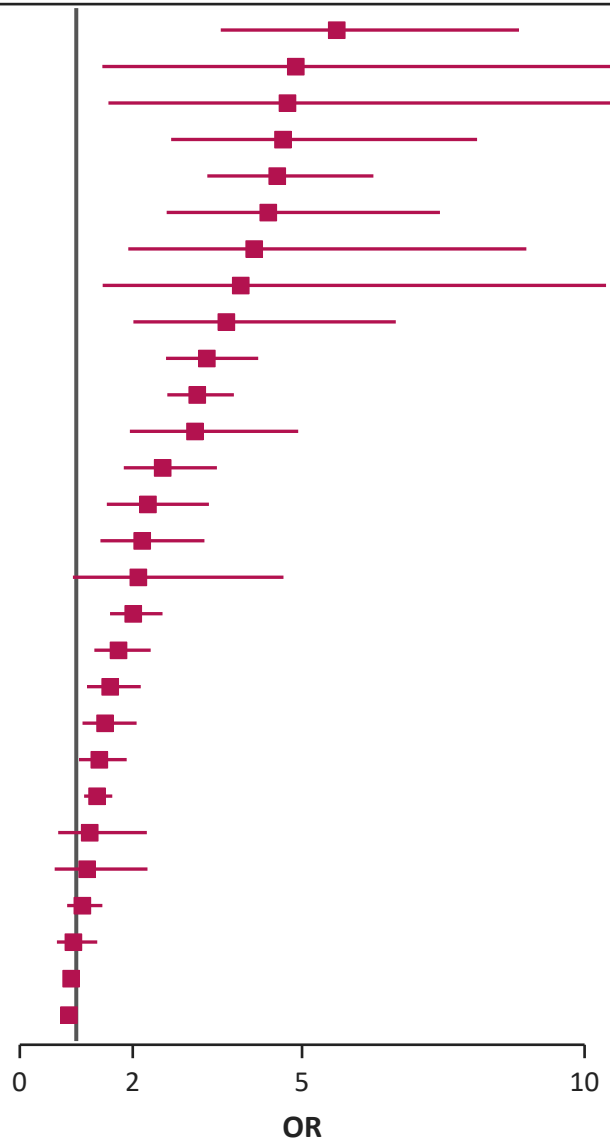
ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT)

Empiric therapy to treat possible Candida disease: All situations causing severe and prolonged neutropenia

Objectif	Intervention (posologie)	Allogreffe de CSH
Réduction de la morbidité	Amphotéricine B liposomale : 3 mg/kg/j	Oui
	Caspofungine : 70 mg à J1, puis 50 mg/j	Oui
	Amphotéricine B en dispersion colloïdale : 4 mg/kg/j	Oui
	Amphotéricine B en complexe lipidique : 5 mg/kg/j	Oui
	Itraconazole : 200 mg IV toutes les 12 h à J1–J2, puis 200 mg IV/j	ND
	Voriconazole : 2 × 6 mg/kg à J1, puis 2 × 3 mg/kg/j	Oui
	Fluconazole : 400 mg/j	ND
	Amphotéricine B désoxycholate : 0,5–1 mg/kg/j	Oui
	Micafungine : 100 mg	Oui
	Anidulafungine : posologie non précisée dans le tableau source	ND

Patients en réanimation :Facteurs de risque : odds ratios (IC à 95 %)

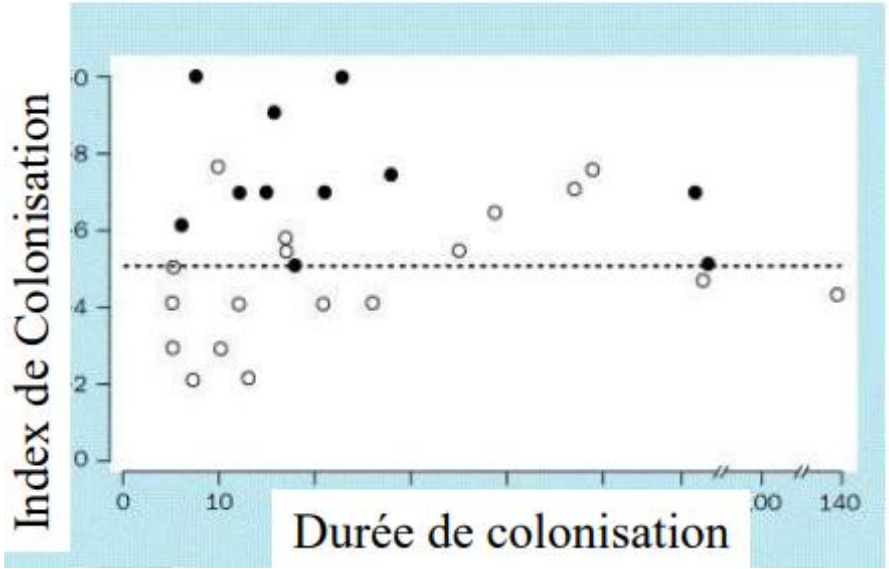
Risk factor	n	OR [IC 95 %]
Broad spectrum Antibiotics > 72h	16	5.61 [3.56; 8.84]
Blood transfusion	4	4.89 [1.46; 16.34]
Candida Colonization	12	4.74 [1.57; 14.25]
Central venous catheter	18	4.66 [2.68; 8.10]
Total parenteral nutrition	24	4.56 [3.32; 6.26]
Mechanical ventilation	18	4.40 [2.60; 7.44]
Bacteremia	10	4.15 [1.92; 8.97]
HIV	3	3.91 [1.47; 10.38]
Sepsis	12	3.66 [2.01; 6.66]
Renal replacement therapy	19	3.31 [2.59; 4.22]
Shock	4	3.14 [2.61; 3.79]
Colonization index	4	3.10 [1.95; 4.93]
Abdominal surgery	14	2.53 [1.84; 3.49]
Hematological diseases	9	2.27 [1.54; 3.35]
Neutropenia	7	2.17 [1.43; 3.27]
Transplantation	6	2.10 [0.94; 4.67]
Immunosuppression	13	2.01 [1.60; 2.53]
Corticosteroids	15	1.75 [1.32; 2.32]
Renal diseases	14	1.60 [1.19; 2.14]
Malignancy	13	1.51 [1.11; 2.07]
Any surgery	19	1.41 [1.05; 1.89]
Diabetes mellitus	23	1.37 [1.14; 1.64]
Urinary catheter	6	1.24 [0.68; 2.25]
Liver diseases	7	1.19 [0.62; 2.26]
Pulmonary diseases	13	1.11 [0.84; 1.46]
APACHE II	3	0.95 [0.66; 1.37]
Male sex	18	0.91 [0.80; 1.03]
Age	2	0.87 [0.76; 0.99]



Daniel O, chest journal 2021

Index de colonisation (+/- corrigé)

- Cohorte prospective réa chir - 5,3 sites /patient
- Index de colonisation =
  - N. site(s) colonisé(s)
  - N. sites prélevés
- 29 patients



colonisation	Se	Sp	VPP	VPN
>2 sites	100	22	44	100
≥3 sites	45	72	50	68
Index >0,5	**100**	**69**	**66**	**100**



Pittet et al. Ann Surg 1994

Principaux scores prédictifs de candidose systémique

Score	Type d'infection	Facteurs de risque (points)	Seuil	Se / Sp	VPP / VPN
Candida Score	Candidémies	• Nutrition parentérale (1 pt) • Sepsis sévère (2 pts) • Chirurgie à l'admission (1 pt) • Colonisation à Candida (1 pt)	**≥ 3**	**78 % / 66 %**	**14 % / 98 %**
Peritonitis Score I	Péritonites graves de réanimation	• Choc septique (1 pt) • Localisation sus-mésocolique (1 pt) • Sexe féminin (1 pt) • ATB ≥ 48 h (1 pt)	**≥ 3**	**84 % / 50 %**	**67 % / 72 %**
Peritonitis Score II	Péritonites communautaires	• Choc septique (1 pt) • Localisation sus-mésocolique (1 pt) • Hospitalisation ≥ 48 h (1 pt) • Infection généralisée (2 pts)	**≥ 3**	**60 % / 84 %**	**49 % / 89 %**

Se : sensibilité | Sp : spécificité | VPP : valeur prédictive positive | VPN : valeur prédictive négative

Usefulness of the “Candida score” for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients

Candida Score	Incidence de CI (IC 95 %)	Risque relatif (RR)
< 3	2,3 % (1,1–3,5)	1 (référence)
≥ 3	8,5 % (4,2–12,7)	3,7
≥ 4	16,8 % (9,7–23,9)	7,3
≥ 5	23,6 % (12,4–34,9)	10,3

Leon ,Crit Care Med 2009

EMPIRICUS : faut-il traiter empiriquement la candidose invasive en réanimation ?

Essai randomisé multicentrique, double aveugle, contrôlé par placebo

260 patients adultes

19 unités de réanimation françaises

CRITÈRES D'INCLUSION

- ✓ Sepsis acquis en réanimation malgré ≥ 4 jours d'antibiothérapie à large spectre
- ✓ Colonisation multifocale à Candida + défaillances d'organes
- ✓ Patients non neutropéniques et non transplantés

RANDOMISATION

MICAFUNGINE IV

100 mg/j pendant 14 jours • n = 131

PLACEBO

Pendant 14 jours • n = 129

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL À J28

Survie sans infection fongique invasive prouvée

Timsit JF et al. JAMA. 2016

EMPIRICUS : faut-il traiter empiriquement la candidose invasive en réanimation ?

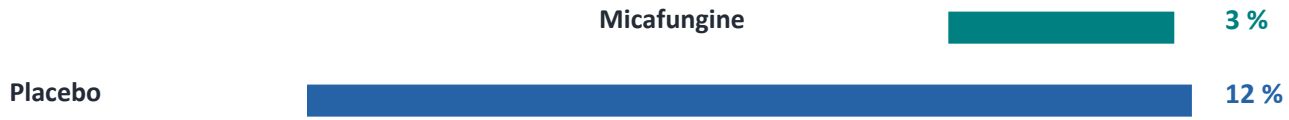
Essai randomisé multicentrique, double aveugle, contrôlé par placebo

Critère principal : pas de différence significative

MICAFUNGINE	PLACEBO
68 %	**60,2 %**
87/128 patients	74/123 patients

HR 1,35 (IC95 % 0,87–2,08)

Nouvelles infections fongiques invasives : baisse significative



4/128 (3 %) vs 15/123 (12 %) ; p = 0,008

Pas de bénéfice démontré sur la mortalité à J28/J90.

La colonisation multisite seule ne justifie pas un antifongique empirique systématique.

Timsit JF et al. JAMA. 2016

TRAITEMENT ANTIFONGIQUE EMPIRIQUE EN RÉANIMATION

Cohorte rétrospective monocentrique • Vietnam, 2019–2020 • 157 adultes critiques • antifongique systémique ≥ 3 jours

Mortalité liée à l'IFI

51,7 % empirique

vs 41,5 % préemptif

Pas de différence significative

OR ajusté 1,86 ; IC95 % 0,74–4,63

p = 0,184

Prescription jugée rationnelle

41,4 % empirique

vs 56,1 % préemptif

Différence non significative

OR ajusté 0,75 ; IC95 % 0,31–1,87

Durée du traitement

8 jours empirique

vs 9 jours préemptif

Pas de différence significative

73,2 % des traitements < 14 jours

(souvent contraintes de soins)

Pham HT et al. BMC Infect Dis. 2025.

Impact of the Beta-Glucan Test on Management of Intensive Care Unit Patients at Risk for Invasive Candidiasis

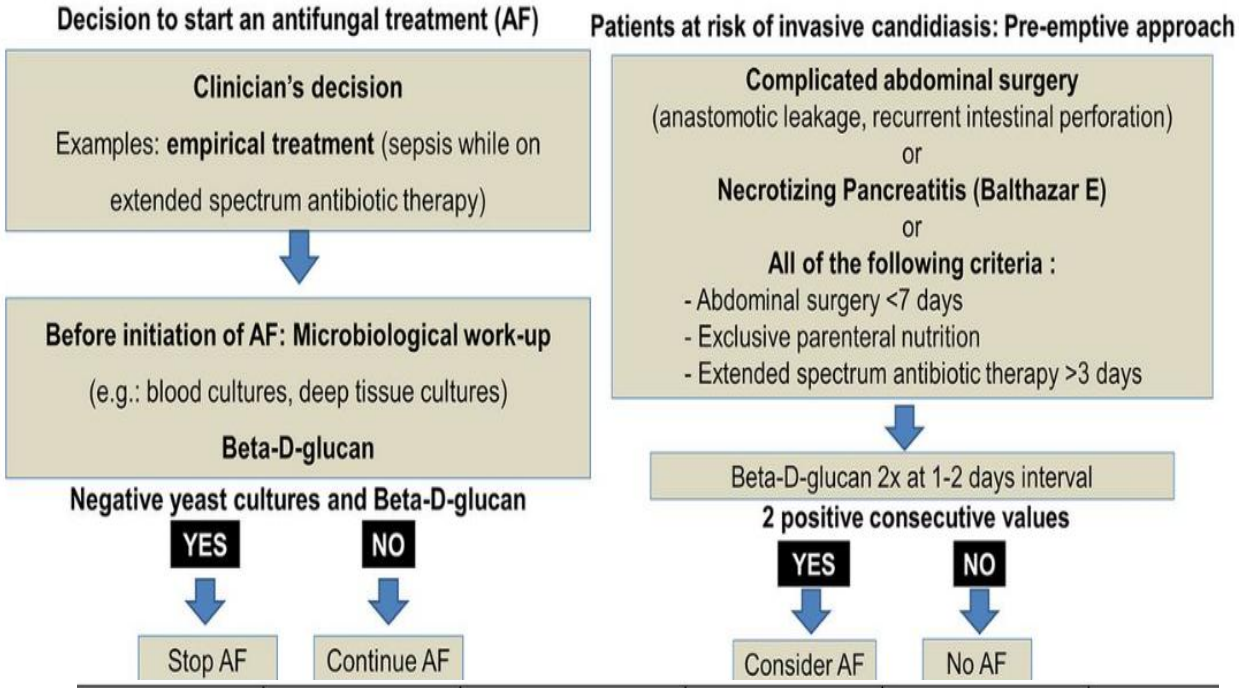
Étude observationnelle monocentrique, réalisée en réanimation au CHU de Lausanne (Suisse)

VPP 80% si FDR

57 %
41/72 le résultat du BDG a influencé la prescription antifongique

73 %
30/41 décisions : impact considéré comme positif.

Principalement grâce à l'abstention ou à l'arrêt d'un traitement antifongique inutile.



BDG Impact	Pre-emptive AF	AF abstention	Empiric AF	AF interruption	Total
Positive	IC confirmed N=2	No IC N=17	IC confirmed N=1	No IC N=10	30 (73%)
Undetermined	No IC N=3	-	No IC N=7	-	10 (24%)
Negative	-	IC in follow-up N=1	-	IC in follow-up N=0	1 (2%)

Kritikos A, jcm2020

Ressources disponibles :

IDSA 2016

ESCMID 2012

SFAR 2018

American Thoracic Society 2011… : Update 2025 ?

2 points clés

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

source control

Early treatment

Clinical Infectious Diseases

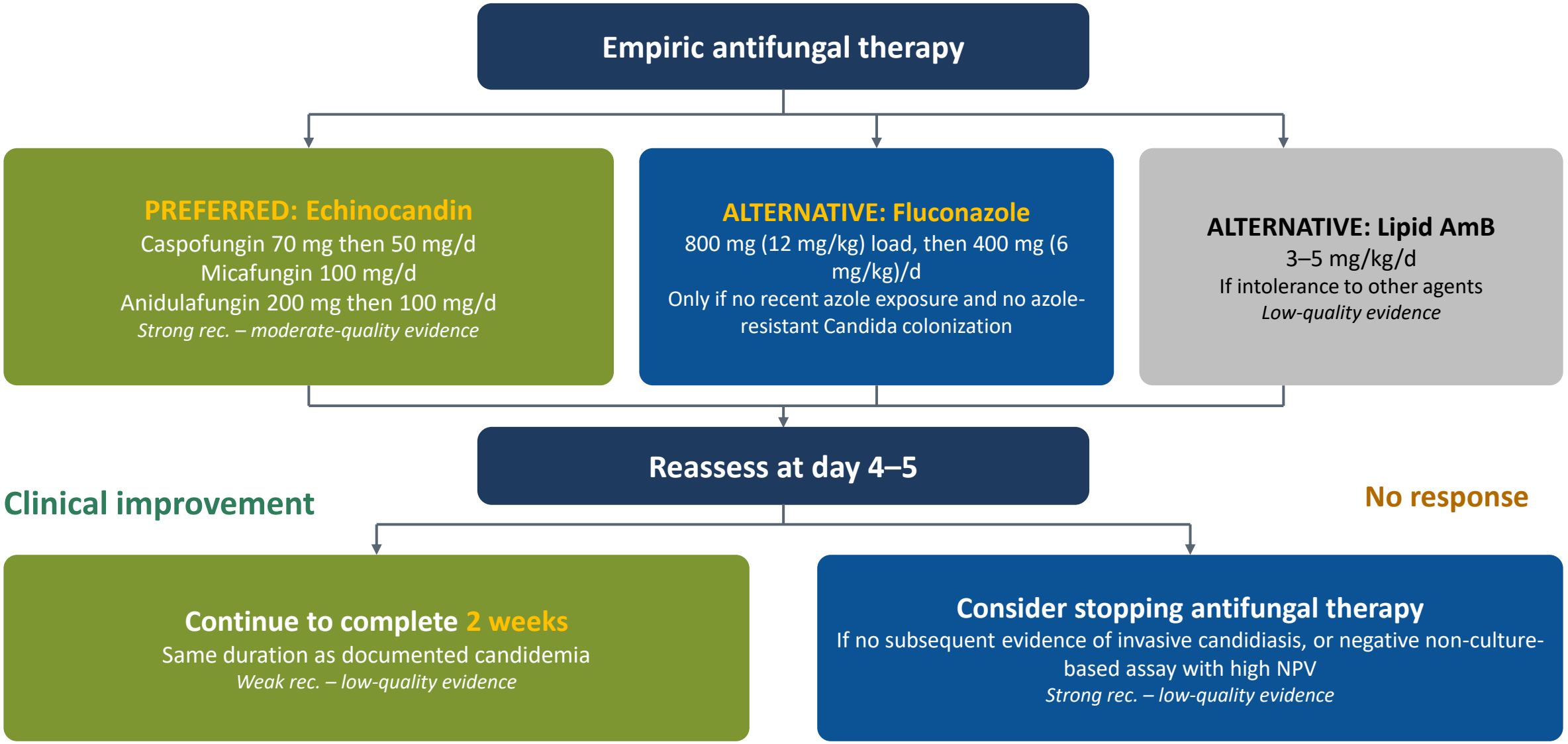
IDSA GUIDELINE

Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America

28. Empiric antifungal therapy should be considered in critically ill patients with risk factors for invasive candidiasis and no other known cause of fever and should be based on clinical assessment of risk factors, surrogate markers for invasive candidiasis, and/or culture data from nonsterile sites *(strong recommendation; moderate-quality evidence)*. Empiric antifungal therapy should be started as soon as possible in patients who have the above risk factors and who have clinical signs of septic shock *(strong recommendation; moderate-quality evidence)*.

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



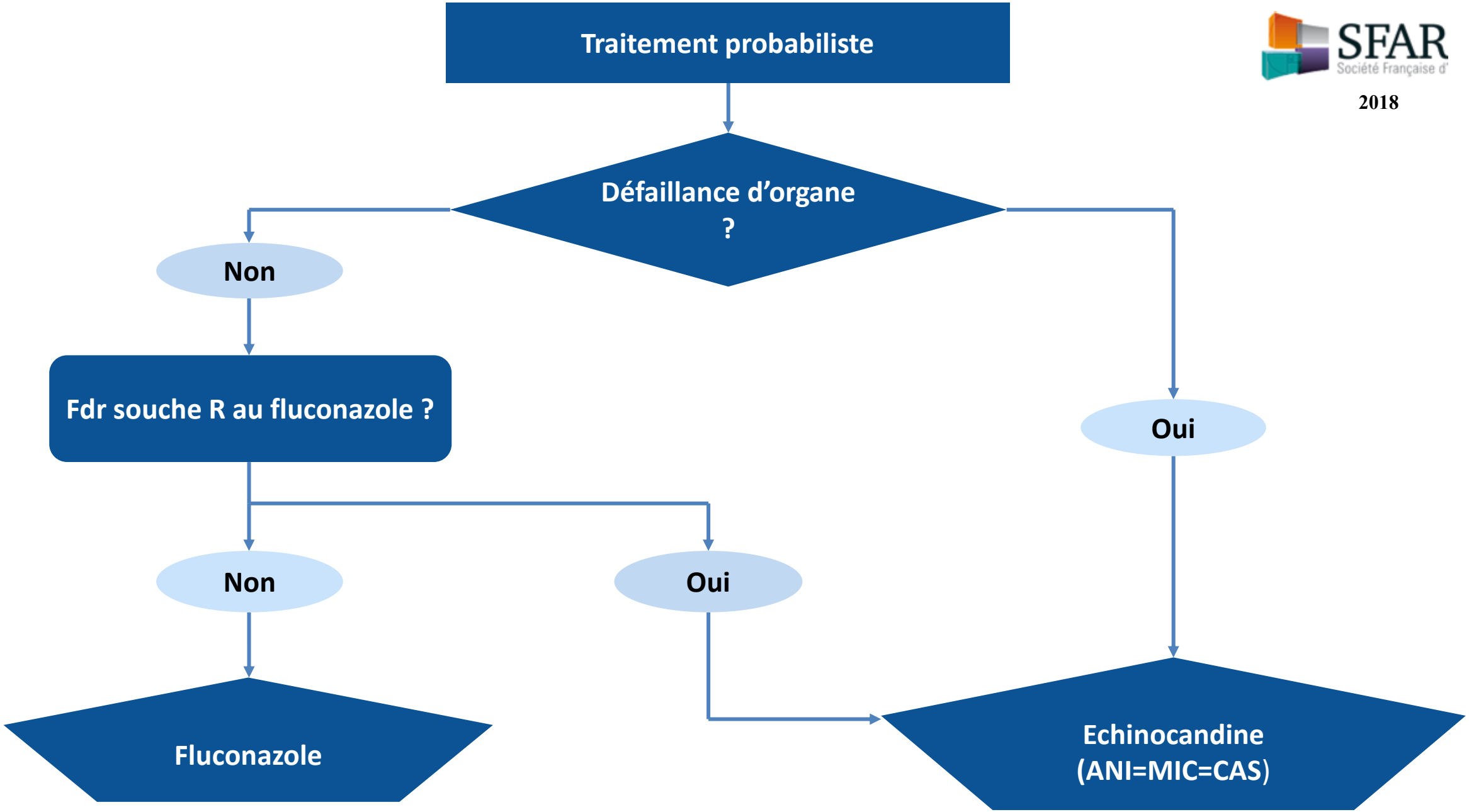
ESCMID 2012 Recommendations on fever-driven and diagnosis-driven therapy of candidaemia and invasive candidiasis

Population	Intention	Intervention	SoR	QoE
Adult ICU patients with fever despite broad-spectrum antibiotics and APACHE II >16	To resolve fever	Fluconazole 800 mg/day	D	I
ICU patients persistently febrile, but without microbiological evidence	To reduce overall mortality	Fluconazole or echinocandin	C	II_u
ICU patients with candida isolated from respiratory secretions	To cure invasive candidiasis or candidaemia early	Any antifungal	D	II_u
ICU patients with positive (1,3)-β-D-glucan test[a]	To cure invasive candidiasis or candidaemia early	Any antifungal	C	II_u
Any patient with *Candida* isolated from a blood culture	To cure invasive candidiasis	Antifungal treatment	A	II

APACHE, acute physiology and chronic health evaluation.

[a]The (1,3)-β-D-glucan tests have low specificity and sensitivity with false-positive results in the presence of haemodialysis, other fungal or bacterial infection, wound gauze, albumin or immunoglobulin infusion.

Cornely OA, et al. Clin Microbiol Infect 2012



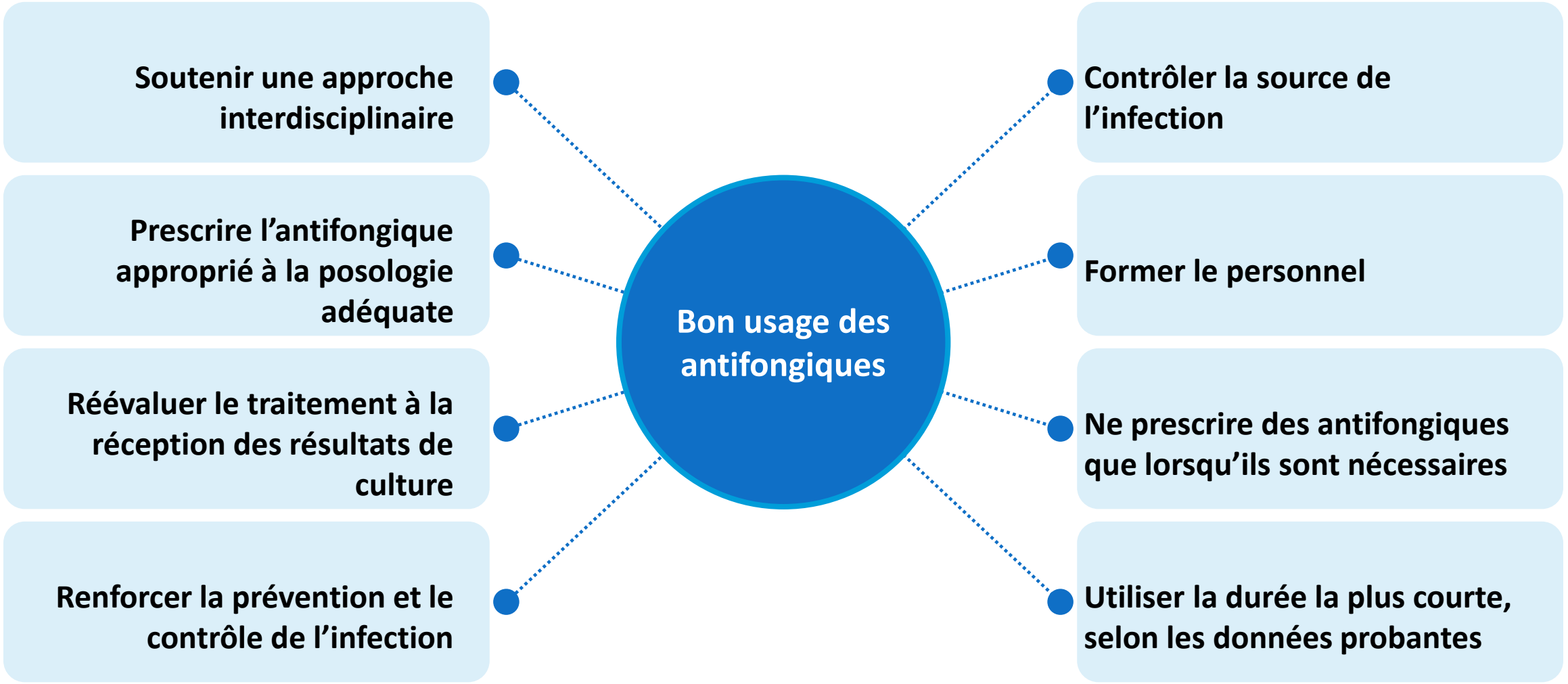
SFAR Société Française d'

2018

Au total: ce qui n’est pas une indication de traitement anti Candida

- ✓ **La prophylaxie en réanimation**
- ✓ **La présence de Candida sur un LBA**
- ✓ **La présence de Candida dans un ECBU**
  - hors pyélonéphrite sans cause alternative, geste urologique , neutropénie profonde
- ✓ **Les péritonites communautaires**
  - Sauf graves si plusieurs FdR
- ✓ **Un beta-d-glucane élevé isolé**

Éléments clés du bon usage des antifongiques



Fayed 2023 Current Microbiology

Merci Pour votre attention

