

Cas cliniques infections fongiques invasives chez l'enfant

DES Maladies infectieuses et tropicales

Dr Fanny Alby-Laurent

Pr Julie Toubiana

IFI en pédiatrie

- **Globalement mêmes stratégies étiog/diag/thérap mais...**
- **PK des antifongiques différente:**
 - Volume de distribution plus élevé
 - Clairance variable avec l'âge
 - Absorption différente
- **Population à risque différente:**
 - Granulomatose septique chronique et autres déficits immunitaires congénitaux
 - **Nouveau-nés prématurés**
- **Peu d'études disponibles sur les populations pédiatriques**
 - Exposition sub-optimale
 - Risque de toxicité

Bahia, 1 mois - sepsis

- **ATCD**

- Grossesse suivie à Douala, Cameroun
- Prééclampsie sévère et RCIU harmonieux à 31SA+6
- Sérologies maternelles : rub+, toxo-, Syphilis -, VIH-, Hépatite b –
- Accouchement par césarienne en urgence : PN 1030g (5^e P)
- Apgar 8/10/10

- **ATCD familiaux**

- RAS
- Parents vivant au Cameroun

Histoire de la maladie

- **En néonatalogie:**

- Nutrition parentérale sur KTC et entérale
- J7: sepsis non documenté:
 - ATB probabiliste par C3G + Amoxicilline + Gentamicine
- J15: à l'arrêt des antibiotiques: fièvre 38,6° C
 - ATB probabiliste par vancomycine + méropénème
- J22: persistance de la fièvre et apparition d'oedèmes MI

Hémoculture positive à H24 à levure ... votre diagnostic?

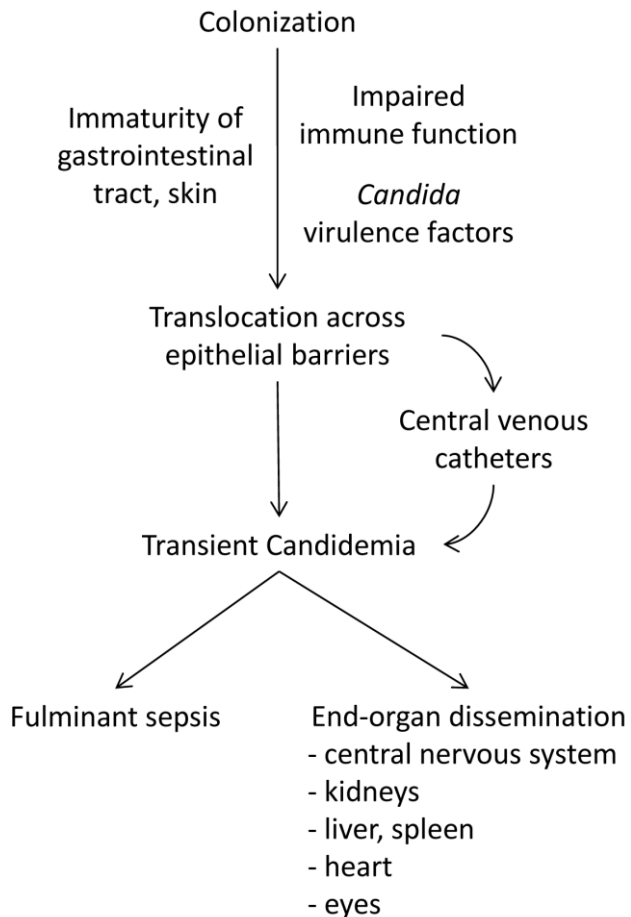
Hémoculture positive à *Candida albicans* récupérée à J23

• Facteurs de risque lié au NNé

- Prématurité+ (<28 SA)
- RCIU+++
 - Prévalence 4 à 15% des poids de naissance <1000g
- Chirurgie abdominale
- Entérocolite ulcéronécrosante
- Neutropénie

• Facteurs de risque lié à la prise en charge

- Utilisation d'une antibiothérapie large spectre (dans les 7 jours précédant OR 1,88)
- Cathéter central, ventilation invasive (prothèses)
- Nutrition parentérale
- Anti-acides
- Intubation
- Dialyse
- Neutropénie / immunosuppresseurs



Neonatal Candidiasis Among Extremely Low Birth Weight Infants: Risk Factors, Mortality Rates, and Neurodevelopmental Outcomes at 18 to 22 Months

Daniel K. Benjamin, Jr, MD, MPH, PhD^a, Barbara J. Stoll, MD^b, Avory A. Fanaroff, MB, BCh^c, Scott A. McDonald, MS^d, William Oh, MD^e, Rosemary D. Higgins, MD^f, Shahnaz Duara, MD^g, Kenneth Poole, PhD^d, Abbot Luptook, MD^h, Ronald Goldberg, MD^h, on behalf of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network

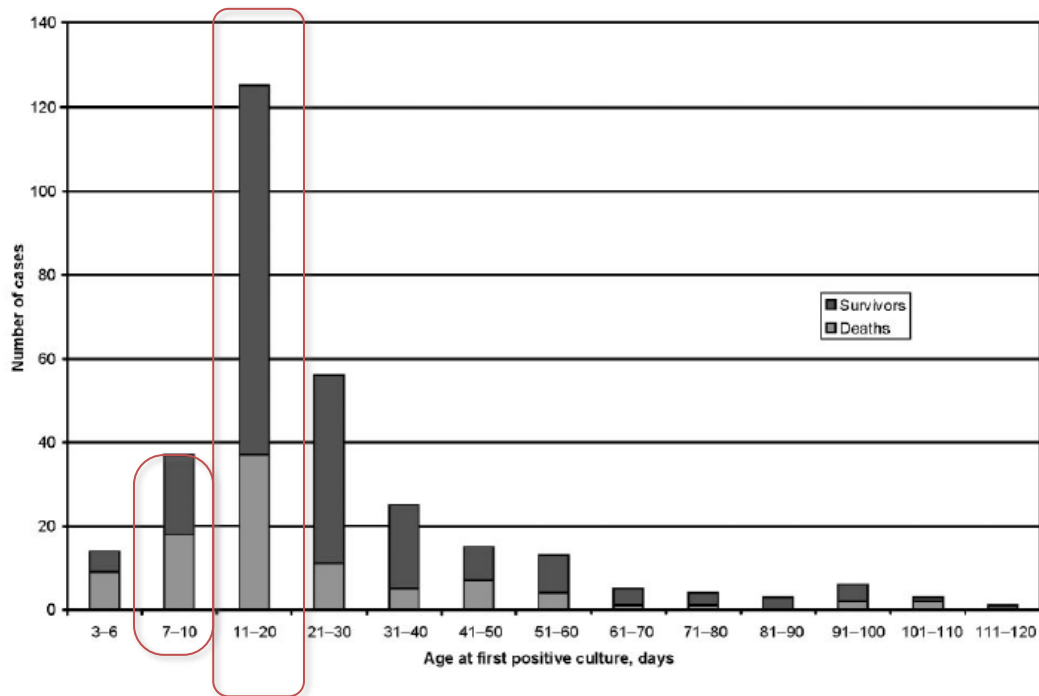


TABLE 2 Risk Factors Present at DOL 3 for ELBW Infants and Subsequent Development of Candidiasis

Variable	No.	No. With <i>Candida</i>	Proportion With <i>Candida</i> , %	OR	95% CI	P
Birth weight						
400–750 g	2037	233	11.4	3.22	2.47–4.19	<.0001
751–1000 g	2529	86	3.4	Reference		
Gender						
Male	2186	166	7.6	1.28	1.01–1.62	.0443
Female	2380	153	6.4	Reference		
Enteral feeding by DOL 3						
Yes	1464	50	3.4	0.57	0.42–0.79	.0006
No	3102	269	8.7	Reference		
Antibiotics by DOL 3						
Cephalosporins	691	106	15.3	1.77	1.31–2.38	.0002
Other antibiotics	3765	212	5.6	Reference		
None	110	1	0.9	0.27	0.04–2.00	.2014

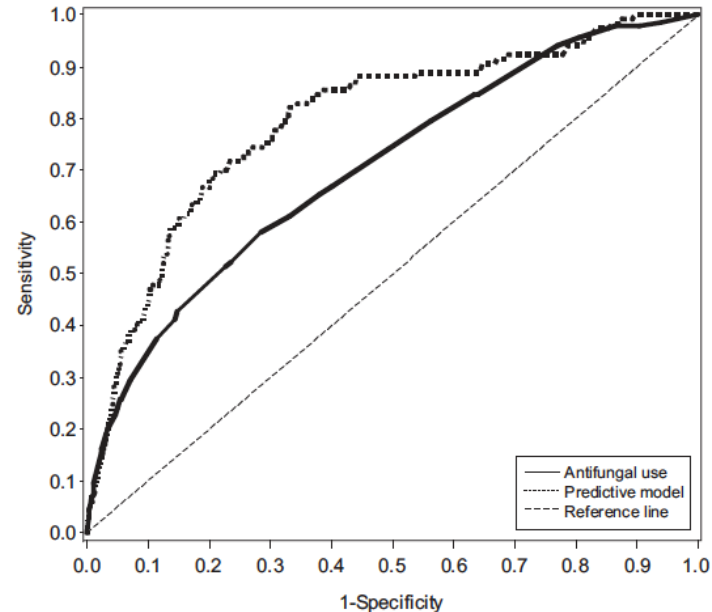
Data were adjusted for center.

Y a t'il des marqueurs de candidose invasive néonatale?

- Signes cliniques peu sensibles, peu spécifiques
 - Score de prédiction clinique?

TABLE 4 Predictive Model of Invasive Candidiasis

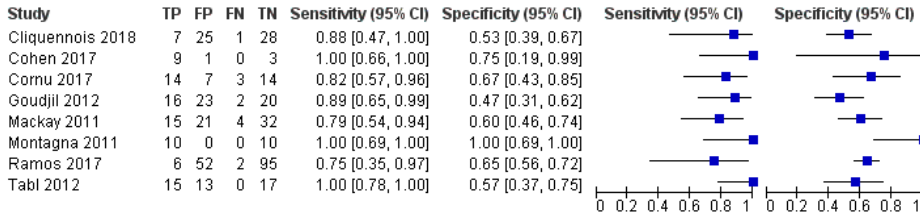
Effect	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	P
<i>Candida</i> -like dermatitis	3.22 (1.68–6.20)	.0005
Central catheter	1.85 (1.08–3.16)	.0242
Vaginal vs cesarean delivery	1.84 (1.25–2.70)	.0021
Enteral feeding	1.52 (1.01–2.28)	.0429
Lower gestational age, wk	1.29 (1.12–1.49)	.0005
Lowest glucose level (50 mg/dL) ^a	1.22 (0.99–1.49)	.0603
Lower platelet count (50 000) ^b	1.17 (1.06–1.28)	.0012
Antibiotic days	1.13 (1.05–1.22)	.0013



Y a t'il des marqueurs de candidose invasive néonatale?

- Thrombocytopénie ? Pas spécifique
- Hyperleucocytose? 40% des cas avec NFS normale
- **Beta-D-Glucanes?**

Revue Systématique et méta-analyse (*Ouziel, CMI 2020*)



- **A un seuil de 80 pg/ml, Se : 89% (95% CI: 80% - 94%) ; Sp 60% (53% - 66%)**
- **Cas prouvés Se: 99% (93% - 100%)**
- *C. parapsilosis* : peu détecté par BDG
- **Nécessité de réaliser une étude prospective multicentrique**

Table 1. Advantages and disadvantages of laboratory techniques and biomarkers for the diagnosis of neonatal candidiasis.

	Advantages	Disadvantages	Cost
Blood culture [49–54] Au moins 3 ml!	Antifungal susceptibility testing Sensitivity threshold up to <1 cfu/mL, depending on the blood volume	Sensitivity ~50% Challenging to obtain optimal blood volumes in neonates Slow turnaround time (1–3 days)	Low cost (estimated ~\$10–30 per test), but highly variable depending on the culture system used
Mannan/anti-mannan antibody [55–57]	Early positivity High sensitivity and positivity (94.4%, 94.2%, respectively) High NPV	Low sensitivity for <i>C. parapsilosis</i> , <i>C. krusei</i> infections Fast elimination and repeat testing may be needed	Affordable test, specific cost varies depending on test used (estimated ~\$20–30 per test)
1,3-β-D glucan [58–62]	Minimal amount of blood required (<100 μL) High sensitivity (>80%) High NPV Useful in treatment monitoring	The optimal positivity threshold in neonates is not yet determined Component of the cell wall of many fungal species, not specific for <i>Candida</i> spp. diagnosis Frequent false positive results	Affordable test (estimated ~\$20–30 per test); high-cost equipment is necessary
T2MR assay [63–67]	High sensitivity and specificity Sensitivity threshold 1–3 cfu/mL, depending on species Rapid turnaround time Useful in treatment monitoring	Detection of five <i>Candida</i> species High blood volume required	High-cost equipment is necessary, estimated cost per test ~\$150–265
PCR techniques [49,50,55,68–70]	High sensitivity and specificity High NPV Minimal blood volume required	Limited data on neonates Technique optimization needed	Cost highly variable depending on the assay (estimated from \$10 to more than \$100 per test), but high-cost equipment is necessary
NGS [71–73]	Detection of multiple microorganisms simultaneously	Inability to differentiate between colonization and infection Slow turnaround time	Requires highly expensive equipment, cost per test depends on sequencer used (estimated from \$100 to more than \$500 per test)

NPV: negative predictive value; T2MR: T2 magnetic resonance; PCR: polymerase chain reaction; NGS: next generation sequencing.

Review

Recent Challenges in Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis in Neonates

Maria Baltogianni, Vasileios Giapros * and Niki Dermitzaki

Candida spp en néonatalogie

TABLE 1 Distribution of Candidiasis (N = 320)

Organism	No.	Deaths	Death Rate, %
Candidemia	307	97/307	31.6
<i>Candida albicans</i>	147	63/147	42.9
<i>Candida parapsilosis</i>	127	25/127	19.7
<i>Candida tropicalis</i>	3	0/3	0.0
Other	25	8/25	32.0
<i>C albicans</i> and <i>C parapsilosis</i>	5	1/5	20.0
<i>Candida meningitis</i>	27	8/27	29.6
<i>C albicans</i>	20	7/20	35.0
<i>C parapsilosis</i>	5	1/5	20.0
<i>C albicans</i> and <i>C parapsilosis</i>	2	0/2	0.0

The categories are not exclusive; neonates could have both candidemia and *Candida meningitis*. Deaths shown are deaths before discharge/transfer.

Quels examens complémentaires réaliser devant une candidémie néonatale?

- **Faire un bilan d'extension +++**

- Chez le nouveau né, mortalité moindre que chez l'adulte (10-15% vs 15-25%)
- **MAIS: risque plus élevé de dissémination**

- **Faire au moins:**

- Echographie cardiaque
- Echo doppler des vaisseaux du cou / fémoro-iliaques
- Echographie transfontanellaire voire scanner cérébral
- PL
- Fond d'oeil

Neonatal Candidemia and End-Organ Damage: A Critical Appraisal of the Literature Using Meta-analytic Techniques
 Daniel K. Benjamin, Jr, Charles Poole, William J. Steinbach, Judith L. Rowen and Thomas J. Walsh
Pediatrics 2003;112:634

TABLE 2. Lowest, Median, Highest, and Interquartile Range Reported Prevalence for End-Organ Damage After Neonatal Candidemia From 21 Studies

End-Organ	Lowest	25%	Median	75%	Highest
Attributed deaths	0%	12%	25%	33%	57%
Endophthalmitis	0%	0%	3%	17%	57%
Meningitis	0%	3%	15%	23%	67%
Brain abscess or ventriculitis	0%	3%	4%	21%	50%
Endocarditis	0%	0%	5%	13%	15%
Positive urine culture	0%	40%	61%	76%	83%
Renal ultrasound	0%	0%	5%	14%	33%
Liver/spleen ultrasound	0%	-	-	-	3%

Prise en charge

- **RETRAIT DU KTC+++**
- Fluconazole? Echinocandine?

De principe toujours traiter comme **infection disséminée** une candidémie chez le nouveau né
Tenir compte d'une potentielle infection du SNC

- **Fluconazole**
 - Avantages: PK connu, safe, bonne diffusion
 - Inconvénients: spectre étroit, fongistatique
 - 12mg/kg/j , **dose de charge 25mg/kg/j**
- **Echinocandines**
 - Avantages: fongicide, connaissance PK-PD (pour micafongine)
 - Inconvénient: diffusion cérébrale? rénale? Souvent I/ R dans cas de *C. parapsilosis*
 - Micafongine 4-**10**mg/kg/j
- **Amphotéricine B liposomale ou D-AmphoB**
 - Avantages: diffusion moyenne dans le SNC, fongicide, large spectre
 - Faible diffusion rénale de L-Ampho B
 - Inconvénients: surveillance tubulopathie
 - L-AmphoB 3-7mg/kg/j -- D-AmphoB 1mg/kg/j

Suite de l'histoire

- Mise en place du fluconazole à J23
 - Lasilix pour les oedèmes
 - **Transfert à Paris maternité niveau 3 à J26**

 - PL négative, écho cardiaque : **pas de végétation**
 - ETF et IRM cérébrale : **pas d'abcès visible**
 - Echographie abdo: **pas d'atteinte hépatosplénique**
 - **Hémoculture positive à *Candida albicans* + à J26 et J28 de vie**

 - AUGMENTATION du volume articulaire genou gauche et coude droit
 - Echo: épanchement articulaire
- **Arthrite septique multifocale**
Changez-vous votre thérapeutique?

Suite de l'histoire

- Réalisation du fond d'œil
 - Image floconneuse intra-vitréen œil droit, reliant la rétine
→ Endophtalmie à *Candida albicans*
- Prise en charge
 - Ponction lavage articulaire : *Candida* spp.
 - Immobilisation
 - **AmphoB liposomale + 5FC**, puis relai triflucan pendant au moins 6 mois
 - **Traitement local intravitréen:**
 - Injection amphotericin B
 - Vitrectomie postérieure (risque décollement rétine++)
- Bilan immunitaire: normal

Recos traitement

<i>Candida</i> osteoarticular infection			
Osteomyelitis	Fluconazole 400 mg (6 mg/kg) daily for 6–12 months or LFAmB 3–5 mg/kg daily for several weeks, then fluconazole for 6–12 months (B-III)	An echinocandin ^a or AmB-d 0.5–1 mg/kg daily for several weeks then fluconazole for 6–12 months (B-III)	Duration of therapy usually is prolonged (6–12 months). Surgical debridement is frequently necessary.
Septic arthritis	Fluconazole 400 mg (6 mg/kg) daily for at least 6 weeks or LFAmB 3–5 mg/kg daily for several weeks, then fluconazole to completion (B-III)	An echinocandin ^a or AmB-d 0.5–1 mg/kg daily for several weeks then fluconazole to completion (B-III)	Duration of therapy usually is for at least 6 weeks, but few data are available. Surgical debridement is recommended for all cases. For infected prosthetic joints, removal is recommended for most cases.
CNS candidiasis	LFAmB 3–5 mg/kg with or without 5-FC 25 mg/kg qid for several weeks, followed by fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily (B-III)	Fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily for patients unable to tolerate LFAmB	Treat until all signs and symptoms, CSF abnormalities, and radiologic abnormalities have resolved. Removal of intraventricular devices is recommended.
<i>Candida</i> endophthalmitis			
	AmB-d 0.7–1 mg/kg with 5-FC 25 mg/kg qid (A-III); or fluconazole 6–12 mg/kg daily (B-III); surgical intervention for patients with severe endophthalmitis or vitreitis (B-III)	LFAmB 3–5 mg/kg daily; voriconazole 6 mg/kg q12h for 2 doses, then 3–4 mg/kg q12h; or an echinocandin ^a (B-III)	Alternative therapy is recommended for patients intolerant of or experiencing failure of AmB and 5-FC therapy. Duration of therapy is at least 4–6 weeks as determined by repeated examinations to verify resolution. Diagnostic vitreal aspiration should be done if etiology unknown.

Localisation et/ou terrain	Ligne de trait	Molécules	Posologie quotidienne	Référence et Grade dans la reco
Candidose invasive suspectée	1ere	Micafungine	4-10mg/kg/24h si flore locale avec prévalence faible parapsilosis	BII
	Alternative	Fluconazole	25 mg/kg dose de charge, puis 12 mg/kg/j si pas d'exposition antérieure aux azolés Max 10 jours si non confirmé mais cas probable sans localisation Iliaire	BII /BIII
Candidémie confirmée*	Si suspicion atteinte neuro:	Micafungine	4-10mg/kg/24h si flore locale prévalence faible parapsilosis 14 jours après dernière HC positive (si candidémie isolée)	BII
		d-AmB Ou L-AmB**	1mg/kg/24h 3-7mg/kg/24h	BII BII
Candidémie : Désescalade si - Stabilité clinique - Souche S - Négativon Hc		Fluconazole	25 mg/kg dose de charge, puis 12 mg/kg/j 14 jours après dernière HC positive (si candidémie isolée)	BII RedBook 2015

*Mesures associées: 1.Faire systématiquement un bilan d'extension (FO, PL, imagerie cerebrale, ECBU ± écho abdominale (BIII)), 2. Retirer le KTC et tout matériel étranger, 3. Doppler des axes vasculaires + ETT si hémocultures persistantes; ** Si pas d'atteinte rénale

Localisation et/ou terrain	Ligne de trait	Molécules	Posologie quotidienne	Référence et Grade
Arthrite à Candida*	1ere	Fluconazole (si S)	25 mg/kg dose de charge, puis 12 mg/kg/j	BIII
	Alternative	L-AmB** Ou d-AmB	3-5 mg/kg/j 1mg/kg/j pendant 1-2 semaines puis relai par fluconazole si S Ttt 6 semaines	BIII
Ostéomyélite à Candida*	1ere	Fluconazole	25 mg/kg dose de charge, puis 12 mg/kg/j	BII (adultes)
	Alternative	L-AmB** Ou d-AmB	3-5 mg/kg/j 1mg/kg/j pendant 1- 2 semaines puis relai fluconazole. Ttt 6 mois	BII (adultes)
SNC		L-AmB ** ou d-amB	3-5 mg/kg/j 1mg/kg/j	BII BII
		Si Abscess /réponse : +Flucytosine***	250 mg/kg/6h per os***	RedBook 2015
	Désescalade à J10-J14 - Stabilité clinique - Souche S - prélèvements nég	Fluconazole	25 mg/kg dose de charge, puis 12 mg/kg/j pdt 3-6 semaines (jusqu'à disparation lésions radio spécifique actives)	BII RedBook 2015

*Prise en charge chirurgicale à discuter avec les chirurgiens; ** si pas d'atteinte rénale; *** Si souche S et monitoring du dosage sérique

Localisation et/ou terrain	Ligne de trait	Molécules	Posologie quotidienne	Référence et Grade dans la reco
Endophtalmie**	1ere	d-AmB +	1mg/kg/24h	AIII ((IDSA adulte)
	Alternative	Flucytosine*	20 25mg/kg/6h	
		L-AmB	3-5mg/kg/24h	BIII
		Ou Fluconazole	25 mg/kg dose de charge, puis 12 mg/kg/j	BIII
		ou Micafungine	10mg/kg/24h	
			Ttt 6 semaines	
Infection urinaire Confirmée***	1ere	Fluconazole	25 mg/kg dose de charge, puis 12 mg/kg/j	All
	Alternative	d-AmB	1mg/kg/24h	BIII RedBook 2015
			2 semaines	

*si souche S, et monitoring du dosage sérique systématique

** Discuter avec OPH d'une prise en charge chirurgicale (BIII) + injection vitrénne de d-AmB (BIII)

*** échographie rénale et vésicale systématique

Conclusion

- Prématurité et petit poids de naissance : risque candidose systémique importante
 - Y penser si facteur de risque supplémentaire, si fièvre persistante
 - Préférer au début du traitement un antifongique fongicide sur *Candida* spp.
 - Place de la prophylaxie?

TABLE I. Prevention of invasive candidiasis in neonates

Recommendation and grading	Comments	References
Oral nystatin, 1 mL 100 000 IU Q8 h (B-II)	Reduction in fungal infection, but no change in mortality, potential gut damage & NEC	[18–20]
Miconazole oral gel 15 mg Q8 h (D-II) Lactoferrin 100 mg/day alone or in combination with <i>Lactobacillus</i> 10 ⁶ colony-forming units per day from the third day of life until either the end of the sixth week of life or until discharge from the NICU (B-II)	Concerns regarding generation of triazole resistance Reduction in fungal infection by <i>Lactobacillus</i> and lactoferrin	[21] [22–24]
Fluconazole 3 or 6 mg/kg 2 times per week iv or orally in ALL neonates <1000 g in NICUs with high frequency of IC (A-I)	Reduction in <i>Candida</i> colonization, fungal infection, but no change in overall mortality. Concerns for neurodevelopmental toxicity, emergence of resistant species	[19,25–37,39]
Fluconazole 3 or 6 mg/kg 2 times per week iv or orally in NICUs with a lower incidence of IC (i.e. <2%) for neonates: (a) with birth weight <1000 g, (b) who have risk factors (i.e. central venous catheters, third-generation cephalosporins and carbapenems) for the development of IC (B-II)	Decision for prophylaxis is on an individual basis	References as immediately above

**Association de facteurs de risque,
NICUs avec incidence élevée**

CAS CLINIQUE N° 2

DESC MIT

Fanny Alby-Laurent

Maela, 6 ans

- Rechute de LAL B
- Survenue d'une fièvre à J15 d'induction, bien tolérée + douleurs abdominales sans troubles digestifs
- NFS : Hb : 8.5g/dL ; Leucocytes : 2.2 (PNN : 0.1G/L ; Monocytes : 0.0G/L); Plaquettes : 25G/L
- Pas de portage BMR
- Prophylaxie antifongique par Micafongine du fait d'un portage de *C. albicans* dans les selles

Enfants à risque d'infections fongiques

Risk stratum	Patient population
High risk (close to and > 10%)	<ul style="list-style-type: none">- acute myeloblastic leukaemia- recurrent acute leukaemia- allogeneic haematopoietic stem cell transplantation *- high risk acute lymphoblastic leukaemia **
Low risk (close to and < 5 %)	<ul style="list-style-type: none">- acute lymphoblastic leukaemia- non-Hodgkin lymphoma- autologous haematopoietic stem cell transplantation
Sporadic	<ul style="list-style-type: none">- paediatric solid tumours- brain tumours- Hodgkin's lymphoma

Recommandations de PEC

Table A: Suggested diagnostic and therapeutic algorithm for high-risk granulocytopenic paediatric patients with cancer or haematopoietic stem cell transplantation and persistent or recurrent fever

<ul style="list-style-type: none">• Diagnostic work up including blood cultures, serum galactomannan (>1x), high resolution chest CT (other imaging as indicated)
<ul style="list-style-type: none">○ All studies negative:<ul style="list-style-type: none">• Continue mould-active antifungal prophylaxis or start mould-active empirical antifungal therapy (consider change of class if on mould-active prophylaxis)
<ul style="list-style-type: none">○ Positive blood cultures:<ul style="list-style-type: none">• Treat according to fungal species and <i>in vitro</i> susceptibility (change of class if breakthrough while on prophylaxis)
<ul style="list-style-type: none">○ Galactomannan positive (>1x), chest CT negative:<ul style="list-style-type: none">• Start pre-emptive antifungal therapy (change of class if on mould-active prophylaxis); consider the possibility of false-positive test results and non-pulmonary sites of disease and further imaging
<ul style="list-style-type: none">○ Positive chest CT (typical or non-typical infiltrates) / positive imaging; with/without positive galactomannan:<ul style="list-style-type: none">• Start pre-emptive therapy (change of class if on mould-active prophylaxis) and pursue invasive diagnostic procedures *
<ul style="list-style-type: none">○ If proven invasive fungal disease:<ul style="list-style-type: none">• Treat according to species / <i>in vitro</i> susceptibility, considering prior antifungal therapy *

* consider cranial imaging in patients with probable/proven pulmonary mould infection

Maela, 6 ans

- Début d'une antibiothérapie par Tazocilline et relais de la Mycamine par Ambisome
- Appel de la bactériologie : Hémoculture positive à levures

Quelle est votre attitude ?

A – Je réalise 1 couple d'hémocultures à chaque pic fébrile avec un volume de 5 ml à chaque fois

B – Je relaie l'Ampho B liposomale par une ecchinocandine

C – Je poursuis l'Amphotéricine B liposomale en attendant l'identification

D – Je prescris une ETT et un FO

E – Je prescris une imagerie abdominale devant la présence de douleurs abdominales

Quelle est votre attitude ?

A – Je réalise 1 couple d'hémocultures à chaque pic fébrile avec un volume de 5 ml à chaque fois

B – Je relaie l'Ampho B liposomale par une ecchinocandine

C – Je poursuis l'Amphotericine B liposomale en attendant l'identification

D – Je prescris une ETT et un FO

E – Je prescris une imagerie abdominale devant la présence de douleurs abdominales

The Paediatric European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Quality (Paed-EQUAL) *Candida* Score for the Management of Candidaemia in Children and Neonates

Abhijit M. Bal^{1,2} | Zoi Dorothea Pana³ | Fabianne Carlesse^{4,5} | Aleksandra Marek^{2,6} | Danila Seidel^{7,8} | Katrin Mehler^{9,10} | Sarina Butzer⁹ | Rosanne Sprute^{7,8,11} | Jannik Stemler^{7,8,11} | Daniel Ludwig-Bettin⁹ | Andreas H. Groll¹² | Oliver A. Cornely^{7,8,11} | Sibylle C. Mellinshoff^{7,8,11}

Mycoses, 2025; 68:e70041

<https://doi.org/10.1111/myc.70041>

Quality Indicator	Strength and level of recommendation ^a				
	ECMM/ISHAM/ASM [8]	ECIL-8 [29]	IDSA ^b [28]	ESCMID non-neutropenic adult [26]	ESCMID children and neonates [27]
Infection specialist consult	A-II	—	—	—	—
Blood culture volume (aerobic bottle only) 6 mL for children 2.1–12.7 kg 20 mL for children 12.8–36.3 kg	—	—	—	—	—
Species identification	A-II	—	—	—	—
Susceptibility testing	A-II	—	A-III	—	—
Echocardiogram	—	—	—	B-II	—
Ophthalmoscopy	—	—	A-III	B-II	—
ECH or L-AMB treatment	A-II	A-II	A-I	A-I/B-I	A-I (B-II for ANF)
Treatment start ≤ 12 h after positive <i>Candida</i> result communicated	—	—	—	—	—
Treatment start > 72 h after positive <i>Candida</i> result communicated	—	—	—	—	—
Treatment for 14 day after 1st negative culture	—	—	A-II	B-II	—
CVC removal	—	—	A-II	A-II	—
Follow up blood culture on days 3 and 5	—	—	A-III (daily or alternate day blood culture)	B-III (daily blood culture)	—

Maela, 6 ans

- Au final 2 hémocultures poussent à *T. austroamericanum*
- Imagerie abdominale retrouvant un aspect de pneumatose de la muqueuse digestive. Pas de foyers profonds.



Que faites vous ?

A – Je retire le cathéter en urgence

B – Je programme l'ablation du cathéter après m'être assurée d'avoir une bonne voie veineuse périphérique

C – Je relaie l'Amphotéricine B liposomale par de la Caspofungine

D – Je poursuis l'Amphotéricine B en attendant l'antifongogramme

E – Je débute un traitement par Voriconazole

Que faites vous ?

A – Je retire le cathéter en urgence

B – Je programme l'ablation du cathéter après m'être assurée d'avoir une bonne voie veineuse périphérique -> difficultés de voies d'abord chez l'enfant, probable PE digestive

C – Je relaie l'Amphotéricine B liposomale par de la Caspofungine

D – Je poursuis l'Amphotéricine B liposomale en attendant l'antifongogramme

E – Je débute un traitement par Voriconazole

The Paediatric European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Quality (Paed-EQUAL) *Candida* Score for the Management of Candidaemia in Children and Neonates

Abhijit M. Bal^{1,2} | Zoi Dorothea Pana³ | Fabianne Carlesse^{4,5} | Aleksandra Marek^{2,6} | Danila Seidel^{7,8} | Katrin Mehler^{9,10} | Sarina Butzer⁹ | Rosanne Sprute^{7,8,11} | Jannik Stemler^{7,8,11} | Daniel Ludwig-Bettin⁹ | Andreas H. Groll¹² | Oliver A. Cornely^{7,8,11} | Sibylle C. Mellinshoff^{7,8,11}

Mycoses, 2025; 68:e70041

<https://doi.org/10.1111/myc.70041>

Quality Indicator	Strength and level of recommendation ^a				
	ECMM/ISHAM/ASM [8]	ECIL-8 [29]	IDSA ^b [28]	ESCMID non-neutropenic adult [26]	ESCMID children and neonates [27]
Infection specialist consult	A-II	—	—	—	—
Blood culture volume (aerobic bottle only) 6 mL for children 2.1–12.7 kg 20 mL for children 12.8–36.3 kg	—	—	—	—	—
Species identification	A-II	—	—	—	—
Susceptibility testing	A-II	—	A-III	—	—
Echocardiogram	—	—	—	B-II	—
Ophthalmoscopy	—	—	A-III	B-II	—
ECH or L-AMB treatment	A-II	A-II	A-I	A-I/B-I	A-I (B-II for ANF)
Treatment start ≤ 12 h after positive <i>Candida</i> result communicated	—	—	—	—	—
Treatment start > 72 h after positive <i>Candida</i> result communicated	—	—	—	—	—
Treatment for 14 day after 1st negative culture	—	—	A-II	B-II	—
CVC removal	—	—	A-II	A-II	—
Follow up blood culture on days 3 and 5	—	—	A-III (daily or alternate day blood culture)	B-III (daily blood culture)	—

Surveillance des fongémies à levures sur 20 ans en Ile de France: Spécificités de l'épidémiologie chez les enfants et adolescents atteints d'hémopathies malignes

F. Alby-Laurent (1,2) ; M. Desnos-Ollivier (2) ; T. Obadia (2) ; ME. Bougnoux (3) ; B. Brethon (4) ; J. Guitard (5) ; F. Botterel (6) ; E. Chachaty (7) ; M. Gits-Muselli (4) ; F. Lanternier (2,3)

- Etude des caractéristiques des fongémies chez les enfants atteints d'hémopathies malignes à partir des données de la base ODL
- Base ODL : programme de surveillance prospective des fongémies en région parisienne entre 2002 et 2022
- Participation active de 27 centres hospitaliers dont 9 centres pédiatriques
- Objectifs :
 - Analyse des données concernant :
 - Caractéristiques des patients
 - Distribution des espèces
 - Traitement antifongique
 - Mortalité
 - Comparaison aux données de la population adulte

	Children n=82 (%)	Adults n= 797 (%)	p	
Sex M/F	48/34 (58.5)	482/315 (60.5)		0.823
Median age	8.1 ± 5.11	55.3 ± 16.77		<0.001
Malignant hemopathy				
Acute leukemia	68 (83)	361 (45)		<0.001
Lymphoma	14 (17)	436 (55)		
Other associated risk factors				
Solid tumor	0 (0)	4 (0.5)	1	<0.001
Recent surgery	0 (0)	53 (7)	<0.001	
Solid organ transplantation	0 (0)	17 (2.1)	0.360	
HIV	1 (1)*	55 (7)**	0.106	
HSCT	11 (13)	83 (10)	0.513	
GVH disease	4 (5)	39 (5)	1.000	
CVC	79 (96)***	693 (87)****	<0.001	
ICU	9 (11)	279 (35)	<0.001	
Previous antifungal treatment	22 (26.8)	171 (21.5)		0.264
Type of infection				
Single pathogen				
Single pathogen	81 (98.8)	776 (97.4)		0.713
<i>C. albicans</i>	18 (22.2)	309 (39.9)	0.003	<0.001
<i>C. parapsilosis</i>	13 (16)	84 (10.8)	0.221	
<i>C. tropicalis</i>	15 (18.5)	105 (13.5)	0.290	
<i>C. lusitanae</i>	4 (4.9)	25 (3.2)	0.626	
<i>C. glabrata</i>	4 (4.9)	88 (11.4)	0.113	
<i>C. kefyr</i>	9 (11.1)	28 (3.6)	0.004	
<i>C. krusei</i>	6 (7.4)	38 (4.9)	0.480	
<i>Trichosporon asahii</i>	3 (3.7)	5 (0.6)	0.034	
<i>C. aurum</i>	0 (0)	13 (1.9)	0.413	
Other species**	9 (11.1)	78 (10.1)	0.918	
Multiple pathogen				
Multiple pathogen	1 (1.2)	21 (2.6)		
First-line of treatment				
First-line of treatment				<0.001
Ecchinocandin	47 (57.3)	377 (47.3)	0.107	
Amphotericin B	26 (31.7)	57 (8.4)	<0.001	
Triazoles	11 (13.4)	218 (27.4)	0.009	
Overall death at 30 days	9 (11.5)	302 (39.7)		<0.001

HIV, Human Immunodeficiency virus ; HSCT, hematopoietic stem cell transplantation ; GVH, graft versus host disease ; CVC, Central venous catheter ; ICU, Intensive Care Unit ; *6 missing gdata, **72 missing data, ***2 missing data, ****28 missing data

Données présentées à la SFH, SFP et JNI 2024

En cours de publication

T. austroamericanum: levure émergente

- Genre *Trichosporon*: basidiomycète
 - 12 espèces: *T. asahii* et *T. inkin*
 - *T. austroamericanum*: urine greffé de rein Brésilien
- Habitat large: plante, sol, mammifère, humain
- Responsable de colonisation et infections superficielles et invasives

Mycopathologia (2024) 189:43
<https://doi.org/10.1007/s11046-024-00851-4>

ORIGINAL ARTICLE



Unveiling *Trichosporon austroamericanum* sp. nov.: A Novel Emerging Opportunistic Basidiomycetous Yeast Species

Elaine C. Francisco · Marie Desnos-Ollivier · Chendo Dieleman · Teun Boekhout · Daniel Wagner de C. L. Santos · José O. Medina-Pestana · Arnaldo L. Colombo · Ferry Hagen

Table 2 In vitro antifungal susceptibility of seven clinical *Trichosporon austroamericanum* strains

Strain	Sources	Antifungals MICs (mg/L)				
		Fluconazole	Voriconazole	Isavuconazole	Posaconazole	Amphotericin B
CBS 17435	Bladder puncture	4	0.03	0.03	0.06	4
L9813	Lung biopsy	4	0.03	0.125	0.25	2
L869/2015	Urine	4	0.03	0.03	0.06	4
L1649/2017	Blood culture	2	0.06	0.06	0.25	8
L1570/2017	Surgical wound	4	0.03	0.03	0.03	1
L1616/2017	Piedra branca	4	0.03	0.03	0.25	2
L317/2019	Urine	2	0.03	0.03	0.06	2

Antifungal susceptibility testing performed according to EUCAST E.DEF 7.3.2 broth microdilution method, with readings performed after 48 h of incubation [36]. CBS 17435, ex-type strain; MIC, minimal inhibitory concentration

R
echinocandines
Variable pour
Ampho B

ESCMID[†] and ECMM[‡] joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections

M. C. Arendrup¹, T. Boekhout^{2,3,4}, M. Akova⁵, J. F.Meis^{6,7}, O. A. Cornely⁸, O. Lortholary^{9,10} and on behalf of the ESCMID EFISG study group and ECMM*

TABLE 5. Summary of and recommendations regarding use of blood culture and surrogate markers

Species	Surrogate markers	Strength of recommendation	Quality of evidence	Comment	References
<i>Trichosporon</i>	Cryptococcus antigen Asp GM	B C	II ^a III	clinical data. Cross-reaction with cryptococcal polysaccharide and galactomannan Ags. Dual positivity may be suggestive for <i>Trichosporon</i> infection. However, sensitivity not examined.	[57,58,246–249]
	β -D-glucan	D	II	Low sensitivity	[238,250,251]

	Population/manifestation	Antifungal	Strength of recommendation – quality of evidence	Comments	References
<i>Trichosporon</i>	Any	Echinocandins	D-II	<i>In vitro</i> resistant	[69,230]
	Any	Fluconazole	D-III	<i>In vitro</i> resistant	[69,230]
	Any	Voriconazole	B-III	Preferred therapy, but as data are scarce	[233,237,238,259,260]
	Any	Fluconazole	C-III	Some clinical evidence for usefulness, but also some isolates with higher MICs	[192,232,238]
	Any	Echinocandins	D-II	<i>In vitro</i> resistant	[237–239,256,262]
	Any	Amphotericin ^a	D-III	Low success rates on amphotericin B and <i>in vitro</i> resistance reported	[192,232,261,265–267,270]
	Any	Flucytosine ^b	D-III	<i>In vitro</i> resistant	

Maela, 6 ans

- Relais par Voriconazole
- Bithérapie avec Amphotericine B tant que Voriconazole non efficace
- Evolution favorable puis réapparition de la fièvre à J10 avec apparition d'une hépatomégalie à l'examen clinique
- Bio retrouvant une NFS normale (sortie d'aplasie) et une CRP à 300
- Hémostases négatives, BD glucanes > 500
- Echographie abdomino-pelvienne retrouvant de multiples abcès hépatospléniques et rénaux

Quelles sont les propositions exactes ?

A – C'est probablement une infection à Trichosporon disséminée

B – Je propose de biopsier une des lésions pour en être sûr

C – Je remets l'Ambisome en attendant de vérifier si le T0 de voriconazole est dans les cibles

D – Je laisse le voriconazole et débute un traitement par corticoïdes

E – Je mets en pause la chimiothérapie le temps de traiter l'infection fongique

Quelles sont les propositions exactes ?

A – C'est probablement une infection à Trichosporon disséminée

→ Oui mais d'allure « chronique » : IRIS

B – Je propose de biopsier une des lésions pour en être sûr

→ Pas forcément

C – Je remets l'Ambisome en attendant de vérifier si le T0 de voriconazole est dans les cibles

D – Je laisse le voriconazole et débute un traitement par corticoïdes

E – Je mets en pause la chimiothérapie le temps de traiter l'infection fongique

Candidiasis

Host factors

Recent history of neutropenia $<0.5 \times 10^9$ neutrophils/L (<500 neutrophils/ mm^3 for >10 days) temporally related to the onset of invasive fungal disease

Hematologic malignancy

Receipt of an allogeneic stem cell transplant

Solid organ transplant recipient

Prolonged use of corticosteroids (excluding among patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis) at a therapeutic dose of ≥ 0.3 mg/kg corticosteroids for ≥ 3 weeks in the past 60 days

Treatment with other recognized T-cell immunosuppressants, such as calcineurin inhibitors, tumor necrosis factor- α blockers, lymphocyte-specific monoclonal antibodies, immunosuppressive nucleoside analogues during the past 90 days

Inherited severe immunodeficiency (such as chronic granulomatous disease, STAT 3 deficiency, CARD9 deficiency, STAT-1 gain of function, or severe combined immunodeficiency)

Acute graft-versus-host disease grade III or IV involving the gut, lungs, or liver that is refractory to first-line treatment with steroids

Clinical features

At least 1 of the following 2 entities after an episode of candidemia within the previous 2 weeks:

Small, target-like abscesses in liver or spleen (bull's-eye lesions) or in the brain, or, meningeal enhancement

Progressive retinal exudates or vitreal opacities on ophthalmologic examination

Mycological evidence

β -D-glucan (Fungitell) ≥ 80 ng/L (pg/mL) detected in at least 2 consecutive serum samples provided that other etiologies have been excluded

Positive T2Candida^a

Hematological Oncology

Hematol Oncol 2016

Published online in Wiley Online Library
(wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/hon.2309

Case Report

Trichosporon: another yeast-like organism responsible for immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with hematological malignancy

Fanny Alby-Laurent^{1,2}, Catherine Dollfus¹, Hafid Ait-Oufella³, Jerome Rambaud², Ollivier Legrand⁴, Marie-Dominique Tabone¹ and Christophe Hennequin^{5,6,7,8*}

« Candidose disséminée chronique » → IRIS en s

NE DOIT PAS RETARDER LA CHIMIOTHER

- La phase d'après contient du Methotrexate HD qui interagit avec le Voriconazole ...
- Voici l'antifongigramme du Trichosporon :

MYCOLOGIE - SANG			
Culture et ou identification			
-			1.Trichosporon sp. => Présence de Trichosporon sp.
			1.
5-fluorocytosine			V >32.0
Amphotéricine B			V 0.25
Fluconazole			V 1.5
Itraconazole			V 0.38
Isavuconazole			V 0.38
Posaconazole			V 0.25
Voriconazole			V 0.016
Anidulafungine			V >32.0
Caspofungine			V >32.0

Que faites-vous ?

- A – Je mets en pause la chimiothérapie le temps de traiter l'infection fongique
- B – Je relaie le Voriconazole par de l'Isavuconazole pendant cette phase
- C – Je relaie le Voriconazole par de l'Amphotericine B liposomale pendant cette phase

Que faites-vous ?

A – Je mets en pause la chimiothérapie le temps de traiter l'infection fongique

B – Je relaie le Voriconazole par de l'Isavuconazole pendant cette phase

C – Je relaie le Voriconazole par de l'Amphotericine B liposomale pendant cette phase

Avantages Isavuconazole vs Voriconazole

- Plus facile à équilibrer, moins de variabilité inter-individuelle
- Moins d'interactions notamment avec MTX HD
- Meilleure tolérance
- Couverture Mucorales

→ Données chez l'enfant ?

Isavuconazole Treatment for Invasive Fungal Infections in Pediatric Patients



Philippe Zimmermann¹ , Benoit Brethon², Julie Roupret-Serzec¹, Marion Caseris³, Lauriane Goldwirt^{4,5}, André Baruchel² and Marie de Tersant^{2,*}

2022

Fungal Infection	Sex, Age (y), Weight (kg)	Hematologic Disease	ISA Initial Dose/Route	Co-Antifungal	Drugs Metabolized by CYP3A4	Time to First ISA Level (days)	First ISA C _{trough} (mg/L)	Capsules Opened at Any Time	Total Days of ISA	Median ISA C _{trough} (mg/L)	Modification of Dosage	Balanced Dosage mg/day	IFI Response at Day 15	IFI Response at Day 90	AST Spike (UI/L)	ALT Spike (UI/L)	Scr ^b Spike (μM)
Proven mucor ^a	F 5.4 y 20 kg	ALCL ^c	100 mg IV	L-Amb ^e	lorlatinib	5	1.77	NO	105	2.14	Increased, 2 times	200	partial	complete	33	15	72
Proven mucor ^a	M 6.5 y 19 kg	B-ALL	100 mg IV	L-Amb ^e	NA	3	2.77	NO	64	2.58	Increased, 3 times	200	stable	partial	269	339	42
Proven mucor ^a	M 2.4 y 13 kg	B-ALL	100 mg Oral	L-Amb ^e	NA	9	1.6	YES	276	2.30	Increased, 1 time	130	stable	complete	34	22	55
Proven Asp ^b flavus	F 10.9 y 30 kg	T-ALL	100 mg IV	CASP ^f	CsA ^g	8	0.73	NO	356	3.22	Increased, 1 time	200	stable	complete	59	83	29
Probable Asp ^b fumigatus	F 2.4 y 12 kg	B-ALL	100 mg Oral	NA	CsA ^g	7	1.79	YES	74	0.88	NA	100	partial	complete	59	35	22
Probable Asp ^b fumigatus	M 9.1 y 37 kg	Fanconi anemia	200 mg Oral	NA	CsA ^g	5	3.87	NO	15	3.72	NA	200	partial	partial	98	79	56
Probable Asp ^b fumigatus	M 11.2 y 30 kg	Burkitt ALL	200 mg IV	NA	NA	4	3.29	NO	95	4.76	NA	200	stable	complete	399	394	46
Probable Asp ^b fumigatus	M 9.1 y 29 kg	B-ALL	100 mg Oral	NA	NA	5	4.2	NO	65	5.00	NA	100	partial	complete	258	234	35
Probable Asp ^b fumigatus	F 5.3 y 15 kg	MDS ^d	100 mg IV	CASP ^f	venetoclax/ CsA ^g	3	5.12	NO	81	3.19	Increased, 2 times	140	partial	partial	18	7	30
Prophylaxis	F 4.6 y 18 kg	AML	100 mg IV	NA	sorafenib/ CsA ^g	2	3.8	YES	240	2.77	NA	100	NA	NA	64	72	30
Prophylaxis	M 15.3 y 48 kg	Fanconi anemia	200 mg Oral	NA	CsA ^g	NA	NA	NO	253	NA	NA	200	NA	NA	108	105	50
Prophylaxis	M 15.6 y 58 kg	T-ALL	200 mg Oral	NA	CsA ^g	7	4.7	NO	119	2.95	NA	200	NA	NA	43	92	79
Prophylaxis	M 10.1 y 35 kg	Aplastic anemia	200 mg IV	NA	CsA ^g	4	2.51	NO	183	2.93	Decreased, 2 times/ increased 1 time	100	NA	NA	19	54	51
Prophylaxis	F 14.5 y 61 kg	Aplastic anemia	200 mg Oral	NA	CsA ^g	2	3.35	NO	109	3.29	NA	200	NA	NA	53	114	40
Prophylaxis	M 8.1 y 25 kg	B-ALL	100 mg Oral	NA	CsA ^g	3	3.51	NO	15	2.81	NA	100	NA	NA	20	12	15

Assessment of the Effective Dose of Isavuconazole, Itraconazole, Posaconazole, and Voriconazole to Achieve Goal Serum Concentrations in Pediatric Patients at a Single Center

KaShena L. Kennedy, PharmD; Elizabeth H. Ristagno, MD, MSc; Linda K. Marshall, PharmD; Kristin C. Mara, MS; Grace Lee, PharmD; and Laura M. Dinnes, PharmD

Table 6. Recommended Azole Starting Doses

Azole	Starting Dose	Timing of Levels
Isavuconazole (isavuconazonium sulfate*)	10 mg isavuconazonium sulfate/kg/dose IV/PO every 8 hr × 6 doses then once daily (max starting dose 372 mg/day)	Day 3 (before starting maintenance dosing), day 14, and day 28

Take home messages – Cas clinique n° 2

- Trichosporon = levure émergente particulièrement fréquente en pédiatrie (néonatalogie, enfants hémato-onco)
- Résistance aux ecchinocandines, sensibilité variable à l'Amphotéricine B
- Traitement de référence = Voriconazole
- Peut-être responsable d'IRIS en sortie d'aplasie chez les enfants d'hémato
- Isavuconazole peut-être une alternative thérapeutique si CMI ok une fois que l'infection est contrôlée : limitation des interactions, meilleure tolérance, plus facile à équilibrer

IFI en pédiatrie – Take home message

- Adapter les posologies en fonction de l'âge
- Monitorer les concentrations d'antifongique
- Candidémie: retrait du cathéter, bilan d'extension chez le NN
- Recherche et traitement facteurs de risque, recherche d'un DI
 - moins souvent acquis
 - plus souvent déficit immunitaire héréditaire
- Attention aux nouveaux immunosuppresseurs et risque d'IFI
- Etude et recommandations pédiatriques spécifiques nécessaires