

UNIVERSITE DE NANTES
UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

ANNÉE 2018

N° 38

MÉMOIRE
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Soutenu devant le jury interrégional
Le vendredi 5 octobre 2018

Par **Flavien BARGE**

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février 2012

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES
RELATIVES AU TRAITEMENT DES INFECTIONS
FONGIQUES INVASIVES AU CHU DE NANTES

Président : Monsieur Patrice LE PAPE, Professeur de Parasitologie,
Faculté de Pharmacie, UFR de Nantes

Directeur : Monsieur Jean-François HUON, Docteur en Pharmacie,
Assistant Hospitalo-Universitaire, UFR de Nantes

Membres du jury : Monsieur Thomas GASTINNE, Docteur en Hématologie,
Praticien Hospitalier, CHU de Nantes
Monsieur Matthieu EVEILLARD, Professeur de Bactériologie,
Faculté de Pharmacie, UFR d'Angers
Madame Sylvie JACCARD, Docteur en Pharmacie, Praticien
Hospitalier, CHU de Nantes

REMERCIEMENTS

A Patrice Le Pape, qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse et de juger mon travail. Merci pour le temps consacré lors de la lecture et de l'analyse de ce travail.

A Jean-François Huon, qui m'a confié ce travail, encadré et guidé au long de ce projet et également de mon parcours. Merci pour ta disponibilité, ce fut un plaisir de travailler ensemble sur ce projet et sur d'autres.

A Thomas Gastinne, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour le temps que vous avez consacré à lire, analyser et juger ce travail.

A Sylvie Jaccard, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour le soutien et les encouragements. Merci pour le temps consacré à la lecture et l'analyse de ce travail.

A Matthieu Eveillard, d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci d'avoir accepté de vous déplacer chez le voisin nantais. Merci pour le temps que vous accordez pour lire et juger mon travail.

A mes parents et à mon frère, merci pour votre soutien, vos encouragements et de m'avoir permis d'aller au bout de mes études et de rendre tout cela possible. Merci pour votre confiance, de m'avoir permis de suivre mon chemin et de me soutenir dans chaque étape. Ce travail a été possible grâce à vous. Un grand merci. Et merci à maman pour son aide dans la correction de ce manuscrit.

A Mai An, pour ton soutien, tes encouragements et ton amour durant toutes ces années. Merci d'être toujours là pour moi.

A mes amis de fac, pour tous les moments passés ensemble, les soirées et bien d'autres... Tout particulièrement à Grand, Blond, Chatelain et Toto pour toutes les années de fac que l'on a passées ensemble. C'est passé très vite et les souvenirs sont nombreux grâce à vous.

A mes amis nantais, de m'avoir accueilli dans votre groupe il y a 10 ans déjà. Pour tous les étés et les vacances passées ensemble. C'est grâce à vous que j'ai eu envie de revenir ici et de passer ces quatre dernières années avec vous. Merci pour tous les bons moments et les souvenirs, très nombreux, et tous ce qu'on a pu partager. Merci, à Fouss, Vero, Nico, Sonia, Boumard, Alice, Hugo, David, Alex, Coco, Laury, Jojo, Clément, Guemar et Victor. Et bien sûr je finirai par remercier tout particulièrement Maxime, ami depuis tout gamin, de si nombreux souvenirs et de moments partagés depuis toutes ces années.

A mes colocos, Fouss et Ben, pour tous ces bons moments et cette aventure de deux ans. On s'est bien marré, les partis de London vont me manquer, finalement personne ne se sera fait les croisées...

A tous les internes rencontrés durant ces années d'internat. Tout particulièrement à Anne-Sophie pour les longues discussions, les encouragements et le travail que l'on a fait ensemble. A Justine et Pascaline, pour tous les bons moments, discussions et moments « fun » dans le bureau de conciliation. A Clémentine et Marianne pour votre gentillesse et pour l'aide que vous avez apportée à ce travail, merci beaucoup. Vous avez toutes été de super co-internes et je vous vous souhaite le meilleur pour la suite.

Merci à Estelle, Marianne, Camille, Elise, Nicolas et Pierre pour votre aide dans le recueil des données, et merci à Clémentine pour ton aide dans l'analyse.

A l'ensemble des pharmaciens qui m'ont encadré, formé et accompagné durant mon internat. Aux équipes de Grenoble, de Dreux, de Blois, de Nantes et de Cholet.

SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES	8
LISTE DES TABLEAUX	9
LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	11
Partie 1 : Les infections fongiques invasives	14
1. Les Candidoses	14
1.1. Définition.....	14
1.2. Epidémiologie.....	14
1.3. Physiopathologie.....	15
2. Les aspergilloses.....	16
2.1. Définition.....	16
2.2. Epidémiologie.....	16
2.3. Physiopathologie.....	17
3. Autres infections fongiques invasives.....	18
3.1. Mucormycoses	18
3.2. Fusarioses.....	18
3.3. Scédosporioses.....	19
3.4. Cryptococcoses.....	19
Partie 2 : Prise en charge thérapeutique des infections fongiques invasives.....	21
1. Les traitements antifongiques	21
1.1. Présentation des antifongiques	21
1.2. Les azolés.....	23
1.2.1. Fluconazole	23
1.2.1.1. Indications thérapeutiques (selon l'AMM)	23
1.2.1.2. Spectre d'action et résistances	23
1.2.1.3. Pharmacocinétique	24
1.2.1.4. Effets indésirables	24
1.2.1.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses	24
1.2.2. Itraconazole	25
1.2.2.1. Indications thérapeutiques (selon l'AMM)	25
1.2.2.2. Spectre d'action et résistances	25
1.2.2.3. Pharmacocinétique	25
1.2.2.4. Effets indésirables	26
1.2.2.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses	26
1.2.3. Voriconazole	27
1.2.3.1. Indications thérapeutiques (selon l'AMM)	27
1.2.3.2. Spectre d'action et résistances	27
1.2.3.3. Pharmacocinétique	27

1.2.3.4.	Effets indésirables	28
1.2.3.5.	Contre-indications et interactions médicamenteuses	28
1.2.4.	Posaconazole	29
1.2.4.1.	Indications thérapeutiques (selon l'AMM)	29
1.2.4.2.	Spectre d'action et résistances	29
1.2.4.3.	Pharmacocinétique	30
1.2.4.4.	Effets indésirables	30
1.2.4.5.	Contre-indications et interactions médicamenteuses	30
1.2.5.	Isavuconazole	31
1.2.5.1.	Indications thérapeutiques (selon l'AMM)	31
1.2.5.2.	Spectre d'action et résistances	31
1.2.5.3.	Pharmacocinétique	31
1.2.5.4.	Effets indésirables	32
1.2.5.5.	Contre-indications et interactions médicamenteuses	32
1.3.	Les polyènes	33
1.3.1.	Amphotéricine B deoxycholate (AmB-D)	33
1.3.1.1.	Indications thérapeutiques (selon l'AMM)	33
1.3.1.2.	Spectre d'action et résistances	34
1.3.1.3.	Pharmacocinétique	34
1.3.1.4.	Effets indésirables	34
1.3.1.5.	Contre-indications et interactions médicamenteuses	35
1.3.2.	Amphotéricine B liposomale (AmB-L).....	35
1.3.2.1.	Indications thérapeutiques (selon l'AMM)	35
1.3.2.2.	Spectre d'action et résistances	35
1.3.2.3.	Pharmacocinétique	36
1.3.2.4.	Effets indésirables	36
1.3.2.5.	Contre-indications et interactions médicamenteuses	36
1.4.	Les échinocandines	37
1.4.1.	Caspofungine	37
1.4.1.1.	Indications thérapeutiques (selon l'AMM)	37
1.4.1.2.	Spectre d'action et résistances	38
1.4.1.3.	Pharmacocinétique	38
1.4.1.4.	Effets indésirables	38
1.4.1.5.	Contre-indications et intolérances médicamenteuses	38
1.4.2.	Micafungine	39
1.4.2.1.	Indications thérapeutiques (selon l'AMM)	39
1.4.2.2.	Spectre d'action et résistances	39
1.4.2.3.	Pharmacocinétique	39
1.4.2.4.	Effets indésirables	40
1.4.2.5.	Contre-indications et interactions médicamenteuses	40
1.5.	Pyrimidine	41
1.5.1.	Flucytosine (5-FC).....	41

1.5.1.1.	Indications thérapeutiques (selon l'AMM)	41
1.5.1.2.	Spectre d'action et résistances	41
1.5.1.3.	Pharmacocinétique	42
1.5.1.4.	Effets indésirables	42
1.5.1.5.	Contre-indications et interactions médicamenteuses	42
2.	Stratégies thérapeutiques et recommandations	43
2.1.	Généralités	43
2.2.	Bon usage des antifongiques à l'échelle nationale	43
2.3.	Bon usage des antifongiques au CHU de Nantes	44
2.4.	Stratégies thérapeutiques	46
2.5.	Recommandations internationales	48
2.6.	Recommandations au CHU de Nantes	48
PARTIE 3 : Evaluation des pratiques professionnelles relatives au traitement des infections fongiques invasives.....		49
1.	Matériel et Méthodes	49
1.1.	Méthodologie	49
1.2.	Caractéristiques des patients	50
1.3.	Prescription	50
1.4.	Analyse des conformités	51
2.	Résultats	52
2.1.	Description de la population	52
2.2.	Prescriptions d'antifongiques	54
2.3.	Conformité des prescriptions d'antifongiques	57
2.3.1.	Prophylaxie	57
2.3.1.1.	Allogreffe de CSH.....	58
2.3.1.2.	Induction LAM	58
2.3.1.3.	Post-greffe	59
2.3.1.4.	Autres indications.....	59
2.3.2.	Empirique	60
2.3.2.1.	IFI possible	60
2.3.2.2.	Péritonite	61
2.3.2.3.	Choc septique	62
2.3.3.	Préemptif	62
2.3.3.1.	IFI possible	63
2.3.3.2.	Autres indications	63
2.3.4.	Documenté.....	64
2.3.4.1.	Aspergillose invasive	65
2.3.4.2.	Candidémie.....	66
2.3.4.3.	Candidose	66
2.3.4.4.	Endocardite fongique	67
2.3.4.5.	Autres indications.....	67
3.	Discussion.....	69

CONCLUSION	75
ANNEXE 1 : RBU des antifongiques inscrits sur la liste en sus de la T2A (ANSM, 2012).....	76
ANNEXE 2 : Ordonnance nominative pour les antifongiques au CHU de Nantes.....	78
ANNEXE 3 : Recommandations internationales en Hématologie	80
ANNEXE 4 : Recommandations internationales d’Oncologie-pédiatrique	83
ANNEXE 5 : Recommandations internationales de Maladies infectieuses.....	86
ANNEXE 6 : Recommandations internationales de Réanimation chirurgicale	93
ANNEXE 7 : Recommandations locales d’Hématologie	94
ANNEXE 8 : Recommandations locales d’Oncologie Pédiatrique	98
ANNEXE 9 : Grille de recueil	101
BIBLIOGRAPHIE.....	103

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Fluconazole
- Figure 2 : Itraconazole
- Figure 3 : Voriconazole
- Figure 4 : Posaconazole
- Figure 5 : Isavuconazole
- Figure 6 : Amphotéricine B
- Figure 7 : Caspofungine
- Figure 8 : Micafungine
- Figure 9 : Flucytosine
- Figure 10 : Répartition des patients par service
- Figure 11 : Motif d'hospitalisation des patients
- Figure 12 : Indications retenues et répartitions des antifongiques prescrits
- Figure 13 : Espèces fongiques identifiées
- Figure 14 : Evolution clinique du patient à la fin du traitement antifongique
- Figure 15 : Répartition des antifongiques prescrits en prophylaxie selon l'indication
- Figure 16 : Répartition des antifongiques prescrits en empirique selon l'indication
- Figure 17 : Répartition des antifongiques prescrits en préemptif selon l'indication
- Figure 18 : Répartition des antifongiques prescrits et documentés selon l'indication

LISTE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Classification des antifongiques systémiques
- Tableau 2 : Spectre d'activité des antifongiques
- Tableau 3 : Consommations des antifongiques au CHU de Nantes (en DDJ/1000 JH)
- Tableau 4 : Critères diagnostiques des IFI selon l'EORTC/MSG
- Tableau 5 : Pathologies et facteurs de risques d'infection fongique
- Tableau 6 : Conformité de l'ensemble des prescriptions
- Tableau 7 : Conformité des traitements prophylactiques
- Tableau 8 : Conformité des traitements empiriques
- Tableau 9 : Conformité des traitements préemptifs
- Tableau 10 : Conformité des traitements documentés

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FC	5-Fluorocytosine
5-FU	5-Fluorouracile
ABPA	Aspergillose Broncho-Pulmonaire Allergique
AEG	Altération de l'Etat Général
AmB-D	Amphotéricine B deoxycholate
AmB-L	Amphotéricine B liposomale
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
API	Aspergilloses Pulmonaires Invasives
ATB	Antibiotique
ATF	Antifongique
ARS	Agence Régionale de Santé
CAI	Commission des Anti-infectieux
CAQES	Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Efficienc e des Soins
CBU	Contrat de Bon Usage
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
CTCV	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
DDJ	Dose Définie Journalière
EPP	Evaluation des Pratiques Professionnelles
ES	Etablissement de Santé
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de Séjour
GVH	Greffe Versus Hôte
IFI	Infection Fongique Invasive
IV	Intraveineux
IS	Immunosuppresseur
LCR	Liquide Céphalo-Rachidien
LAL	Leucémie Aigüe Lymphoïde
LAM	Leucémie Aigüe Myéloïde
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
MM	Myélome Multiple
PTT	Protocole Thérapeutique Temporaire
SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aigue
SMD	Syndrome Myélodysplasique
SMP	Syndrome Myéloprolifératif
SNA	Situation Non Acceptable
SNC	Système Nerveux Central
T2A	Tarifcation à l'Activité
Vd	Volume de distribution
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

Les infections fongiques invasives (IFI) sont le résultat d'agents fongiques opportunistes et d'un terrain pathologique altérant les fonctions immunologiques de l'hôte conduisant donc à des mycoses profondes. Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques importants de ces dernières années, la morbi-mortalité liée aux IFI reste élevée.

Les IFI sont en constante augmentation depuis plus de vingt ans. Cette augmentation est en partie liée à l'augmentation des patients à risques (hémopathies malignes, immunodépression, chimiothérapies, immunosuppresseurs, greffes, diabète) (1). Ce phénomène s'observe tant au niveau local qu'un niveau national et international. Si les candidoses et aspergilloses sont connues depuis bon nombre d'années, de nouvelles infections fongiques ont vu leur émergence, depuis la fin du XX^{ème} siècle, telle que les mucormycoses, les Fusarioses et les scedosporioses. Ces IFI émergentes sont extrêmement préoccupantes car leur diagnostic est complexe à obtenir et elles sont associées à une morbi-mortalité très élevée chez les patients fragilisés (2).

Ainsi, entre 2001 et 2010, l'incidence des IFI a augmenté de 1,5 % chaque année alors que la létalité a augmenté de 2,9 % par année (3). L'institut de veille sanitaire rapporte que sur cette même période l'incidence moyenne des IFI en France était de 5,9 cas pour 100 000 personnes par an avec une létalité de 27,6 %. Les candidémies et les aspergilloses étant les principales infections rencontrées, elles sont à elles deux responsables de deux tiers des IFI diagnostiquées et elles représentent 87,6 % des décès liés à une mycose invasive en France (3). Cependant l'émergence de nouvelles IFI est une préoccupation supplémentaire. Les infections à mucormycoses, de diagnostic extrêmement difficile (4), ont vu leur incidence progresser de 7,3 % par an alors que leur létalité a augmenté de 9,3 % (3). Ces données pouvant même être sous-estimées, surtout en ce qui concerne la mortalité, étant donné que le diagnostic d'une mucormycose est souvent obtenu après le décès (5,6).

Le suivi des consommations des agents anti-infectieux est un prérequis fondamental de la démarche du bon usage des thérapies anti-infectieuses. Ainsi, la consommation des antifongiques systémiques au CHU de Nantes en 2015, exprimée en Dose Définie Journalière (DDJ) pour 1 000 patients par jour, s'élevait à 63,9 DDJ/1 000 journées d'hospitalisation (JH) (le CHU de Nantes étant un hôpital multi site de 3 069 lits). La consommation des antifongiques a cependant connu une nette diminution passant à 53,7 DDJ/1 000 JH en 2016, puis à 36,9 DDJ/1 000 JH en 2017. Cette tendance devra néanmoins être confirmée dans les années à venir. Le réseau de surveillance ATB-raisin, lui, indiquait une consommation d'antifongiques de 35 DDJ/1 000 JH dans les CHU en 2016 (7). Ces données devront cependant être comparées avec prudence en raison de la grande variabilité des

consommations d'un établissement à un autre et d'une année à l'autre, considérant d'autant plus que le volet antifongique de cette surveillance était optionnel et que la participation était en baisse en 2016 par rapport aux années précédentes. Au niveau international, très peu de pays ont développé une surveillance de la consommation d'antifongiques. Par exemple, les Pays-Bas ont indiqué, en 2015, une consommation d'antifongique au sein des CHU s'élevant à 127 DDJ/1000 JH (8).

Une autre conséquence de cette augmentation de consommation est la dépense pharmaceutique induite par la prescription des ATF par voie injectable. Aujourd'hui la dimension économique est devenue incontournable dans la stratégie des soins. Cela est d'autant plus important pour cette classe thérapeutique que la grande majorité des ATF injectables sont des molécules onéreuses inscrites sur la liste en sus de la tarification à l'activité. Ce système de remboursement induit donc une obligation de justification de l'indication de la prescription afin d'en obtenir le remboursement, ceci étant défini dans le Contrat d'Amélioration de la Qualité et de l'Effizienz des Soins (CAQES) signé entre l'Agence régionale de santé (ARS) et l'Etablissement de Santé (ES). La dépense liée aux antifongiques n'a cessé d'augmenter, faisant de cette classe le premier budget de dépenses hospitalières en médicaments anti-infectieux, dépassant donc celle induite par les antibiotiques bien que le nombre de spécialités soit largement inférieur (9). L'Agence Technique de l'Information Hospitalière (ATIH) chiffrait à plus de 83 millions d'euros la dépense nationale liée à l'amphotéricine B, la micafungine, la caspofungine et le voriconazole injectable, soit une augmentation de 27 % entre 2007 et 2011.

Le dernier argument en faveur d'une utilisation contrôlée et raisonnée des antifongiques est l'émergence de résistances. Plusieurs études ont mis en évidence des résistances acquises, aussi bien aux levures qu'aux infections à champignons filamenteux, lors d'une exposition préalable (prophylactique ou curative) à un antifongique (10–14). Les mécanismes décrits sont des mutations ou l'activation de pompes à efflux diminuant la sensibilité des souches aux antifongiques. L'utilisation appropriée de la molécule tant dans le respect des indications mais aussi dans les posologies utilisées ainsi que dans les durées de traitements doit être incluse dans l'optimisation des prises en charge thérapeutiques des IFI afin de limiter le risque de sélection de résistance. Bien que les données soient encore limitées sur la corrélation entre consommation d'ATF et émergences de résistances, l'expérience acquise via les antibiotiques, doit nous conduire à maîtriser l'utilisation de ces agents anti infectieux afin d'en préserver toute leur efficacité dans l'avenir.

Afin de répondre à ce défi que représentent les IFI, la Commission des Anti-Infectieux (CAI) du CHU de Nantes a créé en 2017 une sous-commission correspondant au groupe antifongique. Le but de ce groupe de travail est d'améliorer la prise en charge et le pronostic des IFI des différentes spécialités médicales, ceci s'inscrivant dans la politique de bon usage des anti-infectieux menée au CHU de Nantes. Cette démarche de bon usage doit permettre de favoriser les prescriptions raisonnées et adaptées des ATF, d'éviter les surconsommations

et les prescriptions injustifiées, tout en tenant compte des éléments diagnostics et de l'écologie fongique locale.

La première action menée pour le groupe ATF a été de conduire une Evaluation des Pratiques Professionnelles (EPP) au sein du CHU de Nantes.

L'objectif de cette étude est d'évaluer la pertinence des prescriptions des ATF systématiques au CHU de Nantes au vu des documentations microbiologiques, des référentiels locaux et des recommandations émises par les sociétés savantes internationales.

Partie 1 : Les infections fongiques invasives

1. Les Candidoses

1.1. Définition

Les candidoses sont provoquées par une levure du genre *Candida* comportant près de 200 espèces. Il s'agit de levures non capsulées et non pigmentées, se reproduisant par bourgeonnement multilatéral. Ces levures produisent des filaments (à l'exception de *Candida glabrata*) et peuvent produire ou non des mycéliums ou pseudomycéliums.

L'espèce la plus répandue chez l'être humain est *Candida albicans*, elle se retrouve dans l'environnement et est commensale des muqueuses digestives et génitales. Les autres espèces commensales principalement rencontrées sont : *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. glabrata*, que l'on retrouve au niveau des muqueuses digestives, génito-urinaires et de la peau. D'autres espèces, *C. krusei* et *C. kefyr*, ne sont pas commensales mais uniquement environnementales.

Il s'agit de levures opportunistes qui vont devenir pathologiques en fonction de facteurs favorisants chez l'hôte tel qu'un déficit immunitaire (hémopathies, cancer, VIH, chimiothérapies, corticoïdes, antibiothérapie à large spectre, etc.) ou une effraction des muqueuses (chirurgie digestive, thoracique, transplantation d'organes, grands brûlés, cathéters veineux centraux, etc.) (15–17).

1.2. Epidémiologie

Les candidémies représentent la quatrième infection nosocomiale rencontrée à l'hôpital avec un pourcentage de 10 à 15 % des septicémies nosocomiales (18). Ces infections sont particulièrement diagnostiquées dans les services d'hématologie, de réanimation et de grands brûlés. En France, l'incidence moyenne des candidémies est de 5,9 pour 100 000 personnes par an avec une mortalité de 40 % (3,19).

En Europe, les candidémies sont estimées de 3 à 4,4 cas pour 100000 personnes par an (20). La mortalité quant à elle varie de 30 à 62 % (21).

Les candidémies sont responsables de 25 à 43 % des IFI, suivant les services et la population étudiée, et le taux de mortalité attribuable varie de 33 à 60 % (3,22–25). De plus,

en France, l'évolution des candidémies sur la dernière décennie indique une augmentation annuelle de l'incidence de 7,7 % par an associée néanmoins à une diminution de la mortalité de 1,6 % par an grâce aux progrès diagnostiques et thérapeutiques (3).

Depuis plusieurs années, la répartition des espèces *Candida* identifiées se modifie, de plus en plus de *Candida* non *albicans* sont identifiés. Ainsi *C.glabrata*, *C. parapsilosis* et *C. Krusei* ont vu leur incidence augmenter au cours des dernières années, notamment dans les populations exposées préalablement à un antifongique (azolés ou échinocandines) (22,26–30). L'espèce la plus identifiée reste toujours *Candida albicans* (54 %) suivie de *C. glabrata* (18 %), puis de *C. parapsilosis* (11 à 13 %), *C.tropicalis* (9 %) et *C. krusei* (4 %) (31–33).

1.3. Physiopathologie

Les candidoses se répartissent en plusieurs groupes :

- ✓ les candidoses superficielles : lésions cutanéomuqueuses inflammatoires de localisations buccales, œsophagiennes, vaginales, urinaires, anales, cutanées et unguéales ;
- ✓ les candidémies : hémocultures positives à *Candida* témoignant la dissémination hémotogène de l'espèce ;
- ✓ les candidoses invasives : atteinte viscérale profonde et grave entraînant une atteinte clinique du patient, de localisation cardiaque, neurologique, pulmonaire, oculaire ou osteo-articulaire ;
- ✓ les candidoses disséminées : Atteinte multi viscérale, au moins deux organes sont atteints. Ces candidoses peuvent être chroniques (candidoses hépatospléniques).

Les signes cliniques des candidoses invasives sont non spécifiques, on y retrouve une fièvre (résistante à un traitement antibiotique bien conduit) et une altération de l'état général (AEG). Des signes plus spécifiques de l'organe atteint peuvent être présents. Le diagnostic formel repose sur des techniques mycologiques (examen direct, mise en cultures), immunologiques (détection d'anticorps et d'antigènes) et moléculaires (recherche d'ADN fongique) (34).

2. Les aspergilloses

2.1. Définition

Les aspergilloses sont provoquées par des champignons filamenteux cloisonnés hyalins du genre *Aspergillus* composé de près de 300 espèces. Il s'agit de champignons cosmopolites et ubiquitaires, produisant un mycelium. Du fait de leur thermotolérance ils sont très répandus dans l'environnement. On les retrouve dans les sols, l'eau, la poussière, les matières organiques en décomposition et dans les systèmes de ventilations (notamment en milieu hospitalier lors de travaux par exemple).

L'espèce la plus largement répandue en pathologie humaine est *Aspergillus fumigatus* qui est responsable de 90 % des aspergilloses invasives. D'autres espèces peuvent être retrouvées, de manière moins fréquente, telles que : *A. flavus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. versicolor*, *A. terreus*.

Ces moisissures sont opportunistes chez l'être humain en cas d'altération de l'immunité (VIH, mucoviscidose, chimiothérapie, corticothérapie, neutropénie, greffe de moelle osseuse, greffe d'organe solide, etc.). La contamination se fait par l'inhalation de spores ou par voie cutanée en cas d'altération de la barrière cutanée (plaies, brûlures) (15–17).

2.2. Epidémiologie

L'aspergillose invasive est la deuxième infection fongique rencontrée en France après les candidoses. Elle est tout particulièrement retrouvée dans les services d'hématologie chez les patients neutropéniques, en post-chimiothérapie ou en post greffe de cellules souches hématopoïétiques. Chez ces patients à risque, la mortalité peut être particulièrement élevée, jusqu'à 50 % pour les patients ayant une aspergillose invasive associée à une neutropénie chimio-induite (35).

En Europe, l'incidence des infections à *Aspergillus* varie de 0,4 à 23 % en fonction de la population étudiée (36). La mortalité causée par les aspergilloses invasives est très variable selon la pathologie sous-jacente du patient. En effet l'étude de la littérature internationale montre une mortalité variant de 33 % pour les leucémies aiguës à 57 % pour les allogreffes de cellules souches, la mortalité moyenne à 90 jours étant de 44 % (36–40).

En France, les aspergilloses invasives sont responsables de 23,8 % des IFI. Leur incidence annuelle est de 1,4 pour 100 000 personnes et est associée à une mortalité de 28,5

%. Au cours de la précédente décennie, de 2001 à 2010, une augmentation de 4,4 % de l'incidence a été observée en moyenne chaque année. La mortalité annuelle diminuait en moyenne de 1,4 % pour les aspergilloses invasives. L'*Aspergillus fumigatus* est de loin l'espèce la plus largement identifiée, dans 80 à 90 % des cas (30,37).

2.3. Physiopathologie

Les aspergilloses se répartissent en plusieurs groupes :

- ✓ les aspergillomes : colonisation d'une cavité pulmonaire préexistante (secondaire à une tuberculose ou sarcoïdose) ayant pour conséquence la formation d'une truffe aspergillaire formée de mycelium. Les signes cliniques sont une toux, une hémoptysie, une fièvre (résistante aux antibiotiques) et une AEG ;
- ✓ les aspergilloses pulmonaires invasives (API) : porte d'entrée pulmonaire de forme clinique grave (fièvre résistante aux antibiotiques, toux, hémoptysie, dyspnée, douleurs thoraciques, associés à un syndrome inflammatoire majeur) avec un envahissement local et une nécrose. Le pronostic est très mauvais en raison d'une possible dissémination et d'une localisation extra-pulmonaire pouvant être rénale, cérébrale, hépatique, cardiaque, digestive et articulaire ;
- ✓ les aspergilloses immuno-allergiques : atteinte des voies aériennes supérieures et inférieures dans laquelle l'*Aspergillus* se comporte comme un allergène. On distingue quatre formes principales : l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA), l'asthme aspergillaire, l'alvéolite allergique et la sinusite aspergillaire allergique ;
- ✓ les aspergilloses extra-pulmonaires : pouvant être superficielles telles que les aspergilloses oculaires, cutanées, les otomycoses et les onyxis aspergillaires, ou profondes comme les aspergilloses invasives de localisation cérébrale, sinusienne, hépatique, péritonéale, rénale, cardiaque (endocardites), osseuse et cutanée.

Le diagnostic des différentes aspergilloses repose sur l'imagerie (radio thoracique, scanner), ainsi que sur des techniques mycologiques (examen direct, mise en culture), immunologiques (détection d'anticorps et d'antigènes) et moléculaires (recherche d'ADN fongique) (41).

3. Autres infections fongiques invasives

3.1. Mucormycoses

Les mucormycoses sont des infections opportunistes dues à des champignons filamenteux non cloisonnés de la classe des zygomycètes. Ces champignons sont cosmopolites et se retrouvent dans l'environnement : sols, végétaux, graines des céréales et matières en décomposition (15,17,41).

Il s'agit de la troisième infection fongique retrouvée en onco-hématologie, après les aspergilloses et les candidoses, et son pronostic est extrêmement défavorable (42). Les zygomycètes responsables d'IFI appartiennent à l'ordre des Mucorales tels que : *Rhizopus*, *Absidia*, *Mucor*, *Cunninghamella* et *Rhizomucor* (43,44).

La contamination se fait par inhalation de spores, par voie cutanée (en cas d'altération de la barrière cutanée) et par voie digestive (par ingestion d'aliments contaminés). Les facteurs de risque liés à l'hôte sont dépendants des pathologies sous-jacentes : hémopathies malignes, leucémies, transplantations, diabète, neutropénies, chimiothérapies, traitements immunosuppresseurs (45). Les atteintes peuvent être locales (pulmonaires, rhino-cérébrales, cutanées ou intestinales) ou disséminées (46). Il en résulte une thrombose des vaisseaux atteints provoquant une nécrose rapide et difficilement contrôlable des tissus adjacents (5). Les signes cliniques sont non spécifiques (fièvre, toux, hémoptysie). Le diagnostic repose sur les prélèvements des tissus atteints, l'examen direct et leur mise en culture. Néanmoins, le diagnostic reste difficile à obtenir et est souvent confirmé après le décès du patient, le taux de mortalité attribué aux mucormycoses étant supérieur à 60 % (42).

3.2. Fusarioses

Les fusarioses sont des infections à champignons filamenteux cloisonnés hyalins appartenant à la classe des Hyalohyphomycetes. Ce sont des moisissures saprophytes que l'on retrouve dans le sol et les plantes ainsi qu'en milieu hospitalier au même titre que les *Aspergillus* (16,17,41).

De nombreuses espèces du genre *Fusarium* ont été identifiées mais seules quelques-unes sont retrouvées en pathologie humaine. La plus largement répandue est *Fusarium solani*, représentant plus de 50 % des infections documentées, suivi par *Fusarium oxysporum* (47).

La contamination se fait par inhalation et plus rarement par voie cutanée. Les facteurs de risques sont l'immunodépression et plus particulièrement les patients ayant une leucémie aigüe, une greffe de moelle osseuse, une neutropénie prolongée et/ou un traitement par corticoïdes. Cette infection touche également les patients immunocompétents porteurs de lentilles de contact ou lors d'effractions cutanées. Les fusarioses peuvent ainsi être superficielles chez le patient immunocompétent (atteinte oculaire, unguéale ou cutanée) ou invasives chez le patient immunodéprimé. Dans cette catégorie de patient, les fusarioses peuvent être localisées en cas de pneumopathies, ou de cellulites, ou bien disséminées, tous les organes pouvant être touchés. Chez le patient immunodéprimé la mortalité varie de 50 à 80 % (36,48).

3.3. Scédosporioses

Les scédosporioses sont également dues à des champignons filamenteux cloisonnés hyalins de la classe des Hyalohyphomycètes. Il s'agit de champignons ubiquitaires que l'on retrouve dans notre environnement dans les eaux, les sols et les matières organiques en décomposition (16,17,41).

Il s'agit d'une infection fongique émergente, depuis la fin du XX^{ème} siècle, ayant un taux de mortalité très important s'expliquant par une résistance naturelle à presque tous les antifongiques. Deux espèces sont retrouvées en pathologie humaine : *Scedosporium apiospermum* et *Scedosporium prolificans* (36).

La colonisation se fait par inhalation des spores, par inhalation d'une eau contaminée (lors d'une noyade) ou par voie cutanée (lors d'une rupture de la barrière cutanée). Les facteurs de risques prédisposant sont les pathologies respiratoires sous-jacentes (mucoviscidose, tuberculose) et l'immunodépression (greffe de moelle osseuse, greffe d'organe solide, VIH, neutropénie). Les atteintes peuvent être locales (pulmonaires, cutanées, osseuses, articulaires ou cérébrales) ou disséminées (49). La gravité de l'infection repose sur la dissémination hématogène et par son tropisme neurologique responsable d'abcès cérébraux. Les formes invasives, bien que rare, se développent majoritairement chez le patient immunodéprimé dont le taux de mortalité varie de 50 à 70 % (50).

3.4. Cryptococcoses

Les cryptococcoses sont causées par des levures capsulées, cosmopolites, du genre *Cryptococcus*. Il s'agit d'une levure saprophyte qui est répandue dans les fientes de pigeons et que l'on peut retrouver dans l'air, sur les fruits et les plantes (51).

Cette levure opportuniste est rencontrée en pathologie humaine chez les patients immunodéprimés. Elle est le plus souvent diagnostiquée chez les patients sidéens mais également dans les hémopathies malignes, les greffes d'organes, les sarcoïdoses et lors de traitements prolongés par corticoïdes. Le genre *Cryptococcus* comprend 19 espèces mais seule *Cryptococcus neoformans* est pathogène chez l'homme en raison de sa température de croissance à 37°C (52).

La contamination se fait dans la quasi-totalité des cas par inhalation de spores. L'atteinte principale est neuro-méningée et est responsable de méningo-encéphalites et de cryptococcomes (53). La manifestation primaire de la maladie est pulmonaire et spontanément résolutive. Des formes disséminées peuvent apparaître avec atteintes cutanées, pulmonaires, osseuses, urinaires. La gravité de l'infection est liée à l'atteinte neuro-méningée de début insidieux et progressif. La clinique est marquée par un syndrome méningé franc, une paralysie des nerfs crâniens et une modification du caractère.

Partie 2 : Prise en charge thérapeutique des infections fongiques invasives

1. Les traitements antifongiques

1.1. Présentation des antifongiques

Les antifongiques utilisés pour le traitement des infections fongiques invasives peuvent être classés de la façon suivante :

Tableau 1 : Classification des antifongiques systémiques (17)

Famille	DCI	Spécialité	Voie d'administration	Dosage	Facturation en sus de la T2A
AZOLES	Fluconazole	TRIFLUCAN®	PO (gélules)	50, 100 et 200 mg	Non
			PO (suspension buvable)	50 mg/5ml et 200 mg/5ml	Non
			IV	50, 100 et 200 mg	Non
	Itraconazole	SPORANOX®	PO (gélules)	100 mg	Non
			PO (solution buvable)	10 mg/ml	Non
	Voriconazole	VFEND®	PO (gélules)	50 et 200 mg	Non
			PO (suspension buvable)	40 mg/ml	Non
			IV	200 mg	Oui
	Posaconazole	NOXAFIL®	PO (gélules)	100 mg	Non
			PO (suspension buvable)	40 mg/ml	Non
IV			300 mg	Oui	
Isavuconazole	CRESEMBA®	PO (gélules)	100 mg	Oui	
		IV	200 mg	Oui	
POLYENES	Amphotéricine B deoxycholate	FUNGIZONE®	PO (suspension buvable)	10%	Non
			IV	50 mg	Non
	Amphotéricine B liposomale	AMBISOME®	IV	50 mg	Oui
ECHINOCANDINES	Caspofungine	CANCIDAS®	IV	50 et 70 mg	Oui
	Micafungine	MYCAMINE®	IV	50 et 100 mg	Oui
PYRIMIDINE	Flucytosine	ANCOTIL®	PO	500 mg	Non
			IV	1%	Non

Le spectre d'action des traitements antifongiques sera détaillé pour chaque molécule et peut être résumé dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Spectre d'activité des antifongiques (54–63)

	FCZ	ITZ	VCZ	PSZ	ISZ	AmB	CSF	MCF	5-FU
<i>C. albicans</i>	S	S	S	S	NE	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	NE	S	I	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	I	S	S	NE	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	I	I	S	S	NE	I	S	S	I
<i>C. krusei</i>	R	I	S	S	NE	I	S	S	I
<i>Aspergillus sp</i>	R	S	S	S	S	S*	S	S	S
Mucorales	R	R	R	S	S	S	R	R	R
<i>Fusarium sp</i>	R	R	I	S	NE	S	R	R	R
<i>Scedosporium</i>	R	R	I	NE	NE	R	R	R	R
<i>Cryptococcus Neoformans</i>	S	S	S	S	NE	S	R	R	I

* : à l'exception d'*Aspergillus terreus* ; S : sensible ; I : Intermédiaire ; R : Résistant ; NE : Non évalué ; FCZ : Fluconazole ; ITZ : Itraconazole ; VCZ : Voriconazole ; PSZ : Posaconazole ; ISZ : Isavuconazole ; AmB : Amphotéricine B ; CSF : Caspofungine ; MCF : Micafungine ; 5-FU : Flucystosine

1.2. Les azolés

Les triazolés agissent tous par le même mécanisme d'action. Ce sont des inhibiteurs de la 14-alpha-déméthylases, enzyme responsable de la déméthylation en 14-alpha du lanostérol en ergostérol via le cytochrome P450. L'ergostérol étant un élément indispensable des membranes cellulaires fongiques, sa déplétion entraîne une interruption de la synthèse de la membrane fongique. Il en résulte une action fongistatique sur les levures et fongicide sur les champignons filamenteux (sauf pour le fluconazole).

1.2.1. Fluconazole (55)

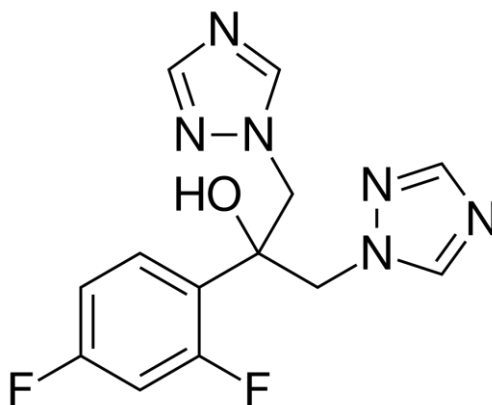


Figure 1 : Fluconazole

1.2.1.1. Indications thérapeutiques (selon l'AMM)

- ✓ Candidoses buccales, oropharyngées, œsophagiennes, vaginales et urinaires
- ✓ Candidoses invasives (systémiques et profondes)
- ✓ Méningites à cryptocoques et en prophylaxie secondaire
- ✓ En prophylaxie chez les patients atteints d'une neutropénie prolongée.

1.2.1.2. Spectre d'action et résistances

Le fluconazole a une activité antifongique contre la plupart des *Candida* tel que *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* et *C. glabrata*. Néanmoins la sensibilité de *C. glabrata* au

fluconazole est diminuée en comparaison aux autres espèces. Le fluconazole est également actif vis-à-vis de *Cryptococcus neoformans* et de *Cryptococcus gattii*. L'espèce *C. krusei* est par contre résistante au fluconazole tout comme les *Aspergillus*, les *Fusarium* et les *Mucorales*.

1.2.1.3. Pharmacocinétique

Le fluconazole est bien absorbé par voie orale, sa biodisponibilité étant de 90 % et non modifiée par la prise alimentaire. La liaison aux protéines plasmatiques est faible (11-12 %). Il présente une excellente diffusion dans les liquides biologiques et notamment dans la salive et le liquide céphalo-rachidien (LCR). Le fluconazole est faiblement métabolisé, il est par contre un inhibiteur puissant des cytochromes CYP2C9, CYP3A4 et CYP2C19. Sa demi-vie plasmatique est de 30 heures et son élimination est majoritairement rénale (80 %) sous forme inchangée.

1.2.1.4. Effets indésirables

Le fluconazole possède un bon profil de tolérance. Les principaux effets observés sont d'ordre digestif (nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales), cutané et hépatique (augmentation des transaminases réversible à l'arrêt du traitement).

1.2.1.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Le fluconazole est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux azolés ou aux excipients.

La prescription concomitante avec des médicaments allongeant l'intervalle QT et métabolisés par le cytochrome P450 3A4, tel que pimozide, quinidine et érythromycine, est contre-indiquée.

Du fait de son puissant effet inhibiteur du cytochrome P450, les médicaments interagissant avec ces mêmes cytochromes tels que la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, la phénytoïne, le tacrolimus, la ciclosporine, la névirapine, les benzodiazépines et les anticoagulants oraux doivent être utilisés avec précaution. Il en est de même avec tous les médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT ainsi qu'avec les dérivés de l'ergot de seigle.

1.2.2. Itraconazole (58)

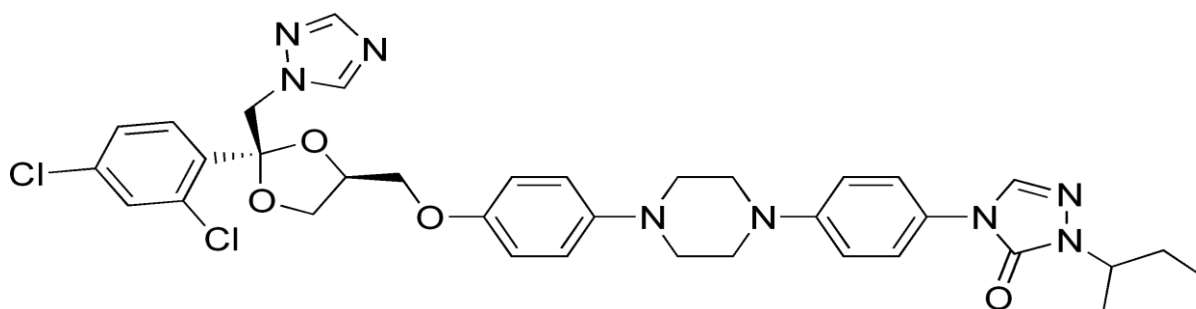


Figure 2 : Itraconazole

1.2.2.1. Indications thérapeutiques (selon l'AMM)

- ✓ Mycoses superficielles
- ✓ Mycoses systémiques : candidoses et aspergilloses.

1.2.2.2. Spectre d'action et résistances

L'itraconazole est actif sur les *Candida albicans* et *parapsilosis*. En revanche son activité sur *C. glabrata*, *C. krusei* et *C. tropicalis* est inconstante. Il est actif sur les *Aspergillus* ainsi que *Cryptococcus neoformans*. Sa résistance est naturelle à l'encontre des germes responsables de mucormycoses, fusarioses et scédosporioses.

1.2.2.3. Pharmacocinétique

La biodisponibilité de l'itraconazole est bonne et est maximale lorsqu'il est pris immédiatement après un repas. Sa liaison aux protéines plasmatiques est extrêmement forte (99,8 %). Il a une excellente diffusion tissulaire (poumon, rein, foie, os, estomac, rate, muscles) avec un volume de distribution (Vd) de 700 L. L'itraconazole est fortement métabolisé dans le foie principalement par le CYP 3A4. Sa demi-vie plasmatique est de 30 heures et son élimination se fait par les selles (54 %) et par les urines (35 %).

1.2.2.4. Effets indésirables

Son profil de tolérance est similaire à celui du fluconazole avec des troubles principalement digestifs, cutanés et hépatiques. Une hématotoxicité et une hépatotoxicité peuvent être observées également.

1.2.2.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

L'itraconazole est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux azolés ou aux excipients.

L'administration concomitante d'itraconazole avec les substances suivantes est contre-indiquée :

- médicaments allongeant l'intervalle QT ;
- les inhibiteurs de l'HMG-CoA reductase métabolisés par le cytochrome P450 3A4 : atorvastatine et simvastatine ;
- les alcaloïdes dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, ergotamine et méthylergométrine (méthylergonovine) ;
- midazolam par voie orale, élétriptan, nisoldipine et vardénafil (chez l'homme âgé de plus de 75 ans).

Les médicaments suivants doivent être utilisés avec précaution : la névirapine, les anticoagulants oraux, certains cytostatiques comme le busulfan, le docétaxel et les vinca-alcaloïdes, les antagonistes calciques métabolisés par le CYP3A4, la ciclosporine, le sirolimus et le tacrolimus, la digoxine, le vardénafil, la carbamazépine, la phénytoïne ou encore le phenobarbital et tous autres médicaments substrat du CYP 3A4, en raison de l'effet inhibiteur de ce dernier par l'itraconazole.

1.2.3. Voriconazole (56)

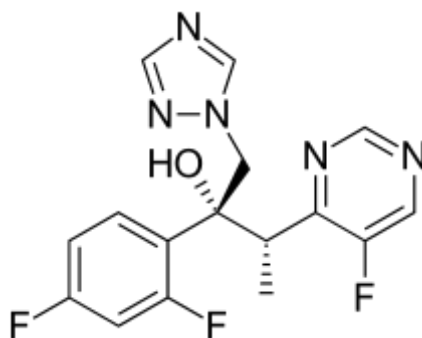


Figure 3 : Voriconazole

1.2.3.1. Indications thérapeutiques (selon l'AMM)

- ✓ Aspergilloses invasives
- ✓ Candidémies chez les patients non neutropéniques
- ✓ Candidoses graves résistant au fluconazole
- ✓ Fusarioses et scédosporioses
- ✓ Prophylaxie des IFI chez les patients allogreffés de cellules souches hématopoïétiques (CSH) à haut risque.

1.2.3.2. Spectre d'action et résistances

Le voriconazole possède un spectre d'action très large. Il est actif contre toutes les espèces de *Candida*, y compris *C. krusei* naturellement résistante au fluconazole. Il est fongicide sur toutes les espèces d'*Aspergillus* et également sur les champignons émergents, sensibilité intermédiaire, tels que *Fusarium* et *Scedosporium*. En revanche, les espèces zygomycètes sont naturellement résistantes. Il faut tout de fois se méfier des résistances croisées entre azolés.

1.2.3.3. Pharmacocinétique

L'absorption orale du voriconazole est excellente avec une biodisponibilité de 96 %. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 58% et sa distribution tissulaire est importante. Le

voriconazole est métabolisé au niveau du foie par les cytochromes P450 2C19, 2C9 et 3A4. Il est important de noter que le voriconazole possède une forte variabilité interindividuelle. L'élimination se fait à plus de 80 % dans les urines et seulement 2 % sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est de 6 heures.

1.2.3.4. Effets indésirables

Le voriconazole peut causer des troubles de la vision (vision trouble, chromatopsie et photophobie), une hématotoxicité, ainsi que des céphalées, des troubles cutanés et une hépatotoxicité (élévation réversible des transaminases). Très fréquemment des troubles digestifs peuvent également survenir.

1.2.3.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Le voriconazole est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux azolés ou aux excipients.

L'administration concomitante de voriconazole avec les substances suivantes est contre-indiquée :

- les substrats du CYP3A4 pouvant induire un allongement de l'intervalle QT ;
- les inhibiteurs puissants du CYP3A4 : rifampicine, carbamazépine ou phénobarbital ;
- les alcaloïdes de l'ergot de seigle : ergotamine et dihydroergotamine ;
- efavirenz (si dose \geq 400 mg/j), ritonavir (400mg et plus deux fois/j), sirolimus et millepertuis.

De par son activité sur les cytochromes P450, une surveillance étroite doit être faite lors de sa prescription avec les médicaments suivants : la phénytoïne, l'efavirenz, la rifabutine, l'évérolimus, la méthadone, l'oxycodone, les anti-coagulants oraux et le fluconazole.

1.2.4. Posaconazole (57)

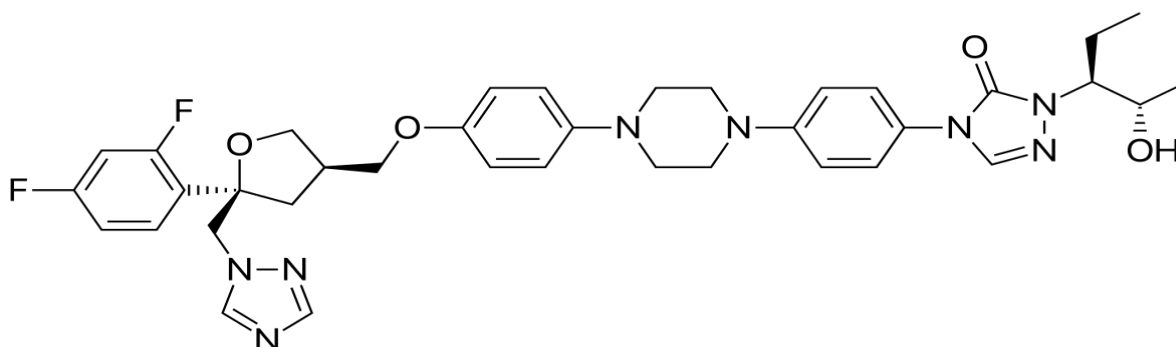


Figure 4 : Posaconazole

1.2.4.1. Indications thérapeutiques (selon l'AMM)

- ✓ Aspergilloses invasives chez les patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole
- ✓ Fusarioses chez les patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B
- ✓ Prophylaxie chez les patients recevant une chimiothérapie d'induction de la rémission pour une leucémie aiguë myéloïde (LAM) ou un syndrome myélodysplasique (SMD) connus pour induire une neutropénie prolongée et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives
- ✓ Prophylaxie chez les patients receveurs de greffe CSH sous traitement immunosuppresseur à haute-dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives.

1.2.4.2. Spectre d'action et résistances

Le posaconazole est actif contre les espèces *Aspergillus*, *Candida*, ainsi que les espèces émergentes telles que : *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor*, et *Rhizopus*. Cependant, les données cliniques sont encore insuffisantes et son efficacité vis-à-vis des espèces émergentes doit être prise avec précaution. Des résistances croisées aux azolés peuvent également exister.

1.2.4.3. Pharmacocinétique

L'absorption du posaconazole par voie orale est bonne et se trouve augmentée lors de la prise concomitante d'une alimentation riche en graisses. Il est fortement lié aux protéines plasmatiques (>98 %) et sa distribution tissulaire est importante (Vd à 1744 L). Le posaconazole est faiblement métabolisé (17 %). Sa demi-vie plasmatique moyenne est de 35 heures (variant de 20 à 66 heures) et son élimination se fait par voie fécale (77 %) et urinaire (14 %).

1.2.4.4. Effets indésirables

Les effets indésirables principalement observés sont communs aux autres azolés tels que des troubles digestifs, céphalées, troubles cutanés, hépatotoxicité et hématotoxicité. Le posaconazole peut également être à l'origine de troubles hydro-électrolytiques (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypo ou hyperglycémies). Son profil de tolérance n'en demeure pas moins excellent.

1.2.4.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

Le posaconazole est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux azolés ou aux excipients.

L'administration concomitante de posaconazole avec les substances suivantes est contre-indiquée :

- alcaloïdes de l'ergot de seigle ;
- les substrats de CYP3A4 pouvant induire un allongement de l'intervalle QT ;
- les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase : simvastatine et atorvastatine.

De plus, les associations suivantes doivent être utilisées avec précaution lors de l'administration du posaconazole : la rifampicine, la rifabutine, la carbamazépine, la phénytoïne, le phenobarbital, l'éfavirenz, les vinca-alcaloïdes, le sirolimus, le tacrolimus, la ciclosporine, la digoxine, le midazolam et autres benzodiazépines.

1.2.5. Isavuconazole (64)

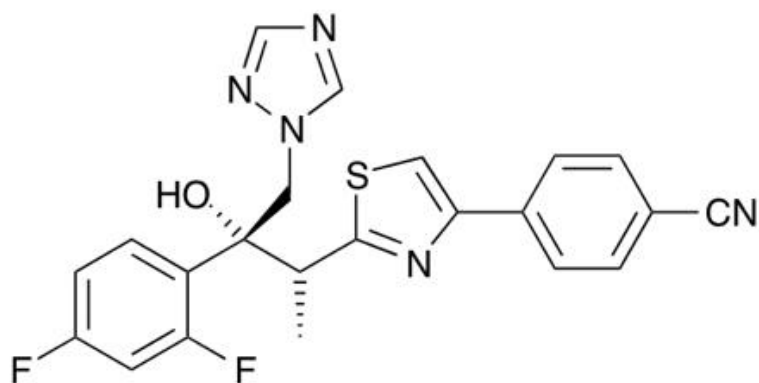


Figure 5 : Isavuconazole

1.2.5.1. Indications thérapeutiques (selon l'AMM)

- ✓ Aspergilloses invasives
- ✓ Mucormycoses chez les patients pour lesquels le traitement par amphotéricine B est inapproprié.

1.2.5.2. Spectre d'action et résistances

L'isavuconazole est actif sur les espèces *Aspergillus* suivantes : *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, et *A. terreus*. Il est également actif contre les espèces de l'ordre Mucorales.

1.2.5.3. Pharmacocinétique

L'absorption orale de l'isavuconazole est excellente puisque sa biodisponibilité est de 98 %. L'administration de ce médicament se fait par l'intermédiaire du sulfate d'isavuconazonium qui est une prodrogue. Une fois son absorption faite, l'isavuconazonium est rapidement hydrolysé par les estérases plasmatiques en isavuconazole correspondant à la substance active. Sa liaison aux protéines plasmatiques est quasi totale (99 %) et sa distribution tissulaire est conséquente (Vd de 450 L). Les cytochromes 3A4 et 3A5 interviennent dans le métabolisme de l'isavuconazole. Son élimination se fait principalement dans les fèces (46 %) et dans les urines (45 %).

1.2.5.4. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables observés sont des troubles digestifs, une hépatotoxicité, des troubles hydro-électrolytiques (hypokaliémie principalement), des troubles cutanés, des céphalées et également des somnolences et une confusion. Des effets indésirables respiratoires ont également été constatés tels qu'une dyspnée voir une insuffisance respiratoire.

1.2.5.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

L'isavuconazole est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux azolés ou aux excipients.

L'administration concomitante d'isavuconazole avec les substances suivantes est contre-indiquée :

- kétoconazole, ritonavir (si dose > 200 mg/12h) ;
- les inducteurs puissants du CYP3A4 et 3A5 : rifampicine, rifabutine, carbamazépine, les barbituriques à longue durée d'action, phénytoïne et millepertuis ;
- les inducteurs modérés du CYP3A4 et 3A5 : efavirenz et étravirine.

L'isavuconazole est également contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents familiaux du syndrome du QT court.

L'utilisation concomitante d'isavuconazole avec des substrats du CYP3A4 tels que les immunosuppresseurs (tacrolimus, sirolimus ou ciclosporine) ou des substrats de la P-gp (digoxine, colchicine ou dabigatran) doit être faite avec précaution.

1.3. Les polyènes

La famille des polyènes est représentée par l'amphotéricine B qui existe sous trois formes différentes : deoxycholate, liposomale et complexe lipidique. Seules les deux premières seront abordées par la suite, l'amphotéricine B complexe lipidique n'étant pas référencée au CHU de Nantes.

Les polyènes agissent principalement par liaison avec l'ergostérol de la membrane cytoplasmique des champignons. Cette liaison entraîne la formation de pores dans la membrane eux-mêmes responsables de la fuite du potassium, du sodium et des autres composants cytoplasmiques. Cette fuite des molécules intracellulaires entraîne ainsi la mort de la cellule fongique, d'où son activité fongicide.

Il est important de noter que l'action des polyènes n'est pas spécifique de l'ergostérol fongique mais interagit également avec le cholestérol des membranes cellulaires humaines ce qui explique sa toxicité, notamment rénale.

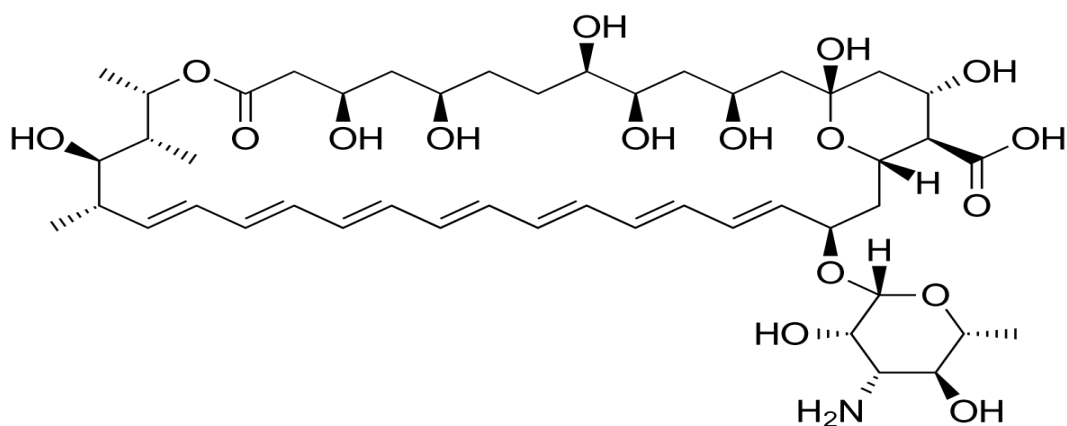


Figure 6 : Amphotéricine B

1.3.1. Amphotéricine B deoxycholate (AmB-D) (59)

1.3.1.1. Indications thérapeutiques (selon l'AMM)

Voie orale (Fungizone® 10 %) :

- ✓ Candidoses digestives
- ✓ Traitement complémentaire des candidoses vaginales et cutanées, dans le but d'obtenir la stérilisation d'une candidose intestinale associée

- ✓ Prévention des candidoses chez les patients à haut risque : prématurés, immunodéprimés, patients sous chimiothérapie antinéoplasique.

Voie IV (Fungizone® 50 mg) :

- ✓ Mycoses systématiques à germes sensibles.

1.3.1.2. Spectre d'action et résistances

L'AmB-D a un spectre très large sur les champignons responsables d'IFI. Elle est active à la fois contre les levures du genre *Candida* et *Cryptococcus neoformans* et les champignons filamenteux du genre *Aspergillus*, *Fusarium* et de l'ordre des mucorales (*Mucor*, *Absidia* et *Rhizopus*). En revanche, elle n'est pas efficace contre les infections à *Scedosporium*, à *Candida lusitaniae* et *Aspergillus terreus*. De plus, des résistances secondaires sont apparues chez *C. glabrata* et *C. krusei* en raison d'exposition aux traitements prolongés ou à l'utilisation des faibles doses (65).

1.3.1.3. Pharmacocinétique

L'AmB-D n'est quasiment pas absorbée par voie orale, son action antifongique s'exerce localement au contact des muqueuses, nécessitant donc une administration intraveineuse pour le traitement des IFI. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (>90 %). L'AmB a une diffusion tissulaire importante (Vd à 4 l/kg) et se stocke dans de nombreux tissus, en particulier le foie mais également au niveau rénal, splénique et pulmonaire. L'AmB-D n'est pas métabolisée et son élimination se fait par voie biliaire majoritairement et par voie rénale. Sa demi-vie plasmatique est de 15 jours.

1.3.1.4. Effets indésirables

Le profil de tolérance de l'AmB-D par voie systémique est assez mauvais. Lors de l'administration du produit, des réactions générales peuvent survenir telles que fièvre, frissons, céphalées, douleurs au point d'injection, nausées, hypotension voir collapsus cardiovasculaire et arrêt cardiaque. Il est nécessaire de respecter certaines précautions afin de limiter la survenue de ces effets : prémédication par un antihistaminique, administration d'une dose test, perfusion lente.

Les autres effets indésirables observés sont une néphrotoxicité dose-dépendante, nécessitant une surveillance étroite de la fonction rénale, des troubles hydro-électrolytiques, une hématotoxicité, une hépatotoxicité et des troubles neurologiques (troubles de l'audition, de la vision, vertiges, neuropathies périphériques).

1.3.1.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

L'AmB-D est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients et en cas d'insuffisance rénale.

Aucune interaction médicamenteuse ne contre-indique l'utilisation simultanée d'AmB-D mais son utilisation est déconseillée avec les médicaments donnant des torsades de pointe, les médicaments néphrotoxiques et les hypokaliémiants.

1.3.2. Amphotéricine B liposomale (AmB-L) (60)

1.3.2.1. Indications thérapeutiques (selon l'AMM)

- ✓ Traitement des infections fongiques invasives à *Aspergillus* en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole
- ✓ Traitement des infections fongiques invasives à *Candida* et des cryptococcoses neuroméningées chez le sujet infecté par le VIH :
 - ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B définie par : créatininémie > 220 µmol/l ou clairance < 25 ml/min,
 - en cas d'altération préexistante et persistante de la fonction rénale définie par : créatininémie > 220 µmol/l ou clairance < 25 ml/min.
- ✓ Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles.

1.3.2.2. Spectre d'action et résistances

Le spectre d'action de l'AmB-L est identique à celui de l'AmB-D. En revanche sa structure et sa vectorisation lui permettent de cibler les cellules fongiques et il en résulte une

meilleure efficacité et une toxicité moindre. Son utilisation est donc possible chez les patients intolérants à l'AmB-D ou ayant une insuffisance rénale.

1.3.2.3. Pharmacocinétique

Le volume de distribution de l'AmB-L est plus faible (Vd de 0,1 à 0,4 L/kg), et il possède en outre une diffusion importante dans le système réticulo-endothélial. Les voies métabolique et d'élimination de l'AmB-L ne sont pas connues à ce jour. En raison de son poids moléculaire élevé, il n'y a pas de filtration glomérulaire et donc d'élimination rénale. Sa demi-vie d'élimination est de 6 à 10 heures.

1.3.2.4. Effets indésirables

L'AmB-L possède un bien meilleur profil de tolérance que l'AmB-D, notamment en ce qui concerne la toxicité rénale. Plusieurs études ont montré que l'AmB-L était significativement mieux tolérée que l'AmB-D, et plus efficace (66,67). Les effets indésirables décrits, bien que plus rares, sont identiques à l'AmB-D. Les précautions liées à l'administration du médicament, et aux réactions générales, lors de l'injection d'amphotéricine sont identiques à celles décrites pour l'AmB-D.

1.3.2.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

L'AmB-L est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

De même que pour l'AmB-D, l'utilisation concomitante avec des médicaments hypokaliémiants, néphrotoxiques et susceptibles de donner des torsades de pointe n'est pas contre-indiquée mais déconseillée.

1.4. Les échinocandines

Les échinocandines agissent en inhibant la 1,3 bêta-D-glucane synthétase, enzyme responsable de la synthèse de glucane qui est un élément essentiel de la paroi fongique. Cette activité entraîne une rupture de la synthèse de la paroi cellulaire fongique qui conduit à sa destruction. L'effet est donc dans un premier temps fongistatique avant d'être fongicide.

1.4.1. Caspofungine (61)

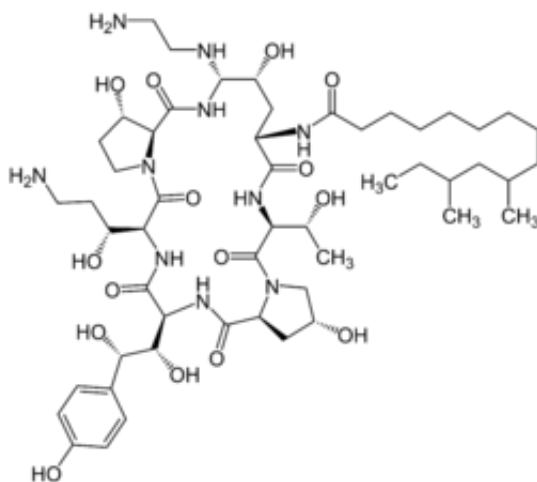


Figure 7 : Caspofungine

1.4.1.1. Indications thérapeutiques (selon l'AMM)

- ✓ Candidoses invasives chez les patients adultes ou pédiatriques
- ✓ Aspergilloses invasives chez les patients adultes ou pédiatriques réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B et/ou à l'itraconazole. L'état réfractaire est défini par la progression de l'infection ou par l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours d'un traitement antifongique efficace aux doses thérapeutiques
- ✓ Traitement empirique des infections fongiques présumées (notamment à *Candida* ou *Aspergillus*) chez les patients adultes ou pédiatriques neutropéniques fébriles.

1.4.1.2. Spectre d'action et résistances

Le spectre des échinocandines est très large, elles sont actives contre toutes les espèces *Candida* et *Aspergillus*. Du fait de leur mécanisme d'action ne relevant pas d'une activité sur les membranes cellulaires, comme les azolés et les polyènes, mais sur la paroi fongique, les échinocandines n'ont pas de résistances croisées avec les autres antifongiques, leur efficacité est ainsi préservée. Les infections dues aux *Fusarium*, *Cryptococcus neoformans* et aux Mucorales sont naturellement résistantes aux échinocandines. A noter qu'il a été montré une efficacité variable des échinocandines contre *Candida parapsilosis* (68).

1.4.1.3. Pharmacocinétique

La caspofungine existe uniquement par voie parentérale. Elle est fortement liée aux protéines plasmatiques (>97 %) et sa diffusion tissulaire se fait au niveau pulmonaire, hépatique, intestinale et rénale, elle est en revanche très faible dans le LCR. La caspofungine est métabolisée au niveau hépatique indépendamment des cytochromes P450 et de la glycoprotéine P. Son élimination se fait dans les urines (41 %) et dans les fèces (34 %). Cette élimination est particulièrement lente du fait de son poids moléculaire élevé, sa demi-vie terminale étant de 12 à 15 jours.

1.4.1.4. Effets indésirables

Les échinocandines sont relativement bien tolérées, cela étant dû au fait que l'enzyme cible de cette classe d'antifongique n'est pas présente dans les cellules humaines. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des réactions au point d'injection, des rashes cutanés, une fièvre, des céphalées, des troubles digestifs (diarrhées, nausées et vomissements). Une altération du bilan hématologique (diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des leucocytes) et du bilan hépatique (élévation des transaminases, phosphatases alcalines et bilirubine) peut être observée.

1.4.1.5. Contre-indications et intolérances médicamenteuses

La caspofungine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Aucune interaction médicamenteuse ne contre-indique l'utilisation de la caspofungine avec d'autres substances actives. Néanmoins une utilisation concomitante avec la ciclosporine et le tacrolimus nécessite une surveillance étroite de la fonction hépatique pour

le premier et des taux sériques pour le second. De plus, son association avec des inducteurs enzymatiques tels que la rifampicine, l'éfavirenz, la dexaméthasone, la carbamazépine et la phénythoïne nécessite une dose d'entretien de 70 mg/jour.

1.4.2. Micafungine (62)

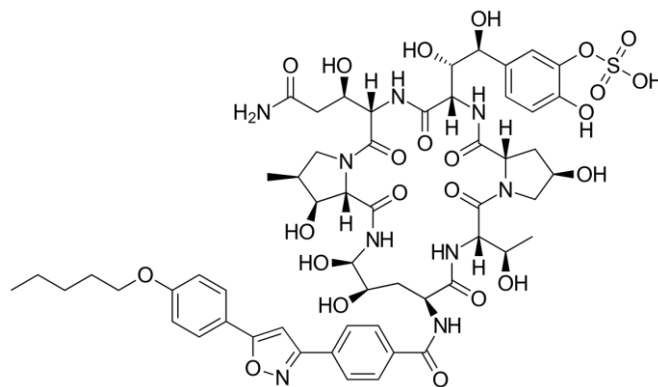


Figure 8 : Micafungine

1.4.2.1. Indications thérapeutiques (selon l'AMM)

- ✓ Candidoses invasives
- ✓ Candidoses œsophagiennes chez les patients pour lesquels un traitement intraveineux est approprié
- ✓ Prévention des infections à *Candida* chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules / μ l) pendant au moins 10 jours.

1.4.2.2. Spectre d'action et résistances

Le spectre d'action de la micafungine est identique à celui de la caspofungine.

1.4.2.3. Pharmacocinétique

La biodisponibilité des échinocandines par voie orale est quasi nulle et son administration se fait uniquement par voie intraveineuse. La micafungine est fortement liée aux protéines plasmatiques (>99 %) et sa distribution tissulaire est rapide (avec un Vd de 18 à

19 L). La micafungine n'est que faiblement métabolisée par le CYP3A4 et son activité repose sur sa forme inchangée. La demi-vie terminale est de 10 à 17 heures et son élimination se fait principalement dans les fèces (71 %) ainsi que dans les urines (12 %).

1.4.2.4. Effets indésirables

Les mêmes effets indésirables rapportés pour la caspofungine ont été décrits pour la micafungine.

A noter que des effets hépatocellulaires avec un risque potentiel de tumeurs hépatiques ont été décrits, notamment chez les patients ayant une altération sévère de la fonction hépatique. Il est donc recommandé d'utiliser la micafungine avec prudence chez ses patients et sa prescription doit s'accompagner d'une surveillance accrue de la fonction hépatique.

1.4.2.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

La micafungine est contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à une autre échinocandine.

Aucune interaction médicamenteuse ne contre-indique l'utilisation de micafungine avec d'autres substances actives. Il a été montré une augmentation de l'exposition à l'amphotéricine B deoxycholate, l'itraconazole, le sirolimus et la nifédipine lors de leur administration concomitante avec la micafungine. L'utilisation simultanée de ces molécules doit donc être faite avec précaution.

1.5. Pyrimidine

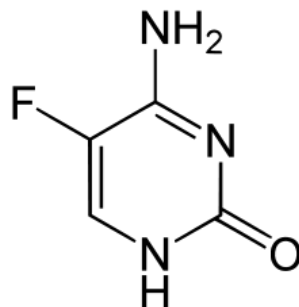


Figure 9 : Flucytosine

1.5.1. Flucytosine (5-FC) (63)

La 5-fluorocytosine pénètre à l'intérieur des cellules fongiques à l'aide de la cytosine perméase, elle est ensuite métabolisée en 5-fluorouracile (5-FU) par la cytosine désaminase. La 5-FU peut ainsi interagir avec les acides ribonucléiques et empêcher la synthèse des protéines fongiques (blocage de la traduction de l'ARN en protéine). La 5-FU, par une autre voie métabolique, peut également bloquer la synthèse de l'ADN fongique.

1.5.1.1. Indications thérapeutiques (selon l'AMM)

- ✓ Mycoses systémiques sévères à germes sensibles, notamment les candidoses, les cryptococcoses, les chromomycoses et certaines formes d'aspergilloses.

La flucytosine doit impérativement être utilisée en association avec un autre anti-fongique afin d'éviter la sélection de mutants résistants, notamment dans le traitement des candidoses et des cryptococcoses. L'association avec l'amphotéricine B est souvent synergique et jamais antagoniste.

1.5.1.2. Spectre d'action et résistances

La flucytosine possède un spectre très étroit. Elle est active contre les espèces *Candida* et *Cryptococcus* et les espèces *Aspergillus* sont de sensibilité très variable. La flucytosine est inefficace vis-à-vis des infections émergentes à *Fusarium*, *Scedosporium* et *Mucorales*. De plus, il existe de nombreux mutants résistants tout particulièrement à *C. albicans* et *C. krusei*.

Ce spectre très étroit et cette prédisposition aux résistances nécessitent la réalisation préalable d'un antifongogramme afin de déterminer la sensibilité de la flucytosine au germe identifié. De plus des doses suffisantes doivent être utilisées et une association à un autre anti-fongique est indispensable.

1.5.1.3. Pharmacocinétique

L'absorption digestive de la flucytosine est excellente (>90 %). Sa liaison aux protéines plasmatiques est faible (<5 %) et la diffusion tissulaire est importante y compris dans le LCR. La 5-FC est métabolisée en 5-FU au niveau des cellules fongiques mais plus de 90 % est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. L'élimination est donc rénale et la demi-vie plasmatique est de 3 à 6 heures.

1.5.1.4. Effets indésirables

La tolérance de la flucytosine est excellente du fait que l'enzyme responsable de sa pénétration intracellulaire (la cytosine perméase) est quasi inexistante chez l'être humain. Les effets indésirables principaux sont des troubles digestifs, des troubles hématologiques (leucopénie, thrombopénie, agranulocytose) et des troubles hépatiques (élévation des transaminases). Les troubles hématologiques sont observés lorsque les taux sériques de flucytosine sont supérieurs à 100 µg/mL.

1.5.1.5. Contre-indications et interactions médicamenteuses

La flucytosine est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- chez les patients qui ont une hypersensibilité connue à la flucytosine ou à l'un des excipients ;
- en association avec certains médicaments antiviraux nucléosidiques tels que la brivudine, la sorivudine et leurs analogues (inhibiteurs irréversibles de la dehydropyrimidine dehydrogénase (DPD) ;
- chez la femme allaitante.

De plus l'association à des médicaments néphrotoxiques et présentant une toxicité médullaire nécessite une surveillance étroite.

2. Stratégies thérapeutiques et recommandations

2.1. Généralités

Le bon usage des antifongiques est un objectif prioritaire de santé publique au même titre que tous les autres anti-infectieux. Bien que les ATF soient moins mis en avant que les antibiotiques, certaines problématiques essentielles y sont communes tels que l'augmentation des prescriptions non maîtrisées, l'augmentation de résistances aux antifongiques, le faible nombre de nouvelles molécules arrivant sur le marché (comparé à d'autres classes médicamenteuses en pleines expansions) ou encore des durées de traitements mal maîtrisées. D'autres problématiques leurs sont un peu plus spécifiques telles que l'augmentation constante des infections fongiques invasives, l'émergence de mycoses avec une morbi-mortalité élevée et la difficulté diagnostique inhérente aux IFI. De plus, les antifongiques sont des médicaments onéreux représentant une dépense pharmaceutique importante pour les établissements de santé. Il en résulte une maîtrise des coûts nécessaire mais également une vigilance liée aux nombreuses interactions médicamenteuses potentielles et à leur toxicité non négligeable. Autant de raisons qui font des antifongiques une classe médicamenteuse nécessitant une politique de bon usage à part entière et maîtrisée (69,70).

2.2. Bon usage des antifongiques à l'échelle nationale

Depuis 2004, le ministère de la santé a mis en place la tarification à l'activité (T2A) comme modèle de financement des établissements de santé (ES). Le principe de la T2A repose sur le remboursement par l'assurance maladie des activités réelles produites et déclarées par les établissements de santé. Certains produits onéreux sont inscrits sur la liste des médicaments remboursables en sus de la T2A (ou hors-GHS), par le ministère de la santé. Cette liste rentre en application dans le contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins (CAQES), remplaçant le Contrat de Bon Usage depuis le 1^{er} janvier 2018 (71). Le CAQES a pour objectif d'améliorer la qualité, la sécurité et la pertinence des soins et des prescriptions et de permettre une diminution des dépenses de santé. Il est signé entre une ARS, une caisse d'assurance maladie et l'établissement de santé concerné. Le respect des engagements pris par l'ES permet d'obtenir le remboursement des prescriptions de médicaments hors-T2A en dehors de leur AMM.

Afin de favoriser le bon usage des antifongiques au niveau national, l'ANSM a élaboré en 2008 un référentiel de bon usage (RBU) des médicaments de la liste hors-GHS qui a été mis

à jour en 2012 (72). Ce référentiel permet de définir plusieurs niveaux de prescriptions des médicaments hors-T2A :

- ✓ Niveau 1 : situations validées par l'AMM
- ✓ Niveau 2 : situations thérapeutiques temporaires hors-AMM (PTT), situations pour lesquelles le rapport bénéfice/risque de la prescription du produit a été évalué comme étant favorable, sur la base des données disponibles
- ✓ Niveau 3 : situations non acceptables du fait d'un bénéfice risque défavorable (SNA), situations pour lesquelles le rapport bénéfice/risque de la prescription du produit a été évalué comme étant défavorable, sur la base des données disponibles
- ✓ Niveau 4 : situations hors-AMM avec insuffisances de données, situations pour lesquelles le rapport bénéfice/risque ne peut être évalué.

Parmi les antifongiques, l'amphotéricine B liposomale, la caspofungine, la micafungine et le voriconazole injectable figurent dans le référentiel de bon usage des médicaments de la liste hors-GHS de l'ANSM (Annexe 1). A noter que l'isavuconazole ne figure pas dans le document datant de 2012, puisque l'AMM a été obtenu en 2015 par le laboratoire le commercialisant, et que le posaconazole IV a été inscrit sur liste hors-GHS en juillet 2018, uniquement en prophylaxie des IFI.

2.3. Bon usage des antifongiques au CHU de Nantes

Devant le constat de l'augmentation des patients à risques de développer une infection fongique mais aussi de la progression des IFI au niveau national, la commission des anti-infectieux (CAI) du CHU de Nantes a décidé de créer en 2017 un groupe de travail spécifique sur les antifongiques. Ce groupe multidisciplinaire se compose d'un infectiologue, d'un hématologue, de 3 réanimateurs, d'un onco-pediatre, d'un microbiologiste, d'un pharmacologue et d'un pharmacien. L'objectif de ce groupe est de promouvoir le bon usage des antifongiques au sein du CHU de Nantes. Cette démarche s'inscrit dans un programme général de management des antifongiques incluant un suivi et une analyse des prescriptions et des consommations de cette classe médicamenteuse, un suivi des résistances et une maîtrise des coûts.

Le groupe antifongique doit ainsi permettre une amélioration de prescriptions telles que l'optimisation dans le choix des molécules utilisées, des posologies et des durées de traitements. Il doit également permettre de guider l'instauration des traitements au regard

des indications et permettre une efficacité dans la réévaluation des prescriptions. Ce groupe de travail est également un point central pour faire le lien entre les recommandations internationales et l'application qui peut être faite au sein de son établissement.

De plus, la pharmacie du CHU de Nantes, en lien avec la CAI, a mis en place en 2015 une ordonnance nominative pour les antifongiques (Annexe 2). Cette ordonnance inclut les antifongiques dont la consommation est suivie et dont la prescription nominative est indispensable (absence de dotations dans les services, ou uniquement pour une initiation en urgence). Ont été inclus : l'amphotéricine B liposomale, la caspofungine, la micafungine, l'isavuconazole, le posaconazole et le voriconazole. Cette prescription concerne l'ensemble des services et doit se faire aussi bien pour une initiation que pour un renouvellement de traitement. L'ordonnance reprend l'ensemble des éléments nécessaires à sa validation ainsi que toutes les indications AMM et PTT par spécialité pharmaceutique. L'utilisation de ce document permet donc un suivi des dispensations, une validation pharmaceutique systématique et une traçabilité des indications retenues pour les médicaments hors-T2A.

L'analyse des consommations d'antifongiques est un élément indispensable, au même titre que l'évaluation des pratiques professionnelles. Le suivi des consommations depuis 2015, exprimé en Dose Définie Journalière (DDJ) pour 1 000 patients par jour est présenté dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Consommations des antifongiques au CHU de Nantes (en DDJ/1000 JH)

	2015	2016	2017
Oncologie Pédiatrique	500,72	506,60	445,53
Hématologie	460,76	383,27	420,47
Unité de Transplantation Thoracique	600,41	933,71	333,01
Réanimation chirurgicale Hôtel Dieu	179,33	283,01	207,87
Réanimation chirurgicale HGRL	326	386,73	206,75
Maladies Infectieuses et tropicales	313,95	358,56	205,07
Réanimation médicale	152,26	136,35	177,49
Pneumologie	99,20	101,61	72,59
Chirurgie digestive et endocrinologie	52,82	55,68	43,33
Néphrologie-immunologie	53,49	54,80	43,02

Ce tableau présente les consommations des 10 services les plus gros consommateurs d'antifongiques sur les 3 dernières années. Ainsi, l'oncologie pédiatrique, l'Hématologie, l'unité de transplantation thoracique (U.T.T.), les services de Réanimations et le service de Maladies infectieuses et tropicales sont les principaux prescripteurs avec 92 % des consommations annuelles du CHU.

2.4. Stratégies thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique des infections fongiques peut se décliner en quatre grandes catégories :

- ✓ Traitement prophylactique : il a pour but de prévenir la survenue d'une IFI chez un patient à haut risque d'IFI. On distingue la prophylaxie primaire (empêcher l'apparition d'une infection) de la prophylaxie secondaire (empêcher la récurrence d'une IFI chez un patient ayant un antécédent d'IFI prouvé)

- ✓ Traitement empirique : consiste en l'initiation d'un traitement chez un patient à haut risque d'IFI, ayant une fièvre persistante malgré un traitement antibiotique à large spectre et en l'absence de documentation mycologique (fièvre isolée).

- ✓ Traitement préemptif : il s'agit d'un traitement précoce chez un patient ayant une IFI probable ou possible définie par des facteurs liés à l'hôte et des critères cliniques mais en l'absence de critères mycologiques.

- ✓ Traitement curatif : correspond au traitement ciblé d'une IFI prouvée par des critères cliniques et mycologiques

De plus en 2002, l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) et le MSG (Mycooses Study Group) ont classé les IFI en 3 catégories: les IFI prouvées, probables ou possibles (73). Cette classification a été réactualisée en 2008 par un consensus international (74). Les critères diagnostiques retenus sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Critères diagnostiques des IFI selon l'EORTC/MSG (17,73,74)

<p>Facteurs liés à l'hôte</p>	<p>Neutropénie prolongée (< 500 PNN/mm³ pendant plus de 10 jours)</p> <p>Déficit immunitaire congénital</p> <p>Allogreffe de CSH</p> <p>Corticothérapie (> 0,3mg/kg/j) pendant plus de 3 semaines</p> <p>Traitement immunosuppresseur au cours des trois derniers mois</p>
<p>Critères cliniques</p>	<p>Atteinte sinusienne : douleur aigue localisée, ulcération, lésion nasale nécrotique ou lyse osseuse avec extension orbitaire ou ethmoïdale</p> <p>Atteinte pulmonaire au scanner thoracique (signe du halo, signe du croissant gazeux ou cavité)</p> <p>Lésion trachéo-bronchique à la fibroscopie (ulcération, nodule ou pseudomembrane)</p> <p>Atteinte du neuro-méningée : lésion cérébrale ou prise de contraste méningée (IRM ou scanner)</p> <p>Candidose disséminée : candidémie ET abcès hépatique ou splénique ou atteinte rétinienne</p>
<p>Critères mycologiques</p>	<p>Preuve histologique</p> <p>Culture positive d'un site stérile</p> <p>Examen direct ou culture positive pour un champignon filamenteux (prélèvement sinusien, ECBC, LBA)</p> <p>Antigènes positifs</p>

2.5. Recommandations internationales

Il a été demandé au référent antifongique de chaque service participant à l'étude de transmettre les recommandations internationales qui étaient suivies dans leur pratique pour la prescription des antifongiques. Ces recommandations ont été rédigées et synthétisées sous forme d'algorithmes décisionnels validés par les référents. Les recommandations retenues par spécialités sont (les algorithmes figurant en annexe) :

- ✓ Hématologie (Annexe 3): European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 5 et 6) (75,76) et European Journal of Cancer (77)
- ✓ Onco-Pédiatrie (Annexe 4): European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 4) (78) et Journal of Clinical Oncology (79)
- ✓ Maladies Infectieuses (Annexe 5): Infectious Diseases Society of America (IDSA) (80,81)
- ✓ Réanimation médicale (Annexe 3): European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 5 et 6) (75,76) et European Journal of Cancer (77)
- ✓ Réanimation chirurgicale (Annexe 5 et 6): Infectious Diseases Society of America (IDSA) et the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) (82).

2.6. Recommandations au CHU de Nantes

Concernant les recommandations locales, seuls les services d'hématologie et d'oncologie pédiatrique disposaient d'un protocole établi. Ces deux protocoles ont été synthétisés sous forme d'algorithme afin d'en faciliter la lecture (respectivement Annexe 7 et 8). Pour tous les autres services, ne bénéficiant pas d'un protocole spécifique au service, les prescriptions étaient sur les indications figurant sur l'ordonnance nominative d'antifongique du CHU de Nantes.

PARTIE 3 : Evaluation des pratiques professionnelles relatives au traitement des infections fongiques invasives

1. Matériel et Méthodes

1.1. Méthodologie

Il s'agit d'une étude prospective d'une durée de 8 semaines, effectuée du 19 mars 2018 au 13 mai 2018 au CHU de Nantes.

Les services les plus forts consommateurs d'antifongiques durant les 3 dernières années ont été inclus. Ainsi, les services d'oncologie pédiatrique, d'hématologie, de réanimation chirurgicale, de réanimation de chirurgie thoracique et de cardio-vasculaire (CTCV), de réanimation médicale et le service de maladies infectieuses et tropicales étaient concernés par cette étude. En effet, ces derniers ont été retenus par le groupe antifongique car ce sont les 6 premiers services prescripteurs d'antifongiques sur l'ensemble de l'hôpital, représentant à eux seuls plus de 90 % des prescriptions.

Les antifongiques sélectionnés pour cette étude étaient ceux figurant sur l'ordonnance nominative pré-citée (Annexe 2). Il s'agissait donc des antifongiques soumis à surveillance et dont la prescription devait être contrôlée : Amphotéricine B liposomale, Caspogungine, Micafungine, Isavuconazole, Posaconazole et Voriconazole (toutes formes galéniques confondues).

Tous les patients hospitalisés dans ces services et ayant une initiation de traitement durant cette période ont été inclus dans l'étude. Les inclusions ont été faites à partir de l'ordonnance nominative qui, une fois renseignée et signée par le médecin, était envoyée à la pharmacie permettant une dispensation individuelle contrôlée de 5 jours de traitement. Le renouvellement s'effectuait par l'envoi d'une nouvelle ordonnance tous les 5 jours afin d'assurer la continuité du traitement.

Le recueil a été effectué tous les jours par un assistant et des internes en pharmacies en charge de la validation des ordonnances nominatives d'antifongiques. Les données ont été collectées à l'aide de l'ordonnance, du dossier patient informatisé et par un appel au prescripteur si besoin.

1.2. Caractéristiques des patients

Pour chaque patient inclus, une fiche de recueil, élaborée préalablement avec le groupe antifongique, était remplie lors de l'initiation puis complétée après chaque renouvellement et ce jusqu'à la fin du traitement. Cette fiche de recueil (Annexe 9) comportait les caractéristiques du patient suivantes : date de naissance, sexe, poids, service et motif d'hospitalisation, fonction rénale (créatininémie et clairance rénale selon Cockcroft & Gault).

Ensuite, les pathologies sous-jacentes du patient étaient renseignées : insuffisance rénale, hépatique et/ou cardiaque, pathologie respiratoire chronique, VIH, hémopathie, transplantation rénale et déficit immunitaire (acquis ou congénital).

Les facteurs de risques de survenue d'une infection fongique étaient également retenus : neutropénie fébrile (neutrophiles < 500/mm³ et fièvre > 38,5 C), nutrition parentérale totale, présence d'un cathéter veineux central, corticothérapie prolongée (> 1mg/kg/j pendant plus de 7 jours), traitement immunosuppresseur, chirurgie abdominale récente (dans les 3 mois précédant), antibiothérapie à large spectre pendant plus de 96 heures (Pipéracilline/Tazobacam, Céphalosporines de 3^{ème} génération, Carbapénèmes, Fluroquinolones), diabète, colonisation fongique prouvée microbiologiquement, ventilation mécanique, hémodialyse, greffe de CSH, GVH aigue ou chronique et mucoviscidose (83–85).

1.3. Prescription

Pour chaque nouvelle prescription d'antifongique les éléments suivants étaient renseignés : la date d'initiation, l'antifongique prescrit, le type de prescription (prophylaxie, préemptif, empirique ou documentée), la posologie, la voie d'administration, si un antifongique était associé ou non et s'il y avait eu échec d'un antifongique de 1^{ère} ligne préalablement. Lors du renouvellement, les éléments de réévaluations étaient complétés : poursuite du traitement, arrêt ou changement d'antifongique, les résultats microbiologiques (dès lors qu'ils étaient disponibles). Enfin, lors de la fin du traitement, deux éléments devaient être ajoutés : la durée totale du traitement et l'évolution clinique du patient (amélioration, stable, dégradation ou décès).

Une partie commentaire était également disponible afin de renseigner tout élément clinique pertinent, pour la bonne compréhension du cas, à la lecture du dossier par l'évaluateur, et ne figurant pas dans les champs décrits précédemment.

A noter que lorsqu'une prescription d'antifongique se terminait et qu'un nouvel antifongique, concerné par l'étude, était prescrit pour un même patient, une nouvelle fiche

était créée en ne complétant que la partie prescription. Ainsi, une nouvelle prescription était enregistrée dans l'étude, le patient lui n'étant enregistré qu'une seule fois.

1.4. Analyse des conformités

La conformité des prescriptions a été évaluée au regard de la stratégie thérapeutique dans le traitement, ou la prévention, de l'infection fongique diagnostiquée ou présumée. Chaque prescription était évaluée de deux manières : selon les recommandations locales et selon les recommandations internationales. L'évaluation était faite par un binôme, deux internes en pharmacie, et un troisième avis pouvait être demandé en cas de désaccord entre les deux évaluateurs. Ensuite, l'ensemble des résultats et des non conformités était discuté avec un médecin référent de chaque service.

L'évaluation de la conformité aux recommandations locales s'est basée sur les protocoles locaux des services lorsqu'ils étaient disponibles (pour l'hématologie et l'oncologie pédiatrique) et sur l'ordonnance antifongique pour les services n'ayant pas de protocoles spécifiques. L'ordonnance antifongique servait ainsi de référentiel local puisque l'ensemble des indications validées par le comité anti-infectieux du CHU y figurait.

L'évaluation de la conformité aux recommandations internationales s'est appuyée sur les référentiels suivants: l'ECIL pour l'hématologie, la réanimation médicale et l'oncologie pédiatrique, l'IDSA pour les maladies infectieuses et tropicales et la réanimation chirurgicale, ainsi que l'ISHLT pour la réanimation CTCV.

2. Résultats

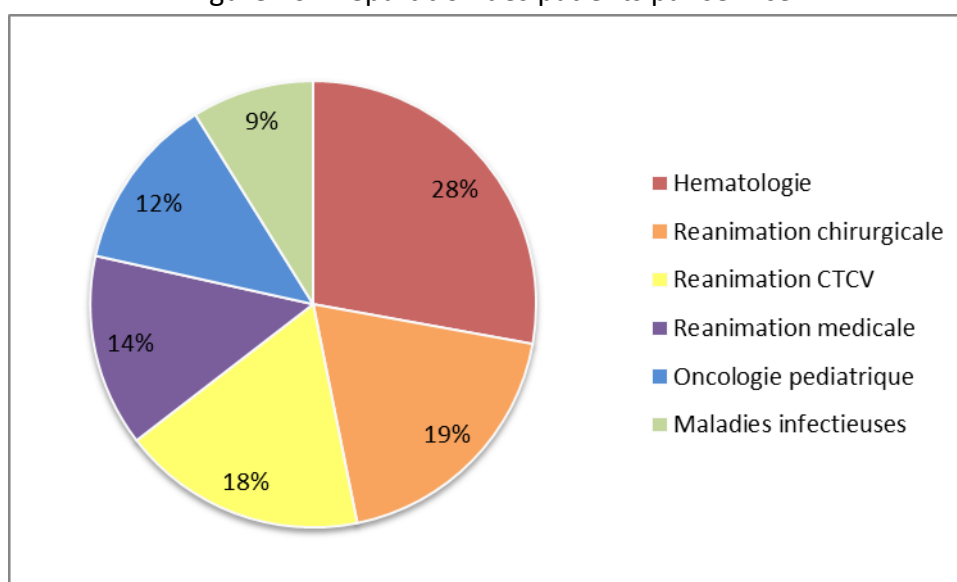
Au total 79 patients ont été inclus durant cette période de 8 semaines. Un patient pouvant recevoir différents antifongiques, 87 prescriptions d'antifongiques ont été enregistrées et analysées. En effet, 4 patients ont eu 2 antifongiques différents de prescrits durant l'étude et 2 autres patients se sont vus prescrire 3 antifongiques différents.

2.1. Description de la population

L'âge moyen de la population de l'étude était de 50,8 ans \pm 20,1, le poids moyen était de 68,8 kilos \pm 20,9 et le sexe ratio H/F était de 1.63.

La répartition des patients dans les services retenus pour l'étude était la suivante :

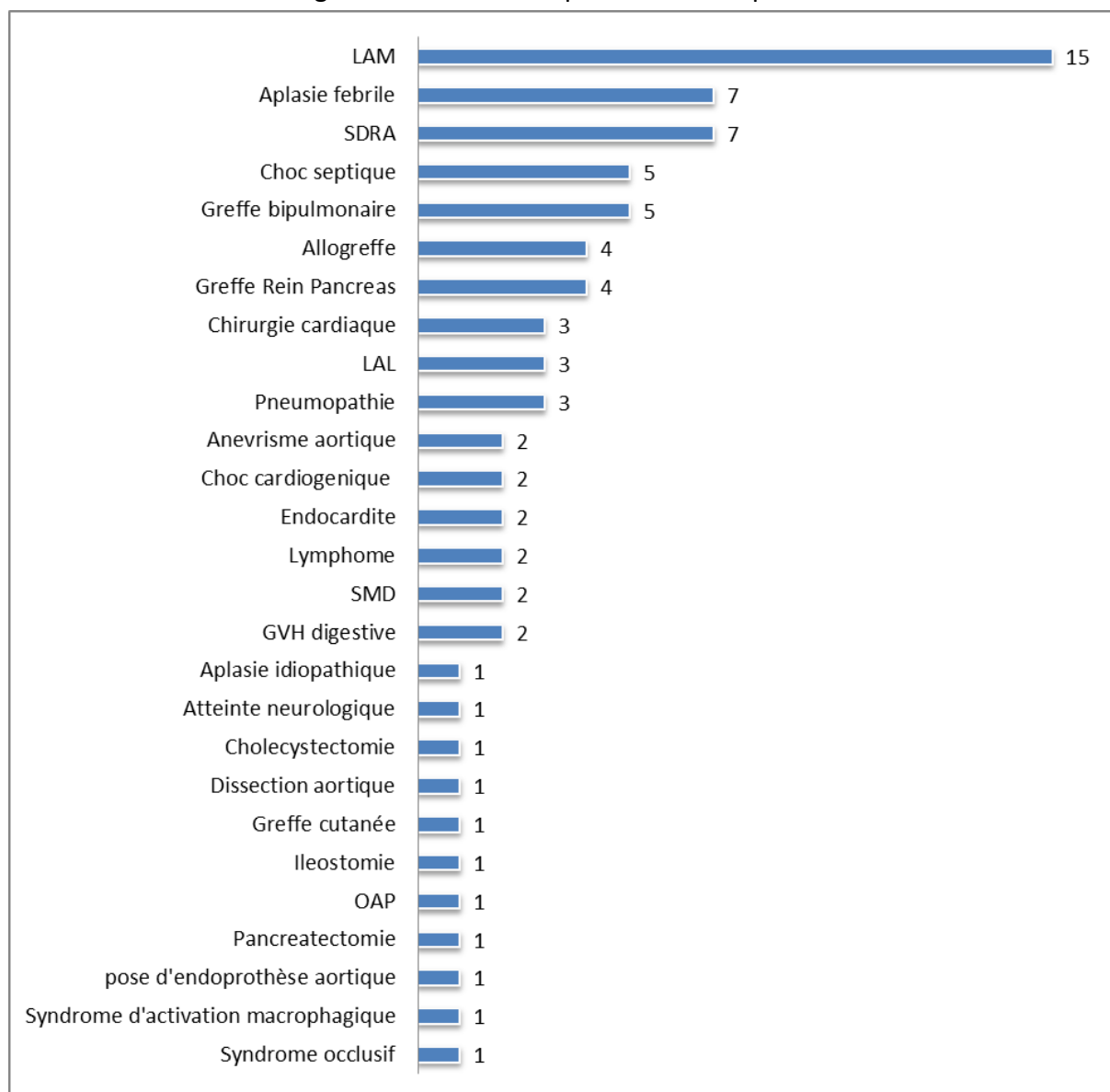
Figure 10 : Répartition des patients par service



Le plus gros service prescripteur était donc l'hématologie avec 22 patients, suivi des différents services de réanimation chirurgicale, CTCV, et médicale avec respectivement 15, 14 et 11 patients. Enfin, 10 patients du service d'oncologie pédiatrique et 7 du service de maladies infectieuses ont été inclus (figure 10).

Le principal motif d'hospitalisation était la Leucémie Aigüe Myéloïde (LAM) pour 15 patients, suivi de l'aplasie fébrile et du syndrome de détresse respiratoire aigüe (SDRA) avec 7 patients chacun (figure 11).

Figure 11 : Motif d'hospitalisation des patients



Concernant la fonction rénale, 43 % des patients n'avaient pas d'altération de la fonction rénale, 15 % présentaient une insuffisance rénale légère, 23 % une insuffisance rénale modérée et 19 % avaient une clairance inférieure à 30 mL/min (correspondant à une insuffisance rénale sévère).

En moyenne, les patients présentaient 1,6 pathologies sous-jacentes et cumulaient 3,1 facteurs de risques d'infections fongiques. Les hémopathies malignes représentaient plus de la moitié des pathologies sous-jacentes enregistrées (53 %), suivies ensuite par la présence d'une pathologie respiratoire pour 22 %. Les principaux facteurs de risques rencontrés étaient un traitement par une antibiothérapie à large spectre (67 %), une neutropénie (44 %) et la prise d'un traitement immunosuppresseur (37 %).

Tableau 5 : Pathologie et facteurs de risques d'infection fongique

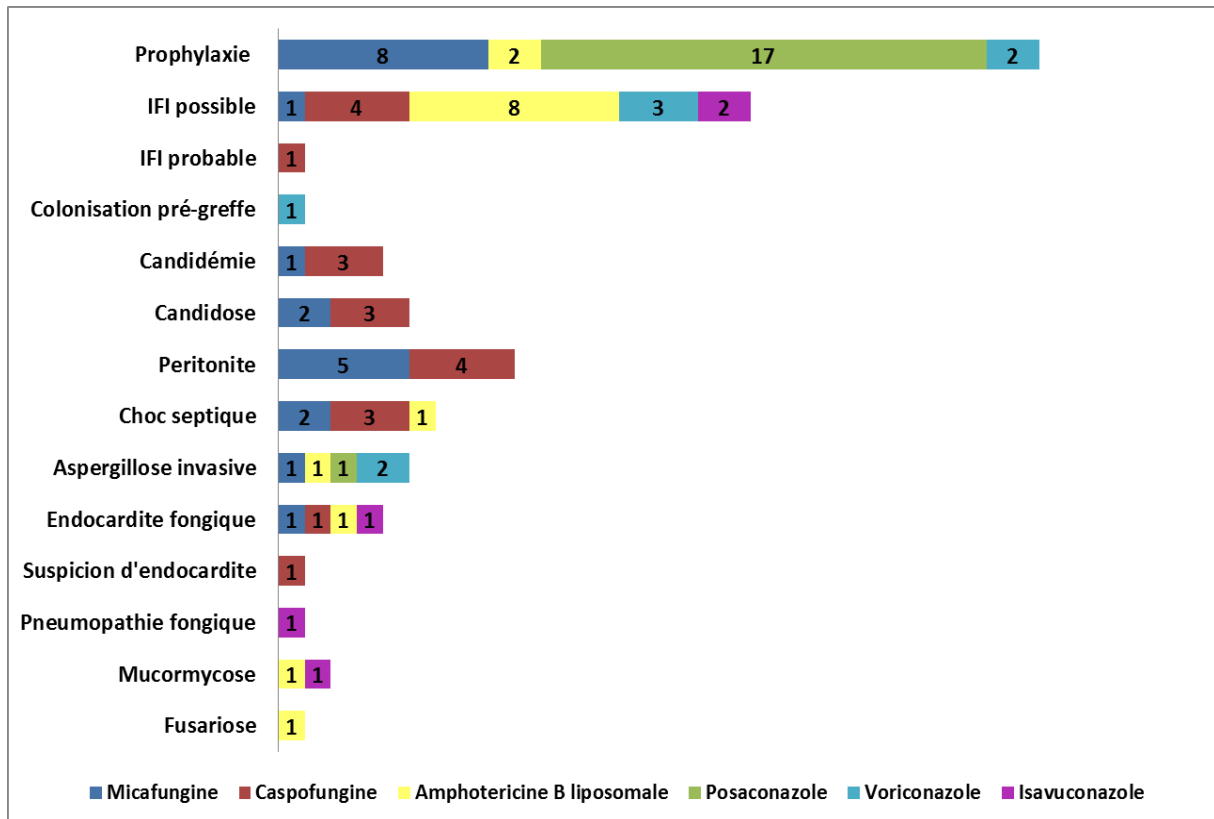
	nombre	pourcentage
Pathologie sous-jacente		
Hemopathie	42	53%
Pathologie respiratoire	22	28%
Insuffisance cardiaque	14	18%
Transplantation solide	10	13%
Insuffisance hepatique	6	8%
VIH	0	0%
Facteur de risque d'une infection fongique		
Antibiotherpie à large spectre	53	67%
Neutropenie	35	44%
Traitement immunosuppresseur	29	37%
Greffe de CSH	21	27%
Chirurgie abdominale	20	25%
Corticothérapie	19	24%
Colonisation fongique	16	20%
Cathéter veineux centrale	12	15%
Diabète	11	14%
Nutrition parentérale total	9	11%
GVH	8	10%
Hemodialyse	5	6%
Mucoviscidose	4	5%
Ventillation mecanique	4	5%

2.2. Prescriptions d'antifongiques

Les antifongiques les plus prescrits étaient les échinocandines avec respectivement 24 % et 23 % pour la micafungine et la caspofungine. Le posaconazole représentait 21 % des prescriptions, suivi de l'amphotéricine B liposomale (17 %), du voriconazole (9 %) et enfin de l'isavuconazole (6 %), toutes formes galéniques confondues. La voie intraveineuse était largement dominante avec 72 % des prescriptions *versus* 28 % pour la voie orale.

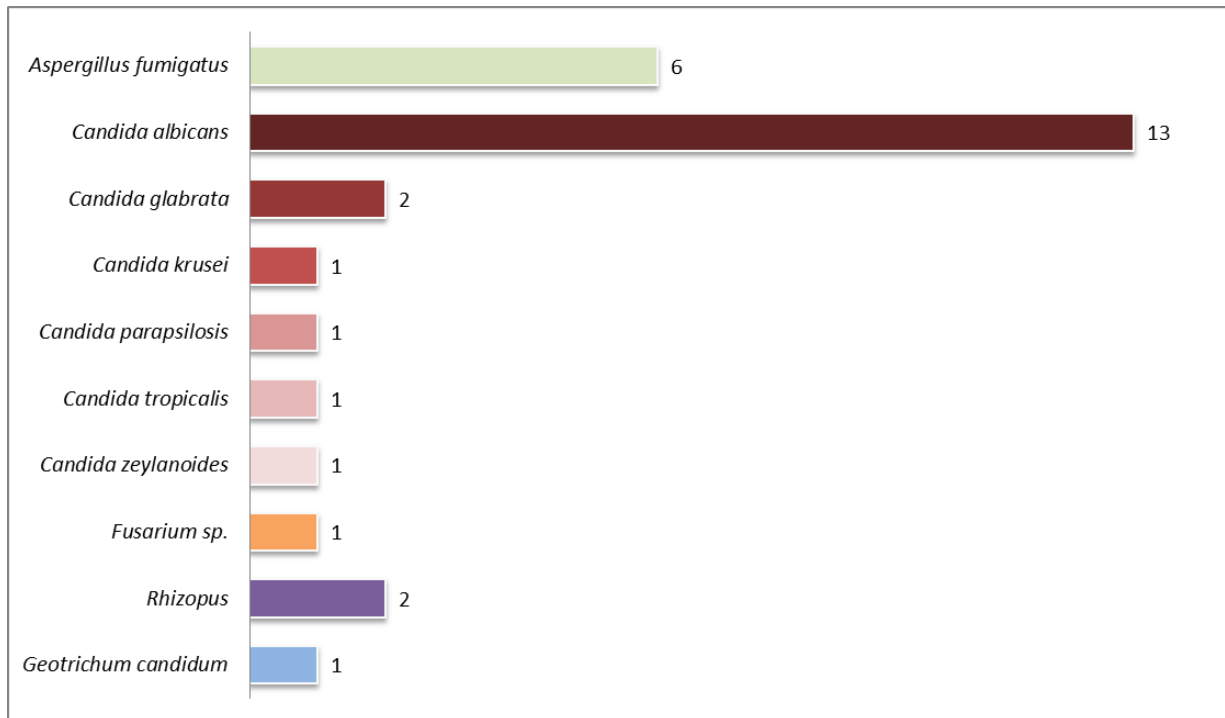
A l'initiation, les prescriptions d'antifongiques étaient à visée prophylactique pour 34 % des patients. Un traitement empirique était prescrit pour 25 % des patients alors que 16 % avaient un antifongique en préemptif. Enfin, pour 25 % des prescriptions il s'agissait d'un traitement documenté.

Figure 12 : Indications retenues et répartitions des antifongiques prescrits



Au total, 29 espèces fongiques ont été identifiées durant l'étude. Vingt-et-une espèces étaient documentées dès l'initiation de l'antifongique, et pour 8 autres il s'agissait de prélèvements devenus positifs après l'initiation d'un traitement empirique ou préemptif. Parmi les 29 espèces, 19 étaient du genre *Candida*, 6 du genre *Aspergillus*. Pour 46 patients (58 %), les résultats microbiologiques étaient revenus négatifs et pour 2 patients (3 %) un traitement antifongique avait été initié en l'absence de prélèvements.

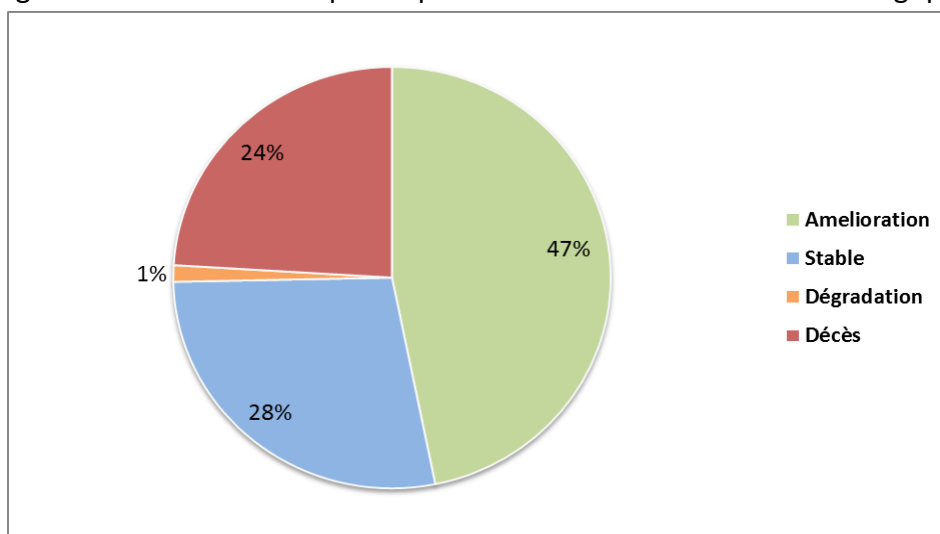
Figure 13 : Espèces fongiques identifiées



Lors de la réévaluation des 87 prescriptions, 16 avaient été arrêtées (18 %), 48 avaient été poursuivies sans modification (55 %) et pour 17 prescriptions il avait été décidé de changer d'antifongique (20 %). Enfin, pour 6 patients (7 %), le critère de réévaluation était non applicable en raison du décès du patient avant que celle-ci puisse être faite.

Le dernier critère relevé au cours de l'étude était l'évolution clinique du patient lors de la fin du traitement antifongique. Ainsi, 19 patients sont décédés (24 %) et 37 ont vu leur état s'améliorer (47 %).

Figure 14 : Evolution clinique du patient à la fin du traitement antifongique



2.3. Conformité des prescriptions d'antifongiques

Sur la totalité des 87 prescriptions analysées, près de trois quart étaient conformes aux recommandations locales et deux tiers aux recommandations internationales.

Tableau 6 : conformité de l'ensemble des prescriptions

Evaluation des conformités		
Recommandations locales		
Conforme	63	72%
Non conforme	24	28%
Recommandations internationales		
Conforme	57	66%
Non conforme	30	34%

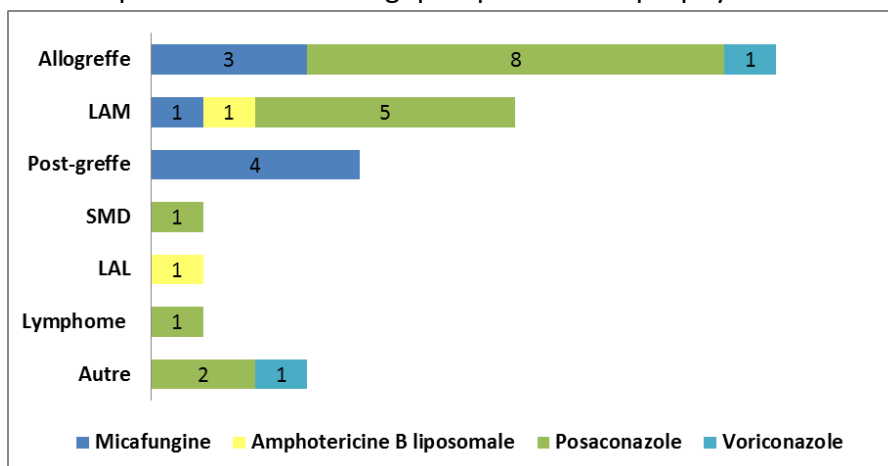
Le détail de la conformité des prescriptions est présentée par types de prescriptions (prophylaxie, empirique, préemptif et documenté) et par indications afin d'analyser les résultats par stratégies thérapeutiques.

Aucune erreur de posologie, doses de charges et doses d'entretien, n'a été relevée au cours de l'étude, les modalités d'administration étaient donc conformes aux recommandations.

2.3.1. Prophylaxie

Durant l'étude, 29 patients avaient reçu une prophylaxie antifongique, tous en prophylaxie primaire. Près de deux-tiers des patients (62,1 %) étaient hospitalisés en hématologie, le reste se répartissant entre l'oncologie pédiatrique (13,8 %), la réanimation médicale (10,3 %) et la réanimation chirurgicale (10,3 %). La figure suivante présente la répartition des traitements antifongiques prescrits en fonction de l'indication retenue.

Figure 15 : Répartition des antifongiques prescrits en prophylaxie selon l'indication



Sur les 29 prescriptions, 22 prescriptions (76 %) étaient conformes aux recommandations locales alors que 17 prescriptions (59 %) étaient conformes aux recommandations internationales.

Tableau 7 : conformité des traitements prophylactiques

Evaluation des conformités		
Recommandations locales		
Conforme	21	72%
Non conforme	8	28%
Recommandations internationales		
Conforme	17	59%
Non conforme	12	41%

2.3.1.1. Allogreffe de CSH

Douze patients avaient eu une prophylaxie antifongique suite à une allogreffe de CSH.

- ✓ Six patients (50 %) présentaient une GVH aigue (cutanée ou digestive), 7 patients (58,3 %) étaient neutropéniques et la totalité recevait un traitement immunosuppresseur (100 %).
- ✓ Le posaconazole était prescrit pour 8 patients, suivi de la micafungine pour 3 patients et du voriconazole pour 1.
Tous les patients sous micafungine présentaient une contre-indication aux azolés soit en raison d'une toxicité hépatique, soit en raison d'une interaction médicamenteuse (entre azolés et tenofovir et rifampicine).
- ✓ Dix patients ont eu une durée de traitement supérieure à 30 jours et 2 autres patients sont décédés (après 10 et 26 jours de traitement).

Sur les 12 prescriptions, 3 étaient non conformes à la fois aux recommandations locales et internationales.

2.3.1.2. Induction LAM

Sept patients avaient eu une prophylaxie antifongique dans le cadre d'une chimiothérapie d'induction pour le traitement d'une LAM.

- ✓ Six patients étaient hospitalisés dans le service d'hématologie. Parmi eux, 5 étaient sous posaconazole, par voie orale, et 1 patient était sous micafungine.
- ✓ Le dernier patient était hospitalisé dans le service d'oncologie pédiatrique, traité par AmB-L par voie inhalée en raison d'une interaction médicamenteuse entre l'imatinib et les azolés.

Au total, seule la prophylaxie par micafungine n'était pas conforme aux recommandations locales et internationales.

2.3.1.3. Post-greffe

Quatre patients (3 en réanimation chirurgicale et 1 réanimation médicale) avaient été traités par micafungine en prophylaxie post-greffe d'une transplantation combinée rein-pancréas.

Il s'agissait d'un traitement à 100 mg par jour, par voie IV, pendant 10 à 12 jours.

Les 4 prescriptions ont été jugées conformes aux recommandations locales, conformément au protocole interne du service de néphrologie, et non conformes aux recommandations internationales.

2.3.1.4. Autres indications

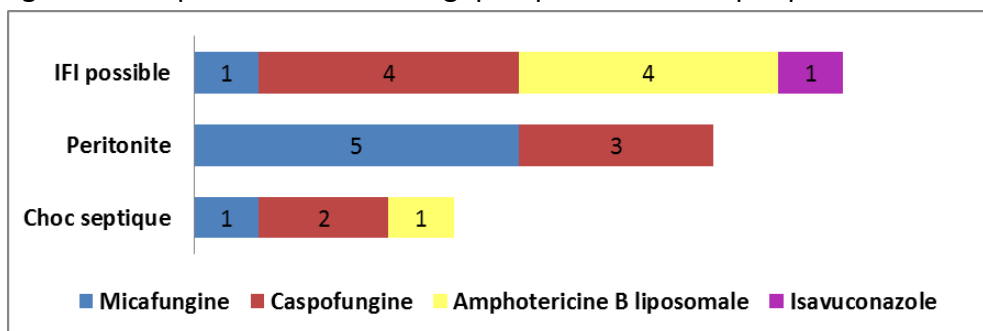
- ✓ Quatre patients avaient reçu du posaconazole en prophylaxie (dans les services d'hématologie et de maladies infectieuses) pour : un syndrome myélodysplasique, un lymphome de Richter, une maladie de Waldenström et une aplasie médullaire (secondaire à la chimiothérapie pour la prise en charge d'une néoplasie laryngée).
- ✓ Deux patients étaient hospitalisés en oncologie pédiatrique. Le premier, pour une Leucémie Aigüe Lymphoïde) LAL T nécessitant une prophylaxie par AmB-L (les azolés interagissant avec la vincristine). Le second, pour une aplasie médullaire idiopathique sévère mis sous voriconazole.

Au total, sur les 6 prescriptions 4 étaient non conformes au regard des recommandations locales et internationales (il s'agissait des patients suivis par un Waldenström, lymphome de Richter, néoplasie laryngée, ainsi que de l'enfant sous voriconazole).

2.3.2. Empirique

Vingt patients ont eu un traitement empirique, pour 22 prescriptions au total (deux patients ayant eu un changement de molécule). Les patients se répartissaient en réanimation chirurgicale (n=6), en réanimation CTCV (n=4) et médicale (n=4), en hématologie (n=3) et en oncologie pédiatrique (n=3). La prescription des antifongiques selon l'indication est représentée dans la figure suivante.

Figure 16 : Répartition des antifongiques prescrits en empirique selon l'indication



Sur les 22 prescriptions, 14 prescriptions (62 %) étaient conformes aux recommandations locales alors que 13 prescriptions (59 %) étaient conformes aux recommandations internationales.

Tableau 8 : conformité des traitements empiriques

Evaluation des conformités		
Recommandations locales		
Conforme	14	59%
Non conforme	8	36%
Recommandations internationales		
Conforme	13	55%
Non conforme	9	41%

2.3.2.1. IFI possible

Neuf patients ont reçu un traitement empirique pour une infection fongique invasive possible, l'analyse portait sur 10 prescriptions.

Six patients (66,7 %) étaient neutropéniques, 5 patients (55,6 %) avaient eu une allogreffe de CSH et 8 patients (88,9 %) avaient été préalablement traités par un antibiotique de large spectre.

La durée moyenne de traitement était de 13,7 jours (\pm 9.3 jours).

Un seul patient a eu une identification microbiologique, à *Candida albicans*, permettant un relais par fluconazole.

Parmi les 10 prescriptions, seules 3 étaient conformes et 7 non conformes aux recommandations locales et internationales :

- ✓ 3 patients étaient en oncologie pédiatrique, tous présentaient une neutropénie fébrile associée à une leucémie aigüe mais seuls 2 patients avaient eu un traitement antibiotique large spectre depuis plus de 96 heures.
- ✓ 2 patients d'hématologie ont bénéficié d'un traitement par AmB-L en première intention, en l'absence d'une prophylaxie par micafungine ou d'une contre-indication aux échinocandines. Un patient a eu un relais *per os* pas isavuconazole afin de permettre un retour à domicile.
- ✓ 4 patients étaient en réanimation (médicale et CTVC), 1 patient présentait une neutropénie fébrile avec allogreffe de CSH et une colonisation à *C. tropicalis*. Les 3 autres patients ne présentaient ni neutropénie, ni exposition préalable à un azolé.

2.3.2.2. Péritonite

Sept patients (pour 8 prescriptions) ont reçu un traitement empirique pour une péritonite.

- ✓ Tous les patients avaient subi une chirurgie abdominale (100 %), 6 patients présentaient une instabilité hémodynamique (85,7 %), 5 patients avaient eu un traitement par ATB à large spectre depuis plus de 48 heures (71,4 %) et 2 étaient des femmes (28,6 %).
- ✓ Tous les patients se trouvaient dans un service de réanimation (médicale ou chirurgicale). Trois espèces ont été identifiées (un *Candida albicans*, un *C. glabrata* et un *C. zeylanoides*), 3 prélèvements sont restés négatifs et un patient n'a bénéficié d'aucun prélèvement peropératoire (avant la mise en place du traitement ATF).
- ✓ Tous les patients ont été traités par échinocandines, 4 initiations par micafungine et 3 initiations par caspofungine. Un patient a eu un relais par micafungine après 1 jour de traitement par caspofungine.
- ✓ 5 patients (71,4 %) sont décédés.

Une prescription était non conforme aux recommandations locales et deux aux recommandations internationales.

2.3.2.3. Choc septique

Quatre patients ont reçu un traitement empirique pour un choc septique.

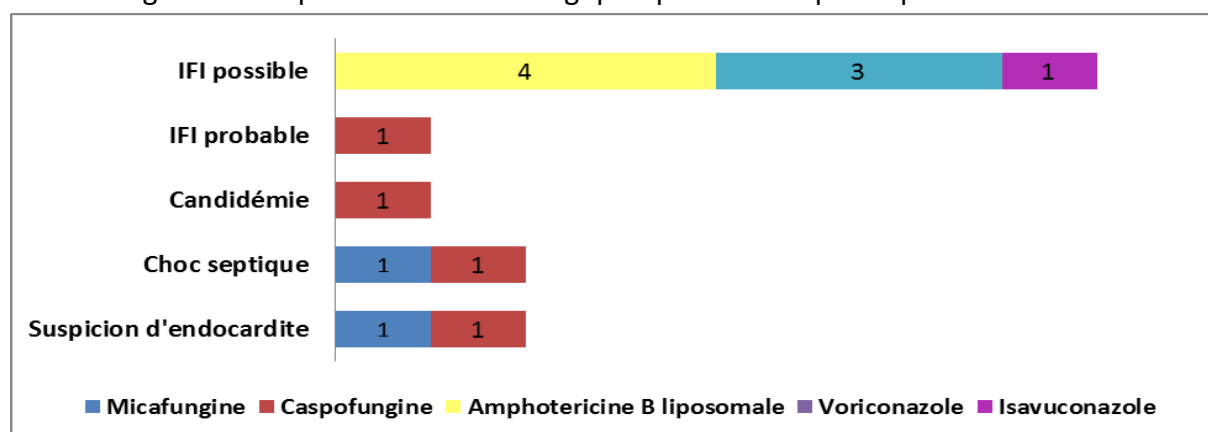
- ✓ 2 patients présentaient une neutropénie fébrile (50 %), 3 patients avaient eu un traitement par antibiotique à large spectre (75 %).
- ✓ Trois patients avaient un traitement empirique d'une candidose invasive par échinocandine et tous avaient eu un traitement antérieur aux azolés.
- ✓ Le quatrième patient avait un traitement empirique pour une aspergillose invasive par AmB-L, ayant un antécédent de toxicité hépatique sous voriconazole.
- ✓ Deux patients sont décédés (50 %) et aucune espèce fongique n'a été identifiée.

La totalité des prescriptions étaient conformes aux recommandations.

2.3.3. Préemptif

Douze patients ont reçu un traitement préemptif, pour un total de 14 prescriptions (deux patients ont eu un relais *per os* de leur traitement antifongique initial). Les patients étaient hospitalisés en réanimation chirurgicale (n=3), en hématologie (n=3), en réanimation CTCV (n=2), en oncologie pédiatrique (n=2), en réanimation médicale (n=1) et en maladies infectieuses (n=1).

Figure 17 : Répartition des antifongiques prescrits en préemptif selon l'indication



Sur les 14 prescriptions, 10 prescriptions (71 %) étaient conformes aux recommandations locales et internationales, et donc 4 prescriptions étaient non conformes (20 %).

Tableau 9 : conformité des traitements préemptifs

Evaluation des conformités		
Recommandations locales		
Conforme	10	71%
Non conforme	4	29%
Recommandations internationales		
Conforme	10	71%
Non conforme	4	29%

2.3.3.1 IFI possible

Six patients ont reçu un traitement ATF préemptif pour une infection fongique invasive possible.

- ✓ Tous les patients présentaient une image radiographique (IRM ou scanner) en faveur d'une infection fongique pulmonaire, 5 patients (83,3 %) étaient neutropéniques et 3 patients (50 %) avaient eu une antibiothérapie à large spectre au préalable.
- ✓ 2 patients ont eu un traitement préemptif par voriconazole. Les deux prescriptions étaient conformes.
- ✓ 4 patients ont eu de l'AmB-L en première intention, dont 2 n'avaient pas eu de prophylaxie par un azolé, ces 2 prescriptions étaient non conformes.
Suite à l'amélioration des symptômes, deux patients ont eu un relais per os, l'un par voriconazole et l'autre par isavuconazole.
- ✓ Pour les 6 patients, aucune espèce fongique n'a été identifiée.

La prescription d'isavuconazole, en l'absence d'identification fongique, était non conforme.

2.3.3.2 Autres indications

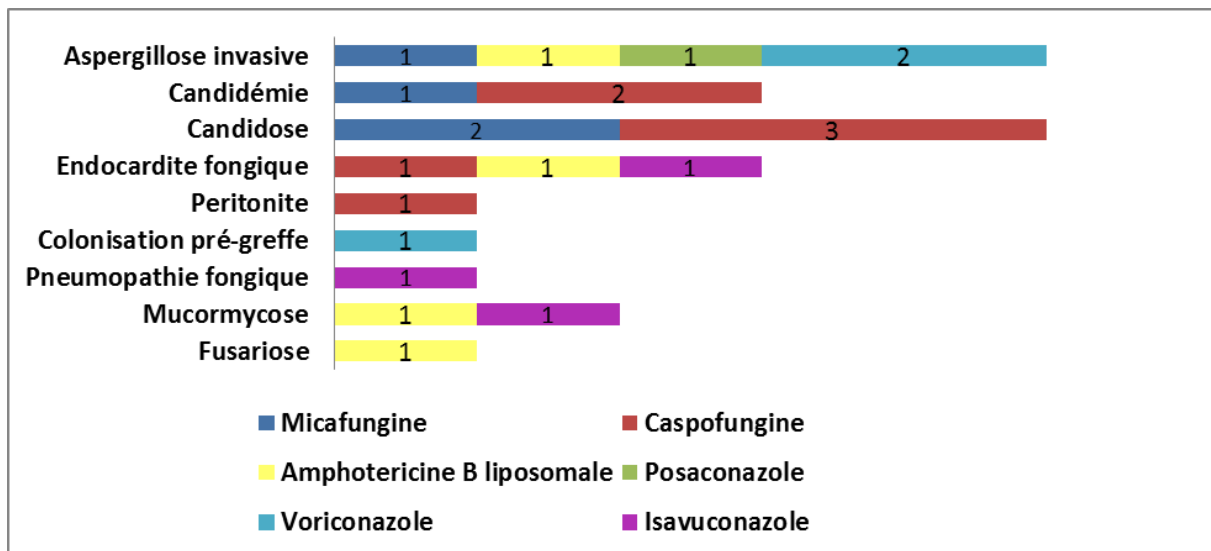
- ✓ 1 patient d'oncologie pédiatrique, ayant une neutropénie persistante malgré un traitement par imipénème, était traité par Caspofungine pour IFI probable ciblé contre un *Candida*.

- ✓ 2 patients étaient traités pour une suspicion d'endocardite fongique par une échinocandine. Un traitement a été substitué par AmB-L après mise en évidence d'un *Candida albicans*, l'autre traitement a été arrêté à la réévaluation après exclusion du diagnostic d'endocardite.
- ✓ 1 patient était traité pour une candidémie, par caspofungine, à 5 jours d'un remplacement valvulaire mitral et tricuspide. Le traitement a été relayé par fluconazole après réception de l'antifongogramme (pour un *C. albicans*).
- ✓ 2 patients de réanimation chirurgicale étaient traités par une échinocandine pour un choc septique. Une seule prescription était non conforme, il s'agissait d'un patient traité par caspofungine relayé après un seul jour de traitement par micafungine, sans justification clinique.

2.3.4. Documenté

Vingt-deux patients ont eu un traitement documenté. Les patients se répartissaient en réanimation chirurgicale (n=6), en réanimation CTCV (n=4) et médicale (n=4), en hématologie (n=3) et en oncologie pédiatrique (n=3). La prescription des antifongiques selon l'indication est représentée dans la figure suivante.

Figure 18 : Répartition des antifongiques prescrits et documentés, selon l'indication



Sur les 22 prescriptions, 18 prescriptions (82 %) étaient conformes aux recommandations locales alors que 17 prescriptions (77 %) étaient conformes aux recommandations internationales.

Tableau 10 : conformité des traitements documentés

Evaluation des conformités		
Recommandations locales		
Conforme	18	82%
Non conforme	4	18%
Recommandations internationales		
Conforme	17	77%
Non conforme	5	23%

2.3.4.1 Aspergillose invasive

Cinq patients étaient traités pour une aspergillose invasive à *Aspergillus fumigatus*.

- ✓ 2 patients étaient transplantés pulmonaires (dont 1 patient mucoviscidose), trois patients étaient atteints d'une hémopathie maligne (dont 1 patient neutropénique et 1 patient allogreffé).
- ✓ 2 patients ont été traités en première intention par voriconazole par voie IV puis un relais PO a été réalisé afin de permettre un retour à domicile.
- ✓ 1 patient, greffé bipulmonaire, était sous posaconazole après la survenue d'hallucinations sous voriconazole.
- ✓ 1 patient était sous AmB-L en raison d'un traitement concomitant par ibrutinib, pour la prise en charge de sa leucémie lymphoïde chronique, l'ibrutinib étant déconseillé avec les azolés. Le patient est décédé 4 jours après l'initiation du traitement.
- ✓ Le dernier patient, hospitalisé en hématologie, était sous micafungine. Le patient présentait une insuffisance rénale aigue et bénéficiait d'un traitement concomitant par venetoclax contre-indiquant l'utilisation des azolés. Le patient est décédé 3 jours après l'initiation.

Le traitement par micafungine était l'unique prescription non conforme car seule la caspofungine (parmi les échinocandines) figure dans les recommandations d'hématologie locales et internationales dans le traitement de l'aspergillose invasive.

2.3.4.2 Candidémie

Trois patients étaient traités pour une candidémie à *Candida albicans*.

- ✓ Tous les patients étaient en choc septique, deux patients présentaient un choc cardiogénique associé et tous avaient eu un traitement préalable par un antibiotique à large spectre. Aucun n'était neutropénique.
- ✓ 2 patients étaient sous caspofungine, l'un est décédé après 4 jours de traitement et l'autre a pu bénéficier d'un relais par fluconazole après réception de l'antifongogramme et suite à une amélioration clinique.
- ✓ Le troisième patient était sous micafungine, il est décédé après 6 jours de traitement suite un choc hémorragique et une défaillance multi viscérale.

Les trois prescriptions étaient conformes aux recommandations locales et internationales.

2.3.4.3 Candidose

Cinq patients étaient traités pour une candidose, 3 à *Candida albicans*, 1 à *C. glabrata* et 1 à *C. tropicalis*.

- ✓ 2 patients étaient transplantés pulmonaires, connus pour une colonisation à *Candida* multi-site, sous immunosuppresseur et ayant eu un traitement par antibiotique à large spectre. Les durées de traitements ont été de 14 et 17 jours avec une évolution favorable sous caspofungine.
- ✓ 2 patients présentaient un choc septique à *C.albicans*. Le premier a été traité par micafungine et est décédé des suites d'un choc cardiogénique après 10 jours de traitement. Le second, traité par caspofungine, est décédé d'un choc hémorragique 10 jours après l'initiation.
- ✓ 1 patient, en échec de greffe cutanée et ayant reçu un traitement antérieur par azolés, a été mis sous micafungine pour candidose invasive à *C. tropicalis*. L'évolution favorable a permis un relais par fluconazole.

Toutes les prescriptions étaient conformes aux recommandations locales et internationales.

2.3.4.4 Endocardite fongique

Trois patients étaient traités pour une endocardite fongique.

- ✓ 1 patient a fait une endocardite à *C. albicans* 14 jours après un remplacement valvulaire aortique. Il a été traité par AmB-L mais est décédé après 3 jours de traitement.
- ✓ 1 patient a été traité par caspofungine pour une endocardite à *C. parapsilosis*, sur une bioprothèse aortique posée en octobre 2017. Le traitement a été relayé par de l'AmB-L et de la flucytosine après réception de l'antifongogramme (associé à une prise en charge chirurgicale).
- ✓ 1 patient, atteint de mucoviscidose et greffé pulmonaire, a été traité par AmB-L pour une endocardite à *Aspergillus fumigatus*. De la caspofungine a été ajoutée à 12 jours puis de l'isavuconazole à 24 jours devant la persistance des hémocultures positives. Le patient est décédé 26 jours après l'initiation.

Seule la trithérapie était non conforme aux recommandations.

2.3.4.5 Autres indications

- ✓ 2 patients étaient traités pour une mucormycose à *Rhizopus*. Le premier a été greffé pulmonaire en octobre 2017. Il a été traité par AmB-L. Le second, atteint d'une LAM, a été traité par AmB-L pendant 1 mois puis relayé par isavuconazole *per os*. Cette prescription était non conforme aux recommandations internationales.
- ✓ 1 patient, suivi pour une LAL B et traité par voriconazole depuis janvier 2017 pour une fusariose disséminée à *Fusarium solanii*, a été mis sous AmB-L. Cette prescription faisait suite à une progression des lésions pulmonaires ainsi que des intrications entre le voriconazole et les chimiothérapies. La prescription était conforme.
- ✓ 1 patient, ayant eu une exposition à un ATB de large spectre et une chirurgie abdominale compliqué d'un choc hémorragique, a été traité par caspofungine, pendant 12 jours, pour une péritonite à *C. albicans*. La prescription était conforme.
- ✓ 1 patient a été traité par voriconazole et AmB-L pour une colonisation pré-greffe (pulmonaire) à *C. krusei* et *A. fumigatus*, pendant 14 jours. Cette bithérapie était non conforme aux recommandations locales et internationales.

- ✓ 1 patient a été traité par isavuconazole *per os* pour une pneumopathie fongique, l'espèce identifiée étant un *Geotrichum candidum*. Cette prescription était non conforme en l'absence de recommandations à l'encontre de cette espèce.

3. Discussion

Ce travail avait pour but d'évaluer les prescriptions d'antifongiques dans le cadre de la prévention et du traitement des infections fongiques invasives au sein du CHU de Nantes. Cette évaluation se faisait au regard des recommandations locales et des recommandations internationales élaborées par les sociétés savantes, tel que l'ECIL et l'IDSA. Ces recommandations mises à jour régulièrement tiennent compte des dernières études publiées et des dernières molécules, et éventuellement des nouvelles indications disponibles, afin de guider les praticiens dans leurs stratégies thérapeutiques.

Les patients inclus dans l'étude présentaient tous un terrain pathologique lourd associé à de nombreuses comorbidités. Il s'agissait de patients ayant une hémopathie maligne, présentant une neutropénie, transplantés ou ayant subi une chirurgie lourde. De plus, deux tiers des patients avaient été exposés à un ATB à large spectre, plus d'un tiers étaient sous immunosuppresseurs et un quart sous corticoïdes. Ainsi, avec une moyenne de 3 facteurs de risques cumulés par patient de développer une IFI, la population étudiée montre que la prise en charge des infections fongiques concerne une population fortement vulnérable et confirme le caractère opportuniste de ces infections.

D'autre part, l'une des grandes difficultés dans la prise en charge des IFI est la difficulté diagnostique. Sur les 58 antifongiques prescrits en curatif, seuls 22 (37,9 %) ont été initiés sur la base d'un résultat microbiologique. Au total ce sont 29 espèces qui ont été identifiées, représentant ainsi 49 % de prescription pour une infection fongique prouvée. Ce résultat est similaire aux données publiées indiquant une sensibilité des cultures de 50 %, tant pour les levures que pour les filamenteux, notamment chez les patients neutropéniques (80,86–88). Ainsi, pour la moitié des patients, en l'absence de documentation, la stratégie thérapeutique doit se baser sur des arguments cliniques et radiologiques, parfois pauvres, faisant toute la complexité de la prise en charge.

L'étude montre la part importante (33 %) de la prophylaxie dans la stratégie de lutte contre les IFI. Cette indication s'appliquait majoritairement, pour deux-tiers, à des patients atteints de LAM ou ayant eu une allogreffe de CSH. Sur les 12 patients allogreffés, 3 prescriptions (2 posaconazole chez l'adulte et 1 voriconazole en onco-pédiatrie) étaient non conformes en raison d'une absence de GvH, nécessitant une prophylaxie par fluconazole (76–78). Pour les patients ayant une chimiothérapie d'induction pour une LAM, une seule prescription était non conforme, il s'agissait d'une prophylaxie par micafungine. La micafungine n'est indiquée qu'en prophylaxie chez les patients allogreffés présentant une contre-indication aux azolés (76,77). Quatre prescriptions étaient non conformes car les patients étaient atteints d'hémopathies pour lesquelles l'ECIL ne recommande de prophylaxie (lymphome de Richter, maladie de Waldenström, aplasie médullaire idiopathique), bien qu'ils fussent neutropéniques. Enfin, quatre patients hospitalisés dans le cadre d'une greffe rein-

pancréas ont été traités par micafungine en prophylaxie post-opératoire. Cette prescription fait suite à un protocole interne prévoyant une prophylaxie de 10 jours par micafungine, dans le cadre de cette transplantation combinée. Ainsi, la prescription a été jugée conforme aux recommandations locales mais aucune donnée bibliographique n'a pu être retrouvée en ce sens. Seule l'agence de biomédecine recommande une prophylaxie par fluconazole lors d'une greffe rénale, sous certaines conditions (89).

Les traitements empiriques représentaient les prescriptions d'antifongiques ayant le taux de conformité le plus faible (inférieur à 60 %). Les raisons de ces non conformités étaient le non-respect des traitements de première ligne pour la majorité des cas. Ainsi, 2 patients en hématologie ont eu de l'AmB-L en première ligne, pour une IFI possible, alors qu'ils n'avaient pas été exposés préalablement aux azolés et ne présentaient aucune contre-indication aux échinocandines (75). De même, 3 patients de réanimation, non neutropéniques, n'ont pas eu de fluconazole malgré l'absence d'une exposition à un azolé (80). Néanmoins, la prescription d'échinocandines en première intention peut être expliquée par l'instabilité hémodynamique des patients et la sévérité du tableau clinique. Un patient d'oncologie pédiatrique a reçu du voriconazole après seulement 24h d'antibiothérapie alors que les recommandations indiquent un délai de 96h pour juger de l'efficacité des antibiotiques (78). Toutes les prescriptions d'antifongiques pour une péritonite étaient conformes à l'exception d'une seule. Un patient n'a bénéficié d'aucun prélèvement peropératoire afin de documenter l'infection, l'absence de prélèvement ne pouvant être considérée comme une stratégie thérapeutique conforme. Le reste des prescriptions pour une péritonite suivait les recommandations de l'IDSA (80) ainsi que les critères d'initiation d'un traitement antifongique tel que défini par Montravers et al. (90) : une défaillance hémodynamique, le sexe féminin, une chirurgie sus-mesocolique et une antibiothérapie depuis 48 heures.

Concernant les traitements préemptifs, 2 patients d'hématologie ont également reçu de l'AmB-L en première ligne en l'absence d'exposition à un azolé et de contre-indication aux échinocandines. Un patient a eu de l'isavuconazole pour une infection fongique présumée en l'absence de documentation. Cependant, l'isavuconazole n'est indiqué que dans le traitement des aspergilloses invasives et des mucormycoses, donc pour des infections documentées. Cette prescription était justifiée par l'efficacité d'un traitement par AmB-L bien conduit, devant la suspicion d'une mucormycose malgré les prélèvements négatifs, afin de permettre le retour du patient au domicile.

Les prescriptions documentées représentaient le taux de conformité le plus élevé (supérieur à 75 %). Ceci pouvant s'expliquer par la simplification des décisions thérapeutiques lors d'une identification microbiologique, et donc par le bon suivi des recommandations lorsque le diagnostic peut être posé avec certitude. Parmi les non conformités, 2 patients ont bénéficié d'une tri et d'une bithérapie respectivement pour une endocardite et une colonisation fongique pré-greffe. Or, au vu des recommandations, que ce soit pour l'endocardite (81,91) ou pour la colonisation pré-greffe (82), aucune tri ou bithérapie

antifongique n'est indiquée. Un patient d'hématologie a reçu de la micafungine dans le traitement d'une aspergillose invasive. Les traitements par azolés et amphotéricine étaient bien contre-indiqués chez ce patient, cependant seule la caspofungine est recommandée par l'ECIL dans le traitement des aspergilloses (75). En ce point, les recommandations de l'IDSA diffèrent puisqu'en troisième ligne il est indiqué qu'un traitement par caspofungine ou micafungine peut être initié (81). Néanmoins, dans le cadre des médicaments hors-GHS, seule la caspofungine dispose de l'AMM pour le traitement des aspergilloses invasives.

Un patient a présenté une pneumopathie fongique à *Geotrichum candidum*. Quelques rares cas ont été décrits dans la littérature. Il s'agit d'un champignon filamenteux pouvant être responsable d'infections disséminées, notamment chez les patients d'onco-hématologie (92–94). Ce pathogène ne figure pas dans les recommandations de l'ECIL et de l'IDSA. Cependant, la société européenne d'infectiologie, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), et the European Confederation of Medical Mycology (ECMM), ont émis des recommandations sur les infections fongiques invasives rares. Ainsi, les traitements recommandés sont l'amphotéricine B ou le voriconazole (95). Ce patient a reçu de l'isavuconazole, cette prescription a été justifiée par la CMI de cet antifongique qui était sensible (les autres antifongiques n'ont pas été testés). Le voriconazole n'a pas été prescrit en raison d'une perturbation du bilan hépatique, l'isavuconazole étant jugé moins à risque de toxicité hépatique (96).

L'isavuconazole est l'antifongique le plus récent qui a été mis sur le marché, étant commercialisé depuis 2016. Sa place dans les stratégies thérapeutiques, pour le traitement des IFI, doit être mieux définie dans les années à venir. En effet, il possède l'AMM pour le traitement des aspergilloses invasives. L'IDSA, place l'isavuconazole en 2^{ème} intention, derrière le voriconazole. Cependant, l'ECIL et l'ESCMID indiquent qu'il peut être utilisé en première intention en raison d'une efficacité similaire et d'une moindre toxicité (75,86). Pour le traitement des mucormycoses, l'isavuconazole n'apparaît dans aucune recommandation des sociétés expertes citées précédemment. La raison étant que l'isavuconazole n'a été commercialisé qu'en 2016 et que les recommandations internationales ont été élaborées en 2015 pour les plus récentes. De par son spectre actif contre les *Aspergillus* et les mucorales, son moindre potentiel toxique et son administration orale possible, l'isavuconazole pourrait être un antifongique de choix pour le traitement de certaines IFI dans l'avenir. D'autant que son activité vis-à-vis des *Fusarium* et *Scedosporium* n'a pas été évaluée et reste à déterminer. Seul son coût, qui est bien supérieur à celui du voriconazole, demeure un frein à son utilisation.

De même pour le posaconazole, qui dispose de l'AMM dans l'aspergillose invasive, aucune recommandation ne le place dans ses lignes thérapeutiques conventionnelles (traitement empirique, préemptif ou documenté). L'IDSA, l'ECIL et l'ESCMID, indiquent que le posaconazole peut être utilisé uniquement en thérapie de sauvetage lorsque les autres traitements se sont révélés inefficaces (75,81,86). Ceci est probablement lié au fait qu'aucune

étude clinique visant à évaluer l'efficacité du posaconazole dans l'aspergillose invasive n'a été réalisée. Ainsi, les données actuelles ne permettent pas de positionner cet antifongique dans cette indication. Néanmoins, le posaconazole a été largement reconnu comme étant un azolé à large spectre, actif contre les *Candida*, les *Aspergillus*, les *Fusarium* et les mucorales (97). La place du posaconazole dans les stratégies thérapeutiques des IFI pourrait donc être améliorée à condition que son efficacité clinique soit clairement démontrée dans les années à venir (98).

L'ensemble des recommandations internationales, réactualisées régulièrement, montrent un décalage avec le Référentiel de Bon Usage des médicaments de la liste hors-GHS publiée par l'ANSM (72). En effet, ce référentiel n'a plus été actualisé depuis 2012 et présente un retard sur les dernières recommandations publiées. Par exemple, l'isavuconazole n'y figure pas, de même que l'AMM de la caspofungine dans l'usage pédiatrique. De plus, L'AmB-L est indiqué dans le traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles, au même titre que la caspofungine, or les recommandations indiquent qu'un traitement par polyène ne doit être utilisé qu'en cas de contre-indication aux échinocandines (75). L'ensemble de ces éléments montre que la volonté de cadrer l'utilisation des antifongiques par la liste des médicaments hors-GHS ne peut être applicable et qu'il est plus judicieux de raisonner en fonction des recommandations. D'autant que le posaconazole, bien que coûteux, n'est pas inscrit sur la liste hors-GHS, représentant un réel handicap à son utilisation pour les établissements de santé.

Dans notre étude, 24 % des patients inclus sont décédés. La cause du décès ne peut cependant pas être systématiquement imputée à une infection fongique. Il est parfois difficile de la déterminer précisément, notamment dans ce type de population comprenant des patients aux pathologies lourdes, et complexes, et dont l'état se dégrade rapidement suivant une multitude de facteurs. Néanmoins, ce chiffre semble inférieur aux données de la littérature dont le taux de mortalité des infections fongiques invasives varie de 30 à 60 %, suivant l'infection et la population étudiée (3,22,37). De plus, près de la moitié des patients (47 %) ont vu leur état clinique s'améliorer après la mise en place d'un traitement fongique. Ces données semblent confirmer les progrès diagnostiques et thérapeutiques de ces dernières années en ce qui concerne les IFI (3).

Sur les 87 prescriptions analysées 72 % étaient conformes aux recommandations locales et 66 % aux recommandations internationales. Les recommandations émises au sein de l'établissement suivent fortement celles publiées par les sociétés expertes avec un écart de seulement 6 % entre les pratiques locales et les recommandations internationales. Ces résultats, bien que n'étant pas optimaux, semblent être supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature. Une étude de Raymond *et al.* de 2009 a retrouvé un taux de conformité de 54 %, mettant en avant des prescriptions hors recommandations de caspofungine, des posologies non adaptées en pédiatrie et la nécessité de mettre à jour les recommandations locales (99). Fabien *et al.* ont réalisé en 2014 une étude, dont la méthodologie était similaire à la nôtre, retrouvant un taux de conformité de 58 % aux recommandations locales et de 68 % aux

recommandations internationales (100). Les auteurs ont noté une amélioration des conformités par rapport à l'étude de Pavese *et al*, menée dans le même établissement en 2007, qui avait retrouvé un taux de conformité de 50,7 % en regard des recommandations locales (101). Cette amélioration a été permise par la mise en place d'une politique d'optimisation de l'utilisation des nouveaux antifongiques. Néanmoins, les auteurs concluent en la persistance d'un défaut de réévaluation des traitements, et d'un manque de collaboration entre cliniciens, microbiologistes et pharmaciens. Nivoix *et al*. ont retrouvé en 2012 un taux de conformité de seulement 34 % en regard des recommandations internationales (102). Cependant, 40 % des prescriptions étaient jugées inappropriées, 26 % modifiables et 34 % conformes. Il s'agissait d'une étude rétrospective dont certaines données cliniques pertinentes, justifiant du choix de l'antifongique, pouvaient être manquantes. Les principales non conformités correspondaient à des indications ou des posologies inappropriées. A la suite de cette étude, une amélioration de la diffusion des recommandations internationales a été initiée. De plus, des avis spécialisés pour le traitement des IFI ont été proposés au sein de l'établissement et des réunions pluriprofessionnelles, permettant de discuter des cas les plus compliqués, ont été mises en place. Le taux de conformité supérieur retrouvé dans notre étude peut s'expliquer par la progression des connaissances thérapeutiques, par le meilleur recul sur les nouveaux antifongiques tels que les échinocandines ou le posaconazole (étant donné l'antériorité des études) et la meilleure appropriation des recommandations internationales au fil des années. Cependant, il existe encore peu d'études comparables dans la littérature.

L'un des principaux points d'interrogation de cette étude reste la durée de traitement. En effet, il est difficile de trouver dans la littérature un consensus sur la durée de traitement des antifongiques en fonction de l'indication. Dans notre étude ce critère n'a pas été évalué car non interprétable au regard de la diversité des indications, traitements curatifs ou prophylactiques, et aux décès des patients mettant fin prématurément au traitement. De même, certains traitements empiriques ont été arrêtés lorsque les résultats microbiologiques revenaient négatifs alors que d'autres ont été poursuivis sans qu'il n'y ait de critères clairement identifiés. L'une des prochaines étapes sera donc l'évaluation des durées de traitement pour les infections fongiques invasives.

Un biais de cette étude est l'absence du fluconazole. En effet, cette étude portait sur les antifongiques onéreux et soumis à surveillance dans notre établissement, dont le fluconazole ne fait pas partie. Cependant, plusieurs prescriptions étaient non conformes car le fluconazole aurait dû être prescrit en première intention, n'étant pas inclus dans l'étude cela ne peut pas être comparé à l'évaluation de l'utilisation globale du fluconazole au sein de notre établissement.

Concernant les pistes d'améliorations, le travail prioritaire doit porter sur les traitements à visée prophylactique afin d'éviter l'exposition inutile à un antifongique. Il convient d'améliorer le respect des critères d'initiation chez les patients présentant une allogreffe de

CSH et chez les patients ne présentant pas de leucémie aigüe. Le protocole de greffe combinée rein-pancréas doit être retravaillé en discutant de la place d'une prophylaxie antifongique dans cette indication, et du fluconazole le cas échéant. Concernant les traitements empiriques et préemptifs, les principales non conformités reposaient sur une alternative possible de 1^{ère} ligne. Ainsi, une diffusion actualisée des recommandations internationales, aux prescripteurs et aux pharmaciens en charge de l'analyse pharmaceutique, sous forme d'algorithmes décisionnels, reprenant les critères d'initiation et les lignes thérapeutiques, pourront permettre d'améliorer les conformités (103). La formation et la diffusion des recommandations aux professionnels de santé n'en seront que facilitées par la création du groupe antifongique dont le travail sera focalisé sur cette classe d'anti-infectieux.

CONCLUSION

Les résultats de cette étude ont montré une assez bonne conformité, avec près de trois quart conformes aux recommandations locales et deux tiers conformes aux recommandations internationales. En comparaison à des études similaires faites dans d'autres établissements, ces résultats apparaissent comme légèrement supérieurs.

Cependant, ces résultats ne sont pas optimaux pour autant, et des améliorations doivent être apportées afin de pouvoir tendre vers une meilleure utilisation des antifongiques et faire progresser les pratiques.

Les principaux problèmes rencontrés étaient les indications à une prophylaxie antifongique et le choix des molécules devant être utilisées en première ligne.

Ainsi, La diffusion des recommandations internationales, la formation des cliniciens au bon usage des antifongiques et la constitution d'un groupe multidisciplinaire, composé de praticiens, de microbiologistes, de pharmacologues et de pharmaciens, semblent être des points essentiels à l'amélioration des conformités pour la prescription des antifongiques.

Le groupe antifongique constitué au CHU de Nantes, motivé par l'augmentation des nouvelles infections fongiques opportunistes et par l'augmentation des patients à risques, peut se baser sur une utilisation raisonnée des antifongiques au sein de son établissement afin de développer un programme général de management des antifongiques.

ANNEXE 1 : RBU des antifongiques inscrits sur la liste en sus de la T2A (ANSM, 2012) ⁽⁷²⁾

	AMM	SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES	SITUATIONS NON ACCEPTABLES	INSUFFISANCE DE DONNEES
AMBISOME® Amphotéricine B	<p>- Traitement des infections fongiques invasives à <i>Aspergillus</i> en alternative thérapeutique en cas d'échec ou d'intolérance au voriconazole.</p> <p>- Traitement des infections fongiques invasives à <i>Candida</i> et des cryptococcoses neuro-méningées chez le sujet infecté par le VIH :</p> <ul style="list-style-type: none"> - ayant développé une insuffisance rénale sous amphotéricine B définie par : <ul style="list-style-type: none"> o l'élévation de la créatininémie au-dessus de 220 micromol/l ou o l'abaissement de la clairance de la créatinine au-dessous de 25 ml/min. - en cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale définie par : <ul style="list-style-type: none"> o la créatininémie supérieure à 220 micromol/l ou o la clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min. <p>- Traitement empirique des infections fongiques présumées chez des patients neutropéniques fébriles. Le bénéfice maximum a été observé chez les patients greffés de moelle allogénique, les patients adultes avec une neutropénie supérieure ou égale à 7 jours à partir de l'introduction de l'antifongique, recevant en même temps des agents néphrotoxiques.</p>	<p>- Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients insuffisants rénaux, ayant un tableau septique préoccupant, sans documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par <i>Candida</i> sp. résistant au fluconazole et facteurs de risque de candidose invasive (juillet 2008)</p> <p>- Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie, en cas de contre-indication ou d'échec à un traitement antérieur azolé (fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure) (juillet 2008)</p> <p>- Infection fongique invasive en cas d'insuffisance rénale ou d'association avec un traitement néphrotoxique chez le neutropénique ou l'allogreffé, lorsque les antifongiques azolés ne sont pas utilisables (juillet 2008)</p> <p>- Zygomycose – Mucomycose en cas d'intolérance rénale à l'amphotéricine B (juillet 2008)</p> <p>- Histoplasmoses chez le sujet infecté par le VIH, en cas d'altération pré-existante et persistante de la fonction rénale (juillet 2008)</p> <p>- Leishmaniose viscérale (juillet 2008)</p>	<p>Sans objet</p>	<p>- Aspergillose invasive chez des patients présentant une atteinte cérébrale en association avec la caspofongine ou le voriconazole (juillet 2008)</p> <p>- Aspergillose invasive en tête intention, sans insuffisance rénale (juillet 2008)</p> <p>- Prophylaxie des infections fongiques en réanimation (juillet 2008)</p> <p>- Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie (juillet 2008)</p> <p>- Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité (juillet 2008)</p> <p>- Leishmaniose cutanée à localisations multiples (juillet 2008)</p> <p>- Chimio-prophylaxie primaire après transplantation d'organe chez des patients en situation à risque (juillet 2008)</p> <p>- Doses supérieures à celles de l'AMM (juillet 2008)</p>
CANCIDAS® Caspofongine	<p>- Traitement de la candidose invasive chez les patients adultes.</p> <p>- Traitement de l'aspergillose invasive chez les patients adultes réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B, à des formulations lipidiques d'amphotéricine B et/ou l'itraconazole. L'état réfractaire est défini par la progression de l'infection ou par l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours d'un traitement antifongique efficace aux doses thérapeutiques.</p> <p>- Traitement empirique des infections fongiques présumées chez les patients adultes neutropéniques fébriles.</p>	<p>- Traitement préemptif des candidoses invasives en réanimation chez les patients ayant un tableau septique préoccupant, sans autre documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par <i>Candida</i> sp. résistant au fluconazole et facteurs de risque de candidose invasive (août 2008)</p> <p>- Candidose œsophagienne en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à l'amphotéricine B et à un traitement azolé (kétonazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole) (août 2008)</p> <p>- Aspergillose invasive en cas d'échec, d'intolérance ou de contre-indication au voriconazole, en alternative au posaconazole (août 2008)</p> <p>- Prophylaxie secondaire des infections fongiques en hématologie, en cas de contre-indication ou d'échec antérieur d'un traitement azolé (fluconazole en cas de candidose antérieure, voriconazole en cas d'aspergillose antérieure) (août 2008)</p>	<p>- Aspergillose invasive (août 2008)</p>	<p>- Endophtalmie à <i>Candida</i> supposée résistante au fluconazole</p> <p>- Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie</p> <p>- Prophylaxie des infections fongiques en réanimation</p> <p>- Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité</p> <p>- Aspergillose invasive chez des patients présentant une atteinte cérébrale en association avec le voriconazole ou les formulations lipidiques d'amphotéricine B</p>

<p>MYCAMINE® Micafungine</p>	<p>Adulte, adolescent ≥ 16 ans et personnes âgées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la candidose invasive. - Traitement de la candidose oesophagienne chez les patients pour lesquels un traitement intraveineux est approprié. - Prévention des infections à <i>Candida</i> chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules / µl) pendant au moins 10 jours. <p>Enfant (y compris nouveau-né) et adolescent < 16 ans :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Traitement de la candidose invasive. - Prévention des infections à <i>Candida</i> chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ou chez les patients chez qui une neutropénie est attendue (taux absolu de neutrophiles < 500 cellules/µl) pendant au moins 10 jours. <p>La décision d'utiliser Mycamine doit tenir compte du risque potentiel de développement de tumeurs hépatiques. Ainsi, Mycamine ne doit être utilisée que si l'administration d'autres antifongiques n'est pas appropriée</p>	<p>Sans objet</p>	<p>Sans objet</p>	<p>Sans objet</p>
<p>VFEND® Voriconazole</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement des aspergillozes invasives. - Traitement des candidémies chez les patients non neutropéniques. - Traitement des infections invasives graves à <i>Candida</i> (y compris <i>C. krusei</i>) résistant au fluconazole. - Traitement des infections fongiques graves à <i>Scedosporium</i> spp. ou <i>Fusarium</i> spp.. VFEND devrait principalement être administré aux patients, atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital. 	<ul style="list-style-type: none"> - Candidose oesophagienne en cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance au fluconazole (août 2008) - Prophylaxie secondaire des infections fongiques chez les patients d'hématologie lourde (chimiothérapie d'induction ou de ré-induction de leucémie aiguë, greffe de moelle ou de cellules souches) (juillet 2008) 	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement empirique des infections fongiques chez les patients neutropéniques fébriles (août 2008) 	<ul style="list-style-type: none"> - Association d'antifongiques en cas d'aspergillose probable ou documentée avec signes majeurs de gravité (août 2008) - Aspergillose invasive chez des patients présentant une atteinte cérébrale en association avec la caspofungine ou les formulations lipidiques d'amphotéricine B (août 2008) - Prophylaxie primaire des infections fongiques invasives en onco-hématologie - Prophylaxie des infections fongiques en réanimation (août 2008)


ANNEXE 2 : Ordonnance nominative pour les antifongiques au CHU de Nantes

ORDONNANCE NOMINATIVE POUR LES ANTIFONGIQUES SUIVIS (Hors Fluconazole/Itraconazole)

Date :/...../.....

Instauration

Renouvellement



Etiquette service	Etiquette patient	Poids : Kg Taille : cm	Insuffisance rénale : oui non Insuffisance hépatique : oui non	
<p>INDICATIONS</p> <p>(cocher l'indication correspondante)</p>		<p>1 = Indication AMM 2 = Situation temporairement acceptable définie par un protocole thérapeutique temporaire (PTT) 3 = Non acceptable 4 = Hors indication</p>		
TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE				
Prophylaxie des infections fongiques invasives sous chimio pour induction LA/SMD ou contexte GVH				
Prophylaxie des infections fongiques invasives si allogreffe de CSH				
Prévention des infections à Candida (y compris nouveau-né), bénéficiant d'une allogreffe de CSH ou chez qui une neutropénie ≥ 10 jours est attendue (PNN < 500 G/L)				
Prophylaxie secondaire des infections fongiques invasives en hématologie, si CI ou échec antérieur d'un traitement azolé (Fluconazole si candidose antérieure, Voriconazole si aspergillose antérieure)				
TRAITEMENT EMPIRIQUE				
Infections fongiques présumées chez les patients neutropéniques fébriles				
Candidose invasive en réanimation chez patients insuffisants rénaux ayant un sepsis préoccupant, sans documentation microbiologique, avec colonisation de plusieurs sites par Candida sp. résistant au fluconazole et ayant des facteurs de risque de candidose invasive				
Péritonite avec choc septique et taux de lactates ≥ 5mmol/L (communautaire ou associée au soins) et fluconazole non envisageable				
TRAITEMENT DOCUMENTÉ				
Aspergillose invasive (1ère intention)				
- Après échec ou intolérance au Voriconazole (2ème intention)				
- Après échec ou intolérance à Ampho B et /ou Itraconazole (3ème intention)				
Infection fongique invasive à <i>Scedosporium spp.</i> ou <i>Fusarium spp.</i>				
Fusariose chez les patients réfractaires ou intolérants à l'Amphotéricine B ou multiresistante				

↑ Suite des indications au verso

CADRE RESERVE A LA PHARMACIE			
Validation pharmaceutique :	Médicament dispensé	Quantité	Date
Niveau : 1 2 3 4			Initiales
Nom et signature :			

AMBISOME® Ampho B liposomale
flacon de 50mg (INU)

..... mg/kg soitmg/jour
pendant jours

CANCIDAS® Caspofungine
Flacon de 50mg et 70mg (INU)

Dose de charge (J1) :mg
Puismg/jour pendant jours

CRESEMBA® Itraconazole
Géule 100 mg □

Flacon de 200 mg (INU) □

Dose de charge :mg toutes les 8h
pendant 48h puismg une fois/jour
pendant jours

MYCAMINE® Micafungine
Flacon de 50mg et 100mg (INU)

.....mg/jour pendant jours

NOXAFIL® Posaconazole
Susp buvable (40mg/ml) □

Comprimés 100mg □

.....mg/jour pendant jours

VFEND® Voriconazole
Flacon de 200 mg (INU) □

Susp buvable (40mg/ml) □

Comprimés 50mg / 200 mg □

Dose de charge (J1)mg ttes les 12H
Puismg ttes les 12H

Nom et signature du prescripteur :

Version 4 - Août 2016

ORDONNANCE NOMINATIVE POUR LES ANTIFONGIQUES SUIVIS (Hors fluconazole/itraconazole)



Date :/...../.....
 Instauration
 Renouvellement

Etiquette service	Etiquette patient	Poids : Kg Taille :cm	Insuffisance rénale : oui non Insuffisance hépatique : oui non
1 = Indication AMM 2 = Situation temporairement acceptable définie par un protocole thérapeutique temporaire (PTT) 3 = Non acceptable 4 = Hors indication			
INDICATIONS (cocher l'indication correspondante)			
TRAITEMENT DOCUMENTÉ (suite)			
Candidose oropharyngée en cas de résistance, de CI ou d'intolérance au fluconazole ou Amphotéricine B (solution buvable)			
Candidose oesophagienne en cas de résistance, de CI ou d'intolérance au fluconazole (1ère intention)			
- En cas de résistance, de CI ou d'intolérance au fluconazole (2ème intention)			
- En cas de résistance, de contre-indication ou d'intolérance à l'Amphotéricine B buvable ou aux azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole) (3ème intention)			
Candidémie en cas de résistance au Fluconazole (y compris C.Krusel)			
Candidémies et cryptococcoses neuroméningées chez le sujet infecté par le VIH, si insuffisance rénale sous ampho B ou si insuffisance rénale préexistante			
Candidose à localisation oculaire, meningée ou endocardique si insuffisance rénale, en association avec le 5 fluorocytosine			
Péritonite avec choc septique et taux de lactates \geq 5mmol/l et/ou en cas de souches résistantes au fluconazole (C.glabrata, C.krusei)			
Mucormycose			
Histoplasmosse chez VIH+, si altération préexistante et persistante de la fonction rénale			
Leishmaniose viscérale			
Chromoblastomycose et mycétome chez patients réfractaires ou intolérants à l'itraconazole			
Coccidioidomycose chez patients réfractaires ou intolérants à Ampho B, Itraconazole ou Fluconazole			
SITUATION NON ACCEPTABLE			
Aspergillose invasive en 1ère intention			
Traitement empirique des infections fongiques chez les patients neutropéniques fébriles			
Candidurie			

HORS INDICATION / COMMENTAIRES (niveau 3) :

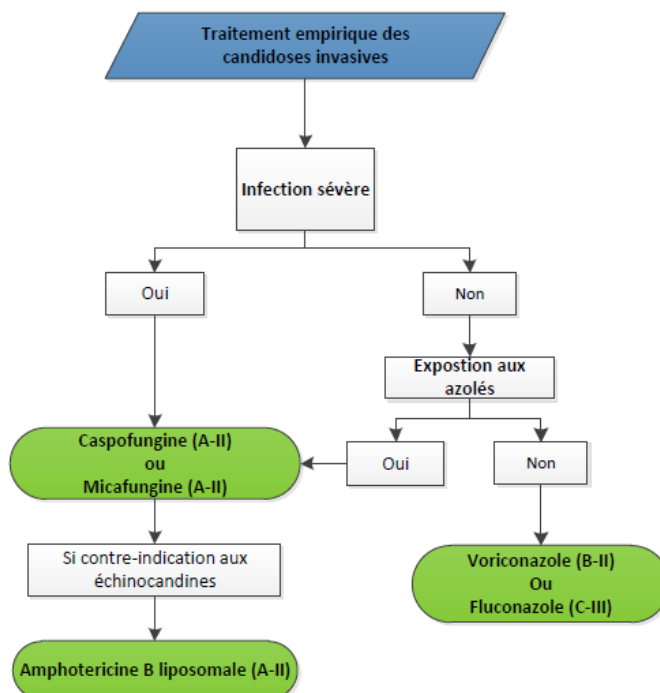
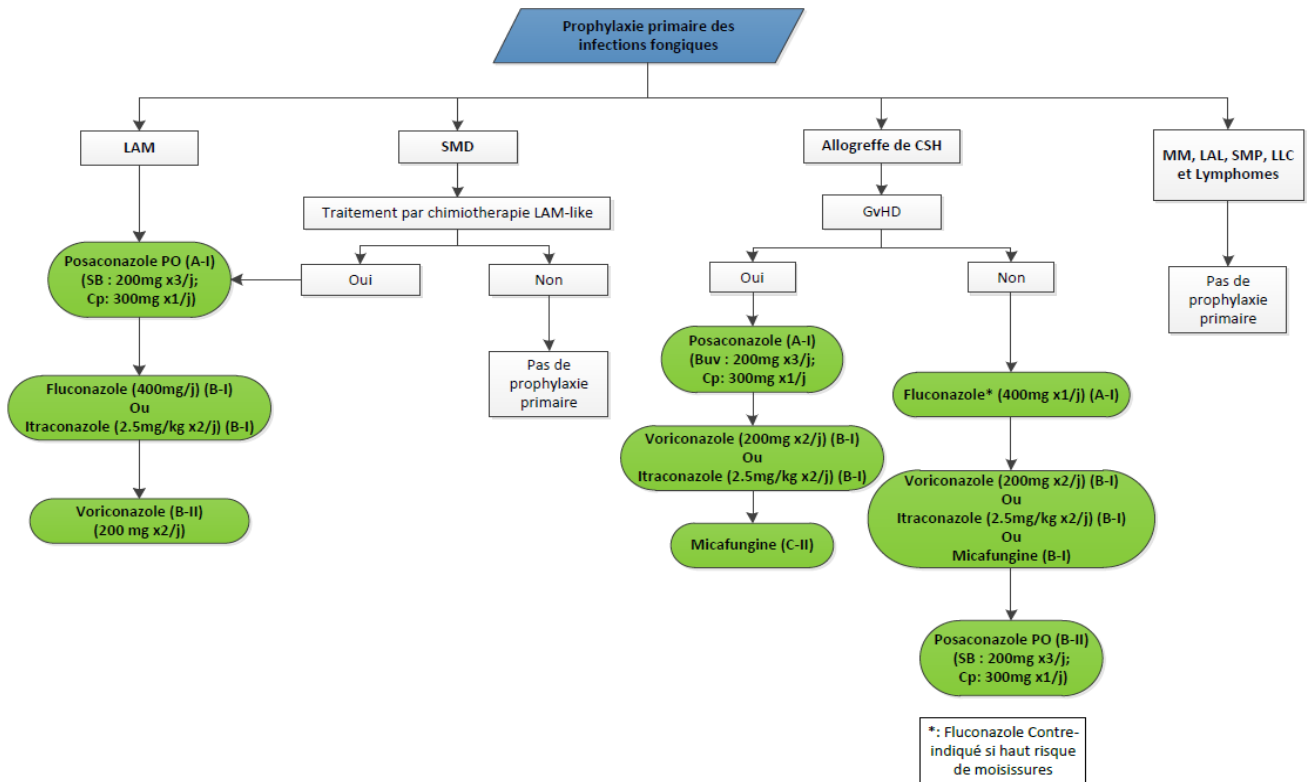
.....

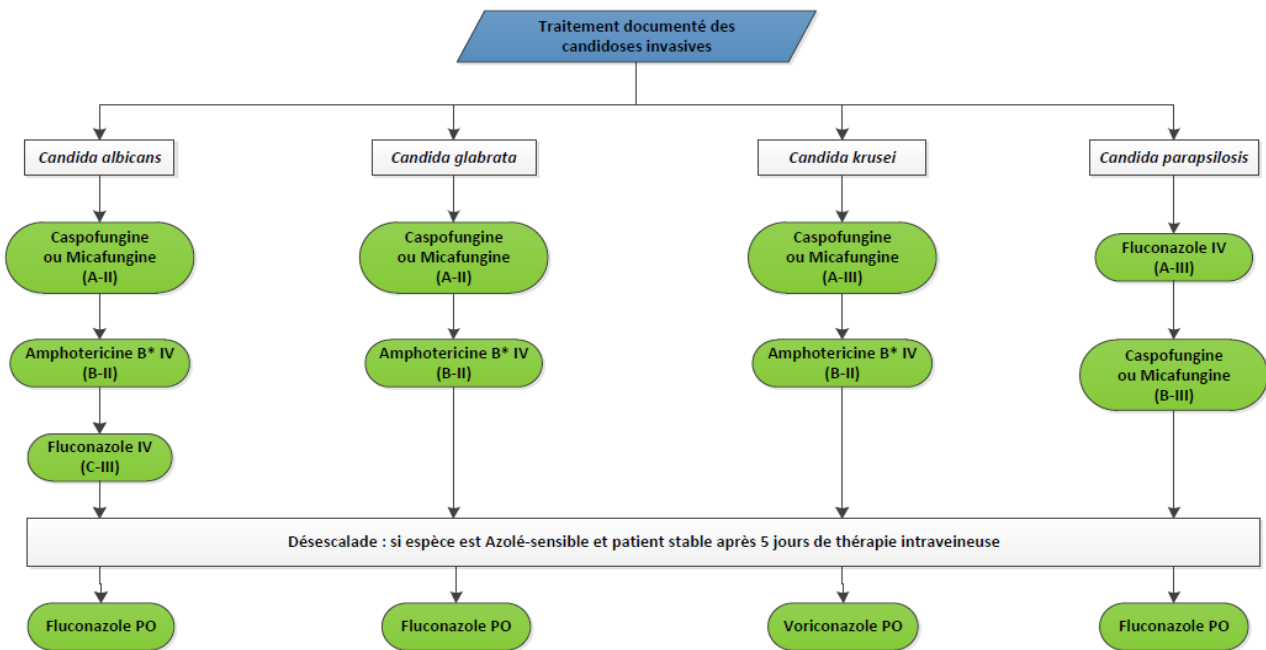
CADRE RESERVE A LA PHARMACIE	
Médicament dispensé	Date
Validation pharmaceutique : Niveau : 1 2 3 4	Initiales
Nom et signature :	

Nom et signature du prescripteur :

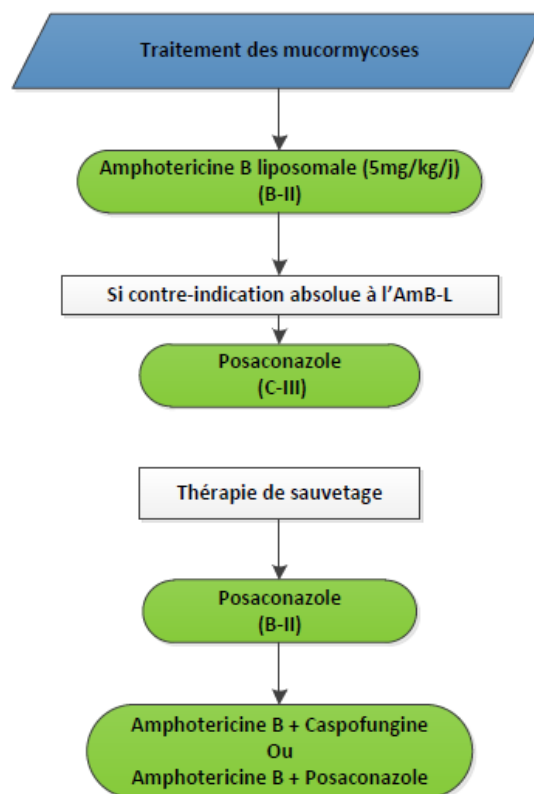
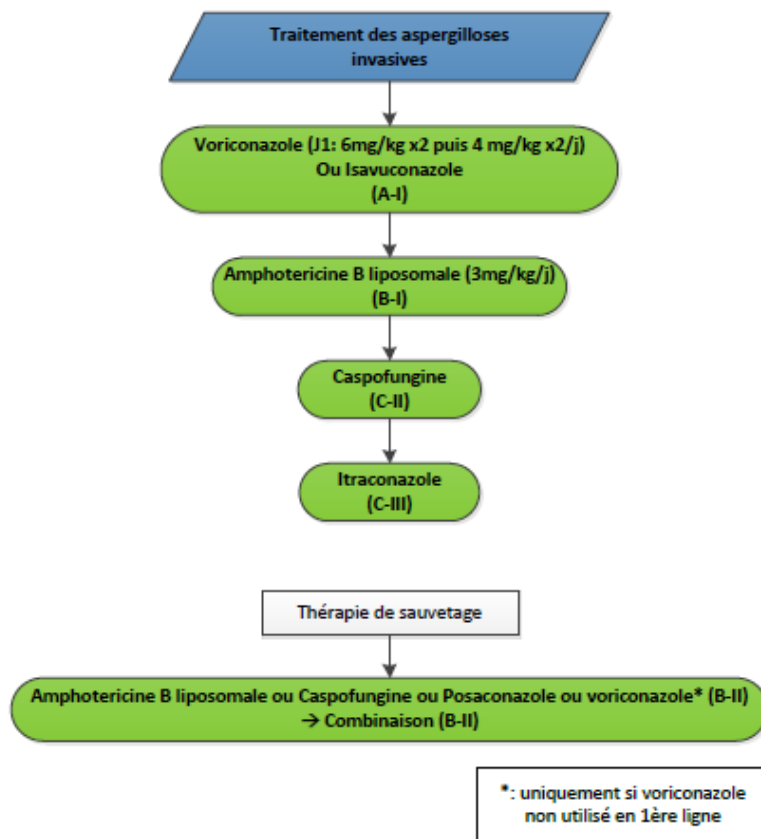
ANNEXE 3 : Recommandations internationales en Hématologie

European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 5 et 6) (75,76) et European Journal of Cancer (77)



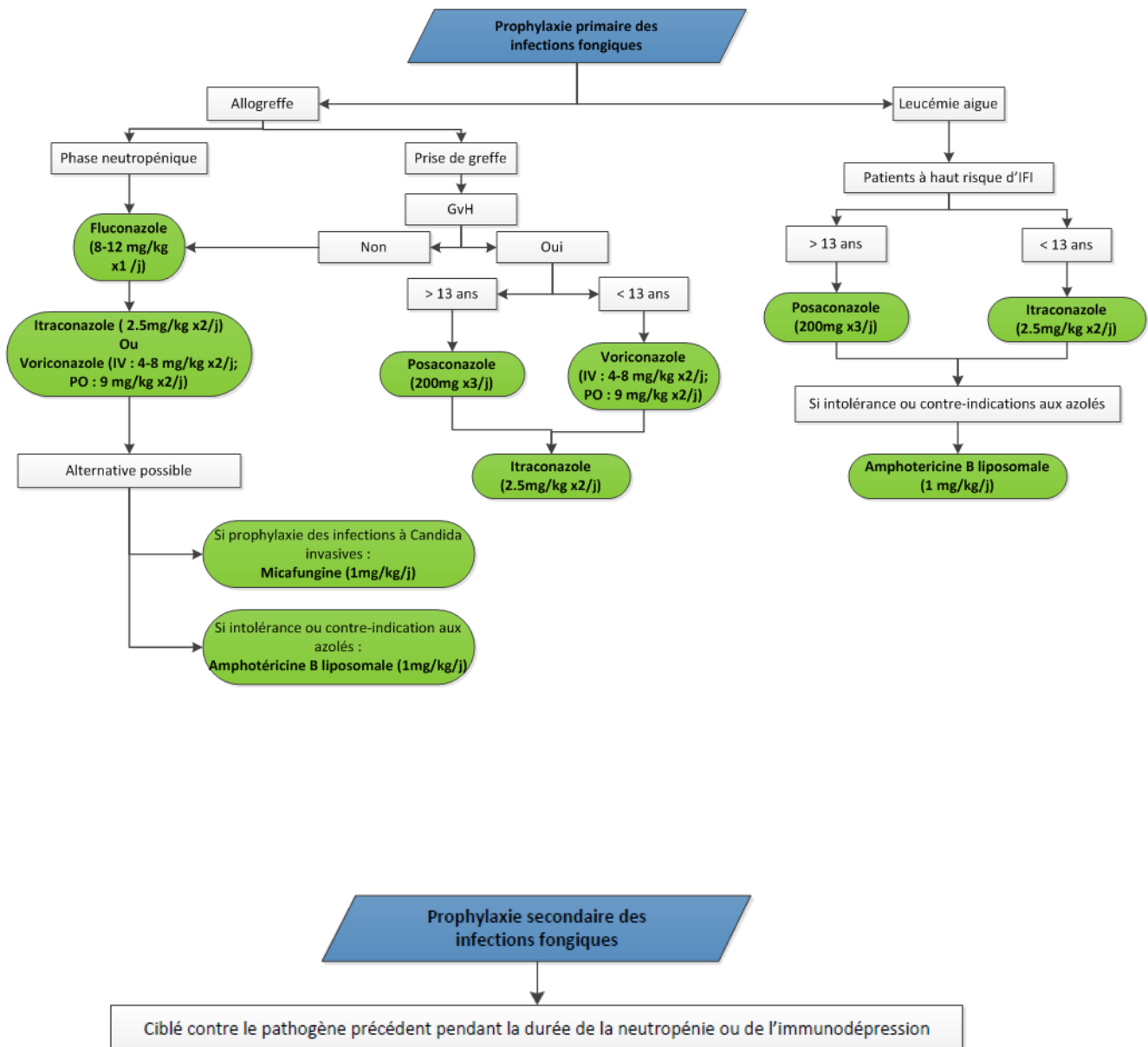


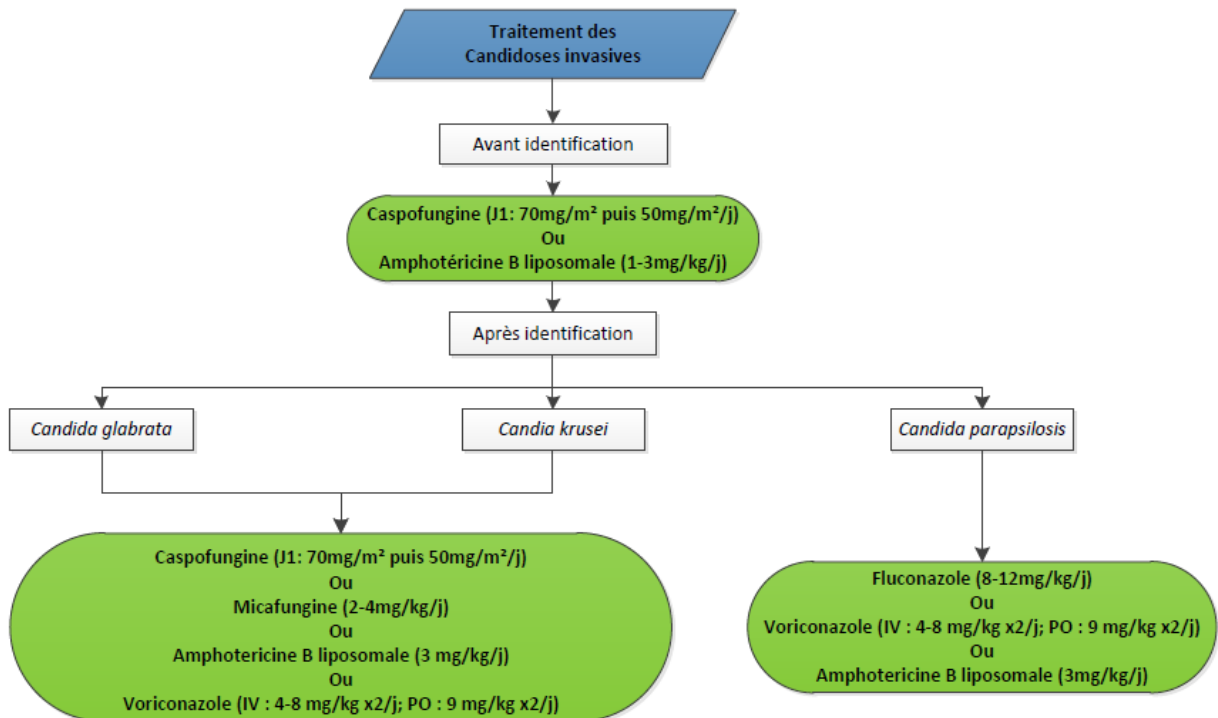
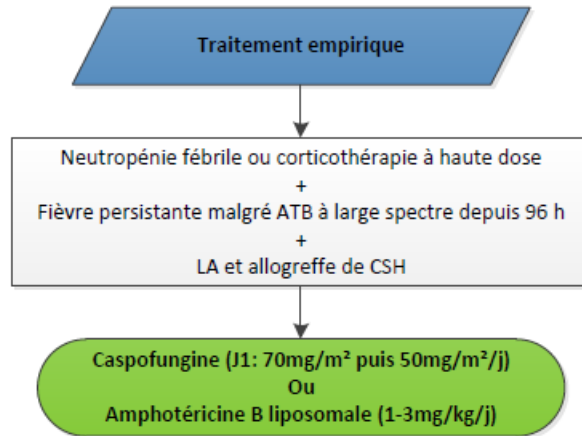
* : Amphotericine B liposomale (B-II), Amphotericine B deoxycholate (C-II)

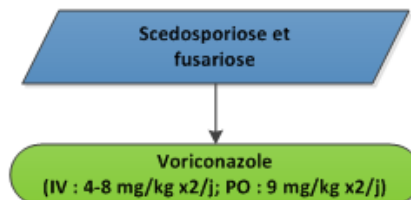
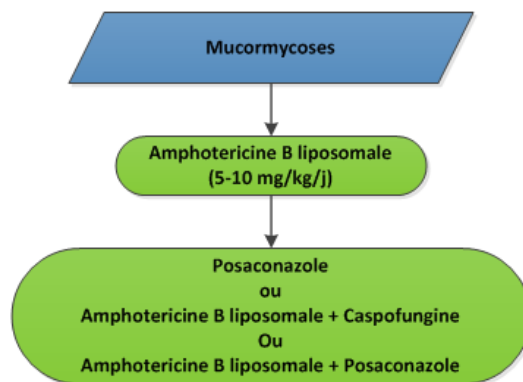
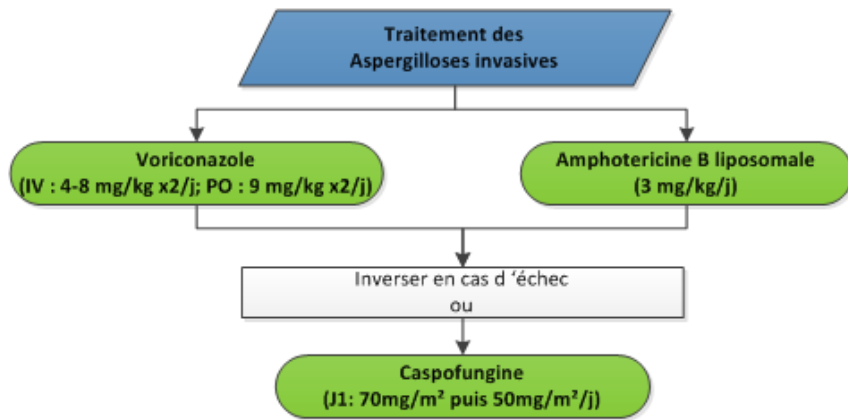


ANNEXE 4 : Recommandations internationales d'Oncologie-pédiatrique

European Conference on Infections in Leukemia (ECIL 4) (78) et Journal of Clinical Oncology (79)

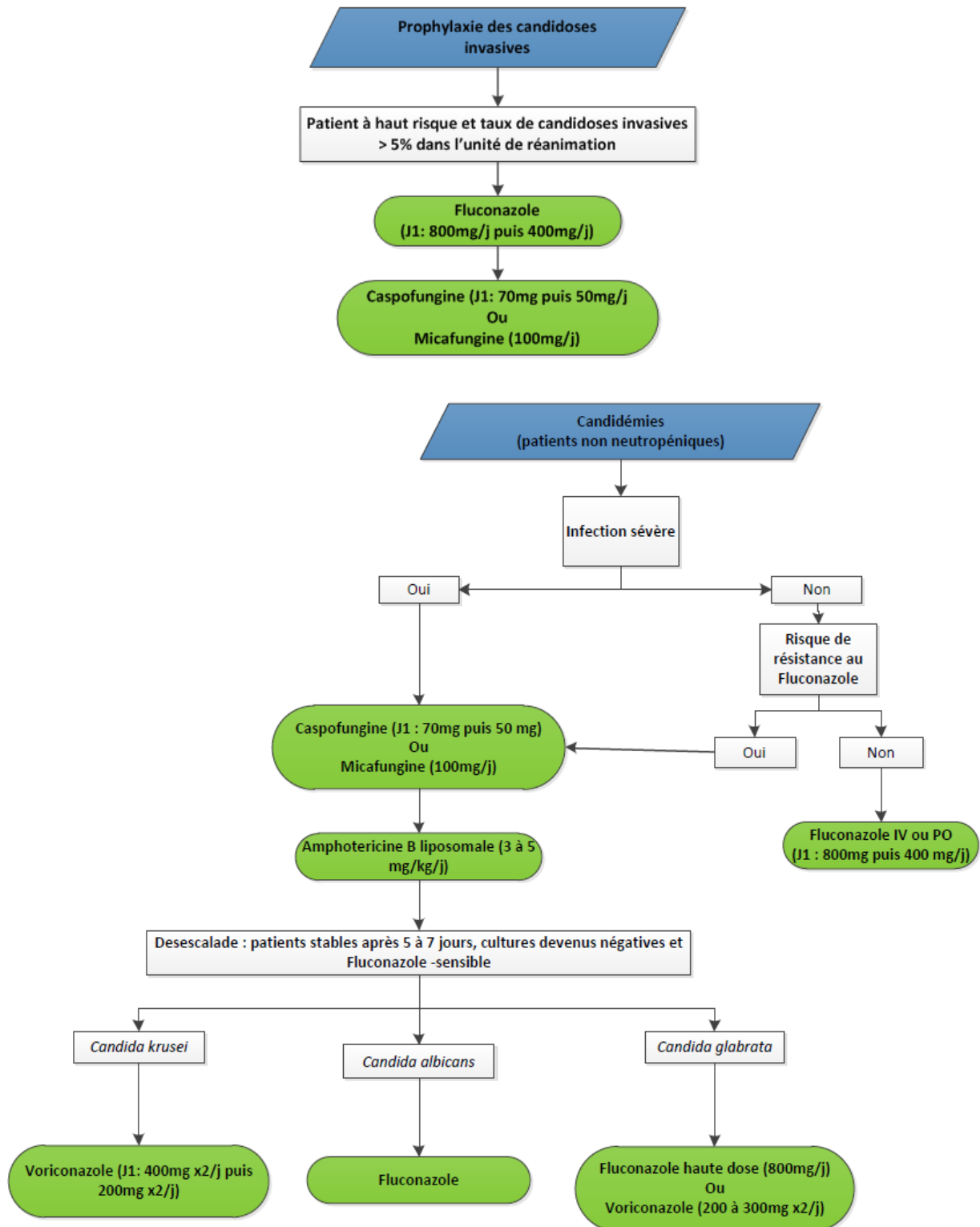


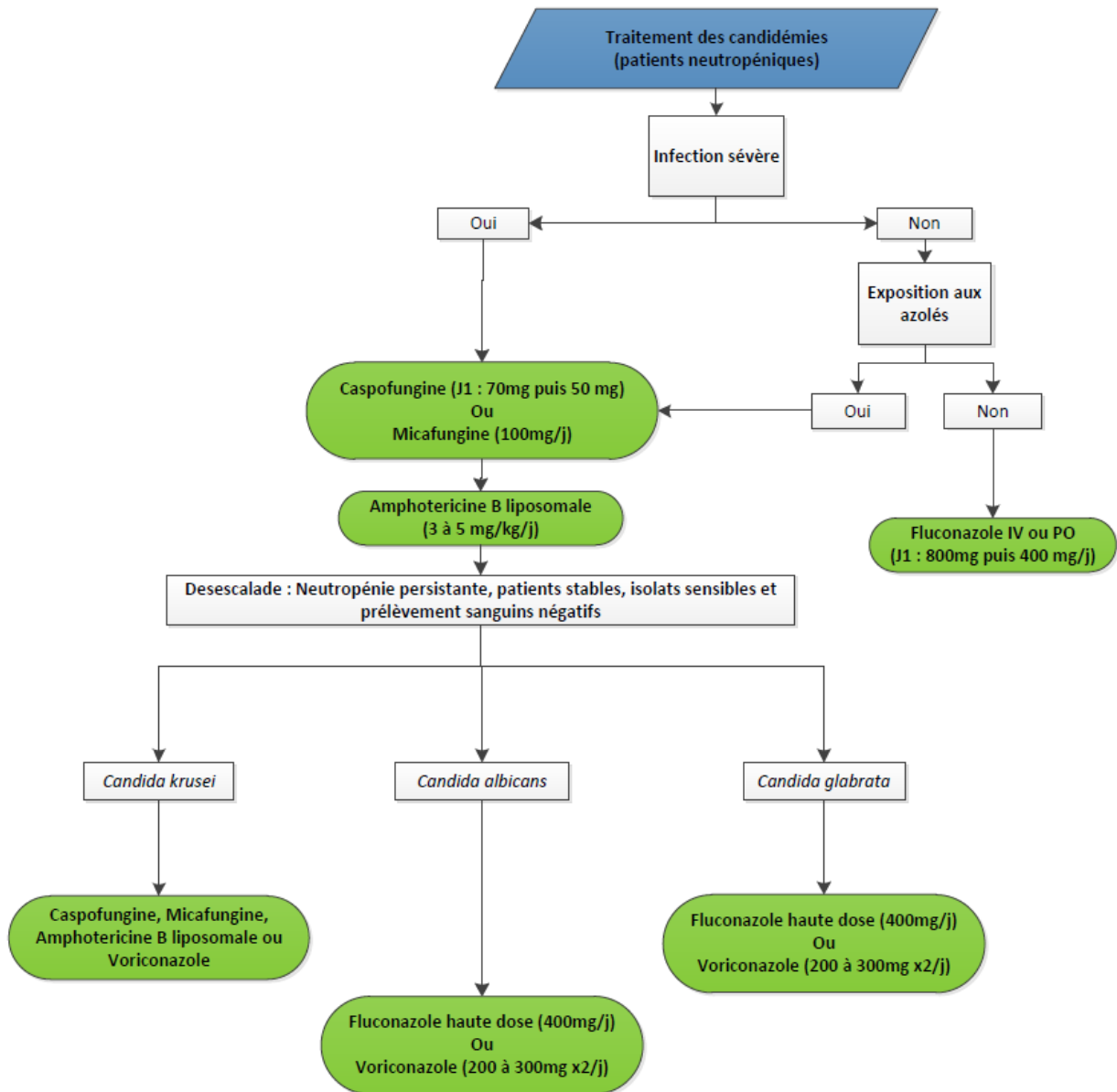


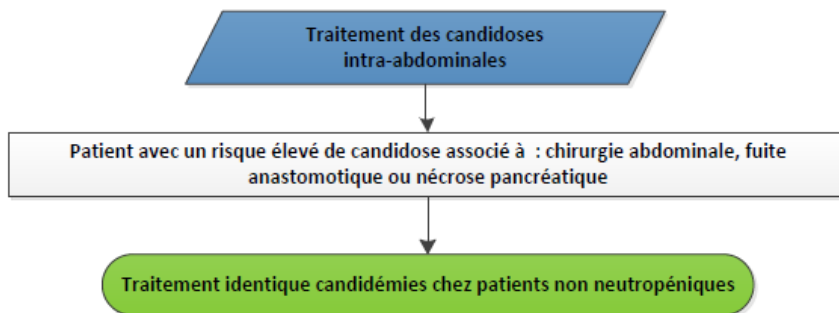
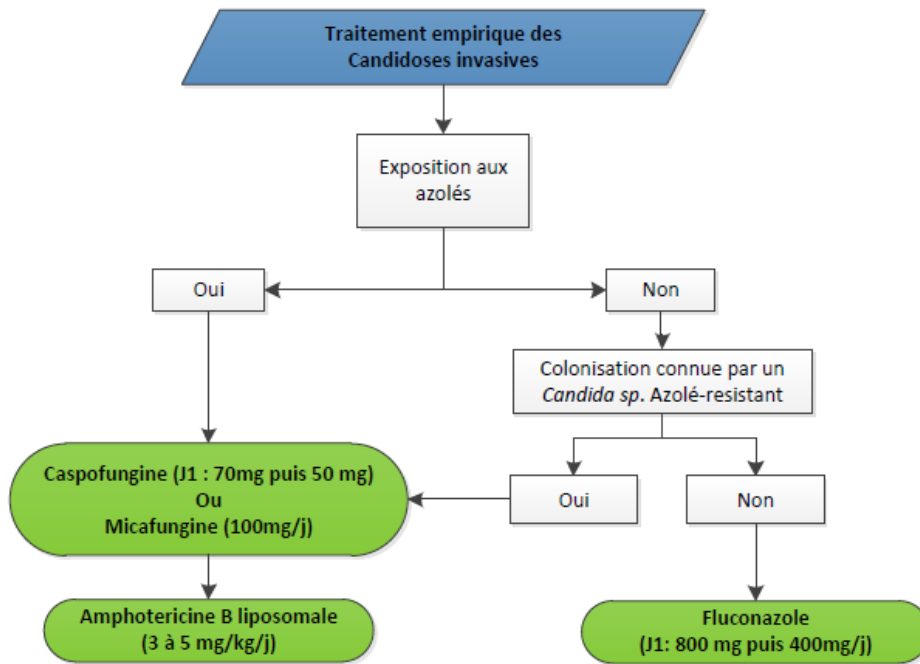


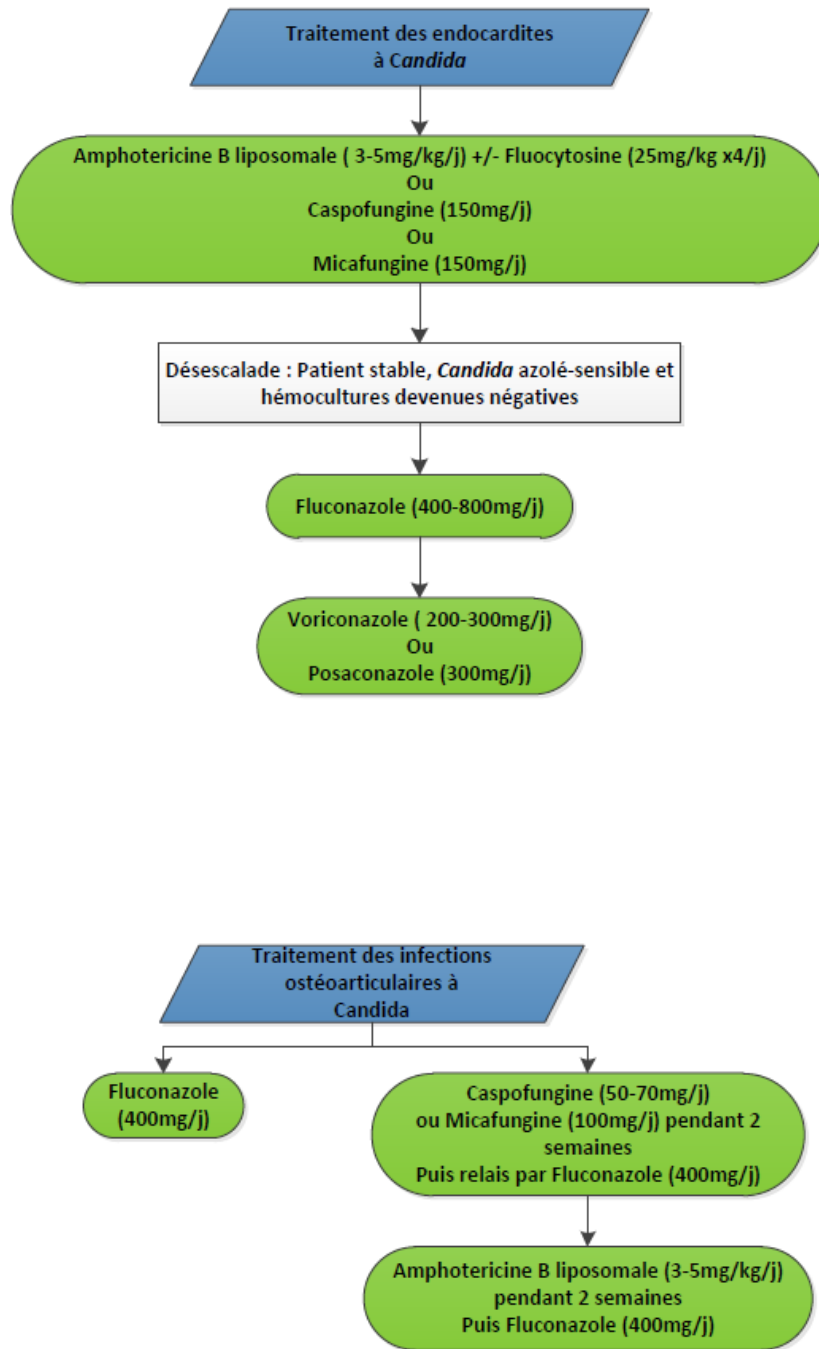
ANNEXE 5 : Recommandations internationales de Maladies infectieuses

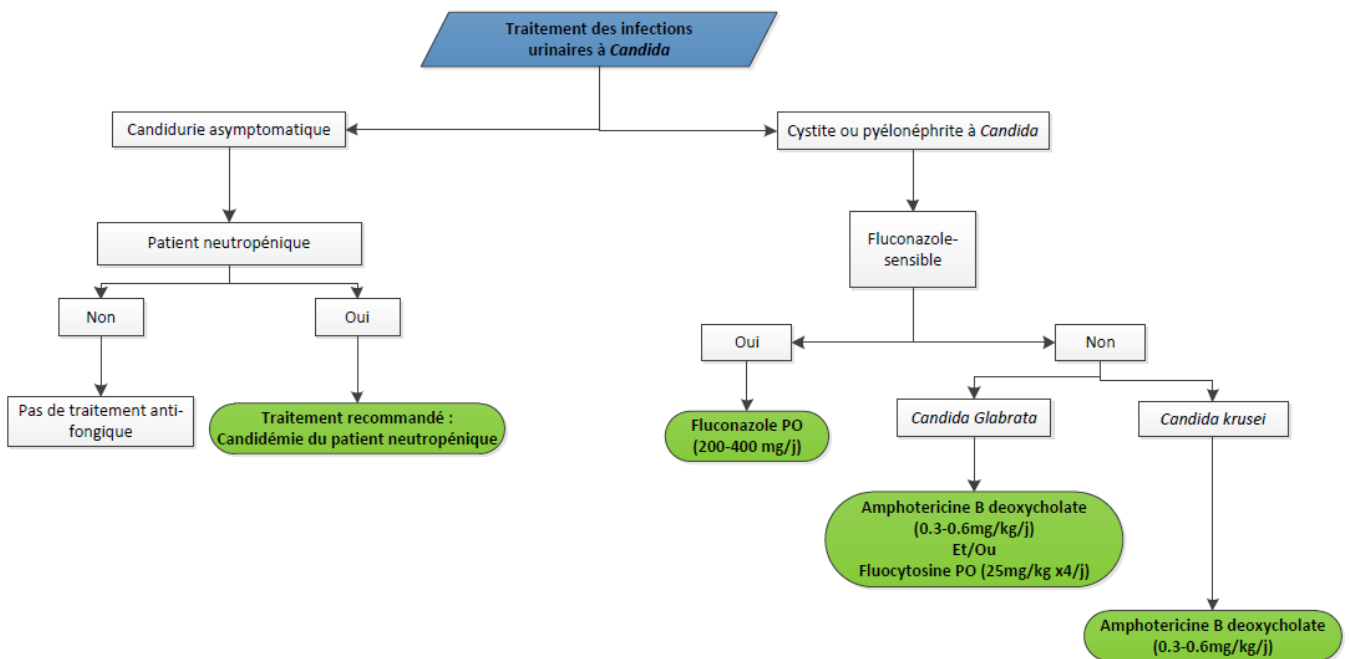
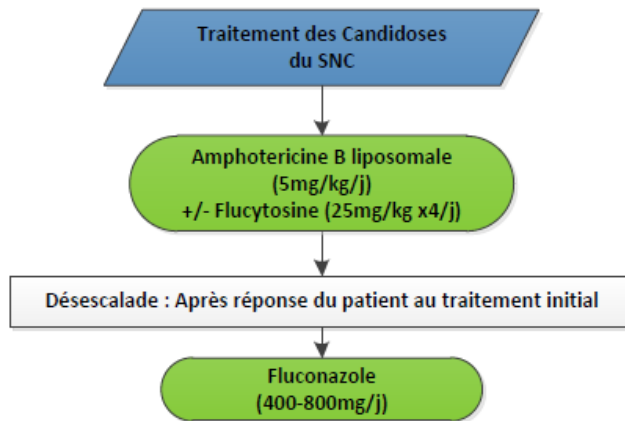
Infectious Diseases Society of America (IDSA) (80,81)

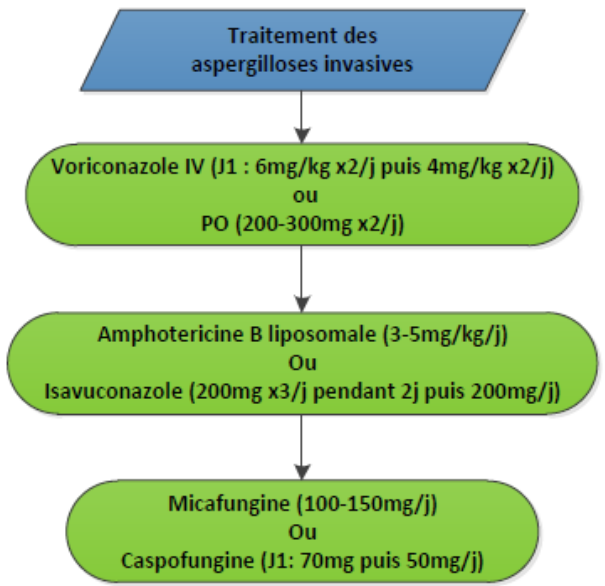
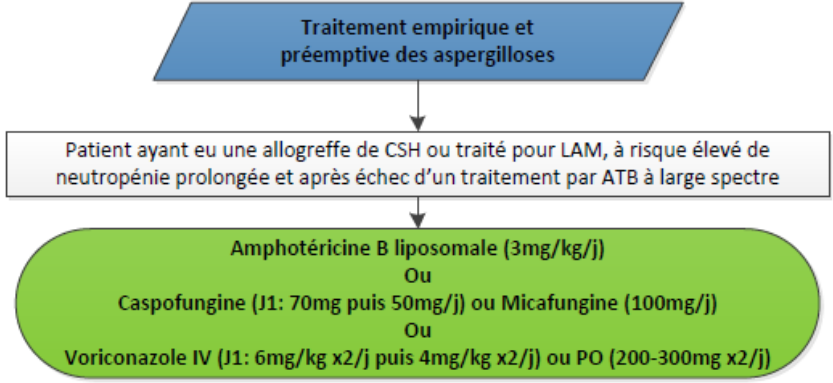
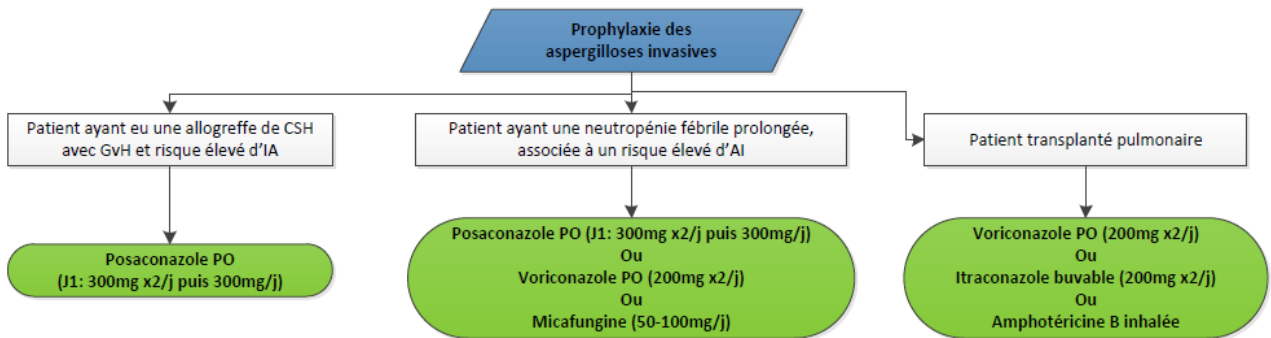


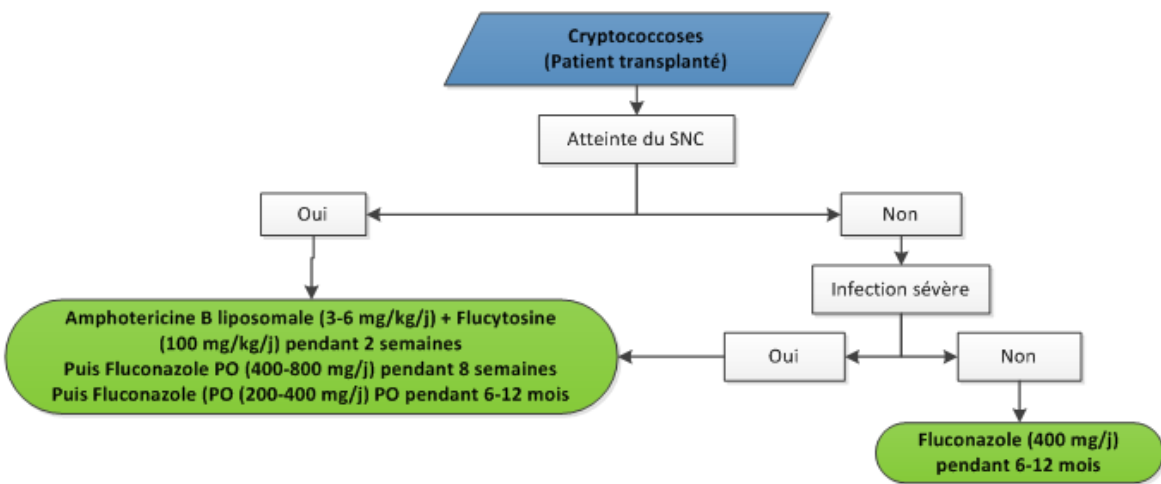
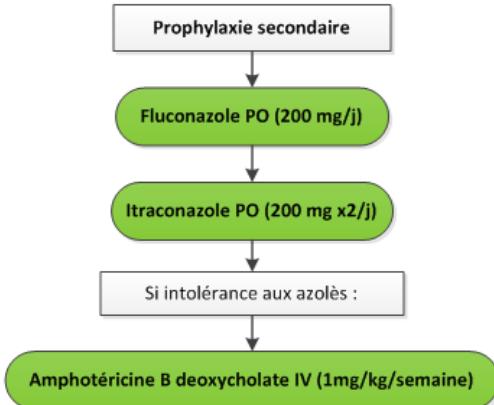
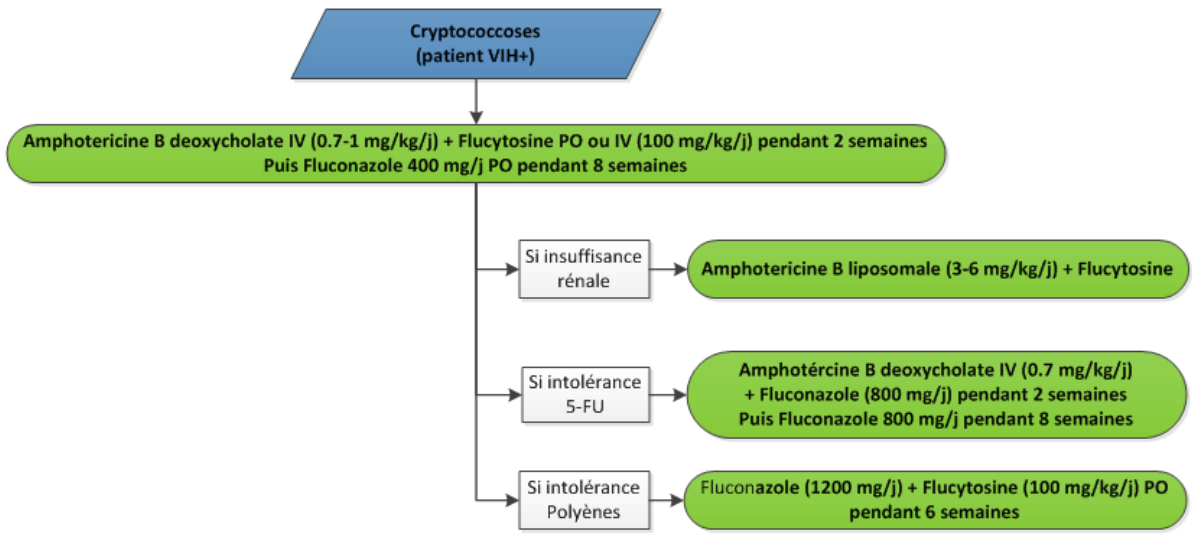






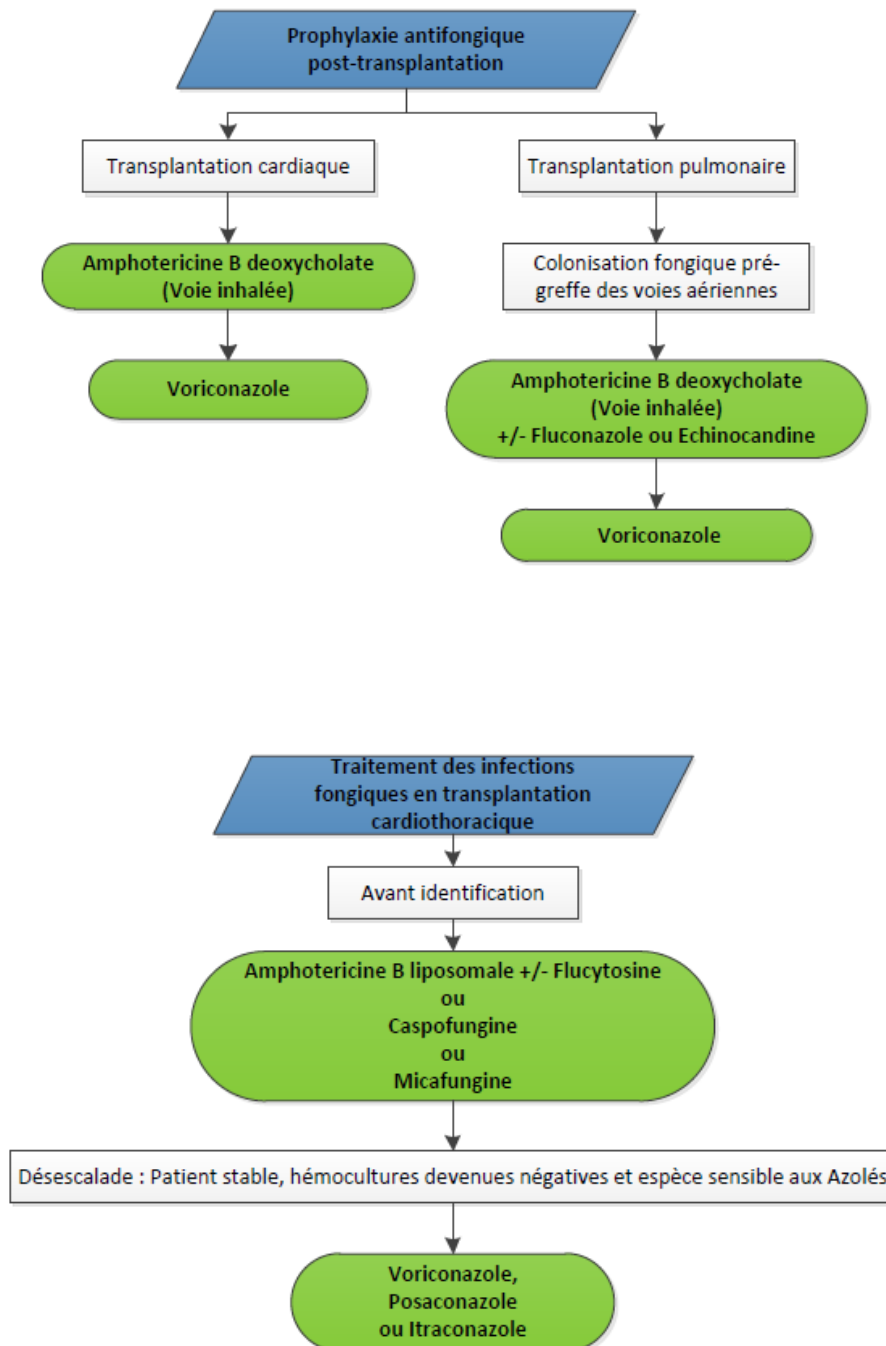




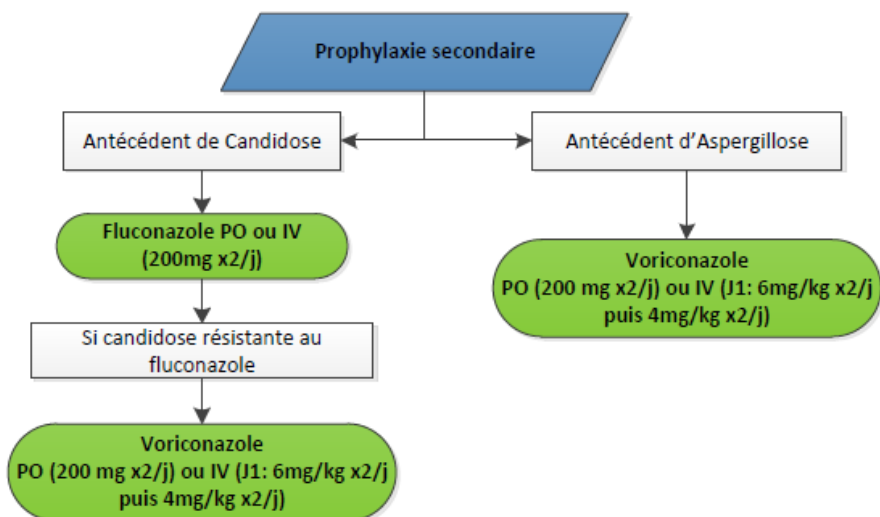
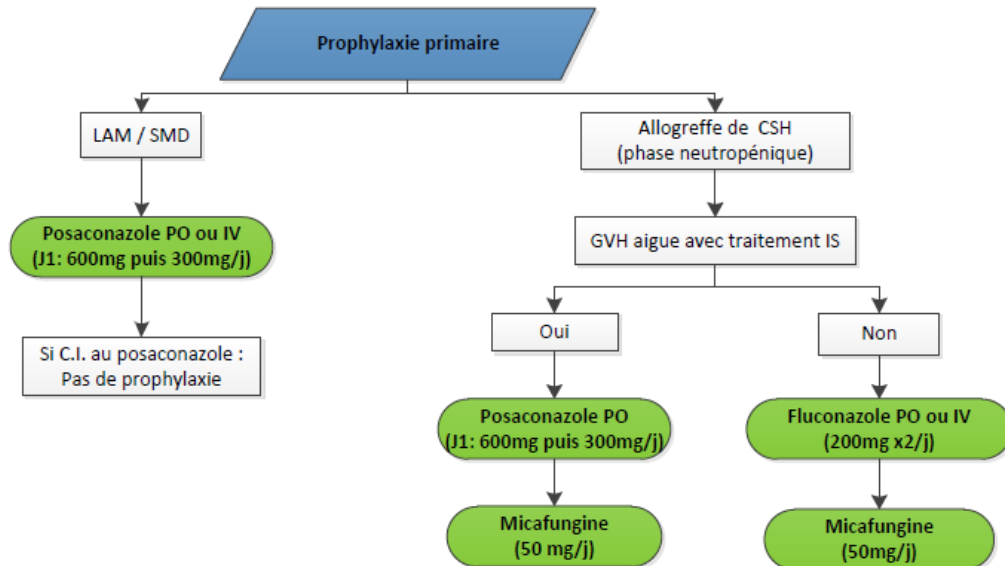


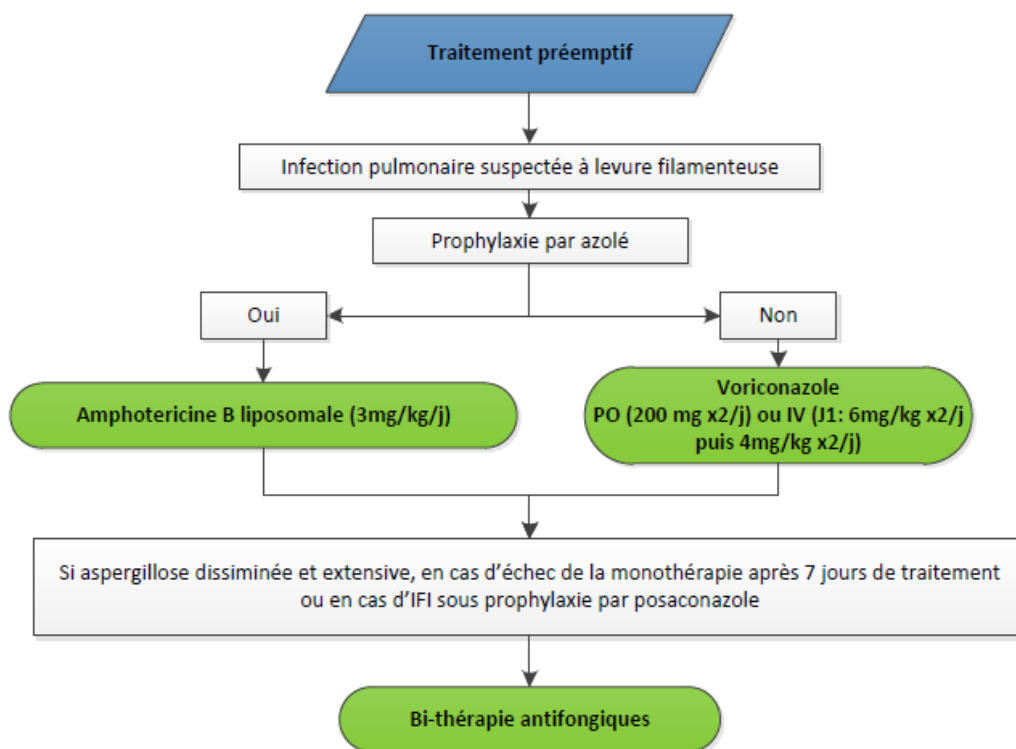
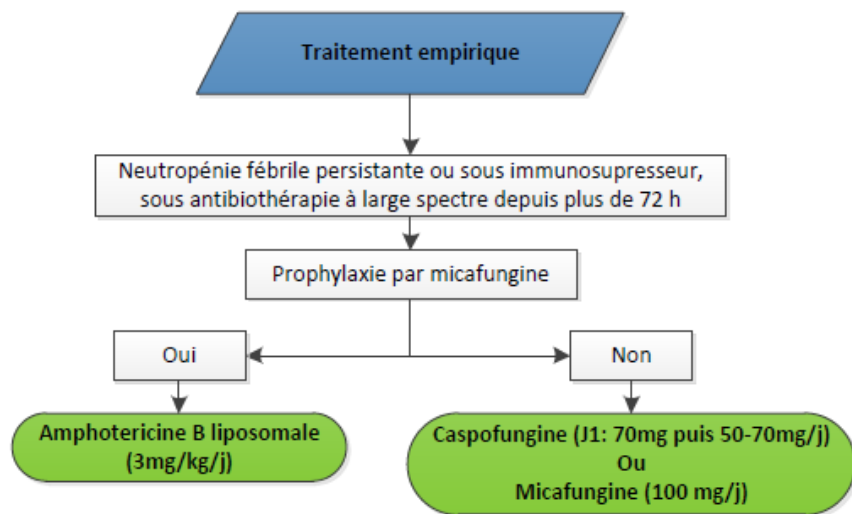
ANNEXE 6 : Recommandations internationales de Réanimation chirurgicale

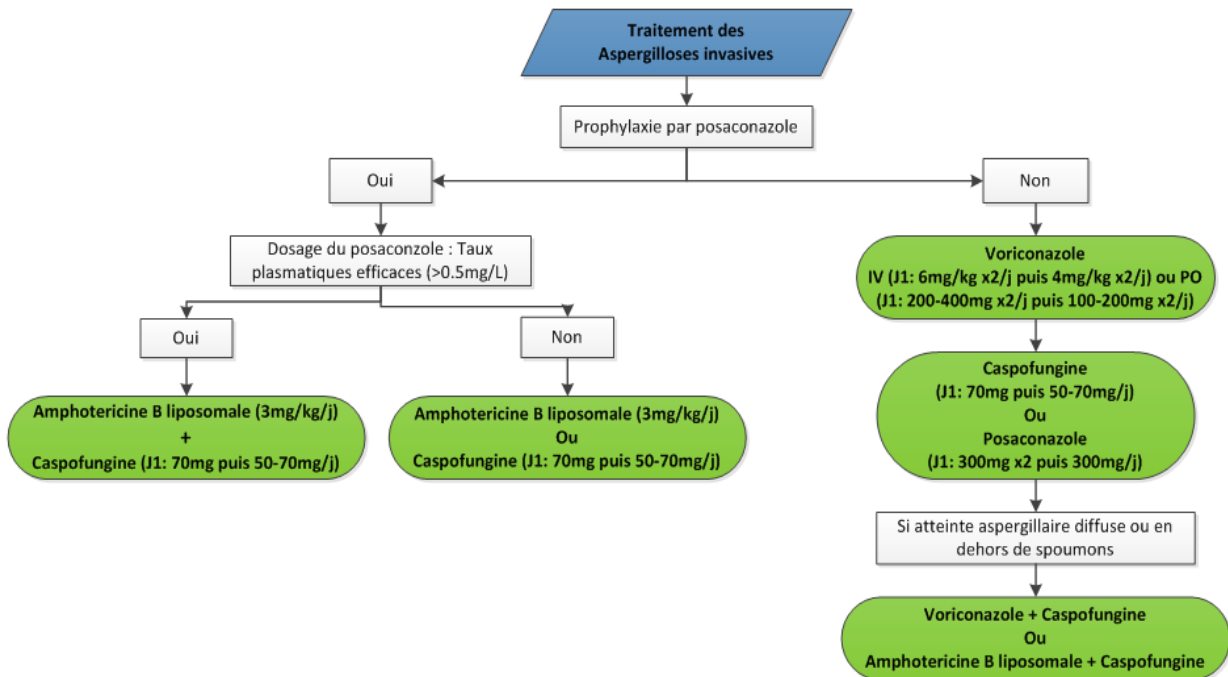
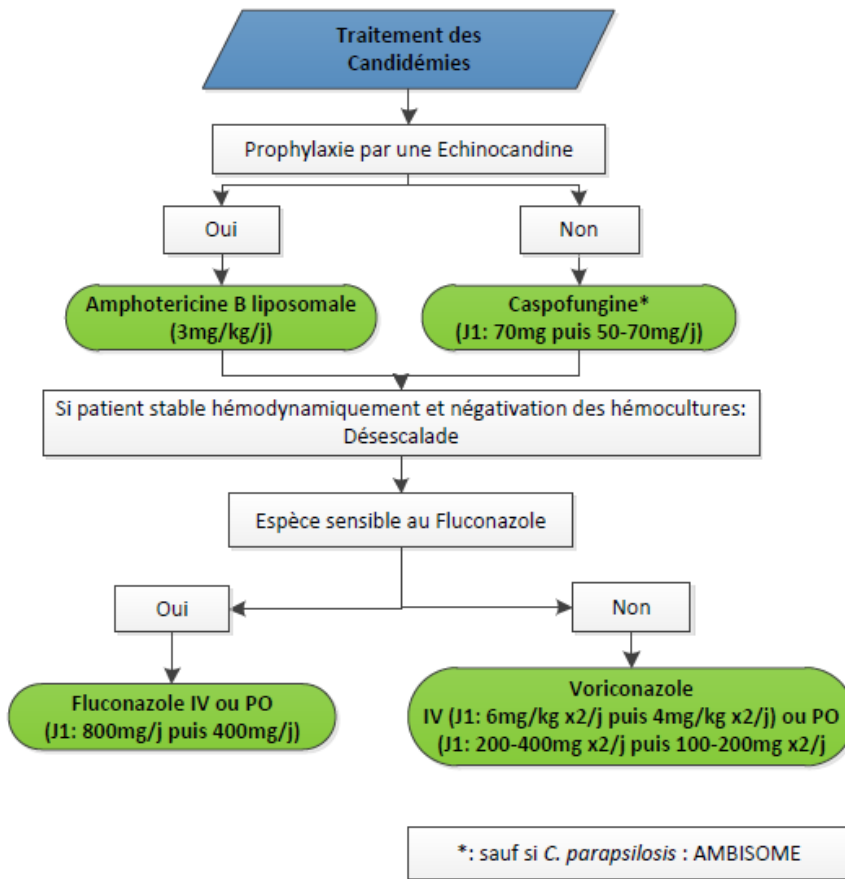
International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) (82)

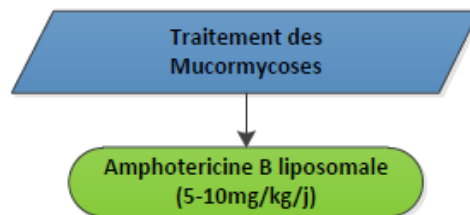
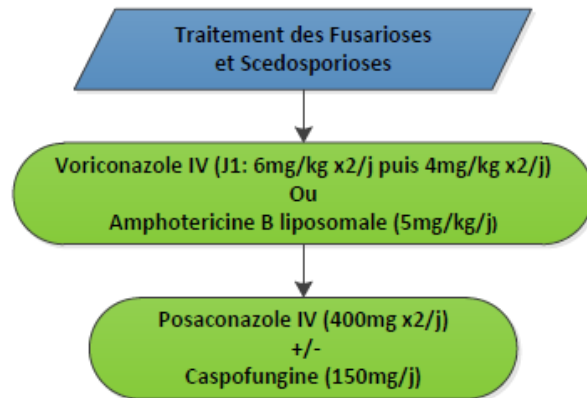


ANNEXE 7 : Recommandations locales d'Hématologie

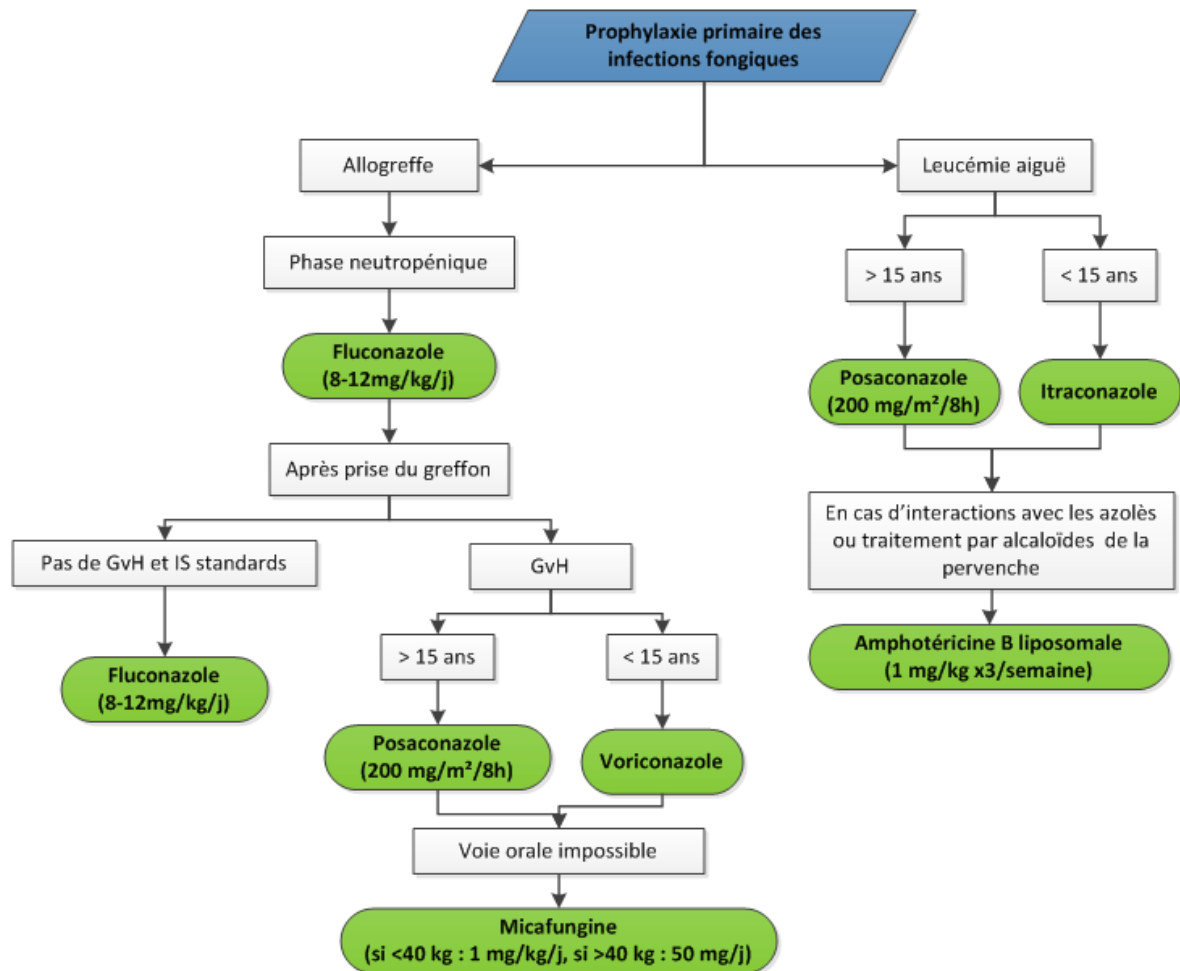


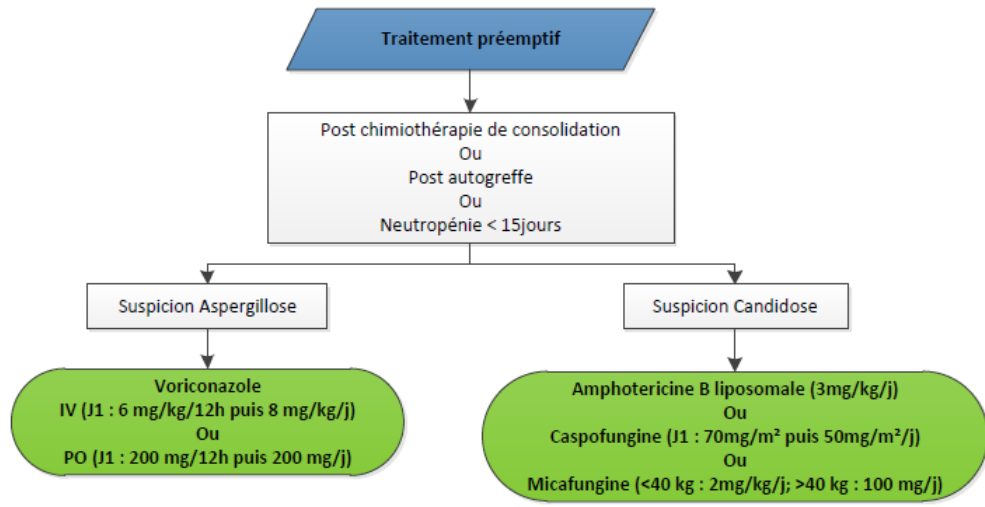
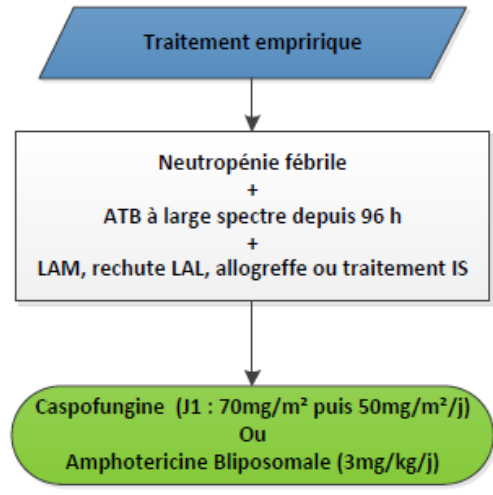
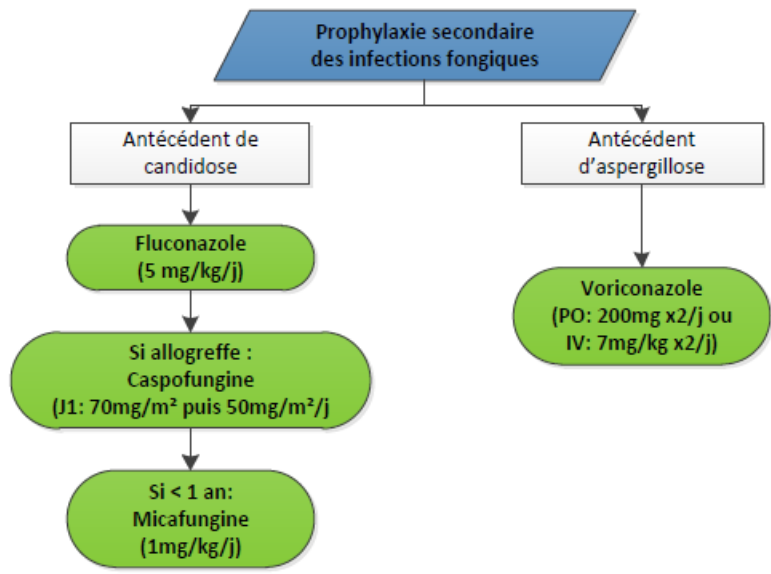


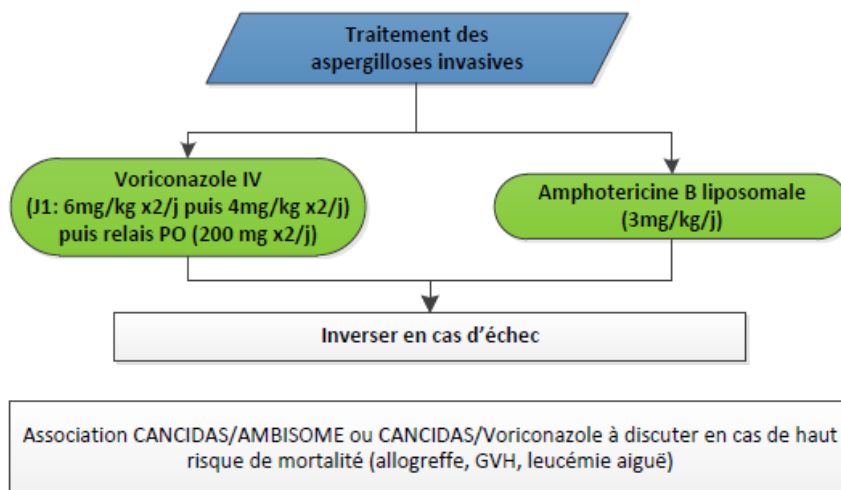
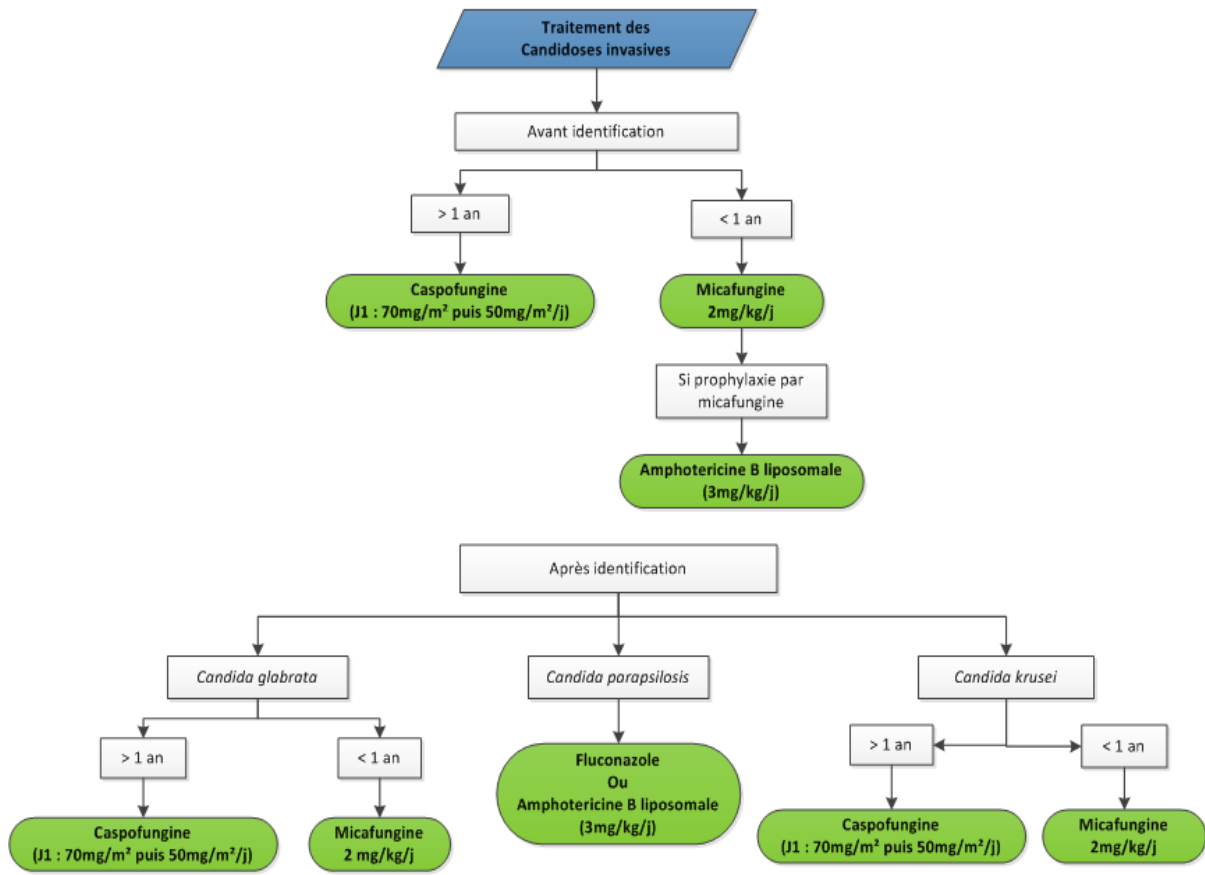




ANNEXE 8 : Recommandations locales d'Oncologie Pédiatrique







ANNEXE 9 : Grille de recueil

Numéro fiche :		
Date de remplissage :		
Service :		
IPP :		
Caractéristiques patient		
1	Date de naissance/..../.....
2	Sexe	<input type="checkbox"/> Homme <input type="checkbox"/> Femme
3	Poids Kg
4	Motif d'hospitalisation	
5	Fonction rénale	Créatininémie=..... µmol/L Clairance=..... mL/min
Pathologies sous-jacentes		
6	<input type="checkbox"/> Insuffisance Rénale <input type="checkbox"/> Insuffisance Cardiaque <input type="checkbox"/> Insuffisance Hépatique <input type="checkbox"/> Pathologie respiratoire	<input type="checkbox"/> VIH <input type="checkbox"/> Hémopathie <input type="checkbox"/> Transplantation solide <input type="checkbox"/> Déficit immunitaire
Facteurs de risques d'infection fongique		
8	<input type="checkbox"/> Neutropénie prolongée <input type="checkbox"/> Nutrition parentérale total <input type="checkbox"/> Cathéter veineux central <input type="checkbox"/> Corticothérapie prolongée <input type="checkbox"/> Traitement immunosuppresseur <input type="checkbox"/> Chirurgie abdominale <input type="checkbox"/> Antibiothérapie à large spectre	<input type="checkbox"/> Diabète <input type="checkbox"/> Colonisation fongique <input type="checkbox"/> Ventilation mécanique <input type="checkbox"/> Hémodialyse <input type="checkbox"/> Greffe de CSH <input type="checkbox"/> GVH aiguë / chronique <input type="checkbox"/> Mucoviscidose
Prescription		
	Date d'initiation	
9	Anti-fongique	
11	Indication	
12	Type de prescription	<input type="checkbox"/> Prophylactique <input type="checkbox"/> Empirique <input type="checkbox"/> Préemptif <input type="checkbox"/> Documentée
13	Posologie	
14	Voie d'administration	<input type="checkbox"/> PO <input type="checkbox"/> SNG <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> Inhalée
15	Durée de traitement jours
16	Anti-fongique associé Si oui lequel ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Lequel :
17	Echec d'un anti-fongique de 1 ^{ère} ligne ?	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Lequel :
18	Réévaluation à 48-	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non

a.	72H ?	Si oui : <input type="checkbox"/> Poursuite <input type="checkbox"/> Arrêt <input type="checkbox"/> Changement d'AF
18 b.	Si changement d'anti-fongique :	
19	Résultats microbiologiques (date : /.... /.....)	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non (Cultures négatives) <input type="checkbox"/> Pas de prélèvements réalisés Identification : Résistances :
20	Evolution du patient	<input type="checkbox"/> Amélioration <input type="checkbox"/> Dégradation <input type="checkbox"/> Stable <input type="checkbox"/> Décès
21	Commentaire	

EVALUATION DE LA PRESCRIPTION

Conformité de l'indication

Conforme aux référentiels locaux :

Conforme aux référentiels internationaux :

Alternative possible

Indiquée en 1^{ère} ligne / Plus efficace / Moins toxique / Moins onéreuse :

BIBLIOGRAPHIE

1. Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Manag.* 13 févr 2014;10:95- 105.
2. Bastides F. Zygomycoses, fusarioses, scédosporioses, trichosporonoses : les nouvelles mycoses émergentes. /data/revues/16240693/v19i4/S1624069310000794/ [Internet]. 14 juin 2010 [cité 20 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/256245>
3. Bitar D, Lortholary O, Dromer F, Coignard B, Che D. Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001- 2010 : incidence, létalité et tendances. *BEH.* 2013;12- 13:109- 14.
4. Rammaert B, Lortholary O. Diagnostic et traitement des mucormycoses en 2014. *Réanimation.* 1 mai 2014;23(3):309- 16.
5. Bitar D, Van Cauteren D, Lanternier F, Dannaoui E, Che D, Dromer F, et al. Increasing incidence of zygomycosis (mucormycosis), France, 1997-2006. *Emerg Infect Dis.* sept 2009;15(9):1395- 401.
6. Bitar D, Che D. Épidémiologie des mucormycoses en France métropolitaine, 1997–2010. *médecine/sciences.* 29:7- 12.
7. Institut de Veille sanitaire. Surveillance de la consommation des antibiotiques - Réseau ATB-Raisin - Résultats 2016 [Internet]. 2016 [cité 15 juin 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2018/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques>
8. NEthMap 2017. Consumption of antimicrobial agents and antimicrobial resistance among medically important bacteria in the Netherlands in 2016. National institute for public health and the environment. 2017;242 pages.
9. Grenouillet F, Hénon T, Kaiser J-D, Limat S, Millon L, Leroy J. Usage, impact écologique et économique des antifongiques systématiques en milieu hospitalier en France. *BEH.* 12- 13:117- 20.
10. Eggimann P, Garbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis.* déc 2003;3(12):772- 85.
11. Fournier P, Schwebel C, Maubon D, Vesin A, Lebeau B, Foroni L, et al. Antifungal use influences *Candida* species distribution and susceptibility in the intensive care unit. *J Antimicrob Chemother.* déc 2011;66(12):2880- 6.

12. Snelders E, Camps SMT, Karawajczyk A, Schaftenaar G, Kema GHJ, van der Lee HA, et al. Triazole fungicides can induce cross-resistance to medical triazoles in *Aspergillus fumigatus*. *PLoS One*. 2012;7(3):e31801.
13. Dannaoui E, Desnos-Ollivier M, Garcia-Hermoso D, Grenouillet F, Cassaing S, Baixench M-T, et al. *Candida* spp. with acquired echinocandin resistance, France, 2004-2010. *Emerg Infect Dis*. janv 2012;18(1):86- 90.
14. Lortholary O, Desnos-Ollivier M, Sitbon K, Fontanet A, Bretagne S, Dromer F, et al. Recent exposure to caspofungin or fluconazole influences the epidemiology of candidemia: a prospective multicenter study involving 2,441 patients. *Antimicrob Agents Chemother*. févr 2011;55(2):532- 8.
15. MAZOUZ A-Y. Traitement des infections fongiques dans le service d'oncohématologie pédiatrique du CHU de Nancy : évaluation des pratiques sur une période de trois ans. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lorraine : Faculté de pharmacie. 2014;117 p.
16. Chabaud A. Etude sur le bon usage et le suivi thérapeutique pharmacologique du voriconazole dans deux établissements de santé de Rouen. Thèse de doctorat en pharmacie. U.F.R de médecine et e pharmacie de Rouen. 2012;129 p.
17. LEBLAND C. Evaluation prospective des pratiques de prescription des médicaments antifongiques au sein d'un service d'hématologie clinique adulte. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Nantes : Faculté de Pharmacie. 2010;145 p.
18. Anane S, Khalfallah F. Diagnostic biologique des candidoses systémiques : difficultés et perspectives. *Pathol Biol*. 1 juin 2007;55(5):262- 72.
19. Renaudat C, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Fontanet A, Bretagne S, Lortholary O, et al. Candidémies en Ile-de-France : données de l'Observatoire des levures (2002-2010). *BEH*. (12- 13):125- 8.
20. Kibbler C. Évolution de l'épidémiologie des candidoses et aspergilloses invasives. *Médecine Mal Infect*. 1 janv 2007;37:2- 4.
21. Eloy O, Blanc V, Pina P, Gaudart A, Bressolle M-L, Plainvert C, et al. [Epidemiology of candidemia: results of a one month French hospitals-based surveillance study in 2004]. *Pathol Biol (Paris)*. nov 2006;54(8- 9):523- 30.
22. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and Outcome of Invasive Fungal Infection in Adult Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients: Analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance Registry. *Clin Infect Dis*. 1 févr 2009;48(3):265- 73.
23. Pagano L, Caira M, Nosari A, Van Lint MT, Candoni A, Offidani M, et al. Fungal infections in recipients of hematopoietic stem cell transplants: results of the SEIFEM B-2004

study--Sorveglianza Epidemiologica Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 nov 2007;45(9):1161- 70.

24. Almirante B, Rodríguez D, Park BJ, Cuenca-Estrella M, Planes AM, Almela M, et al. Epidemiology and predictors of mortality in cases of Candida bloodstream infection: results from population-based surveillance, barcelona, Spain, from 2002 to 2003. J Clin Microbiol. avr 2005;43(4):1829- 35.

25. Candida pathogènes CHABASSE Dominique, ROBERT Raymond, MAROT Agnès, PIHET Marc [Internet]. Librairie Lavoisier. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/candida-pathogenes/chabasse/descriptif-9782743008819>

26. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, Fishman JA, Steinbach WJ, Olyaei AJ, et al. Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 15 juin 2009;48(12):1695- 703.

27. Rüping MJGT, Vehreschild JJ, Cornely OA. Patients at high risk of invasive fungal infections: when and how to treat. Drugs. 2008;68(14):1941- 62.

28. Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. Clin Microbiol Rev. janv 2007;20(1):133- 63.

29. Trofa D, Gácsér A, Nosanchuk JD. Candida parapsilosis, an emerging fungal pathogen. Clin Microbiol Rev. oct 2008;21(4):606- 25.

30. Walsh TJ, Groll AH. Emerging fungal pathogens: evolving challenges to immunocompromised patients for the twenty-first century. Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc. déc 1999;1(4):247- 61.

31. Talarmin J-P, Bouteille D, Tattevin P, Dargère S, Weinbreck P, Ansart S, et al. [Epidemiology of candidemia: a one-year prospective observational study in the west of France]. Med Mal Infect. déc 2009;39(12):877- 85.

32. Hajjeh RA, Sofair AN, Harrison LH, Lyon GM, Arthington-Skaggs BA, Mirza SA, et al. Incidence of bloodstream infections due to Candida species and in vitro susceptibilities of isolates collected from 1998 to 2000 in a population-based active surveillance program. J Clin Microbiol. avr 2004;42(4):1519- 27.

33. COHEN Y. Initiation d'un traitement empirique en réanimation : pour quel patient ? Quand traiter ? Y. Cohen Hôpital Avicenne, Bobigny, France. - ppt télécharger [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/10794264/>

34. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Candidose [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/candidoses/site/html/1.html>

35. Michallet M, Ito JI. Approaches to the management of invasive fungal infections in hematologic malignancy and hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 juill 2009;27(20):3398- 409.
36. Lass-Flörl C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. *Mycoses*. mai 2009;52(3):197- 205.
37. Lortholary O, Gangneux J-P, Sitbon K, Lebeau B, Thiébaud A, Le Strat Y, et al. Epidémiologie de l'aspergillose invasive en France : résultats du réseau SAIF (2005-2007). *BEH*. 12- 13:121- 4.
38. Nivoix Y, Velten M, Letscher-Bru V, Moghaddam A, Natarajan-Amé S, Fohrer C, et al. Factors associated with overall and attributable mortality in invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 nov 2008;47(9):1176- 84.
39. Pagano L, Caira M, Picardi M, Candoni A, Melillo L, Fianchi L, et al. Invasive Aspergillosis in patients with acute leukemia: update on morbidity and mortality--SEIFEM-C Report. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 juin 2007;44(11):1524- 5.
40. Baddley JW, Andes DR, Marr KA, Kontoyiannis DP, Alexander BD, Kauffman CA, et al. Factors Associated with Mortality in Transplant Patients with Invasive Aspergillosis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juin 2010;50(12):1559- 67.
41. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Aspergilloses et autres champignons filamenteux opportunistes [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/aspergillose/site/html/index.html>
42. Pagano L, Offidani M, Fianchi L, Nosari A, Candoni A, Picardi M, et al. Mucormycosis in hematologic patients. *Haematologica*. févr 2004;89(2):207- 14.
43. Vigouroux S, Morin O, Moreau P, Méchinaud F, Morineau N, Mahé B, et al. Zygomycosis after prolonged use of voriconazole in immunocompromised patients with hematologic disease: attention required. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 févr 2005;40(4):e35-37.
44. Kwon-Chung KJ. Taxonomy of fungi causing mucormycosis and entomophthoromycosis (zygomycosis) and nomenclature of the disease: molecular mycologic perspectives. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. févr 2012;54 Suppl 1:S8- 15.
45. Mantadakis E, Samonis G. Clinical presentation of zygomycosis. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. oct 2009;15 Suppl 5:15- 20.
46. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaufele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 sept 2005;41(5):634- 53.

47. Nucci M, Anaissie E. Fusarium infections in immunocompromised patients. Clin Microbiol Rev. oct 2007;20(4):695- 704.
48. Dignani MC, Anaissie E. Human fusariosis. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. mars 2004;10 Suppl 1:67- 75.
49. Husain S, Muñoz P, Forrest G, Alexander BD, Somani J, Brennan K, et al. Infections due to *Scedosporium apiospermum* and *Scedosporium prolificans* in transplant recipients: clinical characteristics and impact of antifungal agent therapy on outcome. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 1 janv 2005;40(1):89- 99.
50. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). Haematologica. juill 2006;91(7):986- 9.
51. Association Française des Enseignants de Parasitologie et Mycologie (ANOFEL). Cryptococcose [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/cryptococcose/site/html/>
52. Buchanan KL, Murphy JW. What makes *Cryptococcus neoformans* a pathogen? Emerg Infect Dis. mars 1998;4(1):71- 83.
53. Husain S, Wagener MM, Singh N. *Cryptococcus neoformans* infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. Emerg Infect Dis. 2001;7(3):375- 81.
54. SFAR, SPILF et SRLF. Prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte. Conférence de consensus commune [Internet]. 2004. Disponible sur: http://sfar.org/wp-content/uploads/2015/10/2_SFAR_Prise-en-charge-des-candidoses-et-aspergilloses-invasives-de-l%E2%80%99adulte.pdf
55. Résumé des Caractéristiques du Produit. Triflucan® [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0256229.htm>
56. Résumé des Caractéristiques du Produit. Vfend® [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0278661.htm>
57. Résumé des Caractéristiques du Produit. Noxafil® [Internet]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170626138310/anx_138310_fr.pdf
58. Résumé des Caractéristiques du Produit. Sporanox® [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0283793.htm>
59. Résumé des Caractéristiques du Produit. Fungizone® [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0189451.htm>

60. Résumé des Caractéristiques du Produit. Ambisome® [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0231862.htm>
61. Résumé des Caractéristiques du Produit. Cancidas® [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0293119.htm>
62. Résumé des Caractéristiques du Produit. Mycamine® [Internet]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160629135253/anx_135253_fr.pdf
63. Résumé des Caractéristiques du Produit. Ancotil® [Internet]. [cité 20 févr 2018]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0293140.htm>
64. Résumé des Caractéristiques du Produit. Cresemba® [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151015132781/anx_132781_fr.pdf
65. Pfaller MA, Diekema DJ, Gibbs DL, Newell VA, Nagy E, Dobiasova S, et al. *Candida krusei*, a Multidrug-Resistant Opportunistic Fungal Pathogen: Geographic and Temporal Trends from the ARTEMIS DISK Antifungal Surveillance Program, 2001 to 2005. *J Clin Microbiol.* févr 2008;46(2):515- 21.
66. Alfandari S, Leroy O, de Botton S, Yakoub-Agha I, Durand-Joly I, Leroy-Cotteau A, et al. Prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections à *Aspergillus* sp. chez le patient immunodéprimé. Recommandations du CHRU de Lille — version 4 — novembre 2004. *Médecine Mal Infect.* 1 mars 2005;35(3):121- 34.
67. Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. *Br J Haematol.* sept 1997;98(3):711- 8.
68. Ostrosky-Zeichner L, Rex JH, Pappas PG, Hamill RJ, Larsen RA, Horowitz HW, et al. Antifungal Susceptibility Survey of 2,000 Bloodstream *Candida* Isolates in the United States. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2003;47(10):3149- 54.
69. Henard S. Bon usage des anti-fongiques : Un défi quotidien [Internet]. 16ème JNI, Nancy; 2015. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/JNI15/2015-JNI-bon-usage-antifongiques-henard.pdf>
70. Ananda-Rajah MR, Slavin MA, Thursky KT. The case for antifungal stewardship. *Curr Opin Infect Dis.* févr 2012;25(1):107- 15.
71. INSTRUCTION INTERMINISTERIELLE N° DSS/A1/CNAMTS/2017/234 du 26 juillet 2017 relative à la mise en œuvre du contrat d'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins [Internet]. 2017. Disponible sur: http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2017/07/cir_42461.pdf

72. ANSM. Référentiels de bon usage des médicaments de la liste hors-GHS : bilan juillet 2012. 2012; Disponible sur: www.anism.sante.fr
73. Ascioğlu S, Rex JH, de Pauw B, Bennett JE, Bille J, Crokaert F, et al. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 janv 2002;34(1):7- 14.
74. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 juin 2008;46(12):1813- 21.
75. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 1 mars 2017;102(3):433- 44.
76. Maertens J. ECIL 5 Primary antifungal prophylaxis [Internet]. 2013. Disponible sur: <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/2014%20ECIL5/ECIL5antifungalprophylaxis%20%20062014%20Final.pdf>
77. Maertens JA, Frère P, Lass-Flörl C, Heinz W, Cornely OA. Primary antifungal prophylaxis in leukaemia patients. *Eur J Cancer Suppl.* 1 juill 2007;5(2):43- 8.
78. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle J-H, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol.* 1 juill 2014;15(8):e327- 40.
79. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 juin 2017;35(18):2082- 94.
80. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, Clancy CJ, Marr KA, Ostrosky-Zeichner L, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 15 févr 2016;62(4):e1- 50.
81. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 15 août 2016;63(4):e1- 60.
82. Husain S, Sole A, Alexander BD, Aslam S, Avery R, Benden C, et al. The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant

recipients: Executive summary. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. mars 2016;35(3):261- 82.

83. de Guibert S, Gandemer V, Belleguic C, Revest M, Camus C, Caulet-Maugendre S, et al. Indications des antifongiques systémiques, spécialité par spécialité. *Médecine Thérapeutique*. 1 oct 2010;16(4):296- 312.

84. Gangneux J-P, Drogoul A-S. Infections fongiques invasives : nouvelles données épidémiologiques et écologiques. *Hématologie*. 1 août 2008;14(5):5- 11.

85. Muskett H, Shahin J, Eyres G, Harvey S, Rowan K, Harrison D. Risk factors for invasive fungal disease in critically ill adult patients: a systematic review. *Crit Care*. 2011;15(6):R287.

86. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. mai 2018;24 Suppl 1:e1- 38.

87. 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*. 1 sept 2006;43(5):577- 84.

88. Cuenca-Estrella M, Verweij PE, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S, Bille J, Donnelly JP, et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnostic procedures. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. déc 2012;18 Suppl 7:9- 18.

89. Agence de la biomédecine. Prévention de la transmission de bactéries et d'agents fongiques aux receveurs d'organes. sept 2008; Disponible sur: <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/prevention-de-la-transmission-de-bacteries-et-d-agents-fongiques-aux-receveurs-d-organes-texte-long.pdf>

90. Montravers P, Dupont H, Leone M, Constantin J-M, Mertes P-M, Société Française d'Anesthésie Réanimation. Guidelines for management of intra-abdominal infections. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 1 avr 2015;34(2):117- 30.

91. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta J-P, Del Zotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 21 nov 2015;36(44):3075- 128.

92. Meena S, Singh G, Dabas Y, Rajshekhar P, Xess I. *Geotrichum candidum* in Infective Endocarditis. *J Glob Infect Dis*. 2017;9(3):127- 8.

93. Henrich TJ, Marty FM, Milner DA, Thorner AR. Disseminated *Geotrichum candidum* infection in a patient with relapsed acute myelogenous leukemia following allogeneic stem cell transplantation and review of the literature. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* oct 2009;11(5):458- 62.
94. Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, Ro J, Vartivarian SE, Hopper R, et al. New spectrum of fungal infections in patients with cancer. *Rev Infect Dis.* juin 1989;11(3):369- 78.
95. Arendrup MC, Boekhout T, Akova M, Meis JF, Cornely OA, Lortholary O, et al. ESCMID and ECMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of rare invasive yeast infections. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* avr 2014;20 Suppl 3:76- 98.
96. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 20 févr 2016;387(10020):760- 9.
97. Schiller DS, Fung HB. Posaconazole: an extended-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Ther.* sept 2007;29(9):1862- 86.
98. Clark NM, Grim SA, Lynch JP. Posaconazole: Use in the Prophylaxis and Treatment of Fungal Infections. *Semin Respir Crit Care Med.* oct 2015;36(5):767- 85.
99. Raymond S, Henon T, Grenouillet F, Legrand F, Woronoff-Lemsi M-C, Hoen B, et al. [Clinical audit on the use of expensive systemic antifungals in the Besançon University Hospital]. *Med Mal Infect.* févr 2009;39(2):125- 32.
100. Fabien L, Foroni L, Brion J-P, Maubon D, Stahl J-P, Pavese P. [Adequacy of antifungal agents in a teaching hospital: too many inappropriate prescriptions despite training]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. sept 2014;43(9):e241-250.
101. Pavese P, Ouachi Z, Vittoz J-P, Lebeau B, Foroni L, Allenet B, et al. [Adequacy of new systemic antifungal agents prescriptions in a teaching hospital]. *Med Mal Infect.* déc 2007;37 Suppl 3:S223-228.
102. Nivoix Y, Launoy A, Lutun P, Moulin J-C, Phai Pang K-A, Fornecker L-M, et al. Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother.* oct 2012;67(10):2506- 13.
103. Alfandari S, Berthon C, Coiteux V. Antifungal stewardship: implementation in a French teaching hospital. *Med Mal Infect.* avr 2014;44(4):154- 8.

Vu, le Président du jury,

Patrice LE PAPE

Vu, le Directeur de thèse,

Jean-François HUON

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom – Prénom : BARGE Flavien

Titre de la thèse : Evaluation des pratiques professionnelles relatives au traitement des infections fongiques invasives au CHU de Nantes

Résumé de la thèse :

L'objectif de cette étude est d'évaluer la conformité des prescriptions d'antifongiques dans la prise en charge des infections fongiques invasives au regard des recommandations locales et des recommandations internationales émises notamment par l'IDSA et l'ECIL. Il s'agit d'une étude prospective menée sur une période de huit semaines dans les 6 plus gros services consommateurs d'antifongiques, représentant plus de 90 % des prescriptions de l'établissement. Un total de 79 patients a été inclus pour 87 prescriptions analysées. Les résultats montrent que 72 % des prescriptions prophylactiques étaient conformes aux recommandations locales et 59 % aux recommandations internationales. Les prescriptions empiriques et préemptives étaient conformes respectivement à 59 % et 71 % aux recommandations locales et à 55 % et 71 % aux recommandations internationales. Les prescriptions dans le traitement des infections fongiques documentées étaient conformes à 82 % aux recommandations locales et 77 % aux recommandations internationales. Les résultats de notre étude ont montré une conformité supérieure aux études similaires publiées. Les principales non conformités rencontrées concernaient le non-respect des indications des antifongiques utilisés en prophylaxie et le choix des molécules de première ligne pour le traitement des infections fongiques. La constitution d'un groupe antifongique multidisciplinaire, au sein de l'établissement, devrait permettre d'améliorer les pratiques et de favoriser la diffusion des recommandations thérapeutiques sous forme d'algorithmes décisionnels.

MOTS CLÉS : Infections fongiques invasives, antifongiques, recommandations, évaluation des pratiques

JURY :

Président : **Pr Patrice LE PAPE**, Professeur à L'UFR de Pharmacie de Nantes, Praticien Hospitalier au CHU de Nantes

Directeur : **Dr Jean-François HUON**, Assistant Hospitalo-Universitaire au CHU de Nantes et à l'UFR de pharmacie de Nantes

Membres du jury : **Dr Thomas GASTINNE**, Praticien Hospitalier au CHU de Nantes
Pr Matthieu EVEILLARD, Professeur à L'UFR de Pharmacie d'Angers, Praticien Hospitalier au CHU d'Angers
Dr Sylvie JACCARD, Pharmacien Hospitalier au CHU de Nantes

Adresse de l'auteur : 53 rue de la croix Sourdeau, 44230 Saint-Sebastien-sur-Loire