



**HAL**  
open science

# Étude sur le bon usage et le suivi thérapeutique pharmacologique du voriconazole dans deux établissements de santé de Rouen

Aurélie Chabaud

► **To cite this version:**

Aurélie Chabaud. Étude sur le bon usage et le suivi thérapeutique pharmacologique du voriconazole dans deux établissements de santé de Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2012. dumas-00921455

**HAL Id: dumas-00921455**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00921455>**

Submitted on 20 Dec 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE  
DOCTEUR EN PHARMACIE**

**CHABAUD Aurélie**

Née le 25 Février 1982 à LIMOGES

**Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2012**

**ETUDE SUR LE BON USAGE ET LE SUIVI  
THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DU  
VORICONAZOLE DANS DEUX ETABLISSEMENTS DE  
SANTÉ DE ROUEN**

**Président de jury : Monsieur Loïc FAVENNEC**

**Professeur des Universités (PU-PH), Rouen**

**Membres du jury : Madame Patricia COMPAGNON**

**Docteur en Pharmacie (PH), Rouen**

**Monsieur Gilles GARGALA**

**Maître de Conférence (MCU-PH), Rouen**

**Madame Hélène MORISSE-PRADIER**

**Assistante Hospitalo-Universitaire, Rouen**

**Monsieur Luc THIBERVILLE**

**Professeur des Universités (PU-PH), Rouen**

1

ANNEE UNIVERSITAIRE 2011 - 2012  
U.F.R. DE MEDECINE~PHARMACIE DE ROUEN

-----

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET  
Professeur Benoit VEBER  
Professeur Pascal JOLY  
Professeur Bernard PROUST

DOYENS HONORAIRES : Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. FIGUET – C. THUILLEZ

PROFESSEURS HONORAIRES : MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO -  
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION - . DESHAYES - C.  
FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND -  
G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P.  
LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mle MAGARD - MM. B. MAITROT - M.  
MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P.  
PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB -  
R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON -  
C.WINCKLER - L.M.WOLF

I - MEDECINE
--------------

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
M. Bruno BACHY	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Eric BERCOFF	HB	Médecine interne (gériatrie)
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Alain CRIBIER ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Cardiologie
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie

M. Philippe DENIS (Surnombre)	HCN	Physiologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépat – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mlle Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Alain LAVOINNE	UFR	Biochimie et biologie moléculaire
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Xavier LE LOET	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mlle Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric MALLET ( <i>Surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mlle Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépat - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT	HCN	Neurologie

M. Pierre-Yves MILLIEZ	HCN	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD ( <i>Mise en dispo</i> )	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto - Gastro
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mle Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON ( <i>Surnombre</i> )	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

#### MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire

M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mme Catherine HAAS-HUBSCHER	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie MARECHAL-GUYANT	HCN	Neurologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Eric VERIN	HCN	Physiologie

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

#### PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Michèle GUIGOT	UFR	Sciences humaines - Techniques d'expression

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (PU-PH)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Marc VASSE (PU-PH)	Hématologie
M Jean-Marie VAUGEOIS (Délégation CNRS)	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mle Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mle Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Roseline DUCLOS	Pharmacie Galénique
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique

M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mlle Marie-Laure GROULT	Botanique
M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Rémi VARIN (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

#### PROFESSEUR ASSOCIE

M. Jean-Pierre GOULLE	Toxicologie
-----------------------	-------------

#### MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE

Mme Sandrine PANCHOU	Pharmacie Officinale
----------------------	----------------------

#### PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Anne-Marie ANZELLOTTI	Anglais
---------------------------	---------

#### ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Bérénice COQUEREL	Chimie Analytique
M. Johann PELTIER	Microbiologie

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup HERMIL UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre FAINSILBER UFR Médecine générale

M. Alain MERCIER UFR Médecine générale

M. Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean COSTENTIN	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
M. Jean-Louis PONS	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Marc VASSE	Hématologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 644)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Mario TOSI	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 614)
M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	

Par délibération en date du 03 Mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

# **REMERCIEMENTS**

**A Monsieur le Professeur Loïc FAVENNEC,**

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.

**A Madame le Docteur Patricia COMPAGNON,**

Pour sa disponibilité, sa bonne humeur, son énergie et la qualité de son encadrement.

**A Monsieur le Docteur Gilles GARGALA,**

Pour m'avoir confié ce travail et encadrée durant ce travail.

**A Madame le Docteur Hélène PRADIER-MORISSE,**

Pour sa disponibilité, sa patience pour m'expliquer, entre autres, toutes les subtilités des aspergilloses.

**A Monsieur le Professeur Luc THIBERVILLE,**

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à mon jury de thèse et de juger mon travail.

**A l'ensemble du personnel de l'IBC,**

Les techniciens de Bactériologie, de Biochimie, d'Immunologie et d'Hématologie pour leur gentillesse et leur patience.

**A l'ensemble du personnel du laboratoire du CHI d'Elbeuf-Louviers-Val de Reuil,**

Monsieur Grancher et Madame Grise, pour toute l'attention, le temps que vous avez bien voulu m'accorder pour partager vos connaissances et faire de moi une meilleure interne.

Les techniciens et les secrétaires pour tout ce que vous m'avez appris, vos fous rires, vos farces, votre gentillesse qui ont fait de cette année passée à vos côtés la meilleure de mon internat!

## **A ma famille,**

Mes parents, qui m'ont encouragée et réconfortée dès le début de mes études à Limoges et jusqu'à Rouen. Je vous dois tout, et vous serai éternellement reconnaissante pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez apportés, je vous aime!

Willy, Minétou, mes petits démons, qui ont dormi sur mes cours et même ronflé à mes cotés, en soutien moral, durant toutes ces années de révisions.

Mon Pucétou, mon amoureux, pour m'avoir soutenue, aimé pendant toutes ces années malgré les km de séparation. Tu es ma moitié, je ne pourrais pas avancer dans la vie sans toi à mes cotés, je t'aime.

Ma famille d'adoption, les Jésus, les Doctrinal et les Breuil pour m'avoir accueillie au sein de leur tribu.

## **A mes amis,**

Joulay, ma complice cartomancienne depuis plus de vingt ans, pour son soutien inébranlable durant toutes ces années de collège/lycée/faculté et tous ces bons moments gourmands autour de petit déj MacDO et autres dolomites.

Le noyau dur, petite troupe de 4 internes soudées dès les premiers jours, pour m'avoir fait découvrir les merveilles gastronomiques de Rouen et avoir tenté d'améliorer mon style vestimentaire. Merci les filles pour votre amitié qui me fait regretter de quitter cette ville, ce qui n'était pas gagné d'avance! Vous allez trop me manquer !

Pascaline, pour avoir tenter de m'expliquer le centre germinatif...en vain...mais quel courage!!

# **PRINCIPALES ABREVIATIONS**

**ABPA : aspergillose bronchopulmonaire allergique**

**ADN : acide désoxyribonucléique**

**ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé**

**ARN : acide ribonucléique**

**AI : aspergillose invasive**

**AmB : amphotéricine B**

**AMM : autorisation de mise sur le marché**

**ASC : aire sous la courbe**

**BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive**

**C<sub>max</sub> : concentration maximale**

**CMI : concentration minimale inhibitrice**

**CRCM : centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose**

**ECBC : examen cyto bactériologique des crachats**

**ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay**

**GHS : groupe homogène de séjour**

**IDSA : infectious disease society of America**

**IF : infection fongique**

**IFI : infection fongique invasive**

**IFM : infection fongique au cours d'une mucoviscidose**

**IV : intraveineux**

**LBA : liquide broncho-alvéolaire**

**LCR : liquide céphalorachidien**

**PCR : polymerase chain reaction**

**PN : polynucléaire neutrophile**

**PO : *per os***

**RCP : résumé des caractéristiques du produit**

**SNC : système nerveux central**

**STP : suivi thérapeutique pharmacologique**

**VCZ : voriconazole**

**VIH : virus de l'immunodéficience humaine**

# PLAN

<b>A. <u>INTRODUCTION</u></b> .....	<b>04</b>
<b>B. <u>LES CHAMPIGNONS</u></b> .....	<b>05</b>
<b>I. <u>Définition et structure</u></b> .....	<b>05</b>
<b>II. <u>Classification</u></b> .....	<b>07</b>
1. Mastigomycotina.....	08
2. Zygomycotina.....	09
3. Ascomycotina.....	09
4. Basidiomycotina.....	10
5. Deuteromycotina (champignons imparfaits).....	11
<b>III. <u>La paroi fongique</u></b> .....	<b>12</b>
1. La chitine.....	13
2. Le glucane.....	14
3. Les glycoprotéines.....	15
<b>IV. <u>Physiopathologie des mycoses et leurs facteurs favorisants</u></b> ..	<b>16</b>
1. Facteurs de pathogénicité.....	16
a. Colonisation et adhérence.....	17
b. Pénétration dans l'organisme.....	17
c. Multiplication et survie chez l'hôte.....	18
d. Recherche de nutriments.....	18
2. Facteurs de défense de l'hôte.....	19
a. Défense non spécifique.....	19
i. La peau.....	19
ii. Les muqueuses.....	19
iii. La réponse inflammatoire.....	20
b. Défense spécifique.....	21
i. L'immunité humorale.....	21
ii. L'immunité cellulaire et les cytokines.....	21
<b>V. <u>Indications du voriconazole dans les mycoses, comme précisées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM)</u></b> .....	<b>22</b>
1. Aspergilloses invasives.....	22
a. Les <i>Aspergillus</i> .....	22
b. Les aspergilloses.....	23
c. Moyens diagnostiques.....	26
i. Imagerie.....	26
ii. Biologie.....	28
iii. Histologie.....	29

2.	<b>Candidoses invasives et les candidémies.....</b>	<b>30</b>
a.	Les <i>Candida</i> .....	30
b.	Les candidoses.....	31
c.	Moyens diagnostiques.....	32
i.	Biologie.....	32
ii.	Histologie.....	34
3.	<b>Infections à <i>Scedosporium</i> spp. ....</b>	<b>35</b>
4.	<b>Infections à <i>Fusarium</i> spp. ....</b>	<b>35</b>
VI.	<b><u>Mycoses traitables par voriconazole selon l’Infectious Diseases Society of America (IDSA).....</u></b>	<b>36</b>
1.	<b>Cryptococcose .....</b>	<b>36</b>
2.	<b>Histoplasmose américaine.....</b>	<b>36</b>
3.	<b>Coccidioïdomycose.....</b>	<b>37</b>
4.	<b>Blastomycose.....</b>	<b>37</b>
5.	<b>Sporotrichose.....</b>	<b>37</b>
C.	<b><u>LES TRAITEMENTS ANTIFONGIQUES.....</u></b>	<b>38</b>
I.	<b><u>Les antifongiques naturels.....</u></b>	<b>39</b>
1.	Les polyènes.....	39
a.	L’amphotéricine B.....	39
b.	La cycloheximide.....	40
2.	Les benzohydrofuranes.....	40
a.	La griséofulvine.....	40
II.	<b><u>Les antifongiques de synthèse.....</u></b>	<b>41</b>
1.	La 5-fluorocytosine (5-FC).....	41
2.	Les azolés.....	42
3.	Les échinocandines.....	45
III.	<b><u>Le voriconazole.....</u></b>	<b>47</b>
1.	Structure et propriétés physico-chimiques.....	47
2.	Relations structure-activité.....	48
3.	Mécanismes d’action.....	49
4.	Spectre d’activité du voriconazole.....	50
5.	Résistances.....	51
a.	Définition.....	51
b.	Mécanisme de résistance.....	52
6.	Indications thérapeutiques.....	53
7.	Prophylaxie.....	54
8.	Données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.....	55
a.	Absorption.....	55
b.	Distribution.....	56
c.	Métabolisme.....	56
d.	Élimination.....	57
e.	Particularités pharmacocinétiques de l’enfant.....	58

<b>9. Posologies et administration.....</b>	<b>59</b>
a. Posologies et administration selon l'AMM.....	59
b. Schémas posologiques proposés par l'IDSA.....	61
i. <i>Aspergillose</i> .....	61
ii. <i>Candidose</i> .....	62
iii. <i>Cryptococcose</i> .....	63
iv. <i>Histoplasmosse américaine</i> .....	63
v. <i>Coccidioïdomycose</i> .....	63
vi. <i>Blastomycose</i> .....	64
vii. <i>Sporotrichose</i> .....	64
<b>10. Effets indésirables.....</b>	<b>65</b>
a. Troubles de la vision : photopsie.....	65
b. Réactions cutanées.....	65
c. Troubles gastro-intestinaux.....	66
d. Troubles neurologiques.....	66
e. Troubles hépatiques.....	66
f. Autres.....	67
<b>11. Interactions médicamenteuses.....</b>	<b>67</b>
<b>12. Suivi thérapeutique pharmacologique du voriconazole.....</b>	<b>69</b>
a. Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP).....	69
b. Application au voriconazole.....	70
<b>13. Pharmaco-économie.....</b>	<b>73</b>

<b>D. <u>ETUDE SUR LE BON USAGE ET LE SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DU VORICONAZOLE</u>.....</b>	<b>75</b>
<b>I. <u>Objectifs de l'étude</u>.....</b>	<b>75</b>
<b>II. <u>Patients et méthodes</u>.....</b>	<b>75</b>
<b>III. <u>Résultats</u>.....</b>	<b>79</b>
1. Patients.....	79
2. Infections fongiques.....	78
3. Traitement par voriconazole.....	80
<b>IV. <u>Discussion</u>.....</b>	<b>95</b>
<b>E. <u>CONCLUSION</u>.....</b>	<b>101</b>
<b>F. <u>ANNEXES</u>.....</b>	<b>102</b>
<b>G. <u>BIBLIOGRAPHIE</u>.....</b>	<b>108</b>

## **A. INTRODUCTION**

L'incidence des infections fongiques invasives a significativement augmenté au cours des vingt dernières années (1). Ceci est dû en partie au nombre croissant de patients à risque, bénéficiant d'antibiotiques à large spectre et/ou immunodéprimés par les traitements antinéoplasiques, immunodépresseurs (maladies auto-immunes, greffes) et chez lesquels le pronostic de l'infection fongique reste sombre.

Les levures du genre *Candida* restent les plus souvent rencontrées en pathologie humaine avec une augmentation de l'incidence des candidoses dues aux *Candida non albicans*. Les champignons du genre *Aspergillus* sont les plus couramment responsables d'infections fongiques invasives chez les sujets immunodéprimés. De plus, les infections fongiques invasives dues aux genres *Fusarium*, *Scedosporium*, *Penicillium* et les Zygomycètes sont en augmentation (2).

Le voriconazole est un antifongique triazolé à large spectre utilisé dans le traitement de première intention des aspergilloses invasives, mais il représente aussi une nouvelle alternative pour les candidoses systémiques, les infections fongiques invasives à germes émergents tels les *Fusarium spp*, *Scedosporium spp*, résistants aux autres traitements.

Il possède des propriétés pharmacocinétiques complexes, une grande variabilité des concentrations sériques pour des doses standard. De plus, un grand nombre d'interactions médicamenteuses compliquent le traitement (3). C'est pourquoi le voriconazole est un bon candidat pour un suivi thérapeutique pharmacologique qui permet de s'assurer l'efficacité et la sécurité du traitement.

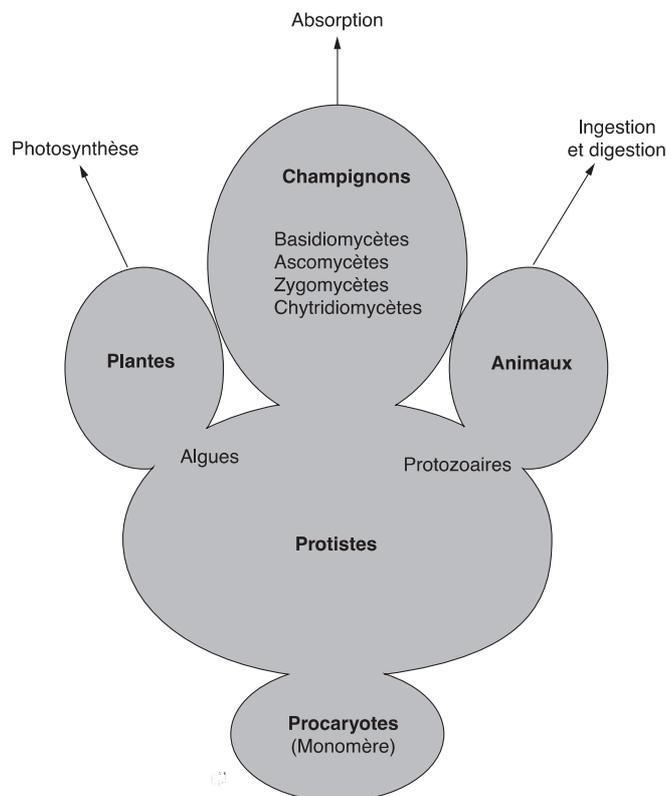
Dans un premier temps, nous rappellerons la classification et les propriétés structurales des champignons ainsi que la physiopathologie des infections fongiques qui sont les piliers des stratégies de traitement. Nous discuterons ensuite du voriconazole, de ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, de l'utilisation préconisée par l'AMM, de ses effets indésirables et des interactions médicamenteuses et du suivi thérapeutique pharmacologique.

Puis, dans un deuxième temps, nous aborderons les résultats de notre étude, dans laquelle nous avons fait le bilan des pratiques d'utilisation du voriconazole au sein de deux établissements de santé de Rouen, et nous discuterons du bon usage du suivi thérapeutique pharmacologique de ce médicament.

# B. LES CHAMPIGNONS

## I. Définition et structure

Les champignons, appelés aussi fungi ou mycètes, constituent un règne à part entière, au même titre que les procaryotes (bactéries et archaebactéries), les protistes (eucaryotes unicellulaires), les végétaux, les animaux (Figure 1). Ils constituent un ensemble très diversifié, que l'on estime entre 2,5 et 50 millions d'espèces. Heureusement le nombre d'espèces impliquées en pathologie humaine est bien inférieur, entre 300 et 500 espèces (4).



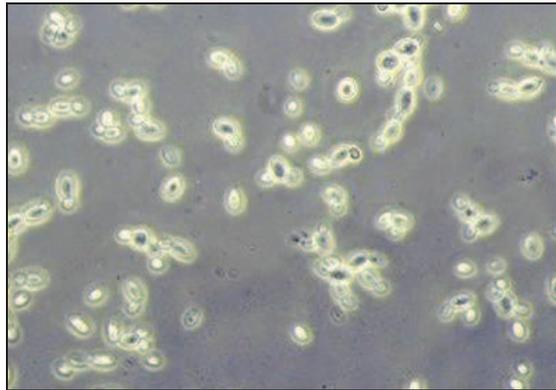
*Figure 1 : Les 5 règnes du vivant (D'après « Wittaker RH. New concepts of kingdoms of organisms. Science 1969)*

Ce sont des eucaryotes, uni- ou pluricellulaires, immobiles. Ils sont dépourvus de pigments assimilateurs de type chlorophylle et sont donc incapables de photosynthèse. Il s'agit d'organismes hétérotrophes dont la nutrition carbonée est dépendante de la présence de matière organique préformée. Les champignons se nourrissent par absorption : ils sécrètent des enzymes protéolytiques qui transforment le substrat, sur lequel ils se développent, en sous-unités plus petites et donc assimilables (glucose, maltose). Ces composés sont ensuite

stockés sous forme de glycogène et de lipides. Ce mode de nutrition conditionne, suivant les circonstances, leur vie saprophyte, parasitaire, symbiotique ou opportuniste (saprophyte qui devient pathogène à la faveur de circonstances favorisantes) (4).

L'organisation cellulaire de base des champignons est le thalle, il constitue l'appareil végétatif et assure la nutrition par absorption. Il se caractérise par une grande variété de structures :

- une forme unicellulaire chez les levures (Figure 2) ;



*Figure 2 : Thalle unicellulaire chez une levure (D'après <http://www.uel.education.fr>)*

- ou une forme filamenteuse (Figure 3). L'ensemble des filaments (hyphes) forme le mycélium.



*Figure 3 : Thalle filamenteux ou mycélium (D'après <http://www.uel.education.fr>)*

## II. Classification

Le règne des champignons comprend des divisions, elles-mêmes subdivisées en classes, celles-ci englobent les ordres qui rassemblent les familles. Toutes ces subdivisions possèdent un suffixe propre à chaque rang taxonomique (5). Chaque champignon est identifié par un nom binomial qui commence par le genre suivi de l'espèce (Tableau 1).

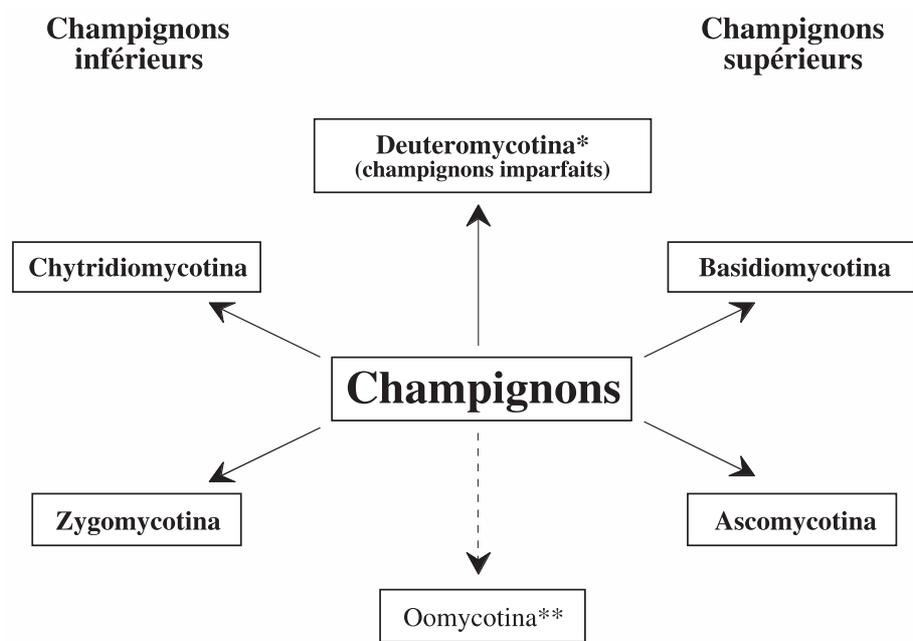
*Tableau 1 : Principes de la nomenclature des rangs taxonomiques en mycologie (4)*

Rangs taxonomiques	Exemple : <i>Aspergillus nidulans</i>
Règne : champignon (Fungi)	Fungi
Division ou phylum : -...mycotina	Ascomycotina
Classe -...mycètes	Euascmycètes
Ordre -...ales	Eurotiales
Famille -...aceae	Trichocomaceae
Genre espèce : stade téléomorphe (sexué)	<i>Emericella nidulans</i>
stade anamorphe (asexué)	<i>Aspergillus nidulans</i>

L'identification des champignons est basée sur des critères morphologiques qui sont liés au mode de reproduction. Les champignons se reproduisent par des spores, selon un mode sexué, incluant une fusion cytoplasmique, une caryogamie et une méiose, ou asexué où la cellule fongique se divise par simple mitose. Chez une même espèce, les 2 types de reproduction peuvent coexister : sexuée ou stade téléomorphe et asexuée ou stade anamorphe. En règle générale, le nom du champignon est déterminé à partir de son aspect en culture. S'il existe les 2 stades simultanément, téléomorphe et anamorphe, on choisit le stade téléomorphe pour la dénomination du champignon (4).

La classification de Hawksworth, Sutton et Ainsworth en 1970, basée sur des critères morphologiques, fut longtemps la plus utilisée. Les avancées en matière de biochimie et de génétique ont entraîné une réorganisation de la taxonomie. Les classifications actuelles proposées par Kwon Chung et Bennett en 1992, de Hoog et Guarro en 1995, Alexopoulos, Mims et Blackwell en 1996 et Sutton, Fothergill et Rinaldi en 1998 prennent en compte ces nouvelles données (4).

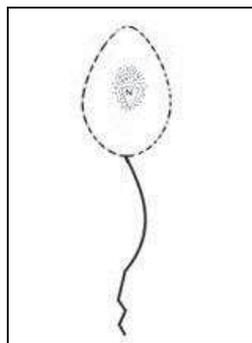
On distingue quatre divisions selon les modalités de la reproduction sexuée : les Mastigomycotina, les Zygomycotina, les Ascomycotina et les Basidiomycotina. Lorsque la reproduction sexuée n'est pas connue, la division est appelée Deutéromycotina (ou *Fungi imperfecti*) (Figure 4).



*Figure 4 : Classification générale des champignons (5)*

## 1. Mastigomycotina

Ils sont caractérisés par la présence de spores munies de flagelles et se répartissent en 2 classes : les Chytridiomycètes (1 flagelle) (Figure 5) et les Oomycètes (2 flagelles).



*Figure 5 : Zoospore de Chytridiales (D'après <http://www.botany.hawaii.edu>)*

Cependant, aujourd'hui, la nomenclature ne retient dans le règne des champignons que les Chytridiomycotina, en raison de la présence de chitine dans leur paroi et de leur nutrition qui se fait par absorption. Ils sont très rarement impliqués en pathologie humaine (5).

## 2. Zygomycotina

Ils sont caractérisés par la production de spores sexuées : les zygospores (Figure 6).

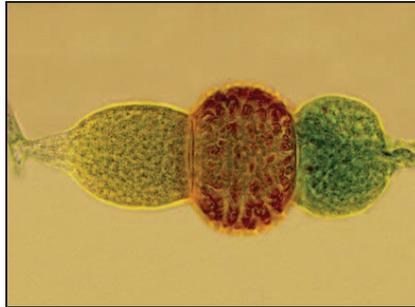


Figure 6 : Zygospore (D'après <http://www.botany.hawaii.edu>)

Ce phylum comporte de nombreux pathogènes : les Mucorales (*Mucor* sp., *Absidia* sp., *Rhizopus* sp., *Rhizomucor* sp.) et les Entomophthorales.

Ces deux divisions (Mastigomycotina et Zygomycotina) appartiennent aux champignons inférieurs. Deux caractéristiques les différencient des champignons dits supérieurs : le mycélium végétatif est plus large, souvent dilaté, peu ou pas cloisonné et la reproduction asexuée est dite endogène (5).

## 3. Ascomycotina

Leur caractéristique apparaît lors de la reproduction sexuée : les spores (ascospores) sont produites de manière endogène à l'intérieur d'un sac appelé asque (Figure 7).



Figure 7 : Asques cylindriques d'*Ascobolus sterccrarius* (8 ascospores dans chaque asques)

(D'après <http://www.botany.hawaii.edu>)

Dans ce groupe encore moyennement évolué, la multiplication asexuée reste dominante : pour beaucoup d'entre eux, les formes sexuées et asexuées (imparfaites) ont été

décrites séparément, ce qui explique que plusieurs possèdent une double dénomination en tant qu'Ascomycotina et de Deuteromycotina (6).

On dénombre dans ce groupe un grand nombre de champignons pathogènes : levures ascosporeées, champignons filamenteux (*Aspergillus* et les dermatophytes par exemple). C'est le groupe de champignons le plus important, avec environ 35 000 espèces en majorité microscopiques auxquelles il faut rajouter des milliers d'espèces lichénisantes (6).

#### 4. Basidiomycotina

Ils sont caractérisés par la production de spores sexuées (basidiospores), formées par bourgeonnement à l'apex de cellules allongées, les basides (Figure 8 et 9). Ils ont un thalle cloisonné.

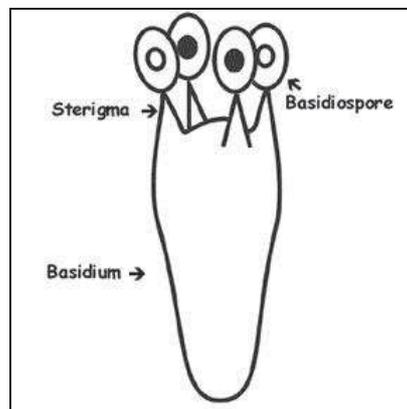


Figure 8 : Baside (D'après <http://www.botany.hawaii.edu>)



Figure 9 : Centre d'une baside (2 basidiospores issus de 4 stérigmates)  
(D'après <http://www.botany.hawaii.edu>)

La plupart des Basidiomycètes sont des saprophytes de l'environnement ou parfois des pathogènes des plantes. Ils sont peu impliqués en pathologie humaine : le champignon parasite le plus courant est *Cryptococcus*, notamment *Cryptococcus neoformans*.

## 5. Deuteromycotina (champignons imparfaits ou *fungi imperfecti*)

Les Deuteromycotina sont divisés en 3 classes (Figure 10) :

- Blastomycètes : tous les champignons levuriformes ;
- Hyphomycètes : tous les champignons filamenteux à thalle septé dont les cellules conidiogènes (productrices de spores, conidies) sont libres ;
- Coelmycètes : champignons filamenteux dont les cellules conidiogènes sont contenues dans des organes protecteurs : pycnides ou acervules.

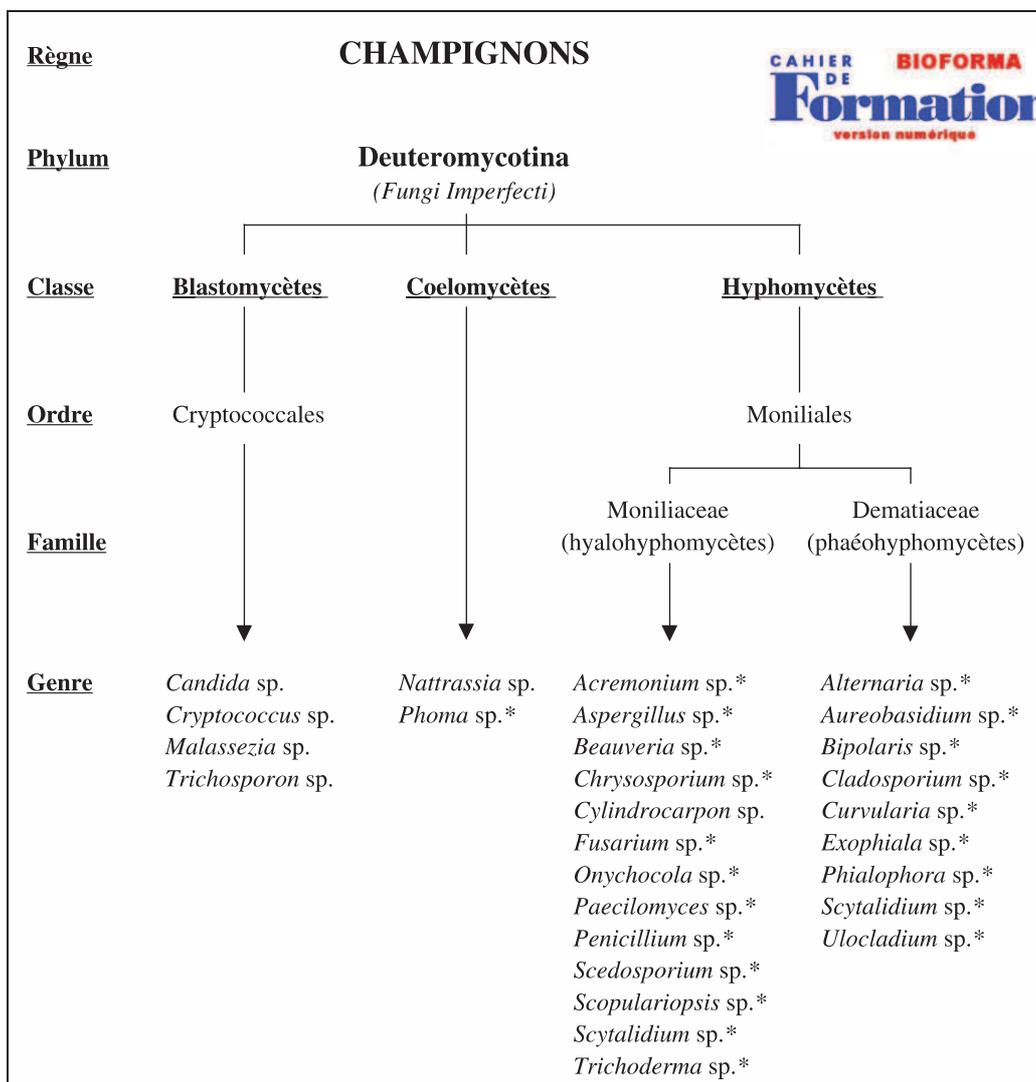


Figure 10 : Classification des Deutéromycètes (5)

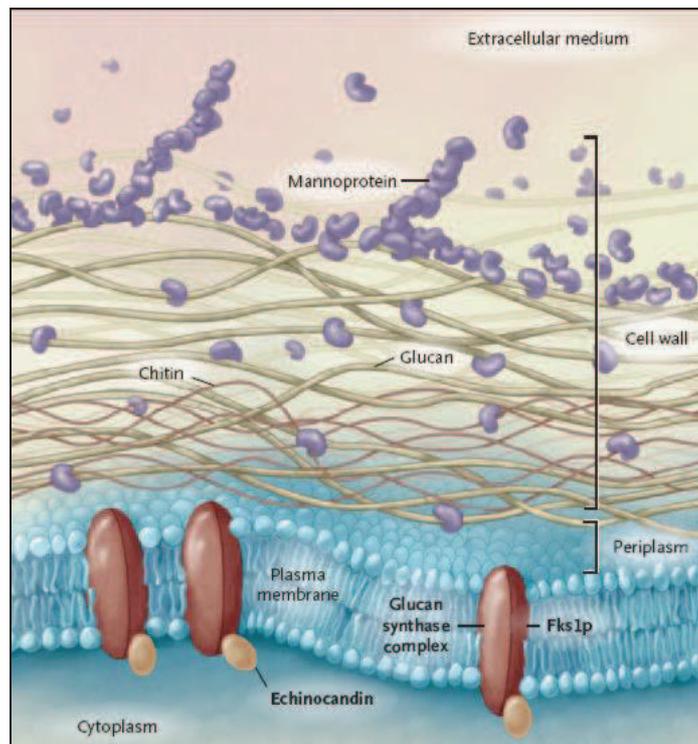
Cet ensemble, très hétérogène, englobe toutes les espèces qui ne présentent pas de forme de reproduction sexuée connue. Il ne s'agit pas d'un groupement naturel mais d'un ensemble artificiel créé par les systématiciens. Plusieurs raisons permettent d'expliquer l'absence de toute forme de reproduction sexuée :

- ou bien la reproduction sexuée existe, mais elle ne se manifeste que dans certaines régions ou dans des conditions de culture déterminées ;
- d'autres espèces peuvent être considérées comme la forme haploïde d'un champignon hétérothallique pour laquelle il n'existe pas de forme mycélienne de signe opposé ;
- au cours de l'évolution, certaines espèces semblent avoir définitivement perdu le pouvoir de se reproduire par voie sexuée, tandis que par compensation s'instaurent des mécanismes de multiplication asexuée (6).

C'est dans cette division que l'on retrouve le plus grand nombre d'espèces d'intérêt médical. Il existe des liens étroits avec de nombreux Ascomycètes ou Basidiomycètes. Le maintien de cette division s'avère utile car de nombreuses espèces n'expriment pas en culture leur reproduction sexuée.

### **III. La paroi fongique**

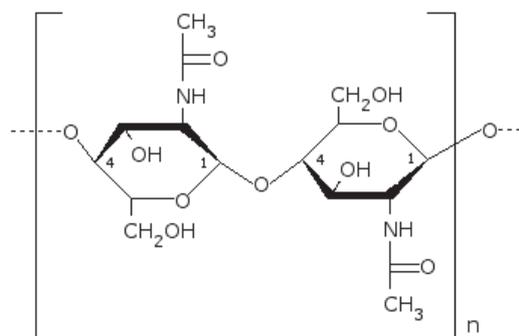
La paroi des champignons diffère par de nombreux aspects de la paroi des végétaux. Chez les mycètes, elle est constituée par des glycoprotéines et des polysaccharides, essentiellement le glucane et la chitine, alors que chez les végétaux, la base de la paroi est la cellulose. D'autres composants mineurs entrent dans la composition de la paroi, et varient selon les espèces de champignons. Bien que des variations spécifiques aux espèces existent, les composants de la paroi cellulaire sont disposés comme indiqué dans la figure 11. La plupart de la chitine est située à proximité de la membrane plasmique. Le bêta-1,3-glucane s'étend à travers la paroi cellulaire. Les glycoprotéines sont liées à des oligosaccharides. Beaucoup des glycoprotéines ont ancrées dans la membrane plasmique, les autres sont sécrétées dans la paroi cellulaire (7).



*Figure 11 : Représentation de la paroi fongique (D'après Bennett et al, NEJM 2006)*

## 1. La chitine

La chitine est un polymère de N-acétylglucosamine lié en Béta 1-4 (Figure 12). Bien que minoritaire dans la composition de la paroi (1-2% chez les levures, contre 10-20% chez les champignons filamenteux), elle est structurellement importante. Les microfibrilles de chitine sont reliées par des liaisons hydrogène, cela confère à ce polymère des capacités de résistance aux pressions, et contribue au maintien de l'intégrité de la paroi. Si la synthèse de chitine est perturbée, la paroi fongique sera endommagée et osmotiquement instable.



*Figure 12 : N-acétylglucosamine reliés entre eux par une liaison de type bêta-1,4 (D'après <http://fr.wikipedia.org>)*

En raison de l'intégrité structurale qu'elle fournit à la cellule fongique, la chitine a été considérée comme une excellente cible pour les agents antifongiques. Les inhibiteurs de synthèse les plus connus sont les nikkomycines et polyoxines, ainsi que leurs dérivés synthétiques. *In vitro*, ils inhibent de façon compétitive les chitine-synthétases des champignons par analogie structurale avec le substrat de l'enzyme, mais ils n'ont d'effet *in vivo* qu'à des doses très élevées (8). L'inefficacité de nikkomycines et polyoxines peut être due à l'absorption limitée des inhibiteurs dans le cytoplasme de l'agent pathogène fongique. Actuellement, les fongicides qui ciblent spécifiquement la chitine ont trouvé une utilisation limitée en thérapeutique (7).

## 2. Le glucane

Le glucane est un polysaccharide composé exclusivement de monomères de D-glucose, reliés par des liaisons bêta. Il s'agit du composant majeur de la paroi fongique (50 à 60 % du poids sec de la paroi). Soixante cinq à 90 % du glucane de la paroi fongique est constitué par du bêta-1,3-glucane, mais d'autres glucanes peuvent être retrouvés : bêta-1,6-glucane (Figure 13), association bêta-1,3- et bêta-1,4-glucane, alpha-1,3-glucane, alpha-1,4-glucane.

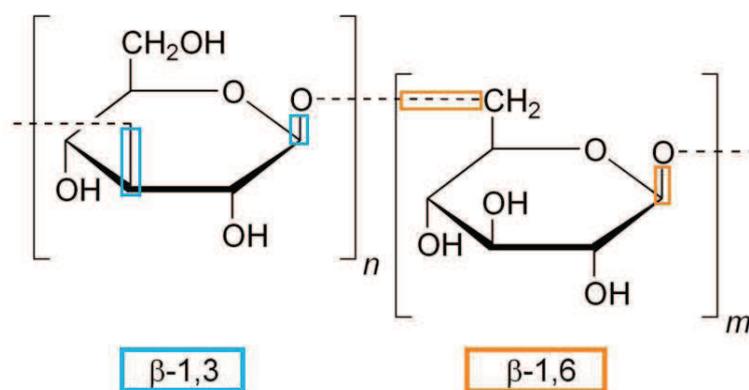


Figure 13 : Bêta-D-glucane (D'après <http://fr.wikipedia.org>)

La base de la structure de la paroi est le bêta-1,3-glucane, les autres constituants vont se lier à ce composant de manière covalente pour former un ensemble cellulaire fonctionnel, indispensable au développement normal des champignons. Les glucane-synthétases catalysent la formation de longues chaînes de glucane, chacune composée approximativement de 1500 résidus de glucose, reliés par de liaisons bêta-1,3. D'autres résidus de glucose viennent se lier en position 6, et forment ainsi une structure ramifiée, à laquelle viennent s'ajouter la chitine et les mannoprotéines : tout cet ensemble confère à la paroi une résistance mécanique.

L'inhibition de la formation des bêta-1,3-glucanes permet d'interrompre la formation de la paroi et d'enrayer la croissance fongique. Les échinocandines (caspofungine, micafungine, anidulafungine) agissent par inhibition non compétitive des bêta-1,3-glucane synthétases (7).

### 3. Les glycoprotéines

La paroi des cellules fongiques possède un composant protéique qui est étroitement imbriqué au sein de la matrice de chitine et de glucane et qui représente 30 à 50% du poids sec de la paroi chez *Saccharomyces cerevisiae* et *Candida albicans*, et environ 20 à 30% chez les champignons filamenteux.

Les protéines de la paroi cellulaire sont des glycoprotéines, auxquelles se lient des oligosaccharides. Les structures de ces chaînes oligosaccharidiques attachées à ces glycoprotéines diffèrent entre les champignons. La paroi des cellules de *S. cerevisiae* et *C. albicans* contient des mannoprotéines, qui sont glycosylées avec des chaînes riches en mannose, connues sous le nom mannanes. En revanche, les glycoprotéines d'*Aspergillus fumigatus* contiennent des galactomannanes, structures composées des résidus mannose et galactose (7).

Ces protéines interviennent pour le maintien de la forme de la cellule, l'adhésion lors de la migration et de la fusion cellulaire, l'absorption de molécules, la transmission de signaux intracellulaires à partir de stimuli extérieurs, la synthèse et le remodelage des composants de la paroi (7).

Certaines molécules vont inhiber la glycosylation des protéines, ce sont la tunicamycine, l'hygromycine B et la généticine G418. Ces molécules n'ont pas d'application en thérapeutique de routine (8).

## **IV. Physiopathologie des mycoses et leurs facteurs favorisants**

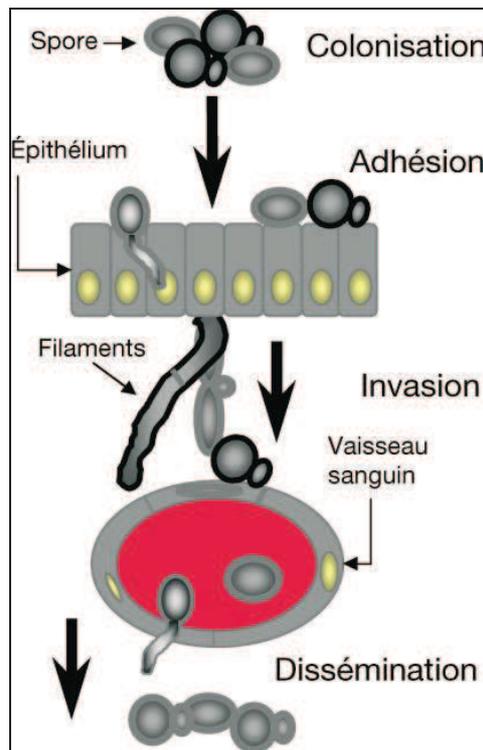
Dans son environnement, l'homme est sans cesse exposé aux spores fongiques qui pénètrent dans son organisme par inhalation, ingestion ou inoculation post-traumatique. On observe actuellement que les espèces adaptées à la vie parasitaire chez l'homme sont les Ascomycètes et, dans une moindre mesure, les Zygomycètes et les Basidiomycètes. Cependant les espèces les plus pathogènes pour l'homme font partie des Deutéromycètes. La perte de leur capacité à se reproduire selon un mode sexué peut être interprétée comme la conséquence d'un parasitisme réussi (9).

### **1. Facteurs de pathogénicité**

Un champignon implanté chez son hôte doit satisfaire trois fonctions fondamentales : se nourrir, se protéger et assurer sa reproduction. Ce sont les conditions nécessaires à sa survie dans l'organisme de l'hôte.

Le champignon est un eucaryote doué d'un polymorphisme important. La cellule fongique, implantée dans les tissus, présente des aspects variés : forme levure, mycélium ou pseudomycélium, des formes de résistance (chlamydo-spores), des morphologies parasitaires caractéristiques (cellules fumagoïdes, sphérules, grains, etc.). Cette variabilité morphologique s'accompagne d'une variabilité biologique, génétique et antigénique. Par ailleurs, il faut toujours intégrer l'hôte : ce dernier aura tendance à limiter, voire à contrecarrer le développement du mycète. Un hôte sain, dont les défenses sont parfaitement opérationnelles, peut habituellement stopper l'infestation fongique. Le champignon se maintient parfois en commensal, sans provoquer d'état pathologique, mais cet état est instable, donc temporaire. A l'opposé, chez l'hôte fragilisé, le mycète peut envahir les tissus profonds et causer une infection systémique pouvant être mortelle. C'est ce qui explique la place importante des champignons, agents de mycoses, dans les pathologies opportunistes et nosocomiales (9).

La séquence d'évènements qui contribuent à l'installation du champignon chez son hôte peut se résumer de la façon suivante : colonisation et adhérence, pénétration dans l'organisme, puis survie et multiplication (Figure 14).



*Figure 14 : Physiopathologie des candidoses invasives (D'après EGGIMANN, The Lancet, 2003)*

#### **a. Colonisation et adhérence**

Les tissus profonds peuvent être colonisés directement par le champignon à l'occasion d'un traumatisme, d'une manœuvre chirurgicale ou iatrogène. Mais habituellement, il s'implante tout d'abord au niveau du revêtement cutanéomuqueux. La première étape de la colonisation met donc en jeu des propriétés d'adhérence aux épithéliums. La réaction inflammatoire engendrée par la pose de cathéter ou rencontrée lors de lésions de l'épithélium digestif ou respiratoire conduit à la formation de fibrine qui va faciliter l'adhérence du champignon (9).

#### **b. Pénétration dans l'organisme**

Il convient de distinguer l'introduction accidentelle d'une ou plusieurs spores fongiques par traumatisme direct (cathéter, blessure) d'une pénétration active propre au champignon, après colonisation et adhérence au revêtement cutanéomuqueux. La pathogénicité de la souche (virulence) et les défenses de l'hôte sont alors déterminantes. Si le mycète est bien adapté au parasitisme, cette pénétration s'accompagne de modifications morphologiques telles qu'il est pratiquement impossible de retrouver chez lui l'aspect de sa forme saprophyte : cette transformation est appelée dimorphisme. Dans le cas de *Candida albicans*, on parle de pseudodimorphisme. Il vit habituellement en commensal sur les

muqueuses épithéliales du tube digestif, de l'arbre aérien et des voies génitales, sous forme de blastospores (levures bourgeonnantes). En cas de passage à l'état parasitaire les blastospores émettent un mycélium étranglé au niveau des cloisons (pseudomycélium) caractéristique de la forme agressive parasitaire du *Candida*. Pour pénétrer les tissus de l'hôte, le champignon va produire une série de substances qui agissent en synergie pour faciliter l'invasion tissulaire et potentialiser son pouvoir pathogène (9).

### c. Multiplication et survie chez l'hôte

La capacité de survie du champignon dans ce milieu, *a priori* hostile, est propre aux espèces pathogènes. Voici quelques facteurs indispensables au maintien du champignon dans l'organisme :

- thermophilie : capacité du champignon à survivre et se multiplier à 37°C ;
- osmophilie : capacité de résister à une pression osmotique élevée, pour les champignons qui envahissent les tissus profonds ;
- xérophilie : capacité à survivre dans un milieu très sec. La cellule fongique est protégée par une paroi très résistante et munie d'un cytosquelette actif, elle pourra se déformer, s'hypertrophier en cas de nécessité.

Mais surtout, la survie du champignon dépendra de sa capacité à échapper aux défenses immunitaires de l'hôte. A cette fin, il peut modifier la couverture de mannoprotéines de sa paroi, c'est le camouflage antigénique. D'autre part, des glycoprotéines riches en mannanes ainsi que des composés phospholipidiques détachés de la paroi et relargués dans la circulation, exercent une action immunomodulatrice. Il faut rappeler le rôle de certains facteurs excrétés (toxines et phospholipases) qui sont associés à une activité immunosuppressive. Certaines espèces sont aussi rebelles à la phagocytose. La présence d'une capsule qui double la paroi fongique chez *Cryptococcus neoformans* représente un véritable bouclier (9).

### d. Recherche de nutriments

La nécessité de croître et de se développer dans les tissus de l'hôte passe aussi par la recherche de nutriments indispensables à la croissance fongique.

Parmi les éléments essentiels, seul le fer a été réellement identifié. La capacité de certaines espèces comme *C. albicans* et certaines mucorales à synthétiser des sidérophores pour récupérer les atomes de fer fixés sur les protéines de l'hôte, comme la lactoferrine et la transferrine, ce qui est un réel atout pour la croissance fongique. Les localisations

préférentielles de certains mycètes (le rein pour *C. albicans*, le cerveau pour *C. neoformans*) pourraient s'expliquer par l'apport *in situ* de nutriments essentiels au champignon. Plus généralement, le développement devient plus rapide au fur et à mesure de la libération des éléments nutritifs lors de la lyse cellulaire (9).

## 2. Facteurs de défense de l'hôte

La réponse de l'hôte est un élément essentiel dans la lutte ou la limitation de l'infection fongique. Le champignon dans son nouvel environnement va faire face à une série de réactions de l'hôte qui suffisent généralement à stopper sa progression voire à l'éliminer, dans le cas d'un hôte immunocompétent. Bien que tous ces mécanismes de lutte agissent d'une façon concomitante et synchrone, ils seront envisagés séparément et successivement.

### a. La défense non spécifique

#### i. La peau

La sécheresse naturelle de la peau et son renouvellement constant constituent deux mécanismes importants de défense. Elle constitue à elle seule un obstacle très efficace puisque la plupart des mycètes issus du milieu extérieur ne peuvent pénétrer que lorsque cette barrière est lésée (traumatisme, interventions chirurgicales). Si l'humidité excessive au niveau des plis cutanés expose à la colonisation fongique (*Candida*, dermatophytes) la pénétration en surface est limitée chez l'hôte sain aux seuls dermatophytes et autres espèces kératinophiles possédant de puissantes protéases qui permettent de pénétrer la kératine. La plupart du temps, le renouvellement cellulaire et les sécrétions sudorales sébacées, riches en substances antifongiques suffisent à empêcher la survenue d'une épidermophytie (9).

#### ii. Les muqueuses

Les épithéliums forment une barrière physique entre le milieu interne et extérieur, et représentent donc un obstacle efficace contre l'infection. De plus, ils sécrètent des fongicides. Le pH acide de la muqueuse gastrique est néfaste pour les mycètes, le risque alimentaire est donc limité. Le mucus, qui tapisse l'arbre aérien, associé aux mouvements ciliaires, qui expulsent les particules inhalées, représente une défense efficace pour limiter l'installation de spores fongiques. Au niveau de l'œil, ce sont les larmes qui contiennent des substances antifongiques et qui assurent un lavage protecteur. De son côté, la flore microbienne agit en

compétition nutritionnelle, peut produire des substances antifongiques et s'oppose ainsi naturellement à l'implantation de nouveaux mycètes (9).

L'intégrité fonctionnelle et physique de ces épithéliums est déterminante dans la résistance à la pénétration fongique. Des facteurs d'agressivité comme le tabac, la mauvaise hygiène dentaire, les hyposécrétions seront le point de départ d'une colonisation fongique. De même des lésions étendues de ces épithéliums seront des facteurs favorisants. En l'absence de traumatismes, les pathogènes fongiques colonisent normalement les barrières épithéliales par adhérence (9).

### iii. La réponse inflammatoire

Schématiquement, l'activation du système du complément, l'afflux de cellules effectrices (polynucléaires, macrophages), la production de protéines de l'inflammation sont les principales étapes de cette réponse non spécifique.

Les polynucléaires neutrophiles (PN) sont attirés par chimiotactisme sur le site de l'infection par de nombreux facteurs issus de la zone lésée (plaquettes, fraction C5a du complément), mais aussi par les mannanes pariétaux du champignon lui-même. Ils assurent la première ligne de défense cellulaire. Le contact du PN induit directement des altérations morphologiques et métaboliques chez le champignon, mais surtout déclenche chez le phagocyte la production de peroxyde d'hydrogène, habituellement létal pour le champignon. Ce mécanisme de défense fonctionne bien contre les espèces opportunistes (*Candida*, *Aspergillus*, Mucorales), mais pas chez les espèces dimorphiques (*Histoplasma*, *Blastomyces*, *Paracoccidioïdes*) qui semblent insensibles à l' $H_2O_2$ . L'activité fongicide des PN est amplifiée par le fait que, même mort, le PN excrète lors du processus inflammatoire une substance de nature protéique qui inhiberait la croissance des *Candida*. L'importance des PN est largement illustrée par le risque fongémique des patients neutropéniques (aspergillose invasive).

Dans les poumons, les macrophages alvéolaires phagocytent les particules inhalées et les spores fongiques dormantes d'*Aspergillus*, l'activité fongicide sur les levures qui colonisent l'arbre aérien est en revanche plus limitée. Après la phagocytose, les nombreuses enzymes lysosomales des macrophages détruisent le champignon. Les mécanismes cytotoxiques sont voisins de ceux des PN (radicaux libres d' $O_2$  toxiques). L'activité phagocytaire des macrophages est altérée par de fortes doses de cortisone. Les glucocorticoïdes stabilisant la membrane des lysosomes, inhibent la formation des phagolysosomes. Dans ces conditions, les spores ne sont pas détruites même si elles sont

ingérées par les macrophages. Ce qui explique qu'une corticothérapie prolongée constitue un important facteur de risque d'infection aspergillaire.

La cascade du complément est activée dès l'introduction du champignon dans l'organisme, soit par les composants pariétaux des cellules fongiques (mannanes), soit par certaines toxines fongiques. C'est la voie alterne qui est activée au titre de l'immunité non spécifique (9).

## **b. La défense spécifique**

### *i. L'immunité humorale*

Elle joue un rôle limité au cours de la réponse immunitaire antifongique. Les anticorps spécifiques interviennent surtout sous forme d'immun-complexes activant la voie classique du système du complément et comme opsonines dans la phagocytose. L'immunité humorale intervient également au cours des mécanismes de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (9).

### *ii. L'immunité cellulaire et les cytokines*

L'immunité cellulaire antifongique met principalement en jeu les lymphocytes T CD4+. Ils reconnaissent spécifiquement les antigènes du champignon phagocyté, présentés par les macrophages par les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Les lymphocytes ainsi activés se différencient en lymphocytes auxiliaires de type 1 (Th1) : ils produisent de l'interleukine 2 qui, de manière autocrine, stimulera leur expansion clonale, et de l'interféron  $\gamma$  qui active les macrophages, renforçant leur capacité de phagocytose et de lyse des cellules fongiques. Cette potentialisation des fonctions macrophagiques par les lymphocytes Th1 semble être le fondement de la résistance aux infections secondaires (9).

## V. Indications du voriconazole dans les mycoses comme précisées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM)

### 1) Aspergillose invasive

Les infections fongiques invasives, et notamment l'aspergillose, sont les premières causes de morbi-mortalité chez les patients immunodéprimés, plus particulièrement les patients atteints de leucémies aiguës traités par chimiothérapie myélosuppressive et les transplantés de moelle allogénique (10).

#### a) Les *Aspergillus*

Les *Aspergillus* sont des moisissures à filaments cloisonnés hyalins, elles appartiennent à la famille des Aspergillaceae et à la classe des ascomycètes (11). Le genre *Aspergillus* comporte près de 180 espèces, dont 38 sont impliqués dans des pathologies humaines ou animales, car capables de se développer à 37°C (12).

La principale espèce pathogène est *A. fumigatus*, responsable de 90% des aspergilloses profondes (Figure 15).



*Figure 15 : Aspergillus fumigatus (D'après <http://fr.wikipedia.org>)*

Les autres espèces pathogènes sont représentées par *A.flavus*, *A.niger*, *A.terreus*, *A.nidulans*, *A.versicolor*, mais elles sont bien moins fréquentes. Les *Aspergillus* sont des champignons cosmopolites et ubiquitaires. On les retrouve aussi bien en milieu rural (silos à grain, foin, matières organiques en décompositions) qu'en milieu urbain (sol, eau, fientes de pigeons), et aussi bien à l'extérieur qu'à l'intérieur des habitations (12).

En milieu hospitalier, ils peuvent coloniser les faux plafonds et les systèmes de ventilation. Les travaux pourvoyeurs de poussières ou tout dysfonctionnement du système de ventilation peuvent être la source d'épidémies d'aspergillose (11).

Les *Aspergillus* sont des pathogènes opportunistes, ils ne provoquent une pathologie aspergillaire que chez des patients ayant une immunité altérée par une chimiothérapie anticancéreuse, une corticothérapie ou par une pathologie générale (infection par le virus de l'immunodéficience humaine, VIH) ou localisée (mucoviscidose). Les rares cas d'infections décrites chez les patients immunocompétents étaient causés par un fort inoculum conidien. La neutropénie et la corticothérapie sont les deux facteurs favorisant la survenue d'une aspergillose invasive (13).

La contamination se fait principalement par inhalation de spores, qui vont adhérer au niveau de l'arbre aérien grâce aux lectines, fibrinogène et à la laminine (Figure 16). Cette colonisation sera facilitée par la présence de lésions pré-existantes. A partir des bronches, des alvéoles ou des sinus, les *Aspergillus* vont pouvoir diffuser vers les organes profonds où ils vont provoquer hémorragies ou thromboses. La contamination par voie cutanée peut avoir lieu suite à la rupture de la barrière cutanée, après des brûlures étendues ou un geste invasif. Il n'existe pas de contagion inter-humaine (12).



Figure 16 : Filaments fongiques dans une expectoration  
(Aucun risque de contamination) (12)

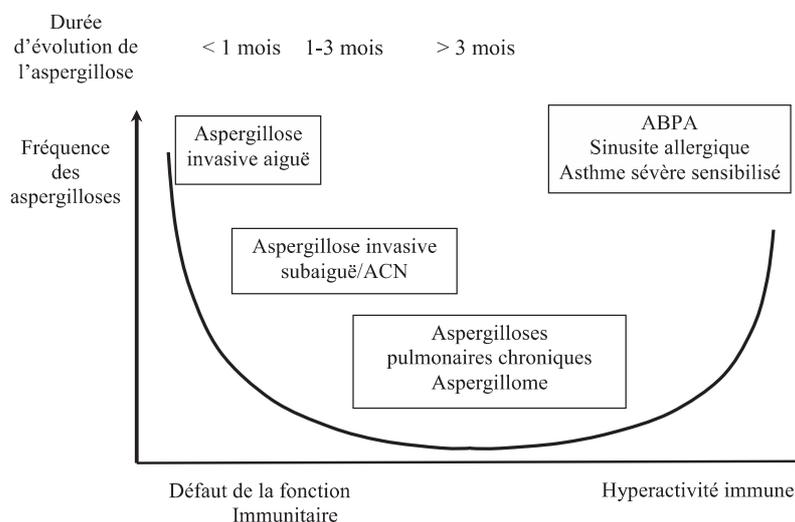
### **b) Les aspergilloses**

Les aspergilloses sont classiquement classées en (Figure 17) (14, 15):

- invasive : infections des voies aériennes inférieures, des sinus, de la peau lorsqu'il s'agit de la porte d'entrée, du système nerveux central, du système

cardiovasculaire et de tous les tissus qui seront atteints après dissémination hématogène du champignon ou par extension à partir d'un foyer d'infection contiguë

- saprophyte : otomycose et aspergillome pulmonaire
- allergique : aspergillose sinusienne allergique et bronchopulmonaire allergique



*Figure 17 : Différents types d'aspergilloses, avec leur durée d'évolution, en fonction de l'état d'immunité du patient (15)*

Aspergillose invasive (AI) (14, 15, 16) : elle représente la deuxième cause de mortalité par infection fongique à l'hôpital. Elle touche principalement les immunodéprimés sévères, en particulier les patients greffés de moelle, soumis à un traitement anticancéreux ou immunosuppresseur, les patients neutropéniques sur une période prolongée ou atteints du VIH. Les symptômes comprennent fièvre, toux, douleurs thoraciques, difficultés respiratoires (14). L'incidence annuelle moyenne des aspergilloses invasives est de 0,271 pour 1000 admissions, sans variations saisonnières. Kotoyiannis *et al.* rapportaient que les AI représentent 43% des infections fongiques invasives (IFI) survenant après une allogreffe de cellules souches. Pappas *et al.* observaient une proportion de 19 % d'AI parmi les IFI chez les transplantés d'organes solides, avec une incidence variable en fonction de l'organe greffé : 4,8 % pour les greffés cardiaques, 4,1 % pour les greffés pulmonaires, 0,8 % pour les greffés hépatiques et 0,3 % pour les greffés rénaux. Les AI surviennent plus fréquemment au décours d'une pathologie hématologique et notamment de leucémies aiguës myéloïdes. Point important dans l'étude de Lortholary *et al.*, 68 % des AI étaient diagnostiquées au cours de l'induction, période pour laquelle il existe des recommandations de prophylaxie, et 27%

avaient lieu pendant la phase de consolidation, période pendant laquelle aucune chimioprophylaxie n'est recommandée. Au cours des leucémies aiguës, l'incidence des AI était de 8 % chez les patients allogreffés et de 0,9 % chez les patients autogreffés. Cette étude montre une émergence des AI parmi une population de patients « chroniques » d'hématologie, pris en charge de façon ambulatoire, contrairement aux patients atteints de leucémies aiguës (17).

Aspergillome (14, 16) : le champignon se développe au sein d'une cavité préexistante dans le poumon, résultant d'une tuberculose, d'une sarcoïdose. L'aspergillome se compose d'une masse sphérique d'hyphes, avec en périphérie et au contact de voies aériennes les structures sporulantes. Le symptôme le plus courant est l'hémoptysie, qui peut être massive et mortelle. Les patients sont le plus souvent asymptomatiques et l'aspergillome est découvert au décours d'une radiographie thoracique d'évaluation d'une autre pathologie respiratoire. Sur ces images, l'aspergillome apparaît comme une masse sphérique entouré d'un croissant lumineux.

Aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) (14, 16) : il s'agit de la complication pulmonaire allergique la plus sévère causée par *Aspergillus* spp. Elle complique le plus souvent un asthme instable (1 à 2 %), une mucoviscidose (7 à 35 %) voire une bronchopathie chronique. Cliniquement, l'ABPA se manifeste comme un asthme bronchique avec des infiltrats pulmonaires transitoires qui peuvent évoluer en bronchectasies et en fibroses pulmonaires. Le diagnostic est difficile, il repose sur la présence d'un asthme, d'une hyperéosinophilie périphérique, de tests cutanés positifs en immédiat vis-à-vis d'*A. fumigatus*, des taux d'IgE spécifiques d'*Aspergillus* élevés, des infiltrats pulmonaires, des bronchectasies (16). La muqueuse bronchique présente un infiltrat inflammatoire riche en polynucléaires éosinophiles ne permettant par d'orientation diagnostique en l'absence de filament (15).

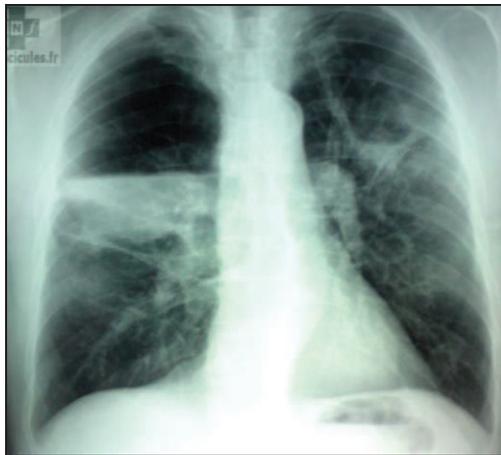
Sinusite aspergillaire allergique : elle est le résultat de mécanismes immunoallergologiques plutôt qu'infectieux (ce qui la différencie de la sinusite fongique invasive) sur un terrain immunocompétent. Elle est caractérisée par une hyperéosinophilie périphérique moindre que dans l'ABPA, des tests cutanés positifs en immédiat vis-à-vis d'*A. fumigatus*, un taux d'IgE spécifiques élevés vis-à-vis d'*A. fumigatus*, une sérologie aspergillaire positive.

### c) Moyens diagnostiques

#### i. *Imagerie*

L'*Aspergillus* est responsable de pneumopathies en foyers uniques ou multiples, classiquement nodulaires pouvant évoluer vers l'excavation et des images d'infarctus segmentaires.

La **radiographie pulmonaire** (Figure 18) donne en général des images non spécifiques de pneumopathie en foyers avec des images de condensations ou d'infiltrat diffus sans spécificité. L'association de ces lésions avec un épanchement pleural ou péricardique est fréquente. L'image en grelot provient de la nécrose détergée par les enzymes protéolytiques d'*Aspergillus* (11, 18).



*Figure 18 : Lésions d'emphysème bulleux surinfectées, notamment par l'aspergillose, sur une radiographie pulmonaire. (Greffe aspergillaire) (D'après <http://www.fascicules.fr>)*

La **tomodensitométrie** (« scanner ») **thoracique** possède une sensibilité supérieure à la radiographie standard. Il fait partie des moyens habituels d'investigation pour le diagnostic étiologique des infiltrats radiologiques, car il réalise un bilan précis des lésions : nombre, aspect, localisation et extension à d'autres organes (11).

Elle permet d'obtenir des images qui sont significativement associées au développement d'une aspergillose invasive :

- signe du halo (Figure 19) : signe précoce correspondant à une extravasation d'exsudat hémorragique péri-lésionnel. Ce signe n'est que transitoire et non spécifique de l'aspergillose, on le rencontre également dans d'autres affections comme la granulomatose de Wegener (11) ou d'autres infections fongiques (*Zygomycètes*, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp.) ou bactérienne (*Pseudomonas aeruginosa*) (19) ;



Figure 19 : masse nodulaire de 1,5 cm de diamètre entourée d'un "halo" en tomodensitométrie thoracique (20)

- signe du croissant gazeux (Figure 20) : signe tardif et très évocateur d'une AI. Il correspond à la détersion du centre de la lésion par les cellules phagocytaires (11).

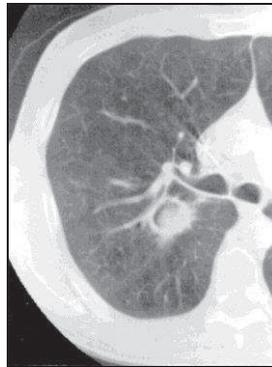


Figure 20 : Masse intracavitaire avec signe du croissant gazeux en tomodensitométrie thoracique (20)

**L'imagerie par résonance magnétique (IRM)** est un examen plus contestable dans le diagnostic de l'aspergillose invasive, car il s'agit d'un examen long, coûteux et difficilement réalisable chez les patients dyspnéiques. Toutefois, il reste le plus sensible dans l'aspergillose cérébrale (Figure 21) (11).

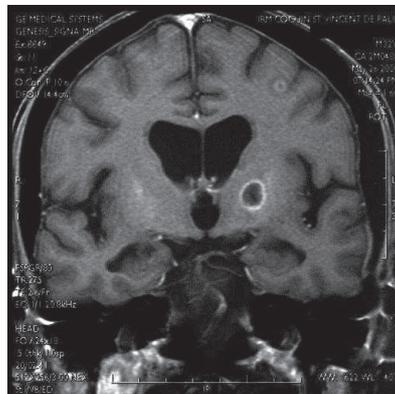


Figure 21 : IRM d'une lésion d'aspergillose cérébrale (D'après <http://www.uvp5.univ-paris5.fr>)

## ii. Biologie

**Le diagnostic mycologique** repose sur la mise en évidence du champignon par :

- l'examen direct : il est effectué au microscope optique, entre lame et lamelle, après contre-coloration par le bleu de lactophénol. L'aspect évocateur est celui de filaments septés, hyalins, sinueux accompagnés ou non de spores. La spécificité n'est pas absolue, car d'autres champignons peuvent avoir des caractéristiques proches, comme par exemple *Fusarium* ou *Scedosporium* (11).
- la culture : les prélèvements sont ensemencés sur milieu Sabouraud additionnés d'antibiotiques (chloramphénicol, gentamycine) limitant la croissance des bactéries, puis incubés à 37°C. La croissance s'observe dans un délai de 48 à 72 heures cependant, les cultures sont conservées 15 jours pour les prélèvements recueillis par aspiration bronchique ou pour les liquides broncho-alvéolaires. L'identification est basée sur des critères macroscopiques (aspect, couleurs des colonies recto-verso, texture) et microscopiques (morphologie des têtes aspergillaires, morphologie et taille des spores, dimension et surface des conidiophores) (11).

**Le diagnostic immunologique** repose sur :

- la détection des anticorps (IgG) anti-aspergillaires : l'intérêt de cette exploration peut être discutable dans le cadre du diagnostic d'AI, car cette pathologie touche principalement des patients immunodéprimés chez qui la réponse immunitaire à médiation humorale et donc la production d'anticorps peut être non seulement altérée mais surtout retardée en cas d'infection rapidement évolutive (11, 21). En revanche cette recherche est justifiée dans les formes semi-invasives d'aspergilloses, qui interviennent chez des patients dont le statut immunitaire est conservé. Plusieurs techniques permettent la mise en évidence de ces anticorps, parmi lesquelles la méthode de précipitation dont l'immuno-électrophorèse (IME) qui est la technique de référence, les méthodes d'immunodétection avec l'immunofluorescence indirecte (IFI) et surtout les méthodes immunoenzymatiques (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay ELISA) (11) ;
- la détection de l'antigène galactomannane : elle peut être réalisée sur plusieurs types d'échantillons : sérum, urine, liquide broncho-alvéolaire, liquide céphalorachidien (LCR), liquides pleural ou péricardique. Il existe un test d'agglutination de billes de latex recouvertes d'anticorps spécifiques, et un test ELISA (Figure 22) pour cette recherche (11). Il existe des problèmes de faux positifs dus à des réactions croisées

avec d'autres champignons (*Penicillium* spp., *Geotrichum* spp.), des facteurs liés à l'hôte, des facteurs iatrogènes responsables de faux positif également (antibiotiques, immunoglobulines, solution de nutrition parentérale par exemple) (22).

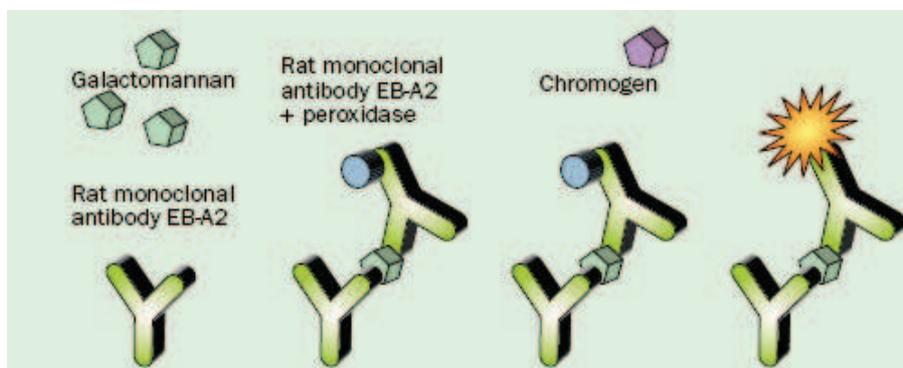


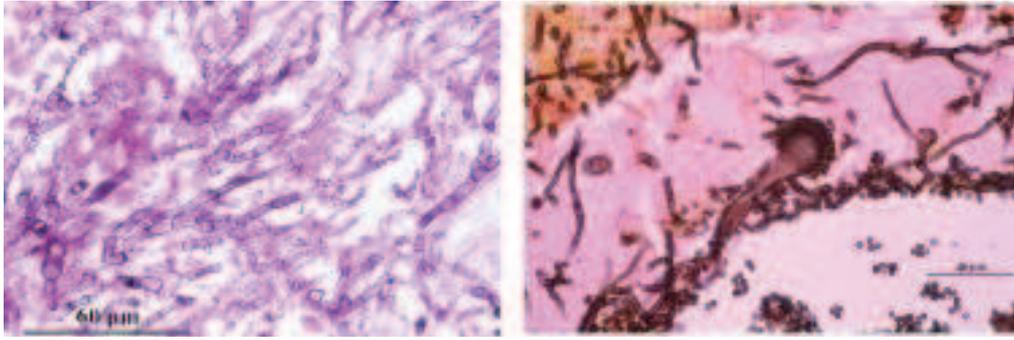
Figure 22 : Détection des galactomannanes par ELISA  
(D'après *Technique ELISA, Mennink-Kersen, Lancet 2003*)

- la détection du (1,3)-béta-D-glucane : la recherche quantitative de ce composant pariétal majeur peut se réaliser selon le principe du « Limulus test », développé ces dernières années. Il s'agit de la reconnaissance du béta-D-glucane par le système immunitaire d'un petit crustacé (11) qui pose des problèmes de spécificité : faux positifs (patients avec bactériémie, infection bactérienne, patient avec colonisation multiple à *Candida* sp.), iatrogène (hémodialyse avec membrane de cellulose, chirurgie avec contamination par les compresses, immunoglobulines par voie intraveineuse) (22).

**Le diagnostic moléculaire** : la recherche d'ADN fongique peut s'effectuer sur sang total, sérum ou sur des échantillons broncho-pulmonaires par PCR (Polymerase Chain Reaction). Mais cette recherche n'est pas standardisée (11). Il existe une corrélation entre la charge fongique dans les tissus/liquides broncho-alvéolaires et la quantité d'ADN détecté par PCR quantitative (22).

### iii. Histologie

Il s'agit de l'examen de coupes anatomo-pathologiques, réalisées à partir de biopsies bronchiques ou pulmonaires (Figure 23) qui va objectiver le caractère invasif de l'infection. L'imprégnation argentique (Gomori-Methamine-Silver) ou l'acide périodique de Schiff sont les colorations qui vont mettre en évidence la paroi du champignon (11).



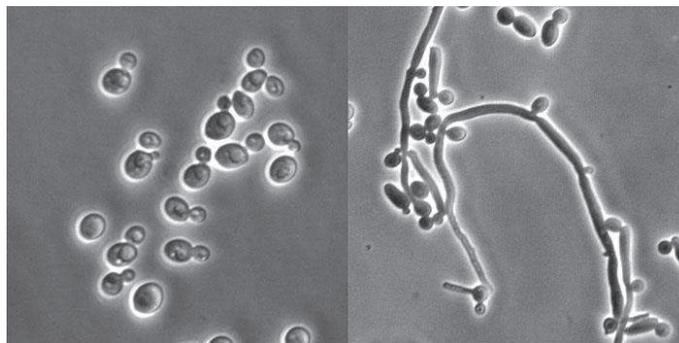
*Figure 23 : mise en évidence d'éléments fongiques au niveau pulmonaire (mycélium septé et tête conidienne) (D'après <http://frontal.univ-angers.fr>)*

## 2) Les candidoses invasives et candidémies (23)

Les candidoses profondes sont la plupart du temps des infections nosocomiales, et leur incidence demeure rare par rapport aux atteintes superficielles, mais elles sont préoccupantes en raison de la morbidité et de la mortalité qu'elles engendrent.

### a) Les *Candida*

Le genre *Candida* est un genre artificiel, relativement difficile à définir. En effet, il regroupe des levures non pigmentées, non capsulées, à bourgeonnement polaire ou bipolaire, à paroi globalement bilamellaire renfermant des bêta-glucanes, avec production ou non de mycélium ou pseudomycélium (Figure 24), dépourvues d'activité uréase, incapables d'assimiler l'inositol mais capables de fermenter les sucres. La majorité de ces caractères est partagée par les autres Ascomycètes, ce qui en fait un genre au polymorphisme important.



*Figure 24 : Levure du genre *Candida* (D'après [digitalapoptosis.com](http://digitalapoptosis.com))*

Les *Candida* sont des levures ubiquitaires, qui peuvent être retrouvées aussi bien dans l'environnement qu'au niveau de l'organisme humain en tant que commensal du tube digestif, des voies génito-urinaires, des voies aériennes supérieures ou du revêtement cutané. Ce sont

des levures opportunistes, qui vont profiter d'un affaiblissement de leur hôte pour se comporter en pathogène. C'est le cas lors d'une altération des barrières locales, d'un déséquilibre de la flore endogène ou d'un déficit immunitaire (23).

### **b) Les candidoses**

Les candidoses profondes peuvent être classées en 3 catégories :

- candidémies, pour lesquelles au moins une hémoculture est positive ;
- candidoses invasives (viscérales profondes) au cours desquelles la levure est isolée d'un site normalement stérile ;
- candidoses disséminées ou systémiques, pour lesquelles la levure est isolée d'au moins 2 organes ou 2 sites stériles non contigus.

Actuellement les septicémies à *Candida* représentent 10 à 15 % des septicémies hospitalières dans les services et/ou patients à haut risque (réanimations médicale et chirurgicale, polytraumatisés, grands brûlés). La mortalité dépend bien entendu du terrain sous-jacent, mais elle est estimée entre 45 et 60 % (23).

Les espèces en cause sont *C. albicans* (51 %), *C. parapsilosis* (23 %), *C. tropicalis* (10 %), *C. glabrata* (8 %) et *C. krusei* (4 %) (24).

La symptomatologie clinique n'est pas spécifique, elle se manifeste par une fièvre isolée avec frissons malgré une antibiothérapie à large spectre. Après dissémination hématogène, plusieurs localisations secondaires peuvent être retrouvées :

- cutanée : 10 % des septicémies à *Candida*, et surtout avec *C. tropicalis* ;
- oculaire : retrouvée après une candidémie dans 10 à 40 % des cas, avec par ordre de fréquence *C. albicans* (44,5 %), *C. parapsilosis* (21,5 %), *C. glabrata* (19 %) et *C. tropicalis* (9,5 %) (25). Un fond d'œil doit être systématiquement réalisé en cas de candidémie ;
- cardiaque : 1-2 % des endocardites infectieuses, principalement avec *C. parapsilosis* (50 % des cas) ou *C. albicans* (15 % des cas) avec un délai d'apparition tardif par rapport à l'épisode candidémique (jusqu'à 16 mois) ;
- hépato-splénique (candidose chronique disséminée) : surtout causée par *C. albicans*, elle est principalement retrouvée chez les patient d'onco-hématologie, recevant des chimiothérapies générant des ulcérations de la muqueuse digestive (26) ;
- ostéo-articulaire : survient plusieurs mois après l'épisode candidémique (6-12 mois) avec *C. albicans* (62 %), *C. tropicalis* (19 %), *C. glabrata* (14 %) (27) ;

- neuroméningée : plus fréquente chez le nouveau-né (44 % des candidémies), avec principalement *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* ;
- pulmonaire : incidence faible (0,5 %) avec un diagnostic difficile en raison de la fréquente colonisation de l'arbre bronchique par *C. albicans* (28). La biopsie avec étude anatomopathologique et mycologique assure le diagnostic.

### c) Moyens diagnostiques

#### i. Biologie

Le **diagnostic mycologique** comprend :

- un examen direct : il est réalisé sur un prélèvement à l'état frais, soit directement entre lame et lamelle sans colorant, soit après coloration (lugol, bleu de toluidine, bleu de lactophénol, ou noir chlorazol). Pour les prélèvements profonds (LBA, liquides d'épanchement, biopsies tissulaires), on réalise des étalements, des appositions sur lames ou des spots de cyto centrifugation qui sont ensuite fixés à la chaleur ou à l'alcool puis colorés au May-Grünwald-Giemsa ou traités par imprégnation argentique. La mise en évidence de levures bourgeonnantes, avec ou sans filaments, au sein de produits normalement stériles permet d'affirmer le caractère pathogène du champignon (Figure 25) (23) ;



Figure 25 : Filamentation de *C. albicans* (D'après [pedagogie.ac-montpellier.fr](http://pedagogie.ac-montpellier.fr))

- une culture : les *Candida* sont des levures peu exigeantes sur le plan nutritif, et un grand nombre de milieux de culture permettent leur développement. Toutefois, le milieu Sabouraud est le milieu le plus adapté à la culture des champignons, il sera additionné d'antibiotiques (gentamycine, chloramphénicol) pour limiter le développement des bactéries. L'ajout de cycloheximide, qui inhibe la croissance des champignon filamenteux, est cependant à éviter car elle peut freiner voire inhiber la croissance de *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*. Les cultures sont incubées à 37°C et se positivent dans un délai de 24 à 72 heures pour la majorité des espèces

de *Candida*. Il existe des milieux chromogènes (Figure 26) qui permettent une identification directe de certaines espèces, notamment *C. Albicans*. Les milieux pour hémocultures sont soit des fioles spécifiques favorisant la croissance fongique soit des fioles destinées à la détection de bactéries aérobies. Elles sont associées à un système de lecture automatisée fondée sur la mesure du CO<sub>2</sub> libéré par la levure au cours de sa croissance. Mais elles ne permettent pas de poursuivre directement l'identification du champignon et en cas de positivité, il est nécessaire de réaliser un repiquage sur milieux standard et/ou chromogénique. L'identification est réalisée sur des colonies bien individualisées, par détermination des caractères morphologiques, physiologiques et immunologiques (23).

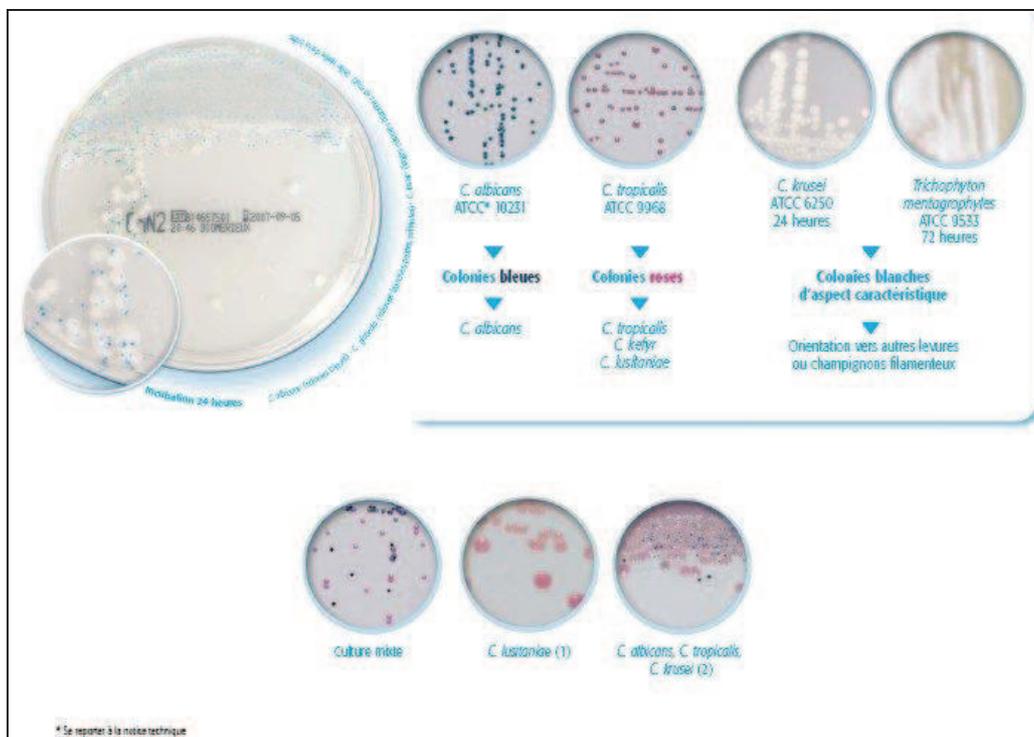


Figure 26 : Milieux chromogènes Biomérieux®

Le **diagnostic immunologique** repose sur :

- la recherche d'anticorps anti-Candida : elle pose le problème de faux positifs lors de candidose superficielle et elle est peu contributive chez les patients neutropéniques en période d'aplasie. Elle peut se faire par hématagglutination indirecte (HAI), immunofluorescence indirecte (IFI), ELISA, co-électrosynérèse ou immuno-électrophorèse. L'interprétation est difficile en raison du caractère commensal de *C. albicans* au niveau du tube digestif ;

- la recherche d'antigènes circulants : la faible concentration et le caractère transitoire de leur passage dans la circulation sanguine représente 2 facteurs limitant leur détection. Ils comprennent les métabolites et protéines d'origine cytoplasmique, les antigènes pariétaux de nature polysaccharidique (23) .

Le **diagnostic moléculaire** : il repose sur la PCR, qui a l'avantage de détecter aussi bien les organismes vivants que les cellules mortes qui ne pourraient être mise en évidence par la culture. L'autre avantage est que le statut immunitaire du patient n'entre pas en ligne de compte. Malheureusement, en dépit de nombreux travaux sur l'application de la PCR au diagnostic des candidoses invasives, l'utilisation de celle-ci en routine reste limitée aux laboratoires spécialisés, notamment par manque de standardisation des protocoles techniques (23).

#### ii. Histologie

L'examen anatomopathologique complète l'examen direct et s'avère indispensable dans l'étude des mycoses profondes. Les colorations habituellement utilisées sont l'acide périodique de Schiff et l'imprégnation argentique de Gomori-Grocott (Figure 27).

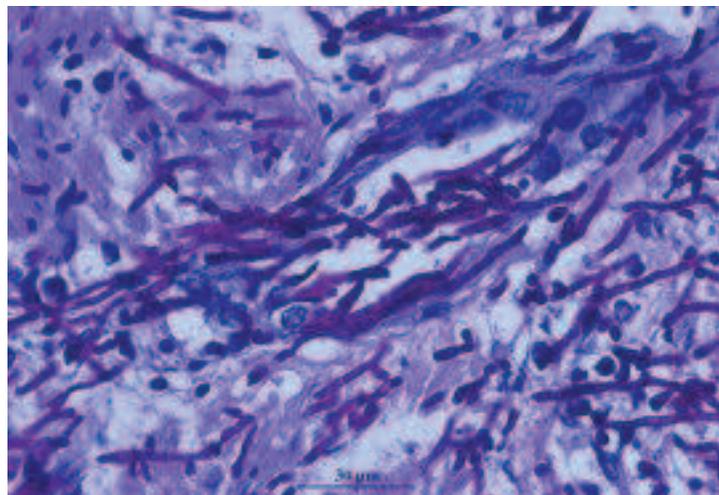


Figure 27 : Candidose oesophagienne avec envahissement des vaisseaux par Candida.  
(D'après [mycology.adelaide.edu.au](http://mycology.adelaide.edu.au))

L'immunohistochimie peut préciser la nature du champignon en cause dans les tissus. Elle fait appel à des techniques d'immunofluorescence ou immuno-enzymatiques utilisant des anticorps monoclonaux.

### **3) Infection à *Scedosporium* spp.**

Il s'agit d'une mycose opportuniste qui a émergé ces dernières années. Les deux espèces les plus couramment associées aux pathologies humaines sont *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*) et *Scedosporium prolificans*, qui touchent principalement les patients atteints de mucoviscidose, les patients immunodéprimés (tumeurs solides, hémopathies malignes), les patients greffés (organes solides ou cellules souches hématopoïétiques) chez qui elles peuvent provoquer une infection disséminée. Des formes localisées sont également fréquentes et peuvent atteindre les poumons, les os, les articulations, le cerveau, ou la peau (29, 30). D'après une étude de Chamilos *et al.* de 2006 sur 1017 malades autopsiés entre 1989 et 2003, la prévalence des infections invasives à *Scedosporium* varie de 0,2 % (entre 1989 et 1993) à 0,7 % (entre 1993 et 2003), avec une mortalité très importante dans les formes invasives, de l'ordre de 50 à 70% (31).

### **4) Infection à *Fusarium* spp.**

Tout comme la scédosporiose, la fusariose est une maladie émergente. Seules quelques-unes des nombreuses espèces de *Fusarium* identifiées provoquent une infection chez l'homme, la plus commune étant *Fusarium solani* (50 à 60 % des cas) (29). Chez le patient immunocompétent, le risque de fusariose apparaît lors d'effractions cutanées (traumatisme, grand brûlé, corps étranger), elle se manifeste par des kératites, onychomycoses et des exceptionnelles péritonites et cellulites. Chez les immunodéprimés, principalement les patients d'hémo-oncologie, les *Fusarium* spp. sont les deuxièmes moisissures les plus fréquentes. Cliniquement, elle se manifeste par une fièvre réfractaire (>90 %), des lésions cutanées et une infection pulmonaire sinusienne (75%). Les lésions cutanées conduisent au diagnostic chez plus de 50 % des patients et précèdent la fongémie de 5 jours environ. Contrairement aux aspergilloses disséminées, les fusarioses disséminées sont diagnostiquées par les hémocultures dans 40 % des cas. La mortalité chez les patients immunodéprimés va de 50 à 80%. Le statut immunitaire du patient est le facteur prédictif le plus important (32).

## **VI. Mycoses traitables par voriconazole selon l'Infectious Diseases Society of America (IDSA)**

### **1) Cryptococcose (IDSA 2010)**

La cryptococcose est une infection fongique potentiellement mortelle causée par une levure cosmopolite : *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* (sérotyp A), *C. neoformans* var. *gattii* (sérotypes B et C) ou *C. neoformans* var. *neoformans* (sérotyp D).

La cryptococcose est généralement une pathologie opportuniste chez le patient immunodéficient. L'infection par le VIH représente actuellement le principal facteur favorisant la cryptococcose. L'utilisation accrue de médicaments anticancéreux et d'autres agents immunosuppresseurs a également contribué à l'incidence croissante de la maladie observée au cours des 30 dernières années. Chez les personnes non-infectées par le VIH, les facteurs favorisant l'infection sont une corticothérapie au long cours, les hémopathies lymphoïdes, les transplantations d'organe, et plus rarement la sarcoïdose, l'insuffisance rénale chronique, la cirrhose.

La cryptococcose se manifeste habituellement par une infection du système nerveux central (méningite, méningo-encéphalite, et cryptococcome) ou une infection pulmonaire (33).

### **2) Histoplasmose américaine (IDSA 2007)**

Il s'agit d'une pathologie due à un champignon dimorphique : *Histoplasmosis capsulatum*. L'infection survient habituellement après l'inhalation de spores d'*H. capsulatum* et la libération de ses conidies dans l'arbre bronchique. Cependant, la plupart des individus infectés par *H. capsulatum* ne développent pas de maladie symptomatique ou ne présentent que de légers symptômes respiratoires. L'histoplasmose ne devient bruyante que chez les individus dont le système immunitaire est très altéré ou lorsque l'inoculum inhalé est très important.

La présentation clinique habituelle de l'histoplasmose est une pneumopathie aiguë ou histoplasmose pulmonaire. Les complications potentielles de l'histoplasmose pulmonaire sont la péricardite, les syndromes rhumatologiques, la lymphadénite médiastinale, le granulome médiastinal, la fibrose médiastinale (33).

### **3) Coccidioïdomycose (IDSA 2005)**

La coccidioïdomycose est une mycose exotique endémique causée par l'inhalation des spores d'un champignon dimorphique de *Coccidioides immitis* ou *Coccidioides posadasii*. Pour les formes symptomatiques, la manifestation la plus commune est une pneumopathie aiguë ou subaiguë qui est souvent confondue avec les pneumonies bactériennes communautaires. Un plus petit pourcentage d'individus, souvent sévèrement immunodéprimés, développent une pneumopathie chronique ou une forme disséminée extra-pulmonaire de la maladie (33).

### **4) Blastomyose (IDSA 2008)**

La blastomyose est habituellement causée par l'inhalation de conidies d'un champignon dimorphique, *Blastomyces dermatitidis*, et très rarement par inoculation cutanée suite à une morsure d'un chien infecté par *ce champignon*. La blastomyose est associée à toute une gamme de maladies, les manifestations les plus courantes sont pulmonaires et varient d'une forme subclinique à une pneumopathie aiguë ou chronique et, dans de rares cas, à une pneumopathie diffuse avec syndrome de détresse respiratoire aiguë entraînant la mort le plus souvent. Les atteintes extra-pulmonaires disséminées sont aussi relativement communes, en particulier chez les patients immunodéprimés. La blastomyose implique le plus souvent la peau et, plus rarement, les voies génito-urinaires, les structures ostéo-articulaires ou le système nerveux central (SNC) (33).

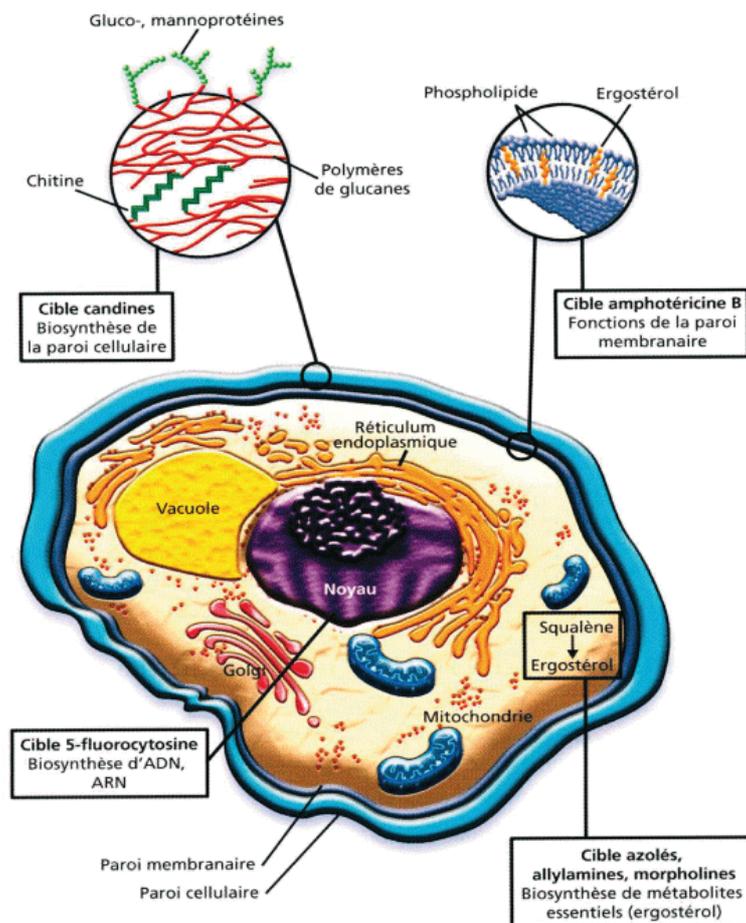
### **5) Sporotrichose (IDSA 2007)**

La sporotrichose est causée par les conidies du champignon dimorphique *Sporothrix schenckii*, qui est omniprésent dans la décomposition des végétaux, de la mousse, et du sol, en particulier dans les zones tropicales ou subtropicales du monde. L'infection survient habituellement après un traumatisme cutané favorisant l'exposition à *S. schenckii* se trouvant dans l'environnement, ou après morsures ou griffures de chats infectés ou de tatous. Plus rarement, l'infection est secondaire à l'inhalation de *S. schenckii*. La Sporotrichose acquise par la peau ou par inhalation reste généralement localisée. Cependant, *S. schenckii* peut diffuser à partir du site initial de l'infection vers d'autres sites y compris la peau, les poumons, les méninges, les os-articulations, en particulier chez les individus immunodéprimés ou atteints d'affections sous-jacentes telles que le diabète sucré, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou l'alcoolisme (33).

## C. LES THERAPEUTIQUES ANTIFONGIQUES

Les antifongiques sont des agents capables d'inhiber la croissance des différents champignons isolés en mycologie médicale. Alors que de nombreux antibiotiques antibactériens sont apparus depuis 1945, le nombre d'antifongiques est très restreint.

La nature des molécules utilisées pour combattre les champignons rencontrés en pathologie humaine a grandement évolué au cours des dernières décennies. Toute substance susceptible d'agir sur la cellule fongique doit être capable de traverser la paroi chitineuse et épaisse du champignon. Parmi les plus anciennes, on trouve l'iode sous forme d'iodure de potassium, utilisée encore de nos jours pour le traitement de la sporotrichose, ainsi que certains dérivés organiques iodés (polyvinylpyrrolidone), des produits soufrés (pyrithione, sulfure de sélénium, tonalfate) et des acides organiques, encore employés dans le traitement de certaines mycoses superficielles. A partir des années 1950, ces substances ont laissé place à des substances d'origine naturelle (polyènes), et plus récemment à des substances synthétiques (5-fluorocytosine, azolés) ou semi-synthétiques (candines) (Figure 28) (9).



*Figure 28 : Cibles des différents antifongiques (34)*

# I. Les antifongiques naturels

## 1) Les polyènes

Les polyènes ont une structure complexe caractérisée par un nombre variable de doubles liaisons conjuguées CH=CH. Les polyènes sont extraits de la culture de *Streptomyces* à partir des années 1950, les principaux représentants de cette classe sont la nystatine (extraite en 1950 à partir *S. noursei*) et l'amphotéricine B (extraite en 1955 à partir *S.nodosus*).

Il existe une relation entre la sensibilité des champignons aux polyènes et la teneur en stérol de leur membrane plasmique : les organismes dépourvus de stérols sont résistants aux polyènes (35).

### a. L'amphotéricine B (AmB)

L'amphotéricine B agit sur la membrane cytoplasmique du champignon. Elle possède une forte affinité pour l'ergostérol, principal constituant de la membrane, avec lequel elle va former un anneau de 8 molécules d'AmB reliées de manière hydrophobe aux stérols de la membrane fongique (Figure 29) (36). Ce complexe forme un pore au travers duquel les ions monovalents vont s'échapper. L'altération de la perméabilité de la paroi conduit à la mort du champignon : l'AmB est fongicide (37).

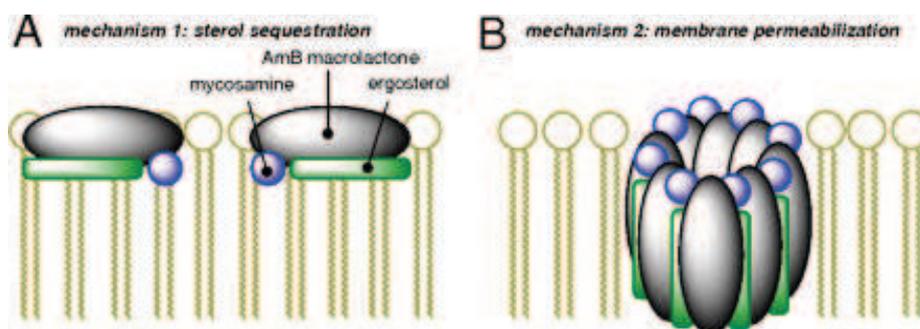


Figure 29 : Mécanisme d'action de l'Amphotéricine B (36)

Cependant, l'AmB n'est pas spécifique de l'ergostérol, elle interagit également avec les stérols des mammifères (cholestérol), ce qui explique sa toxicité. Pour réduire ces effets secondaires délétères, de nouvelles formulations ont vu le jour depuis les années 1990 : préparations liposomales (Ambisome<sup>®</sup>) ou lipidiques (Abelcet<sup>®</sup>) et suspensions colloïdales (Amphotec<sup>®</sup>) (37).

Le spectre de l'AmB est très large et comprend la majorité des levures pathogènes (*Candida*, *Cryptococcus*) et certains champignons filamenteux (*Aspergillus fumigatus*). Les concentrations minimales inhibitrices sont de l'ordre de 0,25 à 1µg/mL selon des critères de mesure établis par le NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). Cependant, certains champignons sont moins sensibles, voire résistants à l'AmB : *Candida lusitanae*, *Candida guilliermondii*, *Aspergillus terreus*, certaines espèces de *Fusarium*, *Scopulariopsis*, *Scedosporium*. Cette résistance reste un phénomène rare, notamment chez les espèces préalablement sensibles (*C. albicans*, *C. neoformans*). Elle est due à une altération de la synthèse d'ergostérol qui entraîne une absence du stérol au niveau de la membrane de ces levures : la cible de l'AmB ayant disparu, les pores ne peuvent se former, les levures restent indemnes (37).

L'AmB ne franchit pas la barrière intestinale, seule la voie sanguine permet d'obtenir des concentrations plasmatiques satisfaisantes. Sa demi-vie est de 24 à 48 heures, sa fixation aux protéines plasmatiques est élevée, 90 % et elle diffuse au niveau des méninges (3 à 10 %). Elle est non dialysable, l'élimination est principalement biliaire (20 %). L'AmB est stockée au niveau tissulaire et sera progressivement relarguée dans un deuxième temps. Le principal inconvénient de cette molécule est sa toxicité hématologique (anémie, thrombopénie, granulopénie), rénale (hyperkaliémie, hyperuricémie) pour les deux principales. L'AmB est l'antifongique de référence pour les mycoses profondes (9).

### **b. La cycloheximide**

La cycloheximide est extraite de culture de *Streptomyces griseus*, elle est active sur *Cryptococcus neoformans*, mais sa toxicité limite son emploi. Elle est désormais uniquement utilisée dans les milieux de culture car elle inhibe la croissance de la majorité des moisissures et de certaines levures comme le cryptocoque (9).

## **2) Les benzohydrofuranes**

### **a. La griséofulvine**

La griséofulvine (benzohydrofurane) est extraite de culture de *Penicillium griseofulvum* en 1939, elle fut utilisée tout d'abord par les phytopathologistes. Ce n'est qu'en 1958 que l'on découvre son action antidermatophytique. Malgré une certaine toxicité, la griséofulvine est principalement utilisée pour le traitement des teignes anthropophiles, dont elle a permis une régression quasi totale en Europe de l'Ouest. Elle agit au niveau de la paroi du champignon, lors de la mitose cellulaire par inhibition de la synthèse des acides nucléiques

et de la fonction des microtubules, lorsqu'elle est utilisée à dose fongicide. De plus, elle empêche la pénétration des dermatophytes au sein des cellules kératinisée (9).

La griséofulvine est fongistatique, son spectre comprend exclusivement les dermatophytes.

Elle possède de nombreux effets secondaires : digestifs, neurologiques, cutanés et hépatiques. Elle interagit avec de nombreux médicaments : elle diminue les effets des oestroprogestatifs, des anticoagulants ou au contraire potentialise les effets délétères de l'alcool, la toxicité hématologique de l'isoniazide et du kétoconazole.

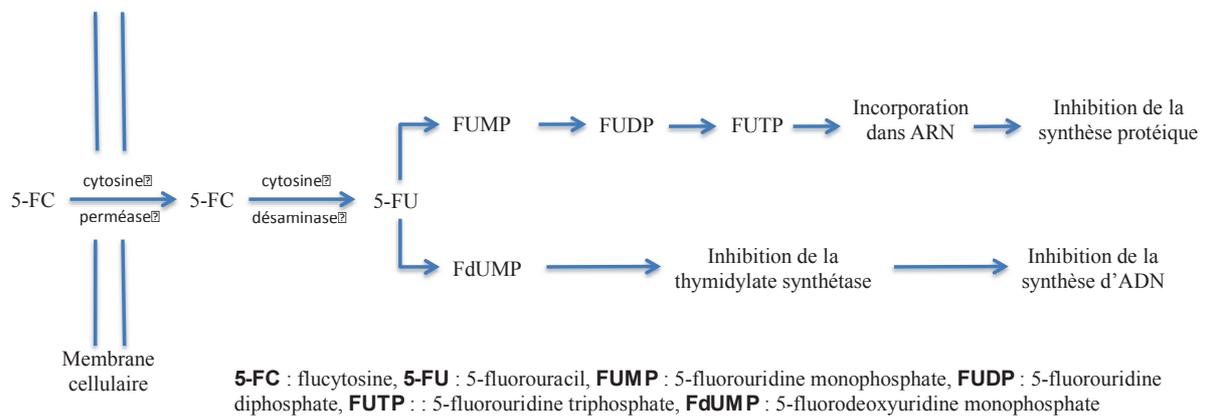
Elle est administrée par voie orale, son absorption est améliorée par l'ingestion d'un repas riche en lipides. Le pic sérique est atteint en 2-4 heures, sa demi-vie est de 10-15 heures, elle se lie à 80 % aux protéines plasmatiques, elle se concentre sélectivement au niveau de la peau et des phanères (détectable en 1-2 jours dans l'épiderme, elle atteint la surface de la peau en 25-30 jours)

La griséofulvine est indiquée dans le traitement des teignes, des kériions, des sycosis, des dermatophyties de la peau glabre, du pied d'athlète et des onyxis à dermatophytes (9).

## **II. Les antifongiques de synthèse**

### **1. La 5-fluorocytosine (5-FC)**

La 5-FC est une pyrimidine fluorée découverte à la fin des années 1950, qui va perturber la synthèse des acides nucléiques du champignon. Elle pénètre dans la cellule par une perméase (cytosine-perméase), elle est désaminée puis subit 3 phosphorylations pour aboutir à la 5-fluorouridine qui peut s'intégrer à l'acide ribonucléique (ARN) du champignon, et rentrer en compétition avec l'uracile endogène. Cette incorporation altère ou bloque la traduction de l'ARN (Figure 30). Une autre voie de métabolisation donne de la 5-fluorodeoxyuridine, sous forme de monophosphate, qui inhibe l'enzyme thymidilate-synthétase (enzyme cruciale dans la synthèse de thymidine) qui intervient dans la biosynthèse de l'ADN. Ces actions combinées conduisent à l'arrêt de la croissance du champignon et à sa mort (37).



*Figure 30 : Mode d'action de la 5-FC (38)*

Elle est administrée par voie orale, avec une absorption supérieure à 90 %. Elle diffuse dans le LCR et l'humeur aqueuse, avec des concentrations proches de celles obtenues dans le sang. Le pic sérique est atteint en 3 heures, elle est très peu liée aux protéines plasmatiques (5 %), sa demi-vie est de 4 à 6 heures. Elle est principalement éliminée par voie rénale, sous forme active. Les doses administrées devront être adaptées à la fonction rénale pour éviter toute accumulation sanguine (9).

La 5-FC présente peu d'effets secondaires, car elle est sélective pour les cellules fongiques, en effet, il n'existe pas de cytosine-désaminase dans les cellules de mammifères. La 5-FC est active le plus souvent sur *Candida* spp. (sauf *C. krusei*) et *C. neoformans*, avec des CMI basses de l'ordre de 0,5 à 4 µg/mL. Par contre, elle est inefficace sur la plupart des champignons filamenteux. Les effets secondaires sont de type digestif, hépatique (cytolyse), hématologique (anémie, thrombopénie, leucopénie, aplasie, agranulocytose) (38).

La résistance résulte de 2 principaux mécanismes : mutation/inactivation des enzymes nécessaires à l'absorption, au transport et au métabolisme de la 5-FC (cytosine perméase, uridine monophosphate pyrophosphorylase, cytosine desaminase) et synthèse accrue de pyrimidines qui vont concurrencer les antimétabolites de la 5-FC et diminuer ainsi son activité antifongique. Les traitements prolongés en monothérapie favorisent l'apparition de résistance, on utilise donc la 5-FC en association avec l'AmB (association synergique) ou avec des antifongiques azolés (association additive) (38).

## 2. les azolés

Ces substances entièrement synthétiques sont apparues dans l'arsenal thérapeutique au milieu des années 1960. Les azolés de 1<sup>ère</sup> génération sont des imidazolés dont le miconazole est le représentant le plus utilisé, notamment dans le traitement des mycoses cutané-

muqueuses à levures et dermatophytes. Le kétoconazole est un imidazolé de 2<sup>ème</sup> génération, c'est le premier azolé à être bien absorbé par voie orale, mais son hépatotoxicité et ses interactions avec de nombreuses molécules limitent ses conditions d'utilisation. Il n'est désormais utilisé que sous forme locale dans le traitement des dermatites séborrhéiques de l'adulte. Enfin les azolés de troisième génération, composés triazolés, avec le fluconazole, l'itraconazole, le posaconazole et le voriconazole (Figure 31) (39).

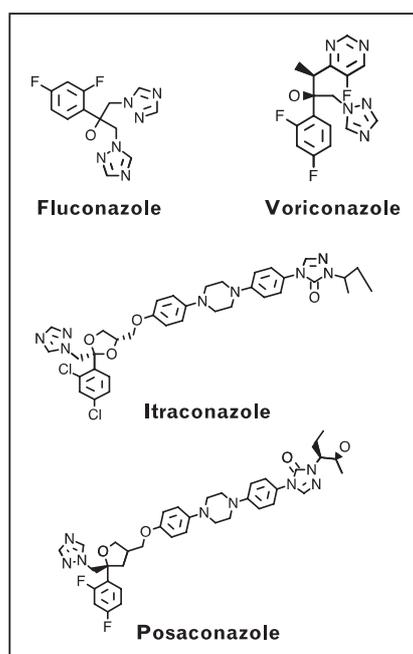


Figure 31 : Structure chimique du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole et du posaconazole (40)

Leur mécanisme d'action consiste en une inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol, principal composant de la membrane fongique. Les azolés inhibent le cytochrome P450 nommé Erg11p, produit du gène ERG11, qui intervient dans la déméthylation du lanostérol en position 14 $\alpha$ . Cela a pour conséquence un blocage de la synthèse d'ergostérol et une accumulation de stérols méthylés en 14 $\alpha$  (lanostérols, éburicol, obtusifolione, etc) qui provoqueront un ralentissement de croissance des cellules fongiques, d'où un effet seulement fongistatique (37). L'efficacité des azolés s'explique par leur plus grande affinité pour la 14  $\alpha$ -déméthylase fongique que pour celle de l'homme. Les azolés interviennent aussi au niveau du métabolisme oxydatif et peroxydatif, ils déclenchent l'accumulation de peroxyde d'oxygène qui aboutit à l'asphyxie de la cellule fongique (9).

Le fluconazole a le spectre d'activité antifongique le plus étroit, car il n'est pas actif sur *C. krusei*, *Aspergillus* spp., *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp. et les Zygomycètes et son activité sur *C. glabrata* est variable. L'itraconazole a un spectre un peu plus large qui

comprend *Aspergillus* spp., *S. apiospermum* et les Zygomycètes. Le posaconazole semble avoir le spectre le plus large ; en plus d'être actif sur *C. krusei*, *C. glabrata*, *Fusarium* spp., *Scedosporium* spp., et *Sporothrix schenckii* comme le voriconazole, il agit aussi sur la plupart des Zygomycètes (Tableau 2) (40).

Tableau 2 : Spectre d'action du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole et du posaconazole (40)

	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole
<i>Candida</i> species				
<i>C. albicans</i>	++	++	++	++
<i>C. glabrata</i>	+/-	+/-	+	+
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++
<i>C. parapsilosis</i>	++	++	++	++
<i>C. krusei</i>	-	+/-	+	+
<i>Aspergillus</i> species	-	+	++	++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	++	++
<i>Histoplasma</i> species/	+	+	+	+
<i>Coccidioides</i> species/	+/-	+/-	+/-	+/-
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	+/-	+/-	+/-	+/-
<i>Scedosporium</i> spp.				
<i>S. apiospermum</i>	-	+/-	+	+ <sup>a</sup>
<i>S. prolificans</i>	-	N	+/- <sup>b</sup>	N
<i>Fusarium</i> spp.	-	-	+	+
Zygomycetes <sup>c</sup>	-	+/-	-	+

-, no activity; +/-, slight activity; +, modest activity; ++, good activity; N, no data. Adapted from [4], [5], [6], [7], [8].

<sup>a</sup>Based on very limited data: one case study reported successful treatment of *S. apiospermum* brain abscesses with posaconazole ([7]).

<sup>b</sup>Based on limited in-vitro ([6]) and clinical data ([8]).

<sup>c</sup>Zygomycete susceptibility to posaconazole varies by species.

Le fluconazole et le voriconazole sont facilement absorbés et présentent une biodisponibilité orale élevée, alors que la biodisponibilité de l'itraconazole et du posaconazole est généralement plus faible et plus variable (Tableau 3). L'absorption du posaconazole dépend de l'administration avec un repas riche en graisse ou un supplément nutritionnel. L'acidité gastrique est nécessaire à l'absorption du posaconazole et de l'itraconazole. L'itraconazole et le voriconazole subissent un métabolisme hépatique important, via les enzymes du cytochrome P450. L'itraconazole, le voriconazole et le posaconazole présentent une pharmacocinétique variable, ce qui, combiné à une fourchette thérapeutique étroite, en fait des candidats de choix pour le suivi thérapeutique pharmacologique (40).

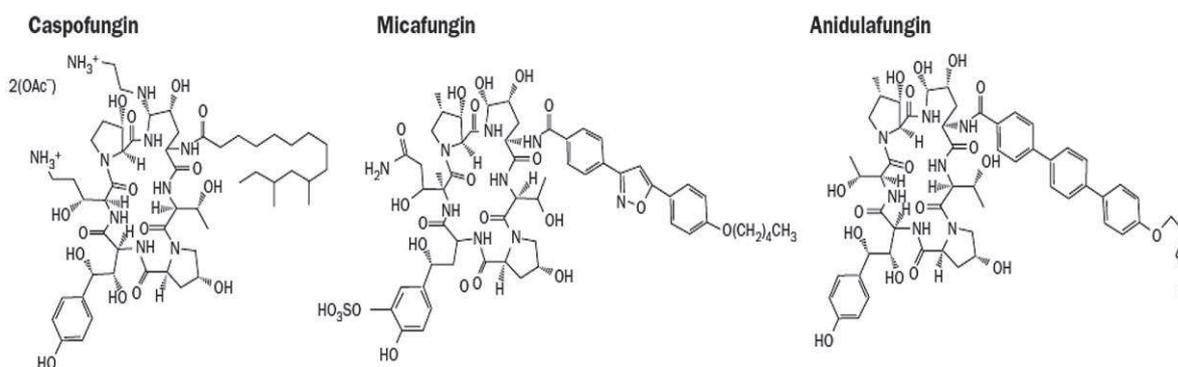
Tableau 3 : Propriétés pharmacocinétiques du fluconazole, de l'itraconazole, du voriconazole et du posaconazole

Property	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole
Absorption (% bioavailability)	>90%	Variable (depending on formulation, gastric acidity)	>95%	Variable (depending on dosing frequency and food)
Volume of distribution	0.7-0.8	11	4.6	7-25
T <sub>max</sub> (h)	2-4	4-5	1-2	3-6
Half-life (h)	22-31	35-64	6-24 (variable)	15-35
Metabolism	Minimal [minor (11%) hepatic]	Extensive hepatic (CYP 3A4)	Extensive hepatic (CYP 2C19, 3A4)	Minor hepatic (glucuronidation)
Excretion	Renal (80% excreted unchanged in urine)	Fecal >>renal; primarily as metabolites (<1% unchanged in urine)	Renal >>fecal; primary as inactive metabolites (<2% unchanged in urine)	Fecal >>renal; (66% unchanged in feces; <1% unchanged, 13% changed in urine)

Certaines espèces de *Candida* ont une résistance naturelle aux azolés (Tableau 2) ; c'est le cas de *C. krusei* qui est naturellement résistant au fluconazole, alors qu'il reste sensible à l'itraconazole et au voriconazole, mais avec des CMI qui ont tendance à être plus élevées que pour d'autres levures plus sensibles. L'acquisition de résistance aux azolés peut se faire par plusieurs mécanismes : altération du transport de l'antifongique dans/hors de la cellule, changement d'affinité de la protéine Erg11p et surexpression du gène, altération de la composition des stérols (37). Ces mécanismes peuvent se combiner entre eux et ainsi entraîner des résistances avec des CMI élevées pour les azolés.

### 3. Les échinocandines

Il s'agit de la dernière génération d'antifongiques systémiques, semi-synthétiques, dont les représentants sont la caspofungine, la micafungine et l'anidulafungine (Figure 32). Ce sont des lipopeptides cycliques qui empêchent la synthèse de la paroi fongique par inhibition non compétitive de la bêta-1,3-glucanesynthétase, enzyme constituée de 2 sous-unités, Fksp et Rho1p (41). Elles empêchent ainsi l'incorporation des glucanes et des protéines associés aux glucanes au sein de la paroi fongique (Figure 28) (42). Les glucanes étant des polysaccharides essentiels à l'intégrité de la paroi, les candines vont provoquer des anomalies de structure et une instabilité osmotique qui aboutira à la mort cellulaires : les échinocandines sont donc fongicides (43). L'activité des échinocandines se concentre sur la synthèse de la paroi, avec réduction du bourgeonnement des levures et inhibition de la croissance à l'extrémité des filaments pour les champignons filamenteux (42).



*Figure 32 : Structures chimiques des échinocandines (41)*

Le spectre d'action des échinocandines comprend les levures et les champignons filamenteux ayant dans leur paroi cellulaire une majorité de polymère bêta-1,3-glucane : *Candida* spp., *Aspergillus* spp., *Pneumocystis jirovecii*. C'est pourquoi, les Basidiomycètes, qui possèdent essentiellement des polymères bêta-1,6-glucanes, ne sont pas affectés par les échinocandines, il s'agit des espèces *C. neoformans* et *Trichosporon* spp. (42).

Les 3 échinocandines sont très proches pharmacologiquement et présentent plusieurs caractéristiques communes : spectre d'activité proche, absence de résistances croisées avec les autres antifongiques, une faible toxicité, une forte diminution des interactions médicamenteuses, une hydrosolubilité permettant leur administration par voie parentérale et une absorption digestive faible ou nulle (Tableau 4) (42). Elles sont généralement bien tolérées. Des réactions liées à la perfusion, des thrombophlébites, des troubles de la fonction hépatique ont été décrits (41).

*Tableau 4 : Données de pharmacocinétique des échinocandines (41)*

Parameter	anidulafungin	caspofungin	micafungin
Mode of administration	IV	IV	IV
Dose linearity	+	+	+
Oral availability [%]	n/a	n/a	n/a
Plasma protein binding [%]	99	97	99
Volume of distribution [L]	30-50	n/a	18
Elimination half-life [h]	24	9-11	10-17
Route of elimination	D, F	D / M U > F	M F > U

E = excretion unchanged; M = drug is metabolised; D = drug is degraded; U = urine; F = faeces

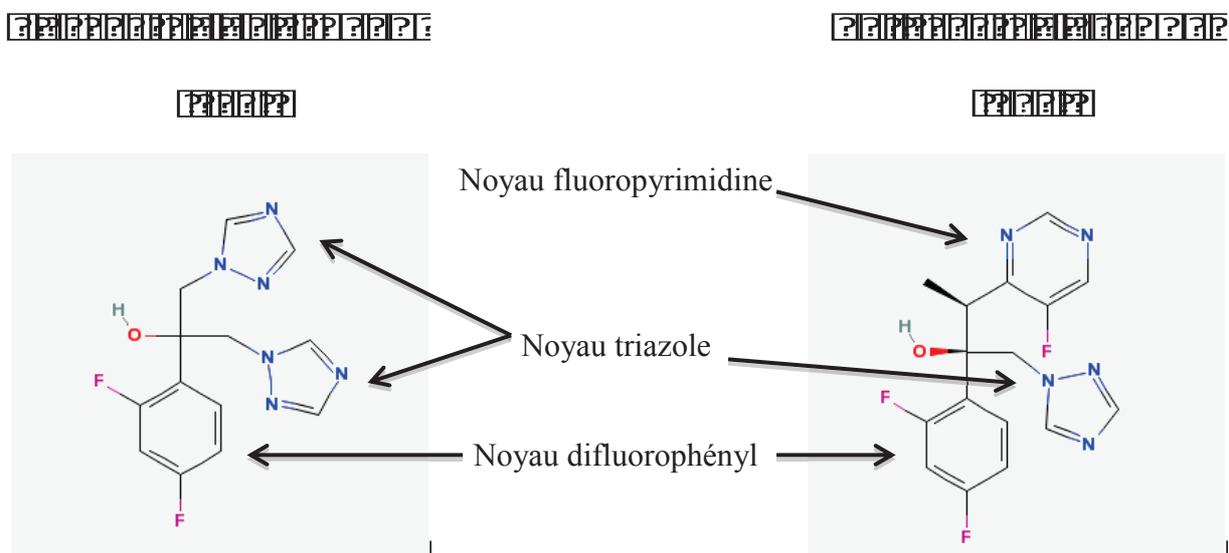
Les cas de résistances aux échinocandines sont rares. Deux mécanismes distincts seraient à l'origine d'une diminution de la sensibilité : des mutations du gène FKS1 (qui code pour une sous-unité de la bêta-1,3-glucanesynthétase), cette résistance serait croisée pour toutes les échinocandines, et la présence d'une pompe à efflux au sein de la paroi fongique (41).

### III. Le voriconazole

#### 1. Structure et propriétés physico-chimiques

Le voriconazole est un antifongique triazolé de synthèse, nommé selon la nomenclature IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) 2-(2, 4-difluorophényl)-3-(5-fluoro-4-pyrimidinyl)-1- (1H-1, 2, 4-triazol-1-yl)-2-butanol.

Il comporte un noyau triazole, un noyau difluorophényl et un noyau fluoropyrimidine. Il dérive du fluconazole, par remplacement d'un noyau triazole par un noyau fluoropyrimidine et ajout d'un méthyl (Figure 33) (44).



Les modifications par rapport au fluconazole ont permis d'augmenter l'activité intrinsèque du VCZ vis-à-vis des espèces sensibles au fluconazole et d'élargir son spectre d'activité aux champignons filamenteux.

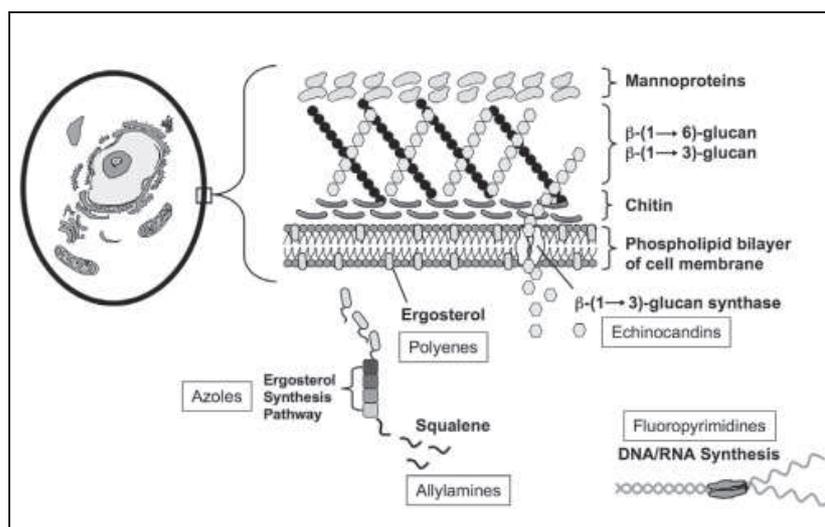
Le VCZ est produit par synthèse organique. Sa formule brute est  $C_{16}H_{14}F_3N_5O$  et son poids moléculaire est de 349.3 g/mol. Le VCZ se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche. La molécule possède deux valeurs de pKa (4,98 et 12,0) et un caractère de base faible. Faiblement soluble dans l'eau, sa solubilité maximale est observée en condition acide (2,7 mg/ml, pH 1,2). Son point de fusion est compris entre 128 et 134°C. La molécule absorbe dans l'ultra-violet et possède un maximum d'absorption à 255 nm (44).

## 2. Relations structure-activité

La connaissance de la structure stéréochimique des antifongiques azolés, de leur cible d'action et du pharmacophore responsable de leur activité, a permis le développement de nouvelles molécules telles que le VCZ (44). Le voriconazole est un dérivé du fluconazole : le noyau triazole a été remplacé par un noyau fluoropyrimidine ce qui a eu pour effet d'augmenter la puissance et l'efficacité du VCZ, l'ajout d'un groupement méthyle permet d'augmenter l'affinité pour la C-14- $\alpha$ -déméthylase (Figure 33) (45).

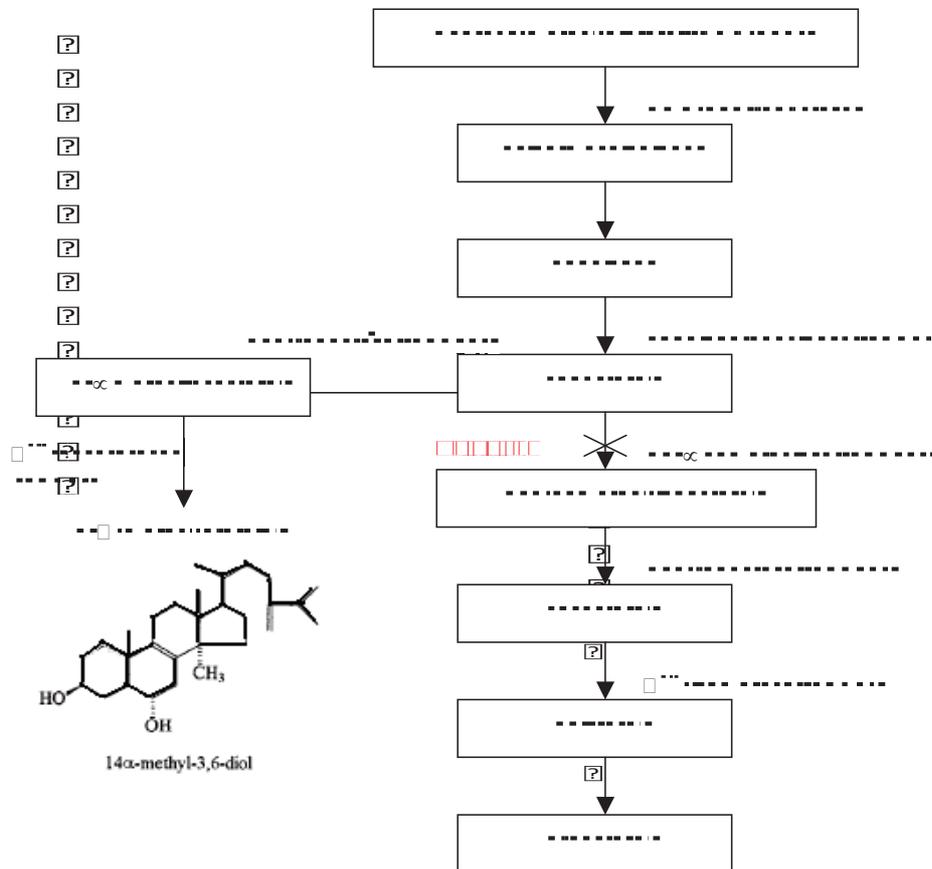
## 3. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action est identique à celui de tous les antifongiques azolés : inhibition de la biosynthèse de l'ergostérol, composant majeur de la membrane cellulaire des champignons (Figure 34) (46).



*Figure 34 : Mécanisme d'action du voriconazole (48)*

L'ergostérol intervient au niveau de la fluidité, de la perméabilité de la membrane fongique. L'enzyme clé de sa synthèse, la C-14- $\alpha$ -déméthylase ou 14 $\alpha$ -lanostérol-méthylase, est située dans le réticulum endoplasmique, elle est codée par le gène ERG11 (Figure 35) (48).



*Figure 35 : Mécanismes d'action des azolés (48)*

Le voriconazole inhibe la C-14- $\alpha$ -déméthylase (ou 14 $\alpha$ -lanostérol-méthylase) dépendante du cytochrome P450 ce qui entraîne l'accumulation de méthylstérols toxiques dans la membrane cellulaire des champignons et empêche la croissance des cellules fongiques et leur réplication (Figure 35) (46).

De plus, les triazolés possèdent des effets immunomodulateurs qui n'ont été identifiés que récemment et restent encore à élucider (3).

## 4. Spectre d'activité du voriconazole

Les agents fongiques invasifs sont répartis en 3 classes : les levures, les filamenteux, les dimorphiques (Tableau 5) (49). Le voriconazole est fongistatique pour les levures et fongicide pour quelques champignons filamenteux. Ceci est dû à une affinité plus forte des nouveaux azolés pour la 14 $\alpha$ -lanostérol-méthylase des filamenteux que pour celle des levures (46).

*Tableau 5 : Différents agents fongiques d'intérêt médical (249)*

Levures	Filamenteux	Dimorphiques
<i>Candida</i>	<i>Aspergillus</i>	<i>Histoplasma</i>
<i>Cryptococcus</i>	Zygomycètes	<i>Coccidioides</i>
<i>Malassezia</i>	<i>Scedosporium</i>	<i>Penicillium</i>
<i>Trichosporon</i>		<i>Blastomyces</i>
		<i>Paracoccidioides</i>
		<i>Sporothrix</i>

Le voriconazole, comme les autres triazolés à spectre étendu, est actif sur les *Candida*, les cryptocoques, la plupart des champignons dimorphiques, les *Aspergillus* et les autres levures et moisissures hyalines. Le voriconazole n'est pas actif sur *Sporothrix schenckii* et les membres de l'ordre des Zygomycètes (Tableau 6).

*Tableau 6 : Spectre des triazolés (40)*

	Triazolés			
	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole
<i>Candida</i> species				
<i>C. albicans</i>	++	++	++	++
<i>C. glabrata</i>	+/-	+/-	+	+
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++
<i>C. parapsilosis</i>	++	++	++	++
<i>C. krusei</i>	-	+/-	+	+
<i>Aspergillus</i> species	-	+	++	++
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	+	++	++
<i>Histoplasma</i> species/	+	+	+	+
<i>Coccidioides</i> species/	+/-	+/-	+/-	+/-
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	+/-	+/-	+/-	+/-
<i>Scedosporium</i> spp.				
<i>S. apiospermum</i>	-	+/-	+	+ <sup>a</sup>
<i>S. prolificans</i>	-	N	+/- <sup>b</sup>	N
<i>Fusarium</i> spp.	-	-	+	+
Zygomycetes <sup>c</sup>	-	+/-	-	+

-, no activity; +/-, slight activity; +, modest activity; ++, good activity; N, no data. Adapted from [4], [5], [6], [7], [8].

<sup>a</sup> Based on very limited data: one case study reported successful treatment of *S. apiospermum* brain abscesses with posaconazole ([7]).

<sup>b</sup> Based on limited in-vitro ([6]) and clinical data ([8]).

<sup>c</sup> Zygomycete susceptibility to posaconazole varies by species.

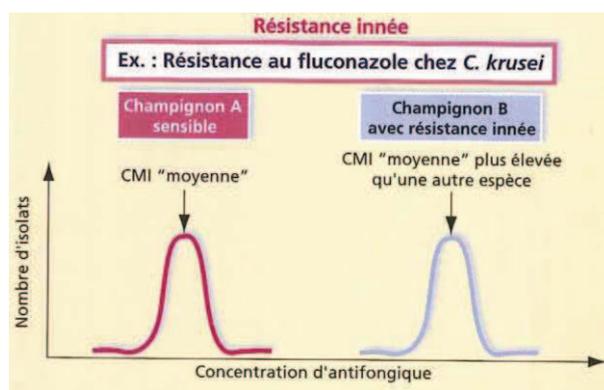
## 5. Résistances

### a. Définitions

La résistance microbiologique peut être définie comme la diminution de la sensibilité à un antifongique, mesurée *in vitro* par des méthodes appropriées et standardisées. La sensibilité du champignon est estimée le plus souvent par la mesure de la CMI (concentration minimale inhibitrice vis-à-vis d'un antifongique donnée). Cette CMI correspond à une concentration d'antifongique inhibant la croissance de la grande majorité d'un groupe d'isolats de la même espèce. Cependant, la CMI ne peut pas être considérée comme une valeur absolue prédictive du succès ou de l'échec d'un traitement antifongique (34).

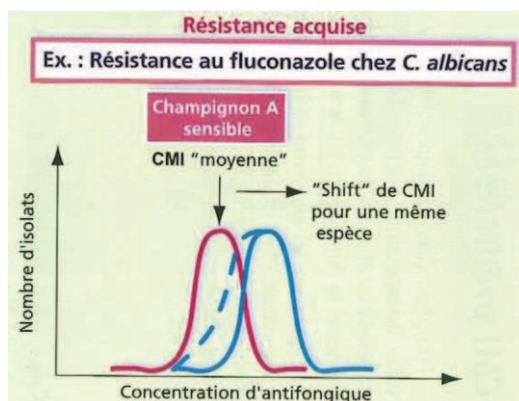
On distingue 2 types de résistances :

- la résistance innée, naturelle, primaire ou intrinsèque (Figure 36) : elle intervient avant toute exposition à l'agent antifongique *in vivo* ou *in vitro* (34) ;



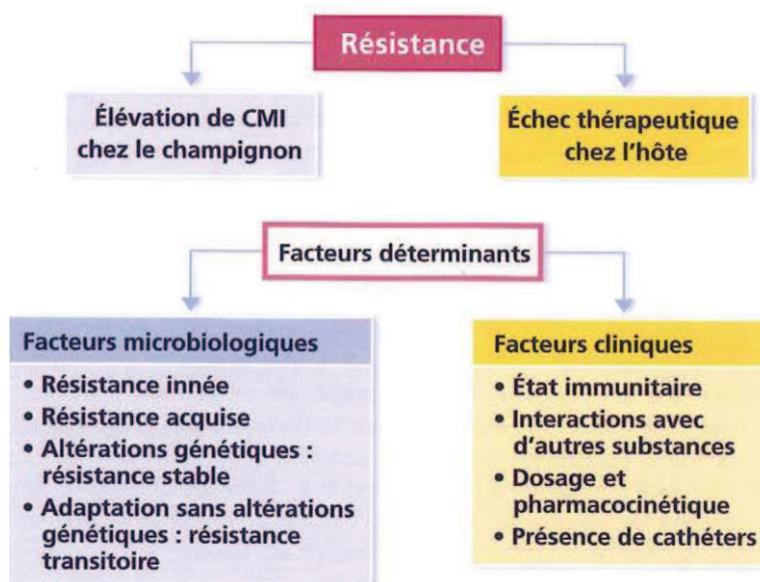
*Figure 36 : La résistance innée*

- la résistance acquise ou secondaire (Figure 37) : elle se développe après exposition à un antifongique, chez des champignons à *a priori* sensibles à ce traitement (34).



*Figure 37 : Figure représentant la résistance acquise*

La distinction doit être faite entre la résistance à un antifongique, qui est un élément propre au micro-organisme (résistance innée, acquise) et l'échec thérapeutique, qui dépend, lui, de facteurs cliniques propres à l'hôte (état immunitaire, paramètres pharmacocinétiques, ...) (Figure 38) (34).



*Figure 38 : Facteurs déterminants dans la survenue d'une résistance à un traitement antifongique et d'un échec thérapeutique*

### b. Mécanismes de résistance

Il a été décrit 3 mécanismes de résistances aux azolés (37) :

- changement d'affinité de la protéine Erg11p, surexpression du gène ERG11 : des mutations au niveau du gène ERG11 auront pour conséquence de réduire l'affinité de la protéine Erg11p pour les azolés et donc de provoquer une diminution de la sensibilité. La surexpression du gène ERG11 n'a qu'un impact modeste sur la sensibilité des champignons ;
- altération de la composition des stérols : les levures sont capables de modifier la voie de biosynthèse de l'ergostérol par certaines mutations qui leur confèrent un avantage sélectif en présence d'azolés ;
- efflux : l'entrée des azolés dans la cellule se fait par diffusion passive, mais il existe des systèmes de flux sortant actifs qui refoulent ces agents hors de la cellule. Dans les cellules de *Candida albicans* résistantes aux azolés, le flux sortant du médicament est plus important que dans une cellule normalement sensible. Les gènes responsables de ce flux appartiennent à la famille de transporteurs ABC (ATP-Binding Cassette) et MF (Major Facilitator).

D'autres mécanismes plus rares permettent aux cellules fongiques de résister aux azolés : mutations sur le gène ERG3, formation de biofilm chez *C. albicans*.

## 6. Indications thérapeutiques

D'après l'AMM, le voriconazole est un antifongique à large spectre, dont les indications sont les suivantes :

- **aspergilloses invasives ;**
- **candidémies chez les patients non neutropéniques ;**
- **infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole ;**
- **infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp.**

Le voriconazole devrait principalement être administré aux patients atteints d'infections évolutives, pouvant menacer le pronostic vital.

Dans les cas de fusariose, les agents antifongiques ayant une activité contre la fusariose, sur la base de leur CMI, sont l'amphotéricine B, le voriconazole, le posaconazole.. Une analyse rétrospective récente de 73 cas de fusarioses invasives traitées par voriconazole rapporte un taux de réussite de 47 %, avec des taux plus élevés pour les atteintes localisées aux poumons et/ou sinus (64 %) et pour les formes disséminées (45 %) que pour les atteintes cérébrales (0 %) (8). Le fluconazole, itraconazole et les échinocandines ne sont généralement pas actifs sur les *Fusarium*.

Dans les cas de scedosporiose, les taux de mortalité sont élevés, et le traitement antifongique est délicat en raison de la sensibilité réduite de ces pathogènes et de leur résistance aux antifongiques, en particulier pour *Scedosporium prolificans*. L'approche idéale consiste, si possible, en l'excision chirurgicale et à la reconstitution du système immunitaire de l'hôte, combinées à un traitement antifongique (8). D'après une étude de Chamilos *et al.* réalisées en 2006 sur 1017 malades autopsiés entre 1989 et 2003, la prévalence des infections invasives à *Scedosporium* varie de 0,2 % (entre 1989 et 1993) à 0,7 % (entre 1999 et 2003), avec une mortalité très importante dans les formes invasives, de l'ordre de 50 à 70% (31). Sur la base des concentrations minimales inhibitrices (CMI), le voriconazole semble être le plus actif des antifongiques contre *S. apiospermum* et *S. prolificans*, suivi par le posaconazole. Une étude plus large, rétrospective, sur les données des essais cliniques du voriconazole comptait 107 patients atteints de scédosporiose. Le taux de réponse global était de 57 %. Une

réponse positive était retrouvée plus fréquemment chez les patients infectés par *S. apiospermum* que chez ceux infectés par *S. prolificans* (66 vs 44 %) (8). Les cas de 2 patients infectés par *S. apiospermum* et traités efficacement par VCZ ont été publiés (30).

Selon l'IDSA, le voriconazole peut être également utilisé pour traiter :

- la cryptococcose (IDSA 2010)
- l'histoplasmosse américaine (IDSA 2007)
- la coccidioïdomycose (IDSA 2005)
- la blastomycose (IDSA 2008)
- la sporotrichose (IDSA 2007)

## 7. Prophylaxie

Beaucoup de patients immunodéprimés et donc à haut risque d'infections fongiques développent une aspergillose invasive lorsqu'une prophylaxie antifongique n'est pas utilisée ce qui a pour conséquence une augmentation de la morbidité, de la mortalité et des coûts de santé. Si la décision est prise d'utiliser une prophylaxie antifongique chez les patients à haut risque d'infections fongiques, elle doit être axée sur la prévention de l'aspergillose et des infections fongiques. Le fluconazole n'est pas actif sur *Aspergillus*, et l'itraconazole est perçu comme étant généralement plus toxique. Pour ces raisons, les chercheurs ont commencé à évaluer l'intérêt d'une prophylaxie par voriconazole ou posaconazole chez les patients à haut risque, car ces deux nouveaux triazolés présentent une bonne activité contre la plupart des espèces d'*Aspergillus*.

Le voriconazole a été récemment comparé au fluconazole en prophylaxie pendant 100 à 180 jours chez 600 patients devant subir une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Les antifongiques étaient prescrits de façon empirique, la surveillance portait sur la détection des galactomannanes dans le sang. Dans cette étude de grande envergure, un bénéfice du voriconazole en prophylaxie par rapport au fluconazole n'a pas été démontré (29).

Un essai récent prospectif, européen, de phase III a évalué le voriconazole en prophylaxie secondaire chez 45 patients ayant subi une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Ces patients avaient eu une infection fongique prouvée ou probable, ce qui constitue un très haut risque de rechute. Le traitement par voriconazole a été débuté au moins 48h après la fin de la chimiothérapie de conditionnement pour une durée prévue de 100 à 150

jours. L'incidence cumulée sur 1 an des infections fongiques invasives développées sous prophylaxie par voriconazole a été de 7 % par an, ce qui est bien en deçà du taux de rechute chez les témoins "historiques" qui était supérieur à 30 %, et suggérant un bénéfice apporté par la prophylaxie secondaire par voriconazole dans cette population de patients (29, 50).

Un certain nombre de considérations sont à prendre en compte pour la prophylaxie antifongique. Etant donné les coûts élevés des soins de santé pour le traitement des mycoses invasives, la prophylaxie semble être une stratégie raisonnable pour prévenir ces infections et les coûts associés. Toutefois, les clés pour en faire une stratégie rentable et adaptée au patient comprennent : la sélection de patients appropriés, s'assurer que les médicaments utilisés sont sans danger et bien tolérés, la capacité de l'établissement à gérer des patients à haut risque et à traiter des infections fongiques invasives. Néanmoins, lorsque les antifongiques sont utilisés en prophylaxie, il existe un risque de sélection de souches résistantes aux antifongiques et/ou d'infections par des champignons naturellement résistants au traitement choisi pour la prophylaxie. Ceci a été souligné dans une étude dont le but était d'analyser la survenue d'infections fongiques chez 71 greffés (greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques) recevant une prophylaxie par voriconazole. Les patients présentaient soit une infection fongique invasive antérieure soit une actuelle réaction du greffon contre l'hôte hôte (GVH) sévère et étaient à très haut risque d'infection fongique invasive. La survenue d'une infection a été décrite chez 10 patients (18 %) : 5 dues à *Candida glabrata*, 4 à un Zygomycète, et 1 à *Candida krusei*. D'autres études ont également signalé des cas de zygomycoses paroxystiques chez les patients immunodéprimés recevant le voriconazole en prophylaxie. Une étude récente a rapporté que des pré-expositions au voriconazole augmentent la virulence des Zygomycètes dans des modèles d'infection chez la souris (29).

## **8. Données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques**

### **a. Absorption**

Le voriconazole est disponible sous forme intraveineuse, de comprimés et de solution buvable, la bioéquivalence a été établie entre ces 2 dernières formes galéniques (51).

Après administration *per os* à des adultes, le voriconazole est absorbé rapidement, avec une concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) atteinte 1 à 2 h après la prise à jeun. La biodisponibilité absolue est d'environ 96 %, ce qui permet de basculer de la forme intraveineuse à la forme orale quand cela est cliniquement indiqué (52) mais elle peut être

modifiée par la prise d'aliments. En effet, une étude ouverte non randomisée, chez le volontaire sain recevant 200 mg x 2/jour de VCZ, a montré une diminution de 22 % de la biodisponibilité lors de la prise concomitante de VCZ et d'aliments (44, 53). Le VCZ doit donc être administré à distance des repas (1 heure avant ou après) (54).

L'acidité gastrique n'a pas d'influence sur l'absorption, en revanche, les repas riches en graisses abaissent la biodisponibilité à 80 % (55), et la  $C_{max}$  de 34 % (54).

Le temps de transit gastro-intestinal étant supposé réduit chez l'enfant, l'absorption des comprimés peut être diminuée ; il est donc recommandé d'utiliser la suspension buvable chez cette population (54).

Le VCZ peut aussi être administré par sonde gastrique, sans que cela ait d'impact sur sa biodisponibilité. En effet, un patient de réanimation atteint d'une infection fongique à *C. glabrata* a reçu du VCZ par sa sonde de jéjunostomie, les concentrations plasmatiques maximales étaient similaires à celles des études de phase I. Dans ce cas, les comprimés étaient écrasés avant l'administration, la suspension buvable n'étant pas disponible à l'époque (44, 56).

### b. Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 4,6 L/kg, ce qui suggère une distribution importante dans les tissus (Tableau 7). La liaison aux protéines plasmatiques est de 58 % (51).

*Tableau 7 : Diffusion du VCZ dans différents tissus, en pourcentage des concentrations sériques*

Tissus concernés (bibliographie)	LCR (57)	Salive (44, 58, 59)	Pulmonaire (44)	Pleural (60)	Péricarde (61)	Œil (62)
Diffusion du VCZ (% des concentrations sériques)	50 % (inférieures aux concentrations retrouvées dans le tissu cérébral)	65 %	1 100 %	45-95 %	90 %	38-53%

### c. Métabolisme

Le VCZ est métabolisé à 80 % par le foie via les iso-enzymes du cytochrome P450 (CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19) et les métabolites formés sont pharmacologiquement inactifs.

Le CYP2C19 représente la voie métabolique majeure. Cet iso-enzyme est soumis à un polymorphisme génétique important qui explique en partie les variations pharmacocinétiques inter-individuelles (55) :

- métaboliseurs lents homozygotes : les patients sont exposés à des concentrations quatre fois plus fortes que les métaboliseurs rapides (1,63, 64) ;
- métaboliseurs rapides homozygotes et hétérozygotes : les patients homozygotes seront deux fois moins exposés aux médicaments que les hétérozygotes (1, 63, 64).

Le CYP2C19 a plus d'une vingtaine de génotypes différents, la prévalence de ce polymorphisme varie avec les populations, et donc la probabilité d'exprimer un génotype particulier varie selon l'ethnie (Tableau 8) (65). Il est responsable pour 49 % des variations de clairance du voriconazole (63).

*Tableau 8 : Répartition des génotypes du CYP2C19 en fonction de l'origine géographique des patients (65)*

	Métaboliseurs lents	Métaboliseurs rapides	
	Homozygotes	Hétérozygotes	Homozygotes
Population asiatique	14-19 %	43-46 %	35-43 %
Population caucasienne	2-5 %	26-28 %	70-73 %

Bien qu'il ait un rôle majeur dans le métabolisme du voriconazole, le génotype du CYP2C19 ne peut pas prédire à lui seul la concentration résiduelle en voriconazole, il faut aussi prendre en compte les caractéristiques du patient (âge, sexe) et les traitements associés (66).

#### **d. Elimination**

Après métabolisation hépatique, le voriconazole est éliminé par voie rénale à 78 % (18), et 5 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée dans les urines (19).

Chez l'adulte, la pharmacocinétique est non-linéaire en raison d'une saturation du métabolisme du voriconazole, avec une augmentation des concentrations plasmatiques non proportionnelle à la dose administrée. La demi-vie d'élimination dépend de la dose

administrée et ne permet pas de prévoir l'accumulation ou l'élimination du médicament. Elle est d'environ 6 heures pour une dose de 200 mg (51).

Voici un tableau qui résume les caractéristiques pharmacocinétique du voriconazole et les compare à celles d'autres antifongiques (Tableau 9) (64) :

*Tableau 9 : Données pharmacocinétiques des azolés (64)*

Property	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole
Absorption (% bioavailability)	>90%	Variable (depending on formulation, gastric acidity)	>95%	Variable (depending on dosing frequency and food)
Volume of distribution	0,7–0,8	11	4,6	7–25
$T_{max}$ (h)	2–4	4–5	1–2	3–6
Half-life (h)	22–31	35–64	6–24 (variable)	15–35
Metabolism	Minimal [minor (11%) hepatic]	Extensive hepatic (CYP 3A4)	Extensive hepatic (CYP 2C19, 3A4)	Minor hepatic (glucuronidation)
Excretion	Renal (80% excreted unchanged in urine)	Fecal >>renal; primarily as metabolites (<1% unchanged in urine)	Renal >>fecal; primary as inactive metabolites (<2% unchanged in urine)	Fecal >>renal; (66% unchanged in feces; <1% unchanged, 13% changed in urine)

#### e. Particularités pharmacocinétiques de l'enfant

L'utilisation du VCZ chez les enfants de moins de 2 ans est déconseillée en raison du manque de données cliniques.

Les études ont montré qu'il existe d'importantes différences pharmacocinétiques entre adultes et enfants. La biodisponibilité du voriconazole chez l'enfant est de 44,6 % ce qui est bien inférieure à celle retrouvée chez l'adulte (96%) ; cela serait dû à un effet de premier passage hépatique plus important (52). Cependant, dans une étude de Michael C. *et al.* elle est évaluée à 80 %, donc plus proche de celle de l'adulte (67). Il en demeure donc une incertitude quant à la valeur exacte de la biodisponibilité chez l'enfant, même si les différentes études s'accordent sur une biodisponibilité chez l'enfant inférieure à l'adulte.

Le voriconazole présente une pharmacocinétique d'élimination non linéaire chez les adultes mais linéaire chez les enfants recevant des doses adultes standard de 3-4 mg/kg toutes les 12 h. Cette observation reflète probablement la plus grande capacité d'élimination du VCZ par les enfants en raison d'un rapport  $\text{Masse}_{\text{foie}}/\text{Masse}_{\text{corporelle}}$  plus élevé que celui des adultes. De ce fait, les enfants reçoivent des doses rapportées au poids plus importantes que chez l'adulte afin d'avoir une exposition similaire et éviter les échecs cliniques (67).

Chez l'enfant, lorsque les doses passent de 3-4 mg/kg à 7 mg/kg, l'augmentation des taux résiduels et des aires sous la courbe (ASC) n'est pas proportionnelle à l'augmentation de la dose administrée, ce qui signifie que le voriconazole présente une cinétique non linéaire chez la majorité des enfants traités à la dose de 7 mg/kg, du fait de la saturation de son métabolisme, comme c'est le cas chez les adultes (67).

## 9. Posologies et administration

### a. Posologies et administration selon l'AMM

Le voriconazole est disponible sous forme intraveineuse et orale (comprimé et suspension buvable). Après administration des doses recommandées par l'AMM (Tableau 10 et 11), l'état d'équilibre est obtenu après 5-6 jours sans dose de charge, et après seulement 1 jour avec dose de charge (55).

*Tableau 10 : Doses recommandées chez l'enfant (2-12 ans) et chez le jeune adolescent (12-14 ans et < 50kg) (54)*

	Enfants (2-12 ans) et jeunes adolescents (12-14 ans et < 50 Kg)	
	Voie intraveineuse	Voie orale
<b>Dose de charge (24 premières heures)</b>	9 mg/kg toutes les 12h	Non recommandée
<b>Dose d'entretien (après 24 heures)</b>	8 mg/kg toutes les 12h	9 mg/kg toutes les 12h (dose maximale de 350 mg x 2 par jour)

*Tableau 11 : Doses recommandées chez l'adulte et l'adolescent (12-14 ≥ 50kg et 15-17 ans sans conditions de poids)*

	Adultes et adolescents (12-14 ans ≥ 40kg et 15-17 ans sans conditions de poids)		
	Voie intraveineuse	Voie orale (patients ≥ 40kg)	Voie orale (patients < 40kg)
<b>Dose de charge (24 premières heures)</b>	6 mg/kg toutes les 12h	400 mg toutes les 12h	200 mg toutes les 12h
<b>Dose d'entretien (après 24 heures)</b>	4 mg/kg toutes les 12h	200 mg toutes les 12h	100 mg toutes les 12h

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du VCZ précise que si la réponse thérapeutique est insuffisante chez les adultes/adolescents, la dose d'entretien par voie orale peut être augmentée de 200 mg à 300 mg toutes les 12 heures. Chez les patients de moins de 40 kg, la posologie peut être augmentée de 100 mg à 150 mg toutes les 12 heures. A l'inverse, si le patient ne tolère pas la posologie de 300 mg toutes les 12 heures, une diminution de posologie par palier de 50 mg toutes les 12 heures jusqu'à la dose d'entretien de 200 mg toutes les 12 heures (ou 100 mg pour les patients de moins de 40 kg) (54).

Chez l'enfant, si la réponse du patient est insuffisante, la posologie peut être augmentée par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg était utilisée initialement). Si les patients ne tolèrent pas le traitement, il est recommandé de réduire la posologie par paliers de 1 mg/kg (ou par paliers de 50 mg si la dose orale maximale de 350 mg était utilisée initialement).

Aucune adaptation pour les personnes âgées, les insuffisants rénaux et hépatiques, sauf en cas de cirrhose hépatique légère à modérée où l'on diminuera de moitié les doses d'entretien. Il n'y a pas de recommandations en cas d'atteinte sévère du foie (51).

Chez les insuffisants rénaux ayant une clairance de la créatinine de l'ordre de 50 mL/min, l'administration IV est à éviter en raison de l'accumulation d'un excipient, le sulfobutyl ether  $\beta$ -cyclodextrin sodium (SBECD) (55); il existe en effet un risque d'hypersensibilité lié à la forme intraveineuse. De plus, une impureté présente dans la SBECD, est considérée comme une substance potentiellement carcinogène chez l'homme. A la lumière de ces données, la durée d'un traitement IV ne doit pas excéder six mois (54).

Comme les autres triazolés, le voriconazole est tératogène chez l'animal et doit être évité pendant la grossesse et l'allaitement (57).

L'administration de voriconazole ne doit pas être basée sur le poids total chez les personnes obèses, étant donné le risque d'exposition disproportionnée et de toxicité (68). En effet, il existe une forte corrélation entre des voriconazolémies supra-thérapeutiques et les patients souffrant d'obésité morbide lorsqu'ils sont à la dose de 4 mg/kg de poids réel. De ce fait, la posologie de voriconazole doit être calculée par rapport au poids idéal ou au poids corporel ajusté pour être appropriée à cette population de patients (69).

Il n'existe aucun antidote connu du voriconazole; en cas de surdosage, il est recommandé de recourir à un traitement axé sur le soulagement des symptômes et le maintien des fonctions vitales. L'administration de charbon activé peut aider à éliminer le médicament non absorbé. Une surveillance par ECG est fortement conseillée en raison de la prolongation possible de l'intervalle QT et du risque d'arythmie qui en découle. L'hémodialyse élimine le

voriconazole à raison de 121 Ml/min et le véhicule utilisé pour l'administration par voie veineuse (SBECD), à raison de 55 mL/min (70).

## **b. Posologies et administration selon l'IDSA**

### *i. Aspergilloses (IDSA 2008) (Annexe 1)*

Selon l'IDSA, le VCZ est le traitement de choix pour la majorité des **aspergilloses invasives**, qu'elles soient pulmonaires, sinusiennes, trachéobronchiques, pulmonaires chroniques nécrosantes ou qu'elles atteignent le système nerveux central. Les experts recommandent le VCZ à la dose de charge de 6 mg/kg IV toutes les 12 heures pendant 1 jour, puis à la dose d'entretien de 4mg/kg IV ou 200 mg PO (*Per os*) toutes les 12 heures. En alternative au VCZ, ils proposent l'AmB ou la casopfungine. Le suivi thérapeutique du VCZ leur paraît important pour assurer la sécurité et l'efficacité du traitement. La durée de traitement n'a pas été clairement définie. Il est généralement recommandé de traiter l'aspergillose invasive pendant 6 à 12 semaines au minimum. Chez les patients immunodéprimés, le traitement doit être prolongé durant toute la période d'immunosuppression et jusqu'à la résolution des lésions ; il sera reconduit en cas de nouvelle période d'immunosuppression pour prévenir toute récurrence. Pour le traitement empirique de l'aspergillose invasive, l'IDSA propose le VCZ, l'AmB, la casopfungine ou l'itraconazole. En prophylaxie, seul le posaconazole est approuvé chez les patients à haut risque. Malgré tout, les experts proposent l'itraconazole et la micafungine en alternative. En l'absence de données, l'association d'antifongiques n'est pas recommandée en routine. Cependant, dans un contexte de thérapie de sauvetage, il serait envisageable d'ajouter un antifongique d'une autre classe : échinocandine associée à l'AmB ou au VCZ (19, 33).

Pour les **formes chroniques d'aspergilloses** (aspergillome, aspergillose pulmonaire chronique ABPA), l'IDSA recommande l'utilisation d'itraconazole, de voriconazole (posologies similaires à l'aspergillose invasive) ou de posaconazole, associés à une résection chirurgicale lorsque cela est indiqué. Un bénéfice est aussi retrouvé chez les patients atteints de mucoviscidose et d'ABPA. Le traitement médicamenteux sera poursuivi au long cours, voire même à vie dans les cas d'aspergilloses pulmonaires cavitaires (19, 33).

Pour les **formes allergiques d'aspergilloses** (aspergillose bronchopulmonaire allergique et la sinusite allergique aspergillaire), l'IDSA préconise une association de corticostéroïdes et d'itraconazole en 1<sup>ère</sup> intention. Le voriconazole (200 mg toutes les 12 heures) et le posaconazole peuvent être envisagés en alternative (19, 33).

## ii. *Candidoses (IDSA 2009) (Annexe2)*

Pour les ***candidémies des patients non neutropéniques***, l'IDSA recommande le fluconazole ou une échinocandine (à préférer en cas de pathologie modérée à sévère ou en cas de traitement récent par triazolés qui augmente le risque de résistance au fluconazole). L'AmB est utilisée en alternative. Le VCZ sera utilisé en relais PO (dose de charge de 400 mg x 2/jour pendant 1 jour puis en dose d'entretien de 200 mg x 2/jour) pour les candidoses dues à *C. krusei* ou *C. glabrata* sensible au VCZ. Le traitement sera poursuivi 2 semaines après négativation des hémocultures et résolution des symptômes (71).

Pour les ***candidémies des patients neutropéniques***, les experts préconisent une échinocandine, l'AmB ou le fluconazole (pour les patients les moins critiques qui n'ont pas été récemment en contact avec des azolés). Le VCZ n'est indiqué qu'en cas de besoin d'une couverture antifongique plus large. La durée de traitement est identique à celle décrite pour les patients non neutropéniques (71).

Le ***traitement empirique des candidoses invasives*** chez les patients non neutropéniques est identique à celui proposé pour les candidoses prouvées. Chez les patients neutropéniques, l'IDSA recommande en 1<sup>ère</sup> intention l'AmB, la caspofungine ou le VCZ (6 mg/kg IV x 2/jour pendant 1 jour puis 3 mg/kg x 2/jour), le fluconazole et l'itraconazole seront proposés en alternative (71).

Pour les ***candidoses du système nerveux central (SNC)***, l'IDSA recommande l'AmB associée ou non à la flucytosine durant les 1<sup>ères</sup> semaines de traitement, puis, en relais, le fluconazole. Le traitement est poursuivi jusqu'à normalisation des paramètres du LCR et des images radiologiques (71).

Les ***endophtalmies à Candida spp.*** sont traitées par AmB associée à la flucytosine. En alternative, les experts proposent le fluconazole, le VCZ (6 mg/kg IV x 2/jour pendant 1 jour puis 3 mg/kg x 2/jour) ou une échinocandine. Le traitement est poursuivi au moins 4 à 6 semaines jusqu'à normalisation des examens ophtalmologiques (71).

Le ***traitement antifongique prophylactique*** comprend (71):

- le fluconazole et l'AmB pour les patients recevant une greffe de foie, de rein ou d'intestin grêle;
- le fluconazole pour les patients hospitalisés en soins intensif ;
- le fluconazole, le posaconazole ou la caspofungine pour les patients recevant une chimiothérapie neutropéniante ;
- le fluconazole, le posaconazole ou la micafungine pour lors des greffes de cellules souches

iii. Cryptococcose (IDSA 2010) (33)

Pour les *cryptococcose cérébrales*, le traitement d'induction comprend l'AmB associée à la flucytosine, puis en phase de consolidation et d'entretien l'IDSA propose le fluconazole. Le VCZ (200 à 400 mg x 2/jour) et le posaconazole peuvent être utilisés en traitement de sauvetage (33).

Pour les *cryptococcose pulmonaires*, l'IDSA recommande en 1<sup>ère</sup> intention le fluconazole pour une durée de 6 à 12 mois. L'itraconazole, le VCZ (200 mg x 2/jour) ou le posaconazole sont des alternatives à ce traitement. En cas d'atteinte pulmonaire sévère ou de pneumonie avec dissémination dans le LCR, le traitement sera similaire à celui d'une cryptococcose cérébrale.

Les échinocandines sont inactives contre les levures du genre *Cryptococcus*, et ne sont donc pas utilisées.

iv. Histoplasnose américaine (IDSA 2007) (33)

Beaucoup de cas d'histoplasnose ne nécessitent pas de thérapies spécifiques antifongiques et peuvent se résoudre spontanément sans traitement, tandis que d'autres peuvent être traitées avec des anti-inflammatoires. Certains cas nécessitent un traitement antifongique : les plus utilisés sont l'itraconazole pour les formes légères et l'AmB pour les formes modérément sévères à sévère de la maladie.

Les triazolés (fluconazole, voriconazole et posaconazole) peuvent convenir en deuxième ligne de traitement en cas d'intolérance ou d'indisponibilité de l'itraconazole.

v. Coccidioïdomycose (IDSA 2005) (33)

Pour la simple pneumopathie aiguë, la plupart des patients ne nécessitent pas de traitement mais seulement une évaluation périodique pour s'assurer que les lésions se résolvent. L'initiation d'un traitement antifongique est généralement nécessaire lorsqu'il s'agit d'un patient immunodéprimé ou diabétique ou avec une maladie cardio-pulmonaire sous-jacente. Dans de tels cas, l'itraconazole est communément prescrit de pendant 3-6 mois. Le fluconazole ou le posaconazole peuvent être envisagés en tant qu'alternatives.

Un petit nombre de rapports prometteurs concernant l'utilisation du **voriconazole** seul ou en association avec L-AmB ont été publiés pour la méningite réfractaire. Le voriconazole a également montré une activité prometteuse chez deux patients atteints de coccidioïdomycose diffuse sans atteinte méningée, et de coccidioïdomycose pulmonaire réfractaires au traitement standard.

#### vi. *Blastomycose* (IDSA 2008) (33)

Pour les patients atteints de forme légère à modérée de blastomycose pulmonaire, l'IDSA recommande l'itraconazole pendant 6 à 12 mois.

Pour les patients souffrant d'une forme modérément sévère à sévère, les experts recommandent un traitement initial par AmB pendant 1 à 2 semaines ou jusqu'à amélioration. Le traitement sera poursuivi pendant 6 à 12 mois par voie orale avec de l'itraconazole.

Pour les cas particuliers de patients atteints de blastomycose du SNC, on traite initialement par AmB pendant 4 à 6 semaines, suivie d'un triazolé par voie orale pendant au moins 12 mois et jusqu'à la résolution des anomalies du LCR : itraconazole, fluconazole, ou **voriconazole** (200 à 400 mg 2 fois/j).

Un certain nombre d'études de cas et de petites séries ont rapporté des résultats positifs lors de l'utilisation du voriconazole soit comme traitement de deuxième intention ou comme thérapie d'entretien après le traitement initial par l'amphotéricine B pour les patients atteints de blastomycose du SNC. Le voriconazole a également montré une activité prometteuse lorsqu'il est utilisé comme traitement initial ou s'il existe une rechute pour un nombre limité de patients atteints de blastomycose pulmonaire. Malgré l'absence d'étude officielle évaluant le voriconazole comme traitement de la blastomycose du SNC, Ta *et al.* ont récemment conclu, après une revue de la littérature existante, que le voriconazole doit être considéré comme une option chez les patients atteints de blastomycose du SNC soit en relai oral de l'AmB soit comme thérapie de sauvetage chez les patients intolérants ou traités sans succès avec l'AmB ou d'autres triazolés.

#### vii. *Sporotrichose* (IDSA 2007) (33)

La sporotrichose se résout rarement spontanément, et presque tous les patients atteints nécessitent un traitement antifongique spécifique de longue durée, car les rechutes sont fréquentes. Dans les recommandations pour la prise en charge des diverses formes de sporotrichose, l'itraconazole et l'AmB sont en première ligne, comme ils le sont généralement pour les autres mycoses endémiques.

Le **voriconazole** a une activité *in vitro* limitée contre *Sporothrix* spp et ne devrait pas être recommandé pour cette utilisation.

## 10.Effets indésirables

L'ensemble des effets secondaires est regroupé au sein du RCP du voriconazole avec leurs fréquences et dans ce chapitre, nous ne citerons que les principaux.

Eiden et al. a récemment effectué une étude post-commercialisation de tous les effets indésirables signalés à la base de données de pharmacovigilance française entre 2002 et 2005, soit 4 ans après la mise sur le marché du voriconazole en France. Parmi les événements les plus fréquemment rapportés, on note des anomalies de la fonction hépatique (25 %), des troubles visuels (18 %), des éruptions cutanées (17 %), des troubles neurologiques (14 %), des troubles cardio-vasculaires (10 %), et des troubles hématologiques (8 %) (44).

### a. Troubles de la vision (18 %) : photopsie

Les plus couramment rencontrées sont : une mauvaise discrimination des couleurs, des troubles de la vision, des apparitions de spot brillants, des trainées lumineuses, des photophobies et des dyschromatopsies.

Il n'a pas été rapporté de séquelles ou de troubles visuels persistants après l'arrêt du traitement.

Les effets secondaires visuels semblent corrélés avec les voriconazolémies. L'incidence est de 10 à 20% pour des concentrations < 3 µg/mL, 25 % pour 3 à 4 µg/mL et 40 % pour 9 µg/mL. Pour une augmentation de 1 µg/mL de la voriconazolémie, il y a une augmentation de 5 % du risque de déclarer un effet secondaire visuel. Ces effets apparaissent essentiellement lors de la première semaine de traitement et rarement lors de la seconde. L'incidence tend à diminuer avec la poursuite du traitement (66).

### b. Réactions cutanées (17 %)

Les rashes cutanés sont les plus fréquents, et ne conduisent que très rarement à l'arrêt du médicament. Le plus souvent ils touchent les patients d'origine caucasienne bénéficiant d'un traitement prolongé. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre les concentrations élevées de voriconazole et l'apparition d'effets secondaires cutanés. Les patients sont alertés sur le risque de photosensibilisation et doivent donc éviter l'exposition au soleil (66).

Dans de rares cas, il est possible de retrouver des syndromes de Stevens-Johnson et des nécroses toxiques de l'épiderme (55).

Sur la base de l'expérience du Centre médical de Duke University, l'utilisation au long cours de composés azolés, en particulier le voriconazole, risque d'entraîner la survenue de

cancers. Un rapport récent de Vadnerkar *et al.* a souligné que l'exposition au voriconazole était un facteur indépendant de risque de carcinome à cellules squameuses chez les patients greffés du poumon. Une autre publication récente de Miller *et al.* décrit 5 cas de mélanome associés à une photosensibilité extrême pendant l'usage de voriconazole au long cours (29). Une lettre diffusée par Pfizer en septembre 2010, en accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), informe d'un risque potentiel de carcinome épidermoïde lors de traitement de longue durée par VFEND® (72).

#### **c. Troubles gastro-intestinaux (1-9%)**

Le voriconazole peut provoquer des troubles gastro-intestinaux (diarrhées, douleurs abdominales, vomissements) (54).

#### **d. Troubles neurologiques (14 %)**

Etant donné que le voriconazole pénètre à de fortes concentrations, dans le LCR et les tissus cérébraux, il n'est pas étonnant de retrouver des effets indésirables de type neurologique pour des concentrations sériques élevées. Il y a plus de risque de toxicité lorsque les prises sont multiples que lors d'une dose unique. Ces effets secondaires ne sont que transitoires et ne provoquent que rarement l'interruption du traitement, ils apparaissent dans 50 % des cas (66).

Les troubles neurologiques incluent agitation, vertiges, confusion, anxiété, tremblements dans 64 % des cas. Des troubles neurologiques centraux telles des convulsions ont été rapportés chez 12 % des patients, et des troubles neurologiques périphériques (neuropathies, paresthésies) ont été observés dans 24 % (55).

Le risque de neurotoxicité est de 15 % pour une concentration de 5,5 µg/mL et de 90 % pour 8,8 µg/mL. Dans tous les cas, l'arrêt du voriconazole permet une récupération totale sur le plan neurologique (66).

#### **e. Troubles de la fonction hépatique (25 %)**

L'augmentation moyenne des transaminases est de 6,6 fois la limite supérieure de la normale pour l'alanine-aminotransférase (ALAT) et 5,5 fois pour l'aspartate-aminotransférase (ASAT) (8). Elle est d'autant plus importante que les concentrations en VCZ sont supérieures à 8,8 µg/mL (66).

Cette augmentation est le plus souvent asymptomatique mais le risque de développer une hépatite augmente avec la concentration sérique de voriconazole, et disparaît à l'arrêt du médicament. Il est donc recommandé de réaliser un bilan hépatique avant l'initiation du traitement, deux semaines après, et par la suite toutes les deux à quatre semaines (55).

Le voriconazole est potentiellement aussi hépatotoxique que les autres dérivés azolés et ce risque est aussi important avec la voie orale qu'avec la voie IV (66).

#### **f. Autres**

D'après les études de phase I, il n'existe pas de relation entre les concentrations de voriconazole et les modifications de la conduction ventriculaire cardiaque, notamment de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme. Lors des essais de phase III, l'incidence des troubles cardiaques n'était pas supérieure chez les patients prenant du voriconazole. Une attention toute particulière sera portée aux patients présentant un intervalle QT allongé, aux insuffisants cardiaques, aux patients traités récemment par anthracyclines lors d'une chimiothérapie (66).

## **11. Interactions médicamenteuses**

Le voriconazole est principalement métabolisé au niveau du foie par les iso-enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4 du cytochrome P450. La plupart des interactions résultent de l'association avec d'autres médicaments inducteurs ou inhibiteurs de ces iso-enzymes, ou avec des molécules substrats des ces iso-enzymes (66).

Le voriconazole interagissant avec une liste impressionnante de médicaments, une évaluation minutieuse des schémas thérapeutiques est justifiée avant, pendant, et après le traitement pour empêcher les toxicités graves et/ou un échec thérapeutique (257).

Voici un tableau qui résume les principales interactions médicamenteuses du voriconazole (Tableau 12).

*Tableau 12 : Principales interactions médicamenteuses du voriconazole (57)*

Médicament	Interaction médicamenteuse	Risque/Conduite à tenir
<b>Concentrations plasmatiques augmentées par le VCZ</b>		
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	Contre-indication	Ergotisme
Alcaloïdes de la pervenche	Association à prendre en compte	Risque de neurotoxicité et de myélotoxicité. Surveillance étroite des concentrations (43).
Anticoagulants oraux	Association à prendre en compte	Surveillance l'INR et d'adaptation la posologie d'anticoagulant (23, 52).
Benzodiazépines	Association à prendre en compte	Risque accru de sédation (23, 53).
Cisapride, quinidine, pimozide	Contre-indication	Possible allongement de l'intervalle QT et de rares épisodes de torsades de pointes
Efavirenz	Contre-indication	A éviter sauf si la balance bénéfice-risque le justifie
Immunosuppresseur (Sirolimus)	Contre -indication	Risque d'augmentation significative des concentrations de sirolimus
Immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine)	Association à prendre en compte	Diminuer les doses d'immunosuppresseurs et surveillance des concentrations
Méthadone	Association à prendre en compte	Risque d'allongement de l'espace QT. Diminution des doses de méthadone et suivi thérapeutique si nécessaire (56).
Médicament	Interaction médicamenteuse	Risque/Conduite à tenir
Médicament	Interaction médicamenteuse	Risque/Conduite à tenir
<b>Concentrations plasmatiques augmentées par le VCZ</b>		
Omeprazole (40 mg en 1 fois)	Association à prendre en compte	Diminuer de moitié la posologie d'oméprazole
Oxycodone	Association à prendre en compte	Diminution des posologies d'oxycodone
Phénytoïne	Association à prendre en compte	Surveiller les concentrations plasmatiques de phénytoïne
Statines	Association à prendre en compte	Potentialisation du risque d'effet secondaire musculaire (rhabdomyolyse). Réduction de la posologie des statines
Sulfonylurée	Association à prendre en compte	Surveillance étroite de la glycémie (23,53).
<b>Médicaments qui diminuent la concentration de VCZ = inducteurs enzymatiques</b>		
Rifampicine, Carbamazépine, Phénobarbital	Contre-indication	A éviter, sinon adaptation de la posologie du VCZ (43).
Phénytoïne, Ritonavir	Contre-indication	A éviter sauf si la balance bénéfice-risque le justifie

## 12. Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) du voriconazole

### a. Le suivi thérapeutique pharmacologique

Une même dose de médicament administrée à différents patients peut être à l'origine d'effets pharmacologiques de nature et d'intensité très variables pouvant entraîner une inefficacité thérapeutique ou être responsable d'effets indésirables voire de toxicité. Ces variations interindividuelles peuvent être d'origine pharmacocinétiques (variabilité de la relation dose/concentration) ou d'origine pharmacodynamiques (variabilité de la relation concentration/effet).

Le suivi thérapeutique pharmacologique consiste entre autre à doser les concentrations sanguines d'un médicament pour ajuster la dose administrée à chaque individu. Il repose sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques *a priori* et/ou sur la mesure *a posteriori* des concentrations sanguines de médicaments (suivi pharmacocinétique) ou des composés endogènes de substitution ou des paramètres biologiques d'effet (suivi pharmacodynamique) (44, 72, 73). Le STP a pour objectif de :

- améliorer l'efficacité clinique en diminuant le taux d'échecs thérapeutiques liés à une exposition médicamenteuse insuffisante,
- diminuer la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments liée à une exposition médicamenteuse excessive,
- permettre une réduction du coût des traitements.

Par rapport au grand nombre de molécules médicamenteuses commercialisées, seul un nombre restreint de médicaments sont éligibles au titre du STP. Ces molécules répondent à la fois aux conditions suivantes (74) :

- une relation concentration/effet pharmacologique meilleure que la relation dose/effet;
- une zone thérapeutique étroite ;
- une importante variabilité inter-individuelle de la relation dose/concentration;
- une réponse pharmacologique difficilement accessible par une mesure directe de l'effet;
- une variabilité intra-individuelle faible à court terme.

### b. Applications au voriconazole

L'incapacité de prévoir les concentrations dans le sérum à partir des doses administrées, les variabilités inter-individuelles importantes de son métabolisme et dans

certaines conditions de sa biodisponibilité, le risque important d'interactions médicamenteuses, les effets du polymorphisme génétique sur la pharmacocinétique, l'existence d'une relation concentration-effets thérapeutiques et d'une concentration-effets toxiques justifient un suivi individuel des concentrations plasmatiques résiduelles du voriconazole tout au long du traitement des patients par cette molécule (63, 65, 66, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81).

Selon la définition du groupe STP de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique et parmi les niveaux de preuve du STP (indispensable, fortement recommandé, recommandé, éventuellement utile, restant à évaluer), le STP du voriconazole est "recommandé" (82).

Les indications d'une surveillance des concentrations de voriconazole sont (63, 83) :

- l'initiation d'un traitement après obtention de l'état d'équilibre des concentrations, soit au 2<sup>ème</sup> jour de traitement, lors de l'utilisation d'une dose de charge, ou après 5 jours de traitement dans les autres cas;
- après tout changement de posologie ou de voie d'administration afin de vérifier l'impact sur les concentrations plasmatiques;
- initiation ou l'arrêt de traitements risquant d'interagir avec le voriconazole;
- apparition d'une infection fongique malgré une prophylaxie;
- évolution de la pathologie malgré le traitement;
- apparition de signes ou de symptômes dus à la toxicité (signes neurologiques notamment);
- modifications physiopathologiques telles que apparition d'une insuffisance hépatique;
- incertitude concernant l'observance;

Plusieurs études rétrospectives (76, 77, 78, 79, 80, 81) et quelques études prospectives (65, 75, 84) ont été menées et ont permis de dégager une cible thérapeutique à atteindre à partir de la recherche de relations entre les concentrations résiduelles de voriconazole et l'efficacité du traitement ou l'existence d'effets indésirables voire de toxicité.

#### Relation exposition-efficacité

Dans une cohorte de 188 patients traités pour infection fongique et dont 28 patients ont bénéficié d'au moins une mesure de concentration de voriconazole, Smith *et al.* (85) ont montré que les patients ayant une concentration résiduelle supérieure à 2 µg/mL présentaient une réponse clinique favorable dans 100% des cas, alors que la maladie fongique progressait

chez 44% des patients présentant une concentration résiduelle inférieure à 2 µg/mL. Parallèlement, Trifilio *et al.* (87) ont observé que les patients recevant du voriconazole en prophylaxie pour une greffe de cellules souches hématopoïétiques et ayant une concentration résiduelle inférieure à 2 µg/mL développaient des infections à *Candida* alors que les autres non. Pour leur part, Pascual *et al.* (65, 75), dans une étude prospective portant sur 52 patients, ont montré que l'absence de réponse au traitement est significativement plus fréquent ( $p=0,02$ ) quand les concentrations résiduelles sont inférieures à 1 µg/mL (46% des patients) que quand elles sont supérieures (12% des patients). Par ailleurs, dans une étude rétrospective portant sur 46 enfants (0,8-20 ans), Nelly *et al.* (76) ont remarqué que 75% des enfants qui décédaient avaient au moins une concentration résiduelle de voriconazole inférieure à 1 µg/mL versus seulement 20 % chez les survivants.

### Relation exposition-toxicité

#### ○ *Concentrations et troubles hépatiques.*

Au cours d'une étude multicentrique observationnelle, Denning *et al.* (77) ont suivi les concentrations résiduelles de VCZ chez 275 patients traités pour aspergillose invasive. Parmi les 22 patients qui présentaient des concentrations résiduelles supérieures à 6 µg/mL, 6 d'entre eux ont développés des anomalies de la fonction hépatique ce qui a conduit les auteurs à recommander une concentration résiduelle inférieure à 6 µg/mL. Pour leur part, Tan *et al.* (78) ont observé qu'une augmentation de 1 µg/mL des concentrations plasmatiques pouvait augmenter le risque d'élévation des transaminases et de la bilirubine de respectivement 7% et 17%. Par ailleurs, Pascual *et al.* (63), 75) ont noté que l'incidence des hépatopathies cholestatiques était doublée, sans que cela soit statistiquement significatif, chez les patients ayant des concentrations résiduelles de voriconazole supérieures à 5,5 µg/mL. En 2009, Matsumoto *et al.* (79) ont observé une hépatotoxicité chez 34,5% des 29 patients de leur cohorte, associée à des concentrations résiduelles supérieures à 4 µg/mL. De ce fait, ils ont étudié l'impact du polymorphisme génétique du CYP2C19, ce qui leur a permis de proposer dès l'initiation du traitement des posologies plus faibles chez les patients présentant un polymorphisme associé à une activité plus faible de ce cytochrome.

#### ○ *Concentrations et troubles neurologiques.*

En 2006, Imhof *et al.* (80) ont réalisé une étude rétrospective chez 26 patients traités pour aspergillose invasive. Ils ont observé des effets secondaires à type de neuropathie périphérique, confusion, hallucination visuelle et auditive, et ont montré que leur présence était significativement associée à des concentrations résiduelles élevées ( $p<0,001$ ). Parallèlement, dans une étude prospective portant sur 52 patients, Pascual *et al.* (65, 75) ont

observé que les patients ayant des concentrations résiduelles de voriconazole supérieures à 5,5 µg/mL (31%), présentaient une encéphalopathie. Par ailleurs, Zonios *et al.* (81) ont noté l'apparition d'hallucinations visuelles chez des patients ayant des concentrations résiduelles supérieures à 5 µg/mL. Enfin, en 2012, Dolton *et al.* (86) ont montré dans une étude rétrospective multicentrique incluant 201 patients et 783 concentrations résiduelles de voriconazole, que les hallucinations visuelles et auditives apparaissaient plus fréquemment ( $p<0,01$ ) pour des concentrations résiduelles supérieures à 5 µg/mL (32 % des patients) que pour des concentrations inférieures à 5 µg/mL (1,2% des patients).

Au total, l'analyse de la littérature montre l'intérêt qu'il y a à mesurer les concentrations résiduelles de voriconazole pour améliorer l'efficacité du traitement en atteignant une valeur cible d'au moins 1 µg/mL, voire 2 µg/mL et pour limiter la toxicité, notamment hépatique et neurologique, en maintenant des concentrations résiduelles inférieures à 5 µg/mL.

Dernièrement, l'utilité du STP a été démontrée dans l'étude prospective randomisée et contrôlée menée par Park *et al.* (81). Cent dix patients traités pour aspergillose invasive ont été inclus au total et les résultats cliniques obtenus dans le groupe de patients avec STP ont été comparés à ceux du groupe de patients sans STP. Une réponse partielle ou totale au traitement a été observée chez 81% des patients du groupe STP versus 57% dans le groupe sans STP ( $p=0.04$ ).

Enfin, Trifilio *et al.* (87) se sont intéressés à la variation des concentrations plasmatiques dans le temps chez 64 patients traités par le voriconazole dans le cadre d'une greffe de moelle osseuse. Ils ont observés une élévation médiane de la seconde mesure de 35% chez 25 patients et une seconde mesure plus faible de 59% chez 33 patients. Cette variabilité des concentrations plasmatiques de voriconazole chez les patients qui bénéficient d'un traitement au long cours est un argument supplémentaire en faveur de l'utilité du STP.

### **13. Pharmaco-économique (88)**

Diverses stratégies pharmaco-économiques ont été utilisées pour évaluer le coût des infections fongiques invasives et les avantages économiques relatifs des différentes thérapies antifongiques. Le coût élevé du traitement de ces infections est principalement causé par la durée d'hospitalisation et la nature de la maladie sous-jacente. Un traitement inadéquat ou retardé est associé à de moins bons résultats cliniques et des durées de séjour plus long, qui tous deux augmentent les coûts de soins. Un nombre croissant d'études de pharmaco-

économie explorent les coûts comparatifs de traitements antifongiques au cours des infections invasives se concentrant sur les différences de choix de traitement.

Différents éléments doivent être pesés au moment de choisir un médicament antifongique (protocole, prophylaxie...), à savoir : la capacité d'identifier le pathogène fongique et de tester sa sensibilité *in vitro*, l'efficacité *in vivo*, la tolérance, l'innocuité et le coût. En raison des préoccupations croissantes au sujet des coûts des soins de santé ainsi que le manque de données démontrant la supériorité d'un agent sur un autre, notamment en matière de nouvelles options, le coût relatif des thérapies disponibles est devenu un facteur plus important lors du choix entre les différentes options thérapeutiques.

Récemment, Rotstein *et al.* ont utilisé un modèle de décision analytique permettant d'évaluer le rapport coût-efficacité du voriconazole par rapport à l'amphotéricine B déoxycholate relayée par le fluconazole dans le traitement des candidémies chez les adultes non neutropéniques. Ils ont montré que le coût moyen total du traitement est aussi élevé pour le voriconazole que pour l'amphotéricine B-fluconazole (70 489 \$ vs 69 368 \$). En ce qui concerne les résultats cliniques, le pourcentage de patients guéris est le même avec le voriconazole et l'amphotéricine B-fluconazole (41 %), mais le voriconazole est associé à une plus grande survie à 98 jours (+ 6.3 %) et à un plus grand pourcentage de patients sans signes clinico-biologiques de toxicité dus aux molécules reçues (+ 12.1 %). Les auteurs concluent que le voriconazole est le schéma le plus rentable sur la période d'étude de 98 jours, en dépit de ses frais légèrement plus élevés, car il est associé à un avantage en terme de survie et à une plus faible toxicité.

Une série d'analyses pharmaco-économiques ont été fondées sur des données d'une grande étude randomisée internationale comparant le voriconazole à l'amphotéricine B comme traitement initial de l'aspergillose invasive. Cette étude a montré qu'un traitement initial par voriconazole permet d'obtenir un meilleur résultat (52,8 et 31,6 % de réponses complètes ou partielles respectivement pour le VCZ et l'AmB), une meilleure survie à 12 semaines (70,8 vs 57,9 %), ainsi que significativement moins d'effets secondaires généraux (343 vs 421) ou sévères (13,4 vs 24,3). Wenzel *et al.* ont imaginé un modèle de décision analytique qui montre que le voriconazole est associé à une économie moyenne par patient de 3 481 \$ (30 664 \$ vs 34 144 \$ dans le bras AmB), et une diminution du coût moyen par patient traité avec succès (58 100 \$ vs 108 124\$) et par survivant (43 310 \$ contre 58 971\$). Les principaux facteurs de surcoût dans le groupe amphotéricine B sont une toxicité sévère dès le début du traitement et une toxicité rénale grave. L'analyse coût-efficacité montre que le

voriconazole est préférable à l'amphotéricine B comme thérapie de première ligne dans l'aspergillose avec à la fois à une plus grande efficacité et un faible coût total du traitement.

Les données pharmaco-économiques peuvent être utiles pour la prescription médicale d'un traitement antifongique. Il est essentiel de considérer tous les facteurs, y compris les contrats locaux de prix des médicaments, l'épidémiologie locale, les modes de traitement, et les coûts des tests de diagnostic ou de suivi thérapeutique. Un facteur tel que la durée de séjour semble être l'indicateur le plus fort pour le calcul du coût du traitement que les coûts d'acquisition des médicaments seuls. Lorsque l'on considère la prophylaxie antifongique, il est important de considérer que la hausse du coût des médicaments initiale peut entraîner une baisse des coûts globaux en raison de la prévention de l'infection fongique dont la prise en charge est coûteuse. Fournir un meilleur traitement initial pour les infections fongiques invasives peut souvent réduire les coûts globaux en réduisant la durée du séjour et/ou autres coûts associés à un traitement initial qui est inefficace ou trop toxique.

# **D. ETUDE SUR LE BON USAGE ET LE SUIVI**

## **THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DU**

### **VORICONAZOLE**

#### **I. Objectif de l'étude**

Notre étude avait pour but de faire un état des lieux des pratiques d'utilisation du voriconazole au sein de 2 établissements de santé rouennais : le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rouen (hôpital Charles Nicolle et hôpital de Bois Guillaume) et le Centre anticancéreux Henri Becquerel, sur une période de 2 ans. Nous souhaitons pouvoir en déduire des axes d'amélioration d'utilisation de ce médicament onéreux afin d'améliorer la prise en charge des patients.

#### **II. Patients et méthodes**

Nous avons étudié, de manière rétrospective, tous les dossiers des patients ayant eu un dosage de voriconazole réalisé au Laboratoire de Pharmacologie du CHU Charles Nicolle durant une période de 2 ans, du 1<sup>er</sup> Juin 2010 au 31 Mai 2012, ce qui correspond à un effectif de 98 patients pour 180 dosages.

Pour chaque patient, l'étude attentive du dossier médical informatique et papier a permis de colliger les informations nécessaires à notre étude, à savoir : sexe, âge, poids, pathologie principale, traitement en cours pour la recherche d'éventuelles interactions médicamenteuses, association à d'autres antifongiques, présence d'une neutropénie, évolution des valeurs de transaminases au cours du traitement par voriconazole, les valeurs des antigénémies et sérologies aspergillaires, les comptes rendus des différents examens d'imagerie, les agents fongiques isolés et leur sensibilité *in vitro* au voriconazole.

En ce qui concerne la prescription de voriconazole, nous avons noté l'indication du traitement, la posologie en mg, la voie d'administration (intraveineuse ou orale), la date de début de traitement, la réalisation d'une dose de charge, la date et la valeur du ou des dosages en µg/mL, l'ajustement éventuel des posologies en fonction de ces dosages, et le délai de rendu du résultat du dosage.

Les différentes indications ont été confrontées au référentiel de bon usage des médicaments de la liste hors-GHS (Groupe Homogène de Séjour) du bilan en juillet 2012, diffusé par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicaments et des produits de santé) (89). Ce référentiel décrit (Annexe 3):

- les situations validées par l'AMM,
- les situations thérapeutiques temporaires hors-AMM (PTT) : ces indications sont revues régulièrement en tenant compte des dernières données bibliographiques disponibles. Le rapport bénéfice/risque est évalué comme favorable, sur la base des données disponibles, prenant en compte qu'il n'existe pas d'alternative thérapeutique ayant l'AMM ni de médicaments dans le GHS pouvant être prescrit hors-AMM dans cette situation.
- les situations non acceptables du fait d'un bénéfice/risque défavorable (SNA)
- les situations pour lesquelles les données sont insuffisantes pour statuer

Le voriconazole étant un grand pourvoyeur d'interactions médicamenteuses, nous avons analysé pour chaque patient les traitements médicamenteux reçus de manière concomitante afin de mettre en évidence d'éventuelles interactions. Pour cette recherche, nous avons utilisé le site « Thériaque » ([www.theriaque.org](http://www.theriaque.org)), dont la réalisation et la diffusion sont assurées par CNHIM (Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament). Les interactions médicamenteuses ont été regroupées en contre-indications, associations déconseillées, précautions d'emploi, associations à prendre en compte. Nous avons étudié leur implication éventuelle dans les variations des concentrations du voriconazole et la survenue d'effets indésirables.

Nous avons recueilli les notifications d'effets indésirables recensées auprès du centre régional de pharmacovigilance de Haute Normandie, pour la période d'étude du 1<sup>er</sup> juin 2010 au 31 Mai 2012. Nous avons complété cette recherche par l'étude des différents comptes rendus d'hospitalisation qui faisant mention de la tolérance au traitement par voriconazole.

Les différents critères qui permettent de définir l'imputabilité sont définis ci-dessous (90) :

- **sémiologie** : signes cliniques et paracliniques évoquant le rôle possible du médicament : **3** (vraisemblable), **2** (plausible), **1** (douteux)
- **chronologie** : délai entre la prise du médicament et la survenue de l'effet indésirable : **3** (vraisemblable), **2** (plausible), **1** (douteux), **0** (incompatible)
- **bibliographie** : **3** (effet notoire décrit dans au moins une des références habituelles comme le dictionnaire Vidal), **2** (effet non notoire publié

seulement une ou deux fois), **1** (effet ne correspondant ni à la définition des scores B3 et B2), **0** (effet tout à fait nouveau qui n'a jamais été publié et qui justifie une publication)

- **imputabilité intrinsèque** : degré de causalité entre l'événement constaté et la prise du médicament basé sur les critères sémiologiques et chronologique
- **imputabilité extrinsèque** : degré de causalité entre l'événement constaté et la prise du médicament basé sur les critères bibliographiques

Le dosage plasmatique de voriconazole est réalisé au CHU Charles Nicolle au sein du laboratoire de Pharmacologie selon une technique d'extraction solide-liquide en ligne (cartouche d'extraction de type POROS<sup>®</sup>) suivie d'une séparation par chromatographie en phase liquide haute performance (LC-20<sup>®</sup> Series, Shimadzu) couplée à une spectrométrie de masse en tandem (4000QTRAP<sup>®</sup>, AB Sciex). L'étalon interne choisi est le kétoconazole.

Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne (+/- écart-type) et en médiane [25<sup>ème</sup> percentile-75<sup>ème</sup> percentiles] lorsque la distribution des valeurs ne suivait pas une loi normale. Les comparaisons des données qualitatives ont été réalisées à l'aide du test du Khi-Deux. Les comparaisons de données quantitatives ont été réalisées à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney et à l'aide d'un test de Kruskal-wallis lorsque le nombre de groupe était supérieur à 2. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel GraphPad Prism5.0<sup>®</sup> (GraphPad Software, La Jolla, Etats-Unis). Le seuil de significativité était fixé à  $p < 0,05$ .

### III. Résultats

#### 1. Patients

##### *Age et sex ratio*

Nous avons sélectionné au départ 101 patients. Nous en avons exclu 3 chez lesquels le dosage de voriconazole avait été prescrit alors même qu'ils ne prenaient pas ou plus sous ce traitement. Notre étude concernait donc au total 98 patients dont l'âge était compris entre 6 et 90 ans, avec un âge moyen de 50 ans (+/- 21 ans) et une médiane de 54 ans. Le pourcentage de chaque catégorie d'âge se répartissait comme suit :

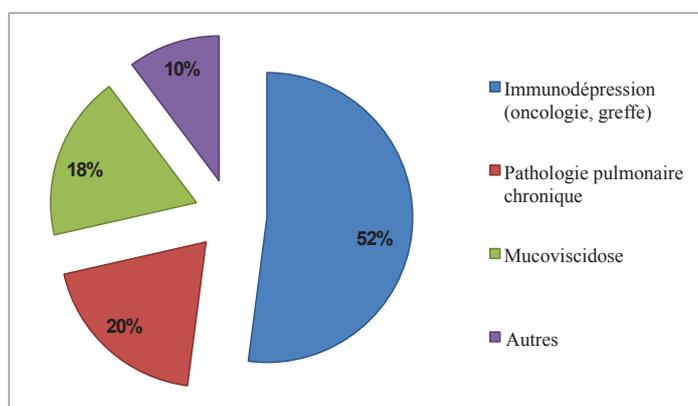
- 4 % d'enfants de 2 à 12 ans,
- 4 % d'adolescents de 12 à 14 ans pesant plus de 50 kg et de 15 à 17 ans sans condition de poids,
- 92 % d'adultes.

Le *sex ratio* était de 1,3.

##### *Terrain*

Les patients présentaient :

- une immunodépression suite à une chimiothérapie anticancéreuse, à une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe solide (services d'oncologie, hémato-oncologie-pédiatrique, réanimation,
- une pathologie pulmonaire chronique (mucoviscidose, asthme, dilatation des bronches, BPCO, emphysème, etc.). Les patients atteints de mucoviscidose étaient étudiés à part car ils bénéficient d'une prise en charge distincte, gérée par le CRCM de Rouen (Figure 39).

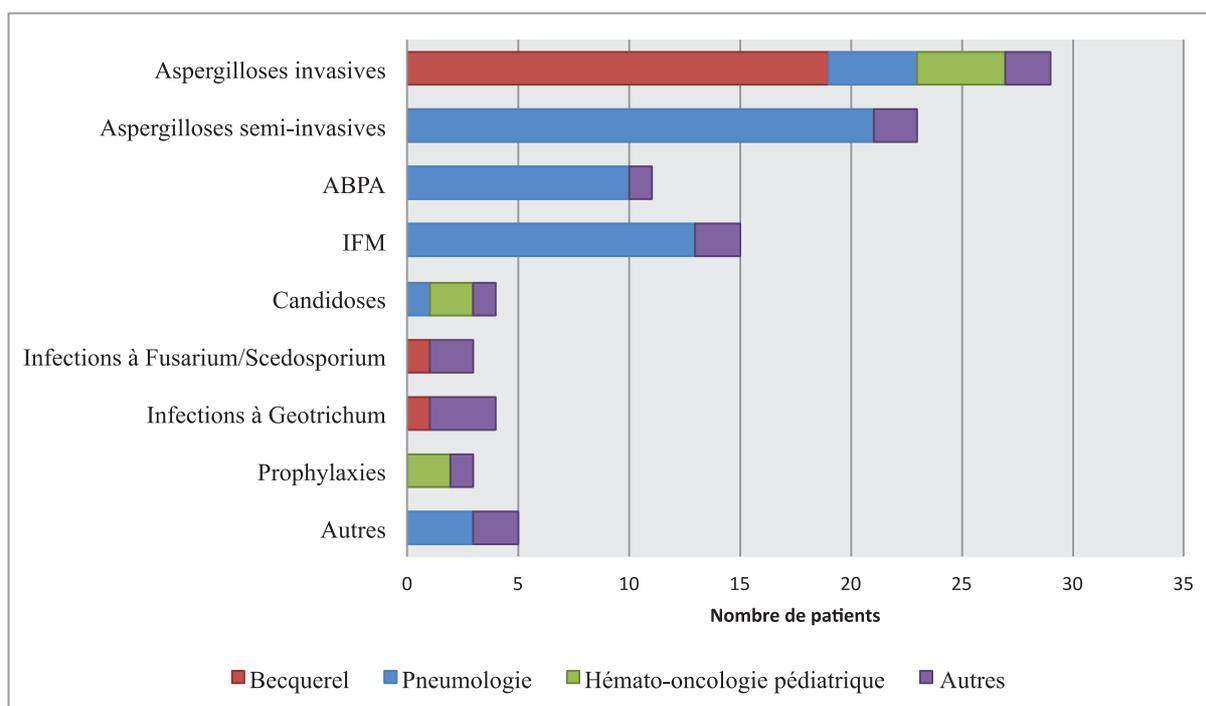


*Figure 39 : Pathologies sous-jacentes rencontrées chez les patients*

## 2. Infections fongiques

### *Services d'hospitalisation*

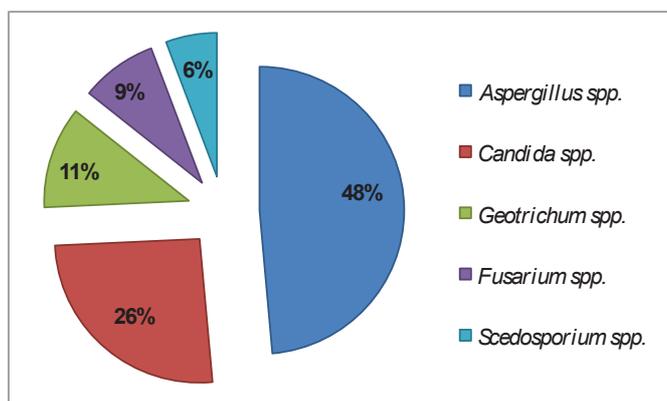
La répartition des services d'hospitalisation en fonction de l'infection fongique est représentée dans la figure 40.



*Figure 40 : Répartition des services d'hospitalisation en fonction de l'infection fongique (ABPA : aspergilloses bronchopulmonaires allergiques, IFM : infections fongiques au cours d'une mucoviscidose)*

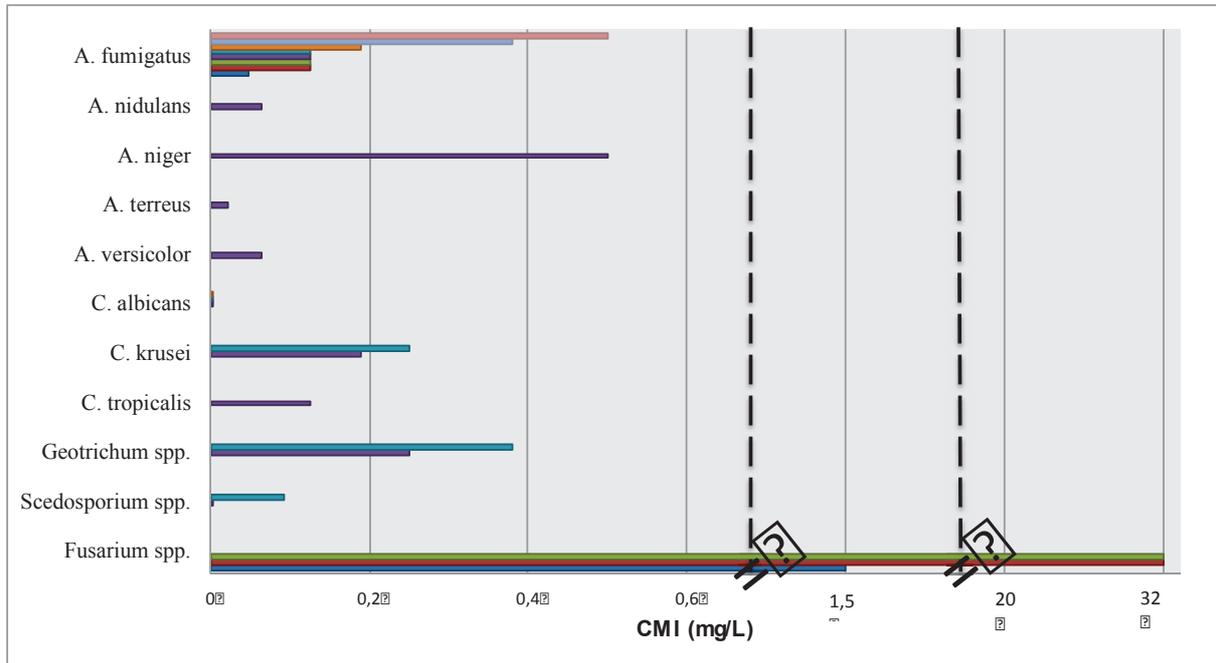
### *Champignons retrouvés et sensibilité*

Les champignons isolés étaient des *Aspergillus* (n=17 dont 13 *fumigatus*), des *Candida* (n=9 dont 5 *albicans* et 2 *krusei*), des *Fusarium* (n=3), des *Scedosporium* (n=2) et des *Geotrichum* (n=4) (Figure 41).



*Figure 41 : Diagramme de répartition des champignons isolés chez les patients (n=29)*

Les CMI du voriconazole pour les champignons retrouvés sont représentées dans la figure 42.



*Figure 42 : Valeurs des CMI du voriconazole pour les différents champignons isolés*

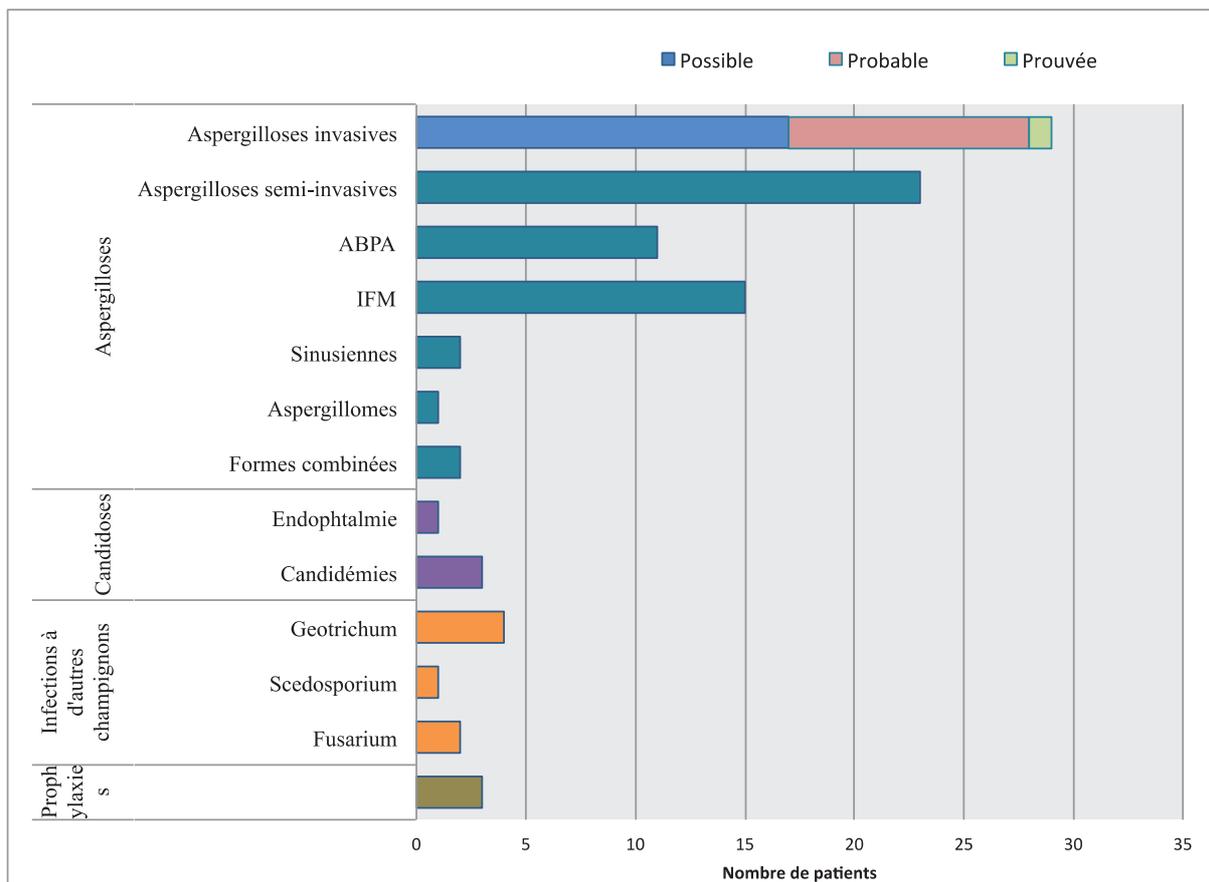
Pour chaque espèce de champignons, la CMI moyenne du voriconazole était de :

- 0,23 µg/mL pour *Aspergillus* spp. (n=15) ;
- 0,07 µg/mL pour *Candida* spp. (n=8) ;
- supérieure à 20 µg/mL pour *Fusarium* spp. (n=3) ;
- 0,315 µg/mL pour *Geotrichum* spp. (n=2) ;
- 0,0094 µg/mL pour *Scedosporium* spp. (n=1).

### 3. Traitement par voriconazole

#### *Indications du traitement par voriconazole*

Le voriconazole était prescrit dans de nombreuses indications dont les plus fréquentes sont les aspergilloses invasives (30 %), les aspergilloses semi-invasives (24 %), les patients atteints de mucoviscidose (15 %) et les aspergilloses bronchopulmonaires allergiques (11 %) (Figure 43).



*Figure 43 : Différentes indications de traitement par voriconazole (ABPA : Aspergilloses bronchopulmonaires allergiques, IFM : infections fongiques au cours d'une mucoviscidose)*

Sur l'ensemble des patients, nous avons recensé :

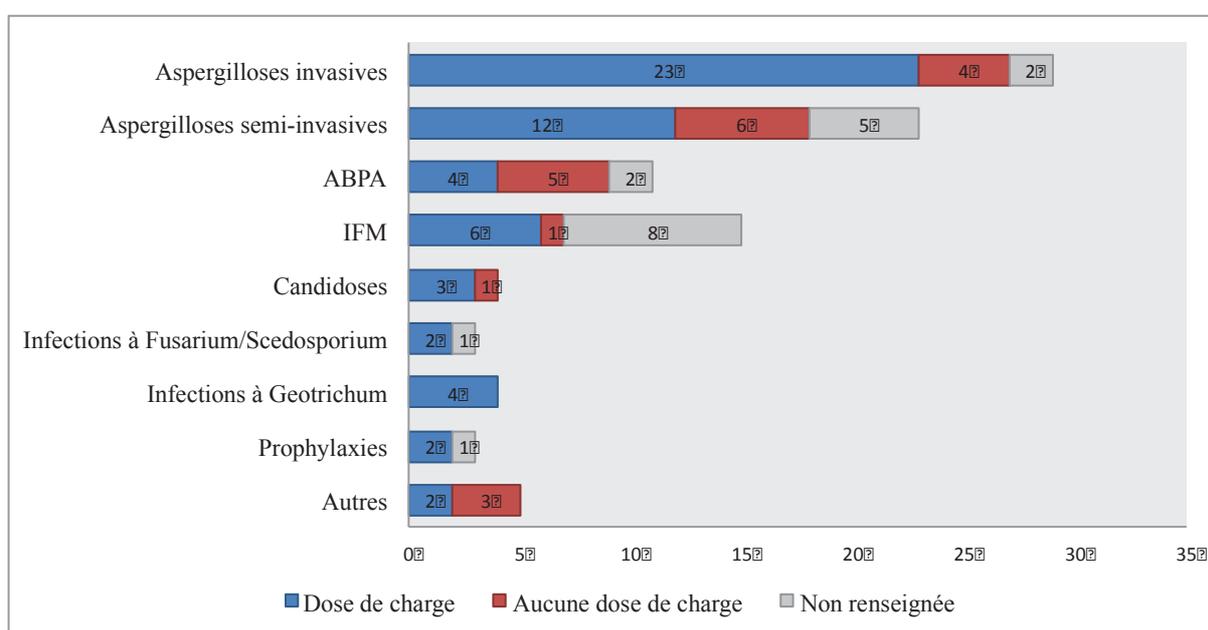
- 34 indications entrant dans le cadre de l'AMM, soit 35 % des indications ;
- 2 situations temporairement acceptables, soit 2 % des indications. Il s'agissait du traitement prophylactique secondaire des infections fongiques chez les patients d'hématologie lourde (chimiothérapie d'induction ou de ré-induction de leucémie aiguë, greffe de moelle ou de cellules souches) ;
- 61 situations non acceptables et hors AMM, soit 63 % des indications. Elles comprenaient le traitement :
  - des aspergilloses semi-invasives,
  - des aspergilloses sinusiennes,
  - des ABPA, des aspergillomes,
  - des infections fongiques chez les patients atteints de mucoviscidose,
  - des infections à *Geotrichum* spp.,
  - des candidoses incluant les candidémies chez les patients neutropéniques.

## Modalité d'administration du voriconazole

### ○ Dose de charge

Une dose de charge était utilisée chez 71 % des patients (50 sur 70 patients chez qui l'information était renseignée). Elle était prescrite dans (Figure 44) :

- 85 % des aspergilloses invasives,
- 75 % des candidoses (candidémies et endophtalmie à *Candida*),
- 67 % des aspergilloses semi-invasives,
- 44 % des ABPA.



*Figure 44 : Répartition des prescriptions d'une dose de charge en fonction de l'infection fongique (ABPA : Aspergilloses bronchopulmonaires allergiques, IFM : infections fongiques au cours d'une mucoviscidose)*

La posologie de la dose de charge était conforme aux recommandations chez 71 % des adultes ayant un traitement par voie IV, chez 68 % des adultes de plus de 40 kg et 50 % des adultes de moins de 40 kg recevant un traitement par voie orale.

Chez les enfants traités par voie orale, 3 patients ont reçu une dose de charge (Tableau 14).

*Tableau 13: Doses de charge administrées*  
*(Les zones grisées représentent les posologies recommandées par l'AMM)*  
*(PO : per os, IV : intraveineux, DC : dose de charge)*

		<b>Posologies recommandées</b> (toutes les 12 heures)	<b>Posologies observées</b> (toutes les 12 heures) <b>et nombre de patients</b>
<b>ENFANTS</b>	<b>PO</b>	Non recommandée	6 mg/kg (n=1) 7 mg/kg (n=2)
	<b>IV</b>	6 mg/kg	3 mg/kg (n=1) 4 mg/kg (n=2) 6 mg/kg (n=10 soit 71 %) 12 mg/kg (n=1)
<b>ADULTES ADOLESCENTS</b>	<b>PO (&gt;40 kg)</b>	400 mg	200 mg (n=1) 250 mg (n=2) 300 mg (n=5) 350 mg (n=2) 400 mg (n=23 soit 68 %) 500 mg (n=1)
	<b>PO (&lt; 40 kg)</b>	200 mg	200 mg (n=1 soit 50 %) 400 mg (n=1)

○ Dose d'entretien

La dose d'entretien (renseignée chez 98 patients) était conforme aux recommandations chez 52 % des adultes ayant un traitement par voie IV et chez 85 % des adultes de plus de 40 kg et 25 % des adultes de moins de 40 kg recevant un traitement par voie orale (Tableau 15).

*Tableau 14 : Doses d'entretien administrées  
(Les zones grisées représentent les posologies recommandées par l'AMM)  
(PO : per os, IV : intraveineux, DE : dose d'entretien)*

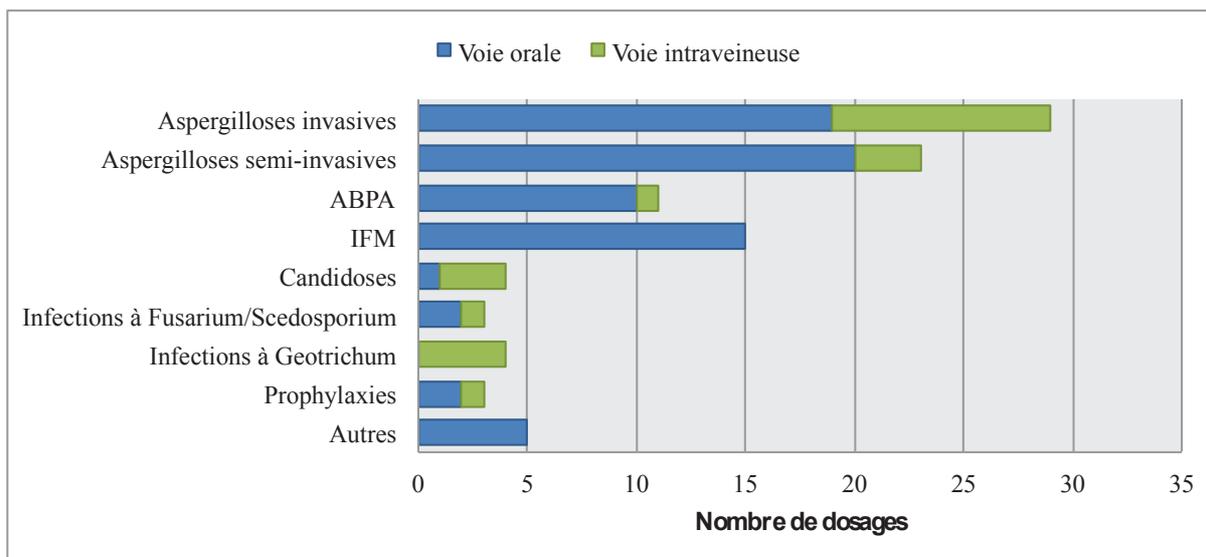
		Posologies recommandées (toutes les 12 heures)	Posologies observées (toutes les 12 heures) et nombre de patients
ADULTES ADOLESCENTS	PO	9 mg/kg	4 mg/kg (n=1) 5 mg/kg (n=1) 6 mg/kg (n=2)
	IV	4 mg/kg	2 mg/kg (n= 3) 3 mg/kg (n= 3) 4 mg/kg (n= 11 soit 52 %) 5 mg/kg (n= 1) 8 mg/kg (n= 1)
	PO (>40 kg)	200 mg	100 mg (n=2) 1500 mg (n=1) 200 mg (n=53 soit 85 %) 250 mg (n=3) 300 mg (n=3)
	PO (< 40 kg)	100 mg	100 mg (n=1 soit 25 %) 150 mg (n=1) 200 mg (n=2)

○ Voie d'administration

Le voriconazole était administré par voie orale chez 75 patients soit 77 % des cas.

La voie intraveineuse était utilisée dans (Figure 45) :

- 100 % des infections à *Geotrichum* spp.,
- 75 % des candidoses (candidémie, endophtalmie),
- 66 % des traitements prophylactiques,
- 34 % des aspergilloses invasives,
- 33 % des infections à *Fusarium* spp. et *Scedosporium* spp.,
- 13 % des aspergilloses semi-invasives,
- 9 % des ABPA,
- 0 % des infections fongiques chez les patients atteints de mucoviscidose.



*Figure 45 : Voie d'administration du voriconazole en fonction de l'infection fongique (ABPA : Aspergilloses bronchopulmonaires allergiques, IFM : infections fongiques au cours d'une mucoviscidose)*

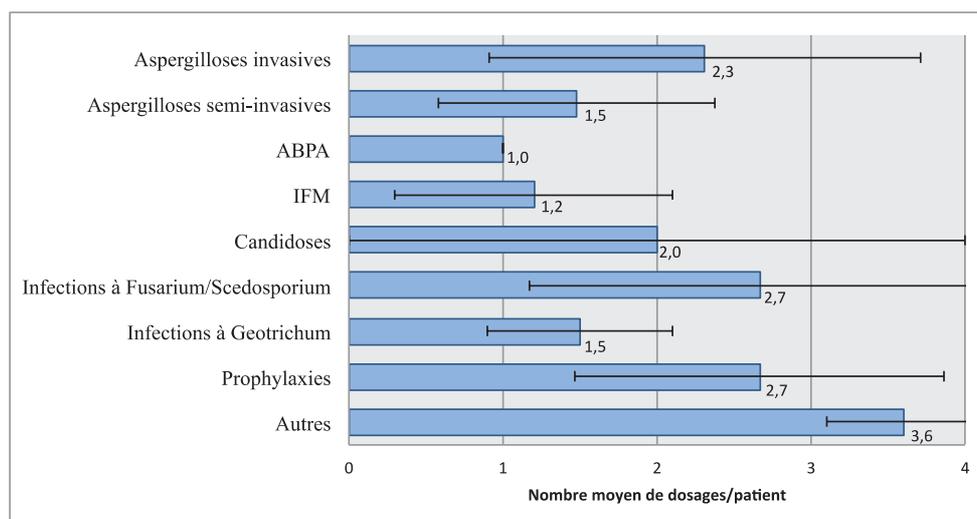
### ***Suivi thérapeutique pharmacologique du voriconazole***

#### ○ Nombre de dosages et délai de rendu de résultats

Au total 180 dosages de voriconazole ont été réalisés pour 98 patients, avec un délai de rendu inférieur à 24 heures pour 146 dosages soit 81 % (min=0 ; max=5 jours).

Pendant la durée de l'étude, le nombre moyen de dosages par patients était de 1,8 avec une médiane à 1.

Le nombre moyen de dosages par patient selon l'infection fongique est représenté dans la figure 46.

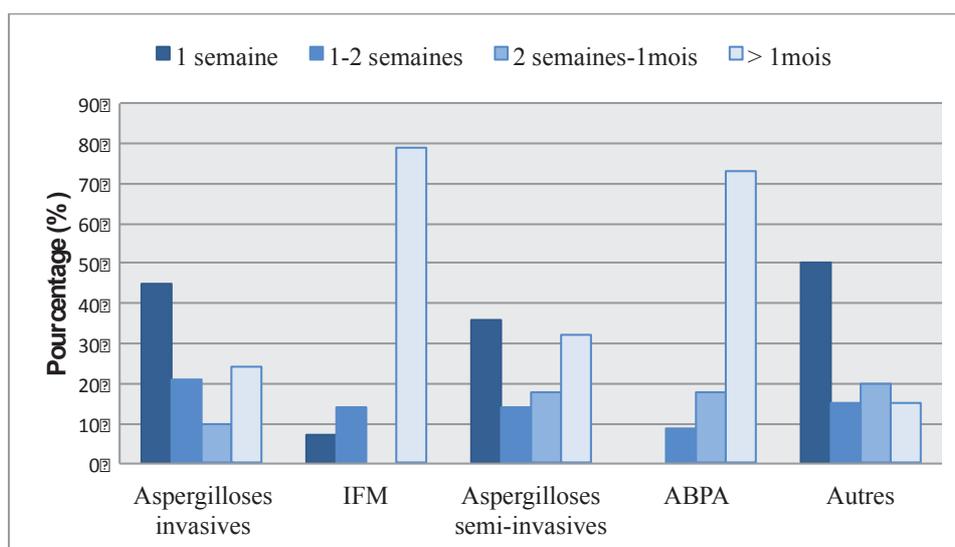


*Figure 46 : Nombre moyen de dosages de voriconazole effectués par patient selon l'infection fongique (ABPA : Aspergilloses bronchopulmonaires allergiques, IFM : infections fongiques au cours d'une mucoviscidose)*

Le nombre moyen de dosage par patient était significativement différent entre les patients atteints d'aspergilloses invasives et d'ABPA (2,3 vs 1,  $p < 0,05$ ). Il n'existait pas de différence significative entre les autres pathologies fongiques.

○ Délai entre le début du traitement et le 1<sup>er</sup> dosage de voriconazole

Le premier dosage était prescrit lors de la première semaine de traitement chez 19 patients atteints d'aspergilloses invasives (45 %) et chez 1 patient atteint de mucoviscidose (6 %) (Figure 47).



*Figure 47 : Délai entre le début du traitement et le 1<sup>er</sup> dosage de voriconazole selon la pathologie (ABPA : Aspergilloses bronchopulmonaires allergiques, IFM : infections fongiques au cours d'une mucoviscidose)*

Le délai médian entre le début du traitement et le premier dosage était de :

- 8 [5;44] jours en cas d'aspergilloses invasives (n=29) ;
- 78 [29;203] jours en cas d'infections fongiques des patients atteints de mucoviscidose (n=15) ;
- 18 [6;50] jours en cas d'aspergilloses semi-invasives (n=23)
- 92 [30;360] jours en cas d'ABPA (n=11)
- 8 [3;23] jours pour les autres patients (n=20).

Ce délai était significativement inférieur dans les aspergilloses invasives par rapport aux infections fongiques des patients atteints de mucoviscidose ( $p=0,01$ ) et aux ABPA ( $p=0,0004$ ). Il était significativement supérieur dans les ABPA par rapport aux aspergilloses semi-invasives ( $p=0,03$ ).

○ Délai entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> dosage

Quelque soit la pathologie, il s'écoulait entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> dosage de voriconazole un délai médian de :

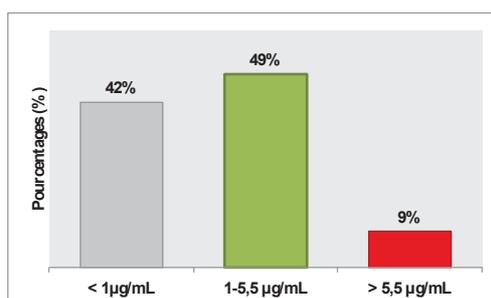
- 11 [7;22] jours lorsque le 1<sup>er</sup> dosage était inférieur au seuil d'efficacité;
- 15 [7 ;23] jours lorsque le 1<sup>er</sup> dosage est dans l'intervalle thérapeutique ;
- 9 [7 ;108] jours lorsque le 1<sup>er</sup> dosage était supérieur au seuil de toxicité.

Il n'existait pas de différence significative entre ces délais, que le premier dosage se trouve ou non dans l'intervalle thérapeutique.

○ Concentrations plasmatiques résiduelles

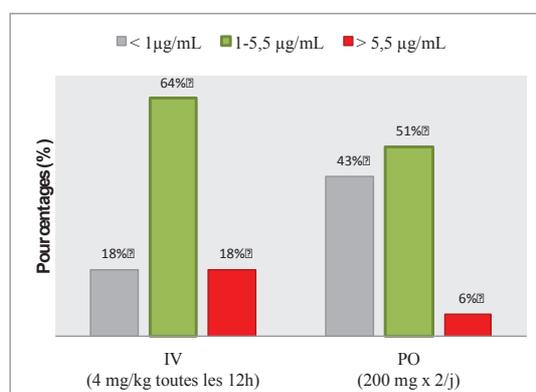
La concentration résiduelle lors du premier dosage de voriconazole (Figure 48) était :

- < 1 µg/mL (seuil d'efficacité) chez 4 enfants et 37 adultes (42 %)
- comprise entre 1 et 5,5 µg/mL (zone thérapeutique) chez 48 adultes (49 %)
- > 5,5 µg/mL (seuil de toxicité) chez 9 adultes (9 %)



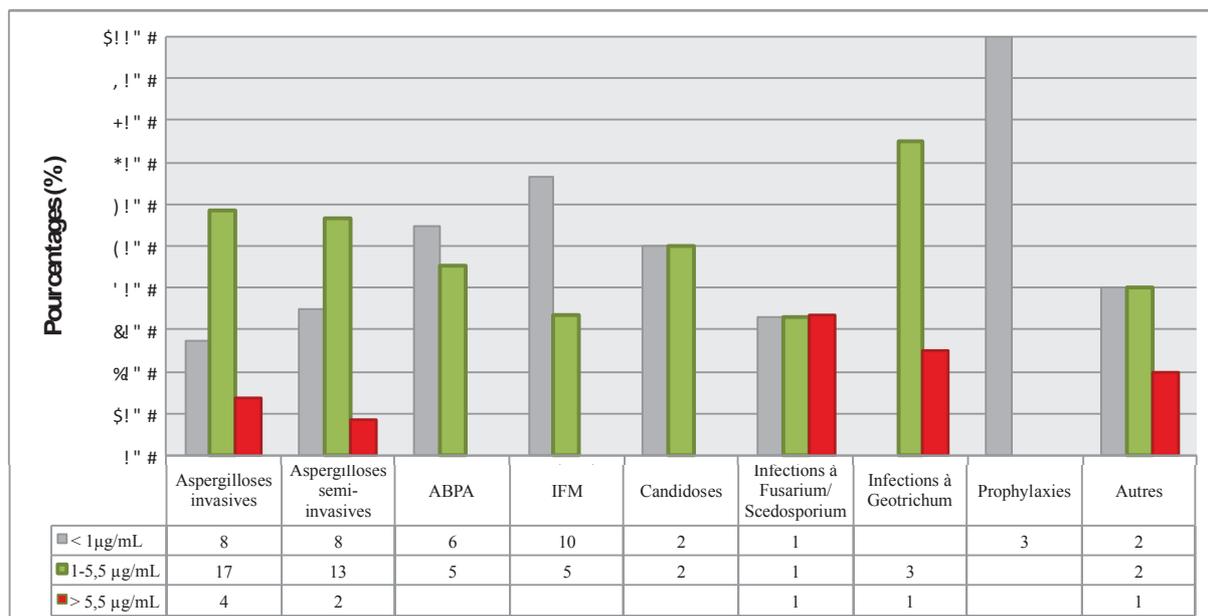
*Figure 48 : Valeurs du premier dosage de voriconazole pour l'ensemble des patients*

La distribution des concentrations de voriconazole chez les adultes recevant les posologies recommandées par le RCP (IV ou PO) est représentée par la figure 49.



*Figure 49 : Répartition des concentrations de voriconazole selon la voie d'administration chez les adultes recevant la même dose*

La distribution des concentrations de voriconazole en fonction de l'infection fongique est représentée par la figure 50.



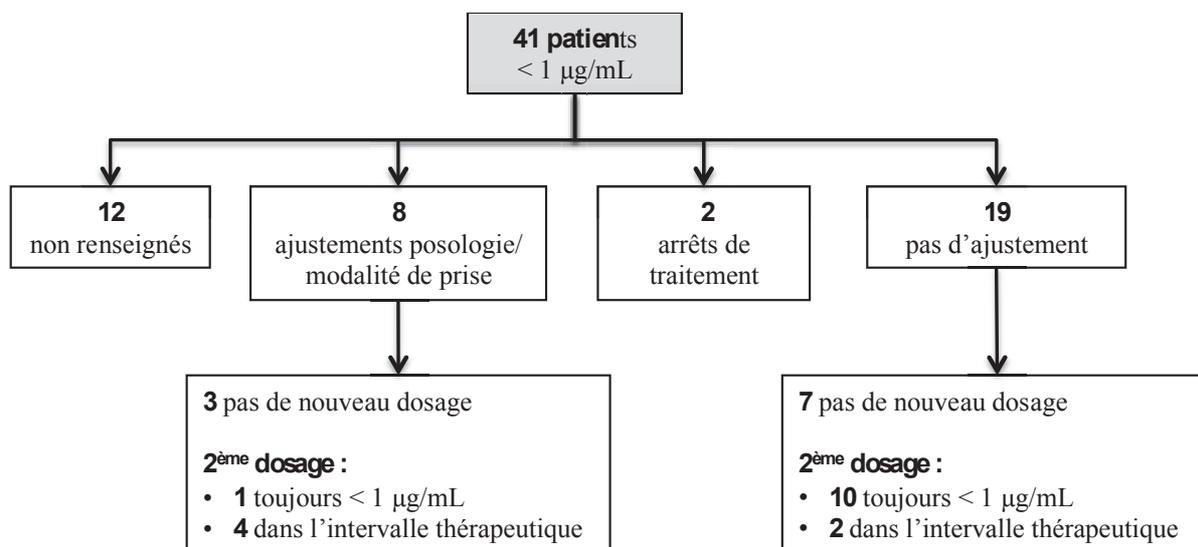
*Figure 50 : Répartition des concentrations de VCZ lors du 1er dosage en fonction de l'infection fongique (ABPA : Aspergilloses bronchopulmonaires allergiques, IFM : infections fongiques au cours d'une mucoviscidose)*

Le nombre de patients avec une concentration inférieure au seuil d'efficacité était significativement plus important chez les patients atteints de mucoviscidose que chez ceux atteints d'aspergilloses invasives ( $p=0,01$ ).

○ Ajustement des posologies ou des modalités de prise du voriconazole

Les détails des ajustements de posologie et de modalité de prise selon la valeur du premier dosage de voriconazole sont représentés pour les :

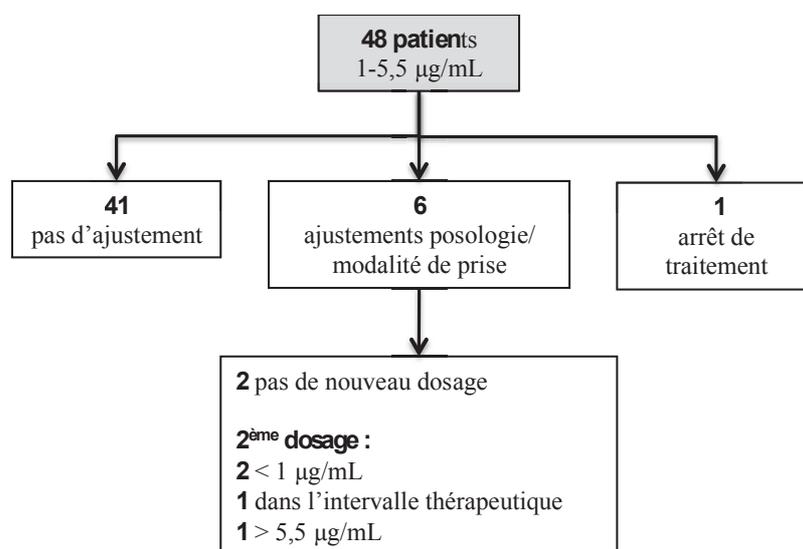
- 41 concentrations inférieures à  $1 \mu\text{g/mL}$  dans la figure 51 et le tableau 16,
- 48 concentrations dans l'intervalle thérapeutique dans la figure 52 et le tableau 17,
- 9 concentrations supérieures à  $5,5 \mu\text{g/mL}$  dans la figure 53 et le tableau 18.



*Figure 51 : Ajustements des posologies ou des modalités de prise lorsque le 1<sup>er</sup> dosage est inférieur à 1 µg/mL*

*Tableau 15 : Ajustements des posologies ou des modalités de prise lorsque le 1<sup>er</sup> dosage est inférieur à 1 µg/mL (AI : aspergillose invasive ; Cc° : concentration ; PO : voie orale ; NR : non réalisé ; IF : infection fongique)*

Concentrations <1 µg/mL (n = 41)					
8 modifications de posologie (20 %)					
Posologie initiale	Infection fongique	Cc° 1 <sup>er</sup> dosage	Posologie ajustée	Cc° 2 <sup>ème</sup> dosage	Commentaires
100 mg x 2/j PO	IF dans la mucoviscidose	< 0,5 µg/mL	150 mg x 2/j PO	NR	
200 mg x 2/j PO	AI	0,7 µg/mL	250 mg x 2/j PO à jeun	1 µg/ml	
	IF dans la mucoviscidose	< 0,5 µg/mL	Ajustement de la prise : à jeun	NR	
	AI	< 0,5 µg/mL	250 mg x 2/j PO	2,6 µg/ml	
	Prophylaxie	0,6 µg/mL	300 mg x 2/j PO	0,7 µg/ml	
	IF dans la mucoviscidose	< 0,5 µg/mL	250 mg x 2/j PO	NR	
65 mg x 2/j PO	Candidémie	< 0,5 µg/mL	90 mg x 2/j PO	1,2 µg/ml	
65 mg x 2/j PO stomie	AI	< 0,5 µg/mL	100 mg x 2/j PO stomie	1,5 µg/ml	



*Figure 52 : Ajustements des posologies ou des modalités de prise lorsque le 1<sup>er</sup> dosage est dans l'intervalle thérapeutique*

**Tableau 16 : Ajustements des posologies ou des modalités de prise lorsque le 1<sup>er</sup> dosage est dans l'intervalle thérapeutique (AI : aspergillose invasive ; ASI : aspergillose semi-invasive Cc° : concentration ; PO : voie orale ; NR : non réalisé)**

Concentrations entre 1-5,5 µg/mL (n = 48)					
6 modifications de posologie (13 %)					
Posologie initiale	Infection fongique	Cc° 1 <sup>er</sup> dosage	Posologie ajustée	Cc° 2 <sup>ème</sup> dosage	Commentaires
150 mg x 2/j PO	Infection à <i>Geotrichum</i> spp.	1,9 µg/mL	200 mg x 2/j PO	5,5 µg/mL	Raison de l'ajustement non renseignée
200 mg x 2/j PO	AI	2,8 µg/mL	100 mg x 2/j PO	NR	Raison de l'ajustement non renseignée
	ASI	2,4 µg/mL	150 mg x 2/j PO	< 1 µg/mL	Posologie diminuée en raison d'une cytolyse hépatique et de troubles neurologiques
	ASI	1,4 µg/mL	150 mg x 2/j PO	< 1 µg/mL	Raison de l'ajustement non renseignée
	ASI	3,5 µg/mL	200 mg x 2/j PO	NR	Prise à la fin du repas
300 mg x 2/j PO	AI	5,3 µg/mL	200 mg x 2/j PO	9,9 µg/mL	3 <sup>ème</sup> dosage : 5,7 µg/mL

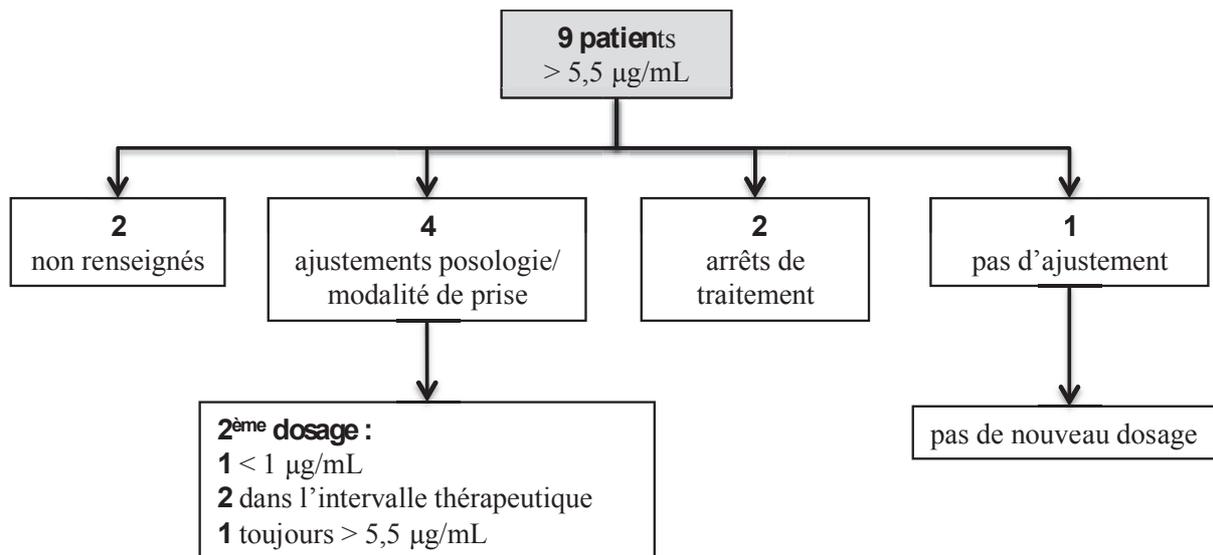


Figure 53 : Ajustements des posologies ou des modalités de prise lorsque le 1<sup>er</sup> dosage est supérieur à 5,5 µg/mL

Tableau 17 : Ajustements des posologies ou des modalités de prise lorsque le 1<sup>er</sup> dosage est supérieur à 5,5 µg/mL (AI : aspergillose invasive ; ASI : aspergillose semi-invasive ; Cc° : concentration ; IV : voie intraveineuse ; VO : voie orale)

Concentrations > 5,5 µg/mL (n = 9)					
4 modifications de posologie (44 %)					
Posologie initiale	Infection fongique	Cc° 1 <sup>er</sup> dosage	Posologie ajustée	Cc° 2 <sup>ème</sup> dosage	Commentaires
200 mg x 2/j VO	ASI	5,6 µg/mL	150 mg x 2/j VO	3,5 µg/mL	
	ASI + aspergillome	8,6 µg/mL	150 mg x 2/j VO	6,3 µg/mL	Troubles neurologiques et cutanés
240 mg x 2/j IV 4 mg/kg/12h	Infection à <i>Fusarium</i> spp.	7,1 µg/mL	200 mg x 2/j VO	< 0,5 µg/mL	200 mg matin et 300 mg soir : < 0,5 µg/mL  200 mg matin et 300 mg soir : 0,8 µg/mL
250 mg x 2/j IV 4 mg/kg/12h	AI	7,8 µg/mL	200 mg x 2/j	5,5 µg/mL	

Lorsque le premier dosage était inférieur au seuil d'efficacité, la posologie a été augmentée de :

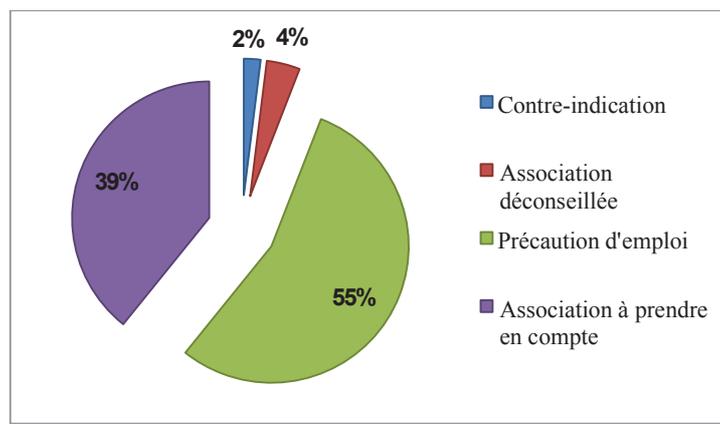
- 1 mg/kg chez 1 enfant sur 2,
- 50 mg toutes les 12 heures chez l'adulte de moins de 40 kg,
- 100 mg chez 1 adultes de plus de 40 kg sur 4.

Lorsque le premier dosage est supérieur au seuil de toxicité, la posologie a été diminuée de : 50 mg toutes les 12 heures chez les 4 adultes de plus de 40 kg.

Un génotypage a été réalisé chez un patient dont les concentrations de voriconazole restaient inférieures à 0,5 µg/mL, malgré une augmentation de posologie de 200 mg à 250 mg puis à 300 mg x2/jour. La recherche des polymorphismes génétiques les plus fréquents du CYP2C19 mettait en évidence une métabolisation rapide du voriconazole.

### ***Interactions médicamenteuses***

Chez les 93 patients pour qui nous avons retrouvé une prescription médicamenteuse dans le dossier clinique, 58 (62 %) ne présentaient aucune interaction médicamenteuse (Figure 54).



*Figure 54 : Interactions médicamenteuses retrouvées dans les prescriptions des patients*

Chez les 38 % de patients pour lesquels nous avons retrouvé une interaction médicamenteuse, nous avons comptabilisé :

- 1 association contre-indiquée avec la rifampicine (Rifadine®),
- 2 associations déconseillées avec le midazolam,
- 28 associations classées dans les précautions d'emploi :
  - 10 avec des inhibiteurs calciques : vérapamil, isradipine, nifédipine, lercanidipine, nicardipine,
  - 6 avec des analgésiques opioïdes : oxycodone,
  - 4 avec un antiaryhtmique de groupe III : amiodarone,
  - 2 avec un anti-vitamine K (AVK) : fluindione,
  - 2 avec des immunosuppresseurs : ciclosporine et tacrolimus,
  - 2 avec un anti-reflux, Gaviscon®,
  - 1 avec un adsorbant intestinal Smecta®,
  - 1 avec une association quinine-thiamine.

Trois concentrations de voriconazole inférieures à 1 µg/mL ont été retrouvées lors de l'association avec la Rifadine®, le Gaviscon® ou le Smecta®.

### ***Effets indésirables***

Trente dossiers sur 98 comportaient des commentaires sur la tolérance au traitement par voriconazole :

- 11 toléraient bien le traitement
- 19 présentaient des effets indésirables : 40 % de troubles cutanés (photosensibilité, érythème facial), 23 % de troubles neurologiques (confusions, hallucinations, vertiges), 10% de troubles digestifs (diarrhée), 7 % de défaillances rénales, 7 % de troubles visuels (distorsion des couleurs, phosphène), 3 % de pancytopénies, 3 % d'alopécie.

L'évolution des transaminases (Alanine-aminotransférase et Aspartate-aminotransférase) au cours du traitement par voriconazole étudiée chez 96 patients montrait que :

- 80 % des patients conservaient des transaminases dans les limites de la normale du laboratoire (5-35 UI/L) pendant toute la durée de traitement ;
- 13 % présentaient une augmentation des transaminases au cours du traitement ;
- 7 % avaient des transaminases augmentées avant même la mise sous traitement.

Six notifications ont été recensées par le Centre Régional de Pharmacovigilance de Haute Normandie entre le 1<sup>er</sup> juin 2010 et 31 Mai 2012 (Tableau 19).

*Tableau 18 : Notifications d'effets indésirables incluant le voriconazole*

**Sémiologie** : 3 (vraisemblable), 2 (plausible), 1 (douteux)

**Chronologie** : 3 (vraisemblable), 2 (plausible), 1 (douteux), 0 (incompatible)

**Bibliographie** : 3 (effet notoire décrit dans au moins une des références habituelles comme le dictionnaire Vidal), 2 (effet non notoire publié seulement une ou deux fois), 1 (effet ne correspondant ni à la définition des scores B3 et B2), 0 (effet tout à fait nouveau qui n'a jamais été publié et qui justifie une publication)

Libellé	Evolution	Chronologie	Sémiologie	Bibliographie	Imputabilité
<b>C</b> Edème aigu du poumon	Guérison sans séquelles	2	1	3	1
<b>N</b> ausées <b>O</b> edèmes des membres inférieurs <b>H</b> épatotoxicité	Guérison sans séquelles	2	1	3	1
<b>E</b> ruption cutanée	Inconnue	3	1	3	3
<b>E</b> ruption maculopapuleuse	Guérison sans séquelles	2	1	3	1
<b>E</b> ruption maculeuse <b>F</b> ièvre <b>A</b> phtes buccaux	Guérison sans séquelles	1	1	2	1
<b>P</b> hotosensibilité	Sujet non encore rétabli	1	1	3	1

### **III. Discussion**

#### ***Population et pathologie sous-jacente***

Dans notre étude, le voriconazole était prescrit le plus souvent chez les adultes. Les patients atteints d'aspergillose invasive venaient principalement du centre anticancéreux H. Becquerel. En effet, le voriconazole est le traitement de choix de cette pathologie qui constitue la première cause de mortalité d'origine infectieuse pulmonaire chez les patients bénéficiant de greffe de cellules souches hématopoïétiques et une cause importante d'infections opportunistes respiratoires et disséminées chez les patients immunodéprimés (19).

Les aspergilloses semi-invasives et chroniques (ABPA, aspergillome) étaient principalement prises en charge par les services de Pneumologie. Là aussi, le voriconazole est décrit dans la littérature comme un traitement adapté à ces pathologies (91).

#### ***Sensibilité des champignons***

Le champignon le plus couramment retrouvé dans notre étude était *Aspergillus* et plus particulièrement *A. fumigatus*. En effet, le voriconazole est le traitement de première intention des aspergilloses invasives (54).

Dans notre étude, tous les champignons isolés présentaient des CMI moyennes inférieures à 0,5 µg/mL, sauf pour les *Fusarium* spp. qui font pourtant partie du spectre du voriconazole. La valeur du seuil d'efficacité du voriconazole correspond également aux données de sensibilités moyennes des champignons à cet antifongique (CMI<sub>90</sub> = 0,5-1 µg/mL pour la majorité des champignons) (75). De ce fait, si l'on considère que les patients avaient des concentrations plasmatiques dans l'intervalle thérapeutique, le voriconazole était théoriquement adapté pour le traitement de ces champignons, sauf pour les *Fusarium* spp.

#### ***Indication et suivi des recommandations***

Selon son AMM, le voriconazole est indiqué dans le traitement des aspergilloses invasives, des candidémies chez les patients non neutropéniques, des infections invasives graves à *Candida* (y compris *C. krusei*) résistant au fluconazole et dans les infections fongiques graves à *Scedosporium* spp. ou *Fusarium* spp (54, 92). Dans notre étude, seules 35 % des indications entraient dans le cadre de l'AMM et suivaient les recommandations françaises. Par contre, si nous nous référons à l'IDSA, ce pourcentage atteignait 96 % (19).

Certaines indications n'entrent ni dans le cadre de l'AMM, ni dans les recommandations de l'IDSA. En ce qui concerne les patients atteints de mucoviscidose, plutôt sujets à l'ABPA, Hilliard *et al.* ne recommandent le voriconazole qu'en alternative à l'itraconazole, de part son coût et son potentiel à causer des effets secondaires et des interactions médicamenteuses (93). De plus, dans notre étude, des géotrichoses disséminées avaient été retrouvées. Il s'agit d'infections opportunistes survenant chez des patients le plus souvent immunodéprimés, généralement causées par 3 espèces : *G. candidum*, *G. capitatum*, *G. clavatum*. Aucun traitement de référence n'est recommandé pour traiter ces infections fongiques. Cependant, il existe dans la littérature des données qui permettent d'orienter le traitement. Ainsi, *G. capitatum* apparaît sensible *in vitro* à l'AmB, l'itraconazole (CMI : 0,12-0,5 µg/mL) et le voriconazole (CMI : 0,06-0,5 µg/mL) alors que les CMI à la 5-FC sont extrêmement variables. Une étude récente de Martino *et al.* préconise l'association de voriconazole et d'AmB ou de fluconazole à forte dose et d'AmB (94). Une étude de Bastides estime que le voriconazole peut être recommandé en première intention compte tenu de son activité régulière *in vitro*, de sa disponibilité en forme injectable et sous réserve du contrôle des taux sériques (95).

### ***Mode d'administration***

#### ○ Dose de charge

Le RCP du voriconazole préconise de réaliser en début de traitement une dose de charge, elle permet d'obtenir dès le premier jour de traitement des concentrations plasmatiques proches de l'état d'équilibre (54). Ceci est primordial sachant qu'un retard dans l'administration de l'antifongique adapté est associé à une mortalité accrue notamment chez les patients présentant une candidémie (96). L'aspergillose invasive constitue actuellement la cause la plus fréquente de mortalité infectieuse pulmonaire chez les patients bénéficiant d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques, elle est une cause importante d'infections opportunistes respiratoires disséminées chez les autres patients immunodéprimés. Les *Aspergillus* provoquent aussi d'autres pathologies qui évoluent plus sur un mode chronique et allergique. L'ABPA, la sinusite allergique et l'aspergillose semi-invasive sont également des causes de morbidité mais mettent rarement le pronostic vital en jeu (19).

Dans notre étude, les patients atteints d'aspergilloses ou de candidoses invasives (candidémies et endophtalmie) recevaient une dose de charge généralement conforme aux recommandations de l'AMM. Par ailleurs, une DC était prescrite plus rarement en cas d'aspergilloses semi-invasives et d'ABPA. Ces pathologies évoluant sur un mode chronique, le traitement n'aurait pas de caractère d'urgence et le délai de 5 à 7 jours nécessaire à

l'obtention de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques sans dose de charge serait tout à fait acceptable aux yeux des cliniciens, et ne représenterait pas une perte de chance pour le patient.

Chez les enfants, 3 patients sur 4 avaient reçu une DC par voie orale alors que les recommandations ne le préconisent pas (54). Chez les adultes de plus de 40 kg traités par voie orale et ceux traités par voie IV, la posologie de la DC était conforme aux recommandations. En revanche, pour les adultes de moins de 40 kg traités par voie orale, seule la moitié recevait la bonne posologie.

- Dose d'entretien

La posologie de la dose d'entretien était généralement conforme aux recommandations de l'AMM pour les adultes de plus de 40 kg traités par voie orale. Par contre, les posologies n'étaient respectées que chez 52 % des patients traités en voie IV et chez 25 % des adultes de moins de 40 kg traités par voie orale.

Par ailleurs, en ce qui concerne les enfants, les recommandations concernant les posologies en pédiatrie ont été modifiées en avril 2012 : une dose de charge est recommandée lors d'un traitement IV, les posologies d'entretien (IV et PO) sont fonction du poids de l'enfant et ont été augmentées à 8 mg/kg toutes les 12 heures pour un traitement IV et à 9 mg/kg x 2/jour pour un traitement par voie orale (54). Une comparaison des données pharmacocinétiques des populations pédiatrique et adulte a montré que l'exposition totale prévue (ASC) chez les enfants recevant une dose intraveineuse de charge de 9 mg/kg était comparable à celle obtenue chez les adultes recevant une dose intraveineuse de charge de 6 mg/kg. De part leur caractéristiques pharmacocinétiques, les enfants doivent donc recevoir des doses plus élevées que les adultes afin d'obtenir des concentrations plasmatiques équivalentes (54). Cependant, quelles qu'aient été les recommandations prises en compte (anciennes ou actualisées), tous les enfants de notre étude avaient reçu des posologies inférieures à celles recommandées.

- Voie d'administration

Dans notre étude, 43 % des infections fongiques invasives étaient traitées par voie IV contre 14 % dans l'étude récente de Dolton *et al* (86). Cette différence peut s'expliquer par un biais lors du recueil de nos données. En effet, dans notre cas, la voie d'administration a été relevée lors du premier dosage de voriconazole, alors que Dolton et al. l'ont recueillie à la fin du traitement. Donc contrairement à nous, il n'ont pas inclus dans leur groupe de traitements par voie IV les patients ayant bénéficié d'un relais PO.

Nous avons observé que la voie orale était largement utilisée dans les infections traitées au long cours comme les infections fongiques dans la mucoviscidose, les ABPA et les aspergilloses semi-invasives. Ce choix repose très probablement sur l'excellente biodisponibilité du voriconazole, le caractère non urgent, moins invasif et ambulatoire du traitement et enfin sur le moindre coût journalier du voriconazole par voie orale (77 € PO *versus* 408 € IV).

### ***Nombre de dosages et délai de rendu de résultats***

Pendant la durée de l'étude, le laboratoire de Pharmacologie a effectué 180 dosages pour 98 patients, contre 783 dosages pour 201 patients sur une période de 17 mois dans l'étude de Dolton *et al* (86). Il semble donc que le suivi thérapeutique pharmacologique du voriconazole soit plus systématique en Australie qu'en France. D'autre part, nous observons que le voriconazole est significativement plus souvent dosé chez les patients souffrant d'aspergilloses invasives que chez ceux ayant une ABPA. Cependant, le nombre moyen de dosages réalisés par patient et par type d'infection fongique (Figure 45) semble faible au regard des indications d'une surveillance des concentrations de voriconazole et du nombre de dosages réalisés dans l'étude de Dolton *et al.* (86). Cette observation est renforcée lorsque l'on compare la durée de notre étude avec celle de Dolton *et al.*

Le délai de rendu de résultat était inférieur à 24 heures pour 81 % des demandes ce qui est compatible avec une prise en charge efficace du patient.

### ***Délai entre le début de traitement et le 1er dosages***

Quelque soit la pathologie, le premier dosage intervenait au delà de la première semaine dans plus de la moitié des cas, voire même au-delà d'un mois chez plus de 20 % des aspergilloses invasives et chez la majorité des patients atteints d'infections fongiques au cours d'une mucoviscidose. Que la pathologie soit aiguë ou chronique, ces délais apparaissent trop longs pour optimiser l'efficacité, la sûreté et le coût du traitement.

### ***Concentrations plasmatiques***

Lors du premier dosage de voriconazole (Figure 47), nous avons constaté une grande variabilité des concentrations inter-individuelles comme cela a été largement décrit dans la littérature (63, 75) et ce pour des doses le plus souvent standards et recommandées par l'AMM. Ceci confirme l'absence de corrélation entre la dose administrée et les concentrations résiduelles obtenues (66). De plus, les proportions de patients ayant des concentrations dans

l'intervalle thérapeutique étaient comparables à celles retrouvées par Pascual *et al.* en 2008 et Park *et al.* en 2012 (75, 84).

Chez les patients atteints de mucoviscidose, la posologie d'entretien était conforme aux recommandations dans  $\frac{3}{4}$  des cas. Toutefois, la proportion plus importante de concentrations inférieures au seuil d'efficacité semblerait indiquer que la posologie standard ne permettait pas d'atteindre les concentrations thérapeutiques attendues chez ces patients. Ceci peut s'expliquer par les particularités pharmacocinétiques du voriconazole dans cette population de patients : absorption retardée ou diminuée pour les médicaments dont l'absorption est dépendante de la bile, volume de distribution proportionnel à la masse maigre, clairance supérieure dans la population pédiatrique (93, 97). Cette diminution d'exposition au voriconazole que nous avons observé, a été décrite dans la littérature et justifierait d'augmenter les doses de l'antifongique dès l'initiation du traitement (93, 97).

Chez les enfants, les doses d'entretien étaient bien inférieures à celle recommandées par le RCP, ce qui peut expliquer que tous les dosages de voriconazole réalisés étaient inférieurs au seuil de quantification de 0,5 µg/mL. Les doses nécessaires à l'obtention de concentrations situées dans l'intervalle thérapeutique doivent être plus importantes chez les enfants que chez les adultes, en raison d'une capacité d'élimination du voriconazole accrue chez l'enfant (67).

### ***Ajustement des posologies***

L'adaptation des posologies et des modalités de prise du voriconazole a permis la normalisation du dosage dans la moitié des cas où cela a été appliqué. Nous pouvons cependant regretter que très peu de patients présentant des concentrations résiduelles en dehors de l'intervalle thérapeutique aient bénéficié de tels ajustements. Les modalités d'adaptation ont généralement suivi les recommandations de l'AMM. Par ailleurs, de façon surprenante, nous avons constaté que certains patients, dont les concentrations étaient dans l'intervalle thérapeutique, avaient eu leurs posologies modifiées, sans que la raison de l'ajustement ne soit renseignée, à une exception près (cytolyse hépatique et troubles neurologiques).

A notre connaissance, une seule étude a traité de l'impact de l'adaptation de posologie sur les concentrations résiduelles de voriconazole. En effet, Park *et al.* ont montré une normalisation des concentrations chez une majorité de patients (71 %) ayant bénéficié d'un ajustement de posologie (84).

Par ailleurs, pour les patients dont l'ajustement de posologie n'était pas efficace, il nous a paru intéressant de proposer le génotypage du CYP2C19. En effet, cet iso-enzyme

présente un polymorphisme génétique important qui est largement responsable des concentrations infra- et supra-thérapeutique du voriconazole (98). Cette recherche a été réalisée chez un patient qui présentait une concentration résiduelle de voriconazole inférieure à 0,5 µg/mL et ce malgré une augmentation de posologie. Ce patient s'est révélé être un métaboliseur rapide et le test a participé à la décision de changer de molécule antifongique.

### ***Interactions médicamenteuses***

Parmi les interactions recensées, seules les associations à la Rifadine®, au Gaviscon® et au Smecta® peuvent être mis en cause dans les sousdosages observés dans notre cohorte. L'association avec la Rifadine® est contre-indiquée. Pour les associations avec les anti-reflux et les adsorbant intestinaux, un simple ajustement des modalités de prise est nécessaire en proposant la prise du voriconazole à distance de ces médicaments.

En revanche, il semble que le voriconazole n'ait été impliqué dans aucun cas de sous- ou surdosage des médicaments qui lui étaient associés.

Toutefois, une attention toute particulière doit être portée aux interactions médicamenteuses dans la mesure où le voriconazole influence les concentrations des médicaments associés et inversement, d'autant qu'il est souvent prescrit chez des patients polymédiqués.

### ***Effets indésirables***

Les notions de tolérance au traitement ou d'effets indésirables n'étaient que très peu mentionnés dans les dossiers cliniques. Toutefois, nous avons comptabilisé plus d'effets neurologiques, digestifs et cutanés (photosensibilisation) que les données de littérature (44). Néanmoins, l'interprétation de ces données reste délicate compte tenu d'un biais de sélection important (30 dossiers contenant des informations relatives à la tolérance sur 98). Par contre, concernant la tolérance hépatique, nous avons retrouvé autant d'augmentations de transaminases que dans la littérature (13 % vs 12,4 %) (99). En tout état de cause, les effets indésirables provoqués par le voriconazole étaient la plupart du temps inexistant ou bénins pour les plus fréquemment rencontrés (troubles visuels, rash cutanés ou élévation des transaminases). Enfin, pendant la période de notre étude, 25 dossiers ont présenté des commentaires concernant des effets indésirables potentiellement imputables au voriconazole, mais seulement 6 notifications ont été enregistrées par le Centre Régional de Pharmacovigilance. Les effets indésirables ont donc été largement sous-déclarés.

## **E.CONCLUSION**

Notre étude sur le bon usage et le suivi thérapeutique pharmacologique du voriconazole a été la première à faire un état des lieux des pratiques d'utilisation de ce médicament sur le CHU de Rouen et le centre anticancéreux H. Becquerel.

Chez les adultes, les posologies recommandées (dose de charge et dose d'entretien) ont été généralement respectées, mais les concentrations plasmatiques n'ont atteint l'intervalle thérapeutique que chez la moitié des patients. Cette observation est encore plus accentuée chez les patients atteints de mucoviscidose. Par contre, les enfants étaient systématiquement sous-dosés, avec pour conséquence des concentrations plasmatiques inférieures au seuil d'efficacité.

De façon générale, le voriconazole a été relativement bien toléré, et les interactions médicamenteuses relevées n'ont influencé ni les concentrations de voriconazole ni celles des médicaments associés.

Le voriconazole présente une variabilité interindividuelle importante qui rend les concentrations plasmatiques difficilement prévisibles. Le suivi thérapeutique pharmacologique prend là toute sa dimension. Il permet en effet un ajustement des posologies grâce à la surveillance des concentrations plasmatiques et assure ainsi la sécurité et l'efficacité du traitement par le voriconazole. Dans notre étude, malgré un délai de rendu de résultat compatible avec une prise en charge efficace du patient, ce suivi nous a paru trop peu et/ou trop tardivement utilisé après l'initiation du traitement. De plus, lorsque les concentrations plasmatiques étaient en dehors de l'intervalle thérapeutique, très peu de patients ont bénéficié d'ajustements de posologie. Ceci est d'autant plus regrettable que cette adaptation a permis une normalisation des concentrations dans la moitié des cas.

En conséquence, le suivi thérapeutique pharmacologique systématique du voriconazole nous paraît indispensable pour optimiser l'efficacité du traitement par cet antifongique onéreux. Dans un souci constant d'amélioration des pratiques de prescription, il nous semble primordial de renforcer les échanges clinico-biologiques et de définir conjointement des axes d'amélioration du traitement par le voriconazole, notamment, par l'utilisation de la pharmacogénétique. En effet, il s'agit d'un véritable enjeu de santé publique tant au niveau de la qualité des soins que de l'impact épidémiologique et économique.

## F. ANNEXES

### Annexe 1 : Résumé des recommandations pour le traitement des aspergilloses (IDSA 2008)

Condition	Therapy <sup>a</sup>		Comments
	Primary	Alternative <sup>b</sup>	
Invasive pulmonary aspergillosis	Voriconazole (6 mg/kg IV every 12 h for 1 day, followed by 4 mg/kg IV every 12 h; oral dosage is 200 mg every 12 h)	L-AMB (3–5 mg/kg/day IV), ABLC (5 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg day 1 IV and 50 mg/day IV thereafter), micafungin (IV 100–150 mg/day; dose not established <sup>c</sup> ), posaconazole (200 mg QID initially, then 400 mg BID PO after stabilization of disease <sup>d</sup> ), itraconazole (dosage depends upon formulation) <sup>e</sup>	Primary combination therapy is not routinely recommended based on lack of clinical data; addition of another agent or switch to another drug class for salvage therapy may be considered in individual patients; dosage in pediatric patients for voriconazole is 5–7 mg/kg IV every 12 h and for caspofungin is 50 mg/m <sup>2</sup> /day; limited clinical experience is reported with anidulafungin; dosage of posaconazole in pediatric patients has not been defined; indications for surgical intervention are outlined in table 3
Invasive sinus aspergillosis	Similar to invasive pulmonary aspergillosis	Similar to invasive pulmonary aspergillosis	Similar to invasive pulmonary aspergillosis
Tracheobronchial aspergillosis	Similar to invasive pulmonary aspergillosis	Similar to invasive pulmonary aspergillosis	Similar to invasive pulmonary aspergillosis
Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis (subacute invasive pulmonary aspergillosis)	Similar to invasive pulmonary aspergillosis	Similar to invasive pulmonary aspergillosis	Because chronic necrotizing pulmonary aspergillosis requires a protracted course of therapy measured in months, an orally administered triazole, such as voriconazole or itraconazole, would be preferred over a parenterally administered agent
Aspergillosis of the CNS	Similar to invasive pulmonary aspergillosis	Similar to invasive pulmonary aspergillosis	This infection is associated with the highest mortality among all of the different patterns of invasive aspergillosis; drug interactions with anticonvulsant therapy
<i>Aspergillus</i> infections of the heart (endocarditis, pericarditis, and myocarditis)	... <sup>f</sup>	Similar to invasive pulmonary aspergillosis	Endocardial lesions caused by <i>Aspergillus</i> species require surgical resection; aspergillus pericarditis usually requires pericardiectomy
<i>Aspergillus</i> osteomyelitis and septic arthritis	... <sup>f</sup>	Similar to invasive pulmonary aspergillosis	Surgical resection of devitalized bone and cartilage is important for curative intent
<i>Aspergillus</i> infections of the eye (endophthalmitis and keratitis)	Intraocular AMB indicated with partial vitrectomy <sup>f</sup>	Similar to invasive pulmonary aspergillosis; limited data with echinocandins	Systemic therapy may be beneficial in management of aspergillus endophthalmitis; ophthalmologic intervention and management is recommended for all forms of ocular infection; topical therapy for keratitis is indicated

# Annexe 1 : Résumé des recommandations pour le traitement des aspergilloses

## (IDSA 2008) (Suite)

Condition	Therapy <sup>a</sup>		Comments
	Primary	Alternative <sup>b</sup>	
Cutaneous aspergillosis	... <sup>f</sup>	Similar to invasive pulmonary aspergillosis	Surgical resection is indicated where feasible
<i>Aspergillus</i> peritonitis	... <sup>f</sup>	Similar to invasive pulmonary aspergillosis	...
Empirical and preemptive antifungal therapy	For empirical antifungal therapy, L-AMB (3 mg/kg/day IV), caspofungin (70 mg day 1 IV and 50 mg/day IV thereafter), itraconazole (200 mg every day IV or 200 mg BID), voriconazole (6 mg/kg IV every 12h for 1 day, followed by 3 mg/kg IV every 12 h; oral dosage is 200 mg every 12 h)	...	Preemptive therapy is a logical extension of empirical antifungal therapy in defining a high-risk population with evidence of invasive fungal infection (e.g., pulmonary infiltrate or positive galactomannan assay result)
Prophylaxis against invasive aspergillosis	Posaconazole (200 mg every 8h)	Itraconazole (200 mg every 12 h IV for 2 days, then 200 mg every 24 h IV) or itraconazole (200 mg PO every 12 h); micafungin (50 mg/day)	Efficacy of posaconazole prophylaxis demonstrated in high-risk patients (patients with GVHD and neutropenic patients with AML and MDS)
Aspergilloma <sup>9</sup>	No therapy or surgical resection	Itraconazole or voriconazole; similar to invasive pulmonary aspergillosis	The role of medical therapy in treatment of aspergilloma is uncertain; penetration into pre-existing cavities may be minimal for AMB but is excellent for itraconazole
Chronic cavitary pulmonary aspergillosis <sup>9</sup>	Itraconazole or voriconazole	Similar to invasive pulmonary aspergillosis	Innate immune defects demonstrated in most of these patients; long-term therapy may be needed; surgical resection may lead to significant complications; anecdotal responses to IFN- $\gamma$
Allergic bronchopulmonary aspergillosis	Itraconazole	Oral voriconazole (200 mg PO every 12 h) or posaconazole (400 mg PO BID)	Corticosteroids are a cornerstone of therapy; itraconazole has a demonstrable corticosteroid-sparing effect
Allergic aspergillus sinusitis	None or itraconazole	Few data on other agents	...

**NOTE.** ABLC, AMB lipid complex; AMB, amphotericin B; AML, acute myelogenous leukemia; BID, twice daily; GVHD, graft-versus-host disease; IV, intravenous; L-AMB, liposomal AMB; MDS, myelodysplastic syndrome; PO, orally; QID, 4 times daily.

<sup>a</sup> Duration of therapy for most conditions for aspergillosis has not been optimally defined. Most experts attempt to treat pulmonary infection until resolution or stabilization of all clinical and radiographic manifestations. Other factors include site of infection (e.g., osteomyelitis), level of immunosuppression, and extent of disease. Reversal of immunosuppression, if feasible, is important for a favorable outcome for invasive aspergillosis.

<sup>b</sup> Alternative (salvage) therapy for patients refractory to or intolerant of primary antifungal therapy.

<sup>c</sup> Micafungin has been evaluated as salvage therapy for invasive aspergillosis but remains investigational for this indication, and the dosage has not been established.

<sup>d</sup> Posaconazole has been approved for the salvage treatment of invasive aspergillosis in the European Union but has not been evaluated as primary therapy for invasive aspergillosis.

<sup>e</sup> Dosage of itraconazole in treatment of invasive pulmonary aspergillosis depends on formulation. The dosage for tablets is 600 mg/day for 3 days, followed by 400 mg/day. Although used in some case reports, oral solution is not licensed for treatment of invasive aspergillosis. Parenteral formulation has been studied in a limited series using a dosage of 200 mg every 12h IV for 2 days, followed by 200 mg daily thereafter (whether this is an optimal dosage has not been defined).

<sup>f</sup> Most of these cases have been treated primarily with deoxycholate AMB in individual case reports. Although the preponderance of cases treated with voriconazole in the randomized trial consisted of pulmonary invasive aspergillosis, successful treatment of other cases of extrapulmonary and disseminated infection allows one to infer that voriconazole would also be effective in these cases, so that voriconazole is recommended as primary therapy for most of these patients.

<sup>9</sup> A more recent classification divides aspergilloma into 2 categories: chronic cavitary and single aspergilloma. The latter does not require antifungal therapy but does require surgical therapy under some circumstances, and the former requires long-term antifungal therapy.

## Annexe 2 : Résumé des recommandations pour le traitement des candidoses

### (IDSA 2009)

Condition or treatment group	Therapy		Comments
	Primary	Alternative	
<b>Candidemia</b>			
Nonneutropenic adults	Fluconazole 800-mg (12-mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily or an echinocandin <sup>a</sup> (A-I). For species-specific recommendations, see text.	LFAmB 3–5 mg/kg daily; or AmB-d 0.5–1 mg/kg daily; or voriconazole 400 mg (6 mg/kg) bid for 2 doses, then 200 mg (3 mg/kg) bid (A-I)	Choose an echinocandin for moderately severe to severe illness and for patients with recent azole exposure. Transition to fluconazole after initial echinocandin is appropriate in many cases. Remove all intravascular catheters, if possible. Treat 14 days after first negative blood culture result and resolution of signs and symptoms associated with candidemia. Ophthalmological examination recommended for all patients.
Neutropenic patients	An echinocandin <sup>a</sup> or LFAmB 3–5 mg/kg daily (A-II). For species-specific recommendations, see text.	Fluconazole 800-mg (12-mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily; or voriconazole 400 mg (6 mg/kg) bid for 2 doses then 200 mg (3 mg/kg) bid (B-III)	An echinocandin or LFAmB is preferred for most patients. Fluconazole is recommended for patients without recent azole exposure and who are not critically ill. Voriconazole is recommended when additional coverage for molds is desired. Intravascular catheter removal is advised but is controversial.
<b>Suspected candidiasis treated with empiric antifungal therapy</b>			
Nonneutropenic patients	Treat as above for candidemia. An echinocandin or fluconazole is preferred (B-III).	LFAmB 3–5 mg/kg daily or AmB-d 0.5–1 mg/kg daily (B-III)	For patients with moderately severe to severe illness and/or recent azole exposure, an echinocandin is preferred. The selection of appropriate patients should be based on clinical risk factors, serologic tests, and culture data. Duration of therapy is uncertain, but should be discontinued if cultures and/or serodiagnostic tests have negative results.
Neutropenic patients	LFAmB 3–5 mg/kg daily, caspofungin 70-mg loading dose, then 50 mg daily (A-I), or voriconazole 400 mg (6 mg/kg) bid for 2 doses then 200 mg (3 mg/kg) bid (B-I).	Fluconazole 800-mg (12-mg/kg) loading dose, then 400 mg (6 mg/kg) daily; or itraconazole 200 mg (3 mg/kg) bid (B-I)	In most neutropenic patients, it is appropriate to initiate empiric antifungal therapy after 4 days of persistent fever despite antibiotics. Serodiagnostic tests and CT imaging may be helpful. Do not use an azole in patients with prior azole prophylaxis.
<b>Urinary tract infection</b>			
Asymptomatic cystitis	Therapy not usually indicated, unless patients are at high risk (e.g., neonates and neutropenic adults) or undergoing urologic procedures (A-III)	...	Elimination of predisposing factors recommended. For high-risk patients, treat as for disseminated candidiasis. For patients undergoing urologic procedures, fluconazole, 200–400 mg (3–6 mg/kg) daily or AmB-d 0.3–0.6 mg/kg daily for several days before and after the procedure.
Symptomatic cystitis	Fluconazole 200 mg (3 mg/kg) daily for 2 weeks (A-III)	AmB-d 0.3–0.6 mg/kg for 1–7 days; or flucytosine 25 mg/kg qid for 7–10 days (B-III)	Alternative therapy as listed is recommended for patients with fluconazole-resistant organisms. AmB-d bladder irrigation is recommended only for patients with refractory fluconazole-resistant organisms (e.g., <i>Candida krusei</i> and <i>Candida glabrata</i> ).
Pyelonephritis	Fluconazole 200–400 mg (3–6 mg/kg) daily for 2 weeks (B-III)	AmB-d 0.5–0.7 mg/kg daily with or without 5-FC 25 mg/kg qid; or 5-FC alone for 2 weeks (B-III)	For patients with pyelonephritis and suspected disseminated candidiasis, treat as for candidemia.

## Annexe 2 : Résumé des recommandations pour le traitement des candidoses

### (IDSA 2009) (Suite)

Condition or treatment group	Therapy		Comments
	Primary	Alternative	
Urinary fungus balls	Surgical removal strongly recommended (B-III); fluconazole 200–400 mg (3–6 mg/kg) daily; or AmB-d 0.5–0.7 mg/kg daily with or without 5-FC 25 mg/kg qid (B-III)	...	Local irrigation with AmB-d may be a useful adjunct to systemic antifungal therapy.
Vulvovaginal candidiasis	Topical agents or fluconazole 150 mg single dose for uncomplicated vaginitis (A-I)	...	Recurrent vulvovaginal candidiasis is managed with fluconazole 150 mg weekly for 6 months after initial control of the recurrent episode. For complicated vulvovaginal candidiasis, see section VI.
Chronic disseminated candidiasis	Fluconazole 400 mg (6 mg/kg) daily for stable patients (A-III); LFAmB 3–5 mg/kg daily or AmB-d 0.5–0.7 mg/kg daily for severely ill patients (A-III); after patient is stable, change to fluconazole (B-III)	An echinocandin <sup>a</sup> for several weeks followed by fluconazole (B-III)	Transition from LFAmB or AmB-d to fluconazole is favored after several weeks in stable patients. Duration of therapy is until lesions have resolved (usually months) and should continue through periods of immunosuppression (e.g., chemotherapy and transplantation).
<i>Candida</i> osteoarticular infection			
Osteomyelitis	Fluconazole 400 mg (6 mg/kg) daily for 6–12 months or LFAmB 3–5 mg/kg daily for several weeks, then fluconazole for 6–12 months (B-III)	An echinocandin <sup>a</sup> or AmB-d 0.5–1 mg/kg daily for several weeks then fluconazole for 6–12 months (B-III)	Duration of therapy usually is prolonged (6–12 months). Surgical debridement is frequently necessary.
Septic arthritis	Fluconazole 400 mg (6 mg/kg) daily for at least 6 weeks or LFAmB 3–5 mg/kg daily for several weeks, then fluconazole to completion (B-III)	An echinocandin <sup>a</sup> or AmB-d 0.5–1 mg/kg daily for several weeks then fluconazole to completion (B-III)	Duration of therapy usually is for at least 6 weeks, but few data are available. Surgical debridement is recommended for all cases. For infected prosthetic joints, removal is recommended for most cases.
CNS candidiasis	LFAmB 3–5 mg/kg with or without 5-FC 25 mg/kg qid for several weeks, followed by fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily (B-III)	Fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily for patients unable to tolerate LFAmB	Treat until all signs and symptoms, CSF abnormalities, and radiologic abnormalities have resolved. Removal of intraventricular devices is recommended.
<i>Candida</i> endophthalmitis	AmB-d 0.7–1 mg/kg with 5-FC 25 mg/kg qid (A-III); or fluconazole 6–12 mg/kg daily (B-III); surgical intervention for patients with severe endophthalmitis or vitritis (B-III)	LFAmB 3–5 mg/kg daily; voriconazole 6 mg/kg q12h for 2 doses, then 3–4 mg/kg q12h; or an echinocandin <sup>a</sup> (B-III)	Alternative therapy is recommended for patients intolerant of or experiencing failure of AmB and 5-FC therapy. Duration of therapy is at least 4–6 weeks as determined by repeated examinations to verify resolution. Diagnostic vitreal aspiration should be done if etiology unknown.
<i>Candida</i> infection of the cardiovascular system			
Endocarditis	LFAmB 3–5 mg/kg with or without 5-FC 25 mg/kg qid; or AmB-d 0.6–1 mg/kg daily with or without 5-FC 25 mg/kg qid; or an echinocandin <sup>b</sup> (B-III)	Step-down therapy to fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily for susceptible organism in stable patient with negative blood culture results (B-III)	Valve replacement is strongly recommended. For those who are unable to undergo surgical removal of the valve, chronic suppression with fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily is recommended. Lifelong suppressive therapy for prosthetic valve endocarditis if valve cannot be replaced is recommended.
Pericarditis or myocarditis	LFAmB 3–5 mg/kg daily; or fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily; or an echinocandin <sup>b</sup> (B-III)	After stable, step-down therapy to fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily (B-III)	Therapy is often for several months, but few data are available. A pericardial window or pericardiectomy is recommended.
Suppurative thrombophlebitis	LFAmB 3–5 mg/kg daily; or fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily; or an echinocandin <sup>b</sup> (B-III)	After stable, step-down therapy to fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily (B-III)	Surgical incision and drainage or resection of the vein is recommended if feasible. Treat for at least 2 weeks after candidemia has cleared.

## Annexe 2 : Résumé des recommandations pour le traitement des candidoses

### (IDSA 2009) (Suite)

Condition or treatment group	Therapy		Comments
	Primary	Alternative	
Infected pacemaker, ICD, or VAD	LFAmB 3–5 mg/kg with or without 5-FC 25 mg/kg qid; or AmB-d 0.6–1 mg/kg daily with or without 5-FC 25 mg/kg qid; or an echinocandin <sup>b</sup> (B-III)	Step-down therapy to fluconazole 400–800 mg (6–12 mg/kg) daily for susceptible organism in stable patient with negative blood culture results (B-III)	Removal of pacemakers and ICDs strongly recommended. Treat for 4–6 weeks after the device removed. For VAD that cannot be removed, chronic suppressive therapy with fluconazole is recommended.
Neonatal candidiasis	AmB-d 1 mg/kg daily (A-II); or fluconazole 12 mg/kg daily (B-II) for 3 weeks	LFAmB 3–5 mg/kg daily (B-III)	A lumbar puncture and dilated retinal examination should be performed on all neonates with suspected invasive candidiasis. Intravascular catheter removal is strongly recommended. Duration of therapy is at least 3 weeks. LFAmB used only if there is no renal involvement. Echinocandins should be used with caution when other agents cannot be used.
<i>Candida</i> isolated from respiratory secretions	Therapy not recommended (A-III)	...	<i>Candida</i> lower respiratory tract infection is rare and requires histopathologic evidence to confirm a diagnosis.
Nongenital mucocutaneous candidiasis			
Oropharyngeal	Clotrimazole troches 10 mg 5 times daily; nystatin suspension or pastilles qid (B-II); or fluconazole 100–200 mg daily (A-I)	Itraconazole solution 200 mg daily; or posaconazole 400 mg qd (A-II); or voriconazole 200 mg bid; or AmB oral suspension (B-II); IV echinocandin <sup>a</sup> or AmB-d 0.3 mg/kg daily (B-II)	Fluconazole is recommended for moderate-to-severe disease, and topical therapy with clotrimazole or nystatin is recommended for mild disease. Treat uncomplicated disease for 7–14 days. For refractory disease, itraconazole, voriconazole, posaconazole, or AmB suspension is recommended.
Esophageal	Fluconazole 200–400 mg (3–6 mg/kg) daily (A-I); an echinocandin <sup>a</sup> ; or AmB-d 0.3–0.7 mg/kg daily (B-II)	Itraconazole oral solution 200 mg daily; or posaconazole 400 mg bid; or voriconazole 200 mg bid (A-III)	Oral fluconazole is preferred. For patients unable to tolerate an oral agent, IV fluconazole, an echinocandin, or AmB-d is appropriate. Treat for 14–21 days. For patients with refractory disease, the alternative therapy as listed or AmB-d or an echinocandin is recommended.

**NOTE.** AmB, amphotericin B; AmB-d, amphotericin B deoxycholate; bid, twice daily; ICD, implantable cardiac defibrillator; IV, intravenous; LFAmB, lipid formulation of amphotericin B; qid, 4 times daily; VAD, ventricular assist device; 5-FC, flucytosine.

<sup>a</sup> Echinocandin dosing in adults is as follows: anidulafungin, 200-mg loading dose, then 100 mg/day; caspofungin, 70-mg loading dose, then 50 mg/day; and micafungin, 100 mg/day.

<sup>b</sup> For patients with endocarditis and other cardiovascular infections, higher daily doses of an echinocandin may be appropriate (e.g., caspofungin 50–150 mg/day, micafungin 100–150 mg/day, or anidulafungin 100–200 mg/day).

Annexe 3 : Référentiel de bon usage des médicaments de la liste hors-GHS. Bilan Juillet 2012

**ANTIFONGIQUES**

%	AMM	SITUATIONS TEMPORAIREMENT ACCEPTABLES%	SITUATIONS NON ACCEPTABLES%	INSUFFISANCE DE DONNEES%
<p><b>VFEND®</b> ; &lt;7&gt;=&lt;32&gt;&lt;4+</p>	<p>?@2),+5 +3,%A+4%24B+7C)*&lt;4+4%B D24)D+21% % ?@2),+5 +3,%A+4%23A)AE5 )+4%F+&gt;%+4%B2,+3,4%B&lt;3% 3+(,7&lt;BE3)G( +41% % ?@2),+5 +3,%A+4%B6=,)&lt;34%B D24)D+4%G72D+4%#Candida IJ% =&lt;5 B74%G. kruseiKAE4)4,23,2( %(&lt;32&gt;&lt;4+1% % ?@2),+5 +3,%A+4%B6=,)&lt;34%B3C)G( +4%G72D+4%#Scedosporium 4BB1%( %fusarium 4BB1% ; LM' N%A+D72),B73=)B2'+5 +3,%Q7+2A5 )3)4,7E2( P%B2,+3,4G 2,,+3,4%A#B6=,)&lt;34%ED&lt;( ,)D+4G B&lt;( D23, % +32=+7%#B7&lt;3&lt;4,)=% D,2*1% %</p>	<p>?623A)A&lt;4+%+4&lt;BF2C)+33+%3%24%A+%E4)4,23=+3G+ =&lt;3,7+?3A)=2,)&lt;3%( %A)B,&lt;E723=+2( %(&lt;32&gt;&lt;4+1%2&lt;U,% -.. V% % ?%W&lt;BFJ'2P)+%+&lt;3A2)7+%A+4%B6=,)&lt;34%B3C)G( +4%F+&gt;% *+4%B2,+3,4%AE5 2,&lt;C&lt;O+%&lt;( 7A+%F)5 )&lt;,FE72B)+% A)3A( = )&lt;3%( %A+%E?3A( = )&lt;3%A+%( =E5 )+2)G( XG67+6+ A+%&lt;+*+% ( %A+%+*( *+4%&lt;( =F+4K)Y )**,% . . V% %</p>	<p>?@2),+5 +3,%5 B)7)G( +% A+4%B6=,)&lt;34% 6&lt;3C)G( +4%F+&gt;%+4% B2,+3,4% 3+(,7&lt;BE3)G( +4% E727)+4%2&lt;U,% . . V% %</p>	<p>?%44&lt;=2,)&lt;3%A23,)B3C)G( +4%3%24% A24B+7C)*&lt;4+7B7&lt;Z2Z'+%( %A&lt;=( 5 +3,E+2D+=% 4)C3+4%5 2Y( 74%A+%G72D,E%2&lt;U,% . . V% ?%4B+7C)*&lt;4+%B D24)D+4%F+&gt;%A+4%B2,+3,4% B7E4+3,23,%3+2,,+3,+%E7Z72'+%3%244&lt;=2,)&lt;3% 2D+=%2%24B&lt;G 3C)3+% ( %4%75 ( '2,)&lt;34% *B)A)G( +4%A25 BF&lt;,E7)=3+% %2&lt;U,% . . V% ?%W&lt;BFJ'2P)+%B75 2)7+%A+4%B6=,)&lt;34%B3C)G( +4% )3 D24)D+4%3%3=&lt;FE5 2,&lt;C&lt;O+% ?%W&lt;BFJ'2P)+%A+4%B6=,)&lt;34%B3C)G( +4%3% 7E23)5 2,)&lt;3%2&lt;U,% . . V% %</p>

## G.BIBLIOGRAPHIE

1. GOODWIN ML, DREW RH. Antifungal serum concentration monitoring : an update. *J of Antimicrob Chemother* 2008;61:17-25
2. KUO F., ENSOM MHH. Role of thérapeutic drug monitoring of voriconazole in the traitement of invasive fungal infections. *Can J Hosp Pharm* 2009;62(6):469-482
3. LAT A, THOMPSON III GR. Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections. *Infect. Drug Resist.* 2011;4:43-53.
4. CHABASSE D. Classifications des champignons d'intérêt médical. *Encycl. Med. Chir., Maladies infectieuses*, 2001, 15P.
5. CHABASSE D, BOUCHARA JP, DE GENTILE L, *et al.* Les moisissures d'intérêt médical. *Bioforma* : 2002, 160p.
6. BOUCHET P., GUIGNARD J.-L., POUCHUS Y.-F., *et al.* Les champignons : Mycologie fondamentale et appliquée. Masson, Paris, 2005, 191p. ISBN 2-29402116-9
7. BOWMAN SM., FREE SJ. The structure and synthesis of the fungal cell wall. *BioEssays.* 2006;28:799-808.
8. BASMAJI MF. Caractérisation de la protéine Knr4 et recherche de ses partenaires fonctionnels pour la compréhension de son rôle dans la synthèse pariétale chez la levure *Saccharomyces cerevisiae* [en ligne]. Thèse de doctorat. Toulouse : INSA de Toulouse, 2005, 211p. Disponible sur : <http://eprint.insa-toulouse.fr/archive/00000078/01/basmaji.pdf> (consultée le 18/09/2012)
9. CHABASSE D, GUIGEN C, CONTET-AUDONNEAU N. *Mycologie médicale.* Masson. Paris : 1999, 324p. ISBN 2-225-82912-8
10. SANDHERR M., MASCHMEYER G., Pharmacology and metabolism of voriconazole and posaconazole in the traitement of invasive aspergillosis-Review of the literature. *Eur J Med Res.* 2011;16:139-144
11. BECU C. Intérêt du dosage de l'antigène aspergillaire circulant dans le diagnostic de l'aspergillose profonde invasive en héματο-oncologie. Thèse de biologie médicale. Rouen : faculté de médecine et de pharmacie de Rouen, 2008, 116p.
12. DARDE M.L. L'aspergillus : le point de vue du mycologue [en ligne]. Limoges. Disponible sur : [« http://www.cclin-sudouest.com/diaporamas/corres\\_lim\\_230310/Aspergillus%20hygiène.pdf »](http://www.cclin-sudouest.com/diaporamas/corres_lim_230310/Aspergillus%20hygiène.pdf) (consulté le 18/09/2012)

13. PHILIPPE B. Physiopathologie de l'aspergillose pulmonaire. Annales de l'institut Pasteur/Actualités : les mycoses, 2003. ISSN 0924-4204
14. Institut Pasteur, Unité des *Aspergillus*, LATGE JP. Les différentes formes d'aspergilloses [en ligne]. Disponible sur : <http://www.pasteur.fr/recherche/unites/aspergillus/th5-asp-inv.htm> (consulté le 18/09/2012)
15. PERSAT F. Sérologie aspergillaire, d'hier à aujourd'hui pour demain. J Mycol Méd. 2012;22:72-82
16. LATGE J.P. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. Clin. Microbiol. Rev. 1999;12(2):310
17. WINTENBERGER C. Vers une prise en charge ciblée de l'aspergillose invasive. Compte rendu de congrès/ Médecine et maladies infectieuses. 2011;41:679-683
18. CARETTE MF, ISNARD F, MAYAUD C, et al. Radiologic aspect of acute invasive pulmonary aspergillosis in 18 immunocompromised patients. J radiol. 1986;67(5):381-9.
19. WALSH T.J., ANAISSIE E.J., DENNING D.W., et al. Treatment of aspergillosis : clinical practice guidelines of infectious diseases society of America. CID 2008;46 (1):327-360
20. ROBINSON LA, REED E.C, GALBRAITH T.A, et al. Pulmonary resection for invasive *Aspergillus* infections in immunocompromised patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995;109:1182-97.
21. CENTENO –LIMA S, DE LACERDA JM, DO CARMO JA et al. Follow-up of anti-*Aspergillus* IgG and IgA antibodies in bone marrow transplanted patients with invasive aspergillosis. J Clin Lab Anal. 2002;16(3):156-62.
22. Hôpital Necker Enfants Malades, unité de mycologie-parasitologie, service de microbiologie, Paris. BOUGNOUX M.E. Outils diagnostiques des infections fongiques invasives [en ligne]. Disponible sur : [http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires\\_desc/2011-janvier/BOUGNOUX-Desc-janv2011.pdf](http://www.infectiologie.com/site/medias/enseignement/seminaires_desc/2011-janvier/BOUGNOUX-Desc-janv2011.pdf) (consulté le 18/09/2012)
23. CHABASSE D., ROBERT R., MAROT A., PIHET M. Candida pathogènes. Lavoisier. Paris, 2006, 183 p. ISBN2-7430-0881-4
24. COHEN Y. Initiation d'un traitement empirique en réanimation : pour quel patient ? Quand traiter ? Disponible sur <http://www.outcomerea.org/Champignons/Voir-categorie.html?dir=DESC&limit=50&limitstart=0&order=date> (consulté le 18/09/2012)

25. KHALID A. Incidence and predictors of ocular candidiasis after fungemia. Infectious Diseases Society of America 48th Annual meeting (Vancouver) : 21-24 octobre 2010.
26. ELOUENNAS M., DOGHMI K., FAGOT T., *et al.* Hepatosplenic and kidneys candidiasis complicating an acute myeloblastic leukemia : A case treated with voriconazole and caspofungin. *Ann Biol Clin* 2005;63(4):423-7.
27. MILLER DJ., MEJICANO GC. Vertebral osteomyelitis due to *Candida* species: case report and literature review. *Clin Infect Dis.* 2001;33:523–30.
28. TAYTARD A. Candidose bronchopulmonaire [en ligne]. Disponible sur : <http://www.respir.com/doc/abonne/base/Candidose.asp> (consultée le 18/09/2012)
29. PERFECT JR. Azoles : back to the future. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2011;24 (suppl2):S41-S58.
30. BOSMA F., VOSS A., VAN HAMERSVELT H.W. *et al.* Two cases of subcutaneous *Scedosporium apiospermum* infection treated with voriconazole. *Clin microbiol infect.* 2003;9:750-3
31. CHAMILOS G., LUNA M., LEWIS R.E. *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* 2006;91:986-989
32. DIGNANI MC., ANAISSIE E. Human fusariosis. *Clin Microbiol Infect* 2004;10 (S1):67-75
33. PAPPAS PG. The role of azoles in the treatment of invasive mycoses : review of the infectious diseases society of America guidelines. *Current opinion in infectious diseases* 2011;24(suppl 2):S1-S13
34. SANGLARD D. Mécanismes de résistance aux antifongiques. In : *Infections fongiques : résistance et nouvelles modalités thérapeutiques*, JIDIF : Optimed Ed ; 2003:29-45.
35. GHANNOUM M.A., RICE L.B. Antifungal agents : mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin. Microbiol. Rev.* 1999;12(4):501-517.
36. PALACIOS D.S, DAILEY I, SIEBERT D.M, WILCOCK B.C, *et al.* Synthesis-enabled functional group deletions reveal key underpinnings of amphotericin B ion channel and antifungal activities. *PNAS.* 2011;108(17):6733-6738.
37. SANGLARD D, BILLE J. Résistance aux antifongiques, implications en clinique. *Annales de l'institut Pasteur/Actualités : les mycoses*, 2003. ISSN 0924-4204

38. VERMES A., GUCHELAAR H.-J., DANKERT J. Flucytosine : a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:171-179
39. MIMOZ O. Traitements antifongiques. **In** : communications scientifiques 2000. Edition MAPAR 2000 : Le Kremlin Bicêtre
40. LEWIS RE. Pharmacokinetic-pharmacodynamic optimization of triazole antifungal therapy. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 2011;24(suppl2):S14-S29.
41. KOFLA G., RUHNKE M. Pharmacology and metabolism of anidulafungin, caspofungin and micafungin In the treatment of invasive candidosis – review of the literature. *Eur J Med Res* 2011;16:159-166
42. LACROIX C, DUBACH M, FEUILHADE M. Les échinocandines : une nouvelle classe d'antifongiques. *Med et Mal infect*, 2003;33(4):183-191.
43. HENNEQUIN C. Hôpital Saint Antoine, laboratoire de parasitologie-mycologie, Paris. place/intérêt d'une nouvelle candine dans la candidose invasive chez les patients non neutropéniques, le point de vue du mycologue [en ligne]. Disponible sur <http://www.infectiologie.com/site/medias/JNI/JNI09/COM/hennequin-candidoses-JNI09.pdf> (consulté le 18/09/2012)
44. EIDEN C. Essai de faisabilité du suivi thérapeutique pharmacologique et de l'optimisation des antifongiques azolés récents : voriconazole et posaconazole. Thèse de docteur de l'université. Montpellier, Université Montpellier I, 2009, 265p.
45. BEAUHAIRE C., BECAVIN M.-A., DEHAYNIN E. Vfend® (voriconazole) [en ligne]. Disponible sur : <https://www.pharmaweb.univ-lille2.fr/apache2-default/heberges/afrt/lille2/2003-2004/Voriconazole/VFEND%2520VORICLONAZOLE.ppt> (consulté le 18/09/2012)
46. JOHNSON LB, KAUFFMAN CA. Voriconazole : a new triazole antifungal agent. *Clin. Infect. Dis.* 2003;36:630-7.
47. DODD AES, LEWIS R, LEWIS JR, et al. Pharmacology of systemic antifungal agents. *Clin. Infect. Dis.* 2006;43(suppl 1):S28-39.
48. LUPETTI A, NIBBERING PH, CAMPA M, et al. Molecular targeted treatments for fungal infections : the role of drug combinations. *Trends in molecular medicine*, June 2003;9(6):269-276.
49. DENIS B. Association amicale d'enseignement post-universitaire de la région de Montmorency. Les mycoses ou infections fongiques [en ligne]. Disponible sur <http://epu95.nexenservices.com/epu95-enseignement-post-universitaire->

- montmorency/assets/files/archives-cr-reunion-pdf/cr-maladies-infectieuses-06/maladies-infections-fongiques-11-10.pdf (consulté le 18/09/2012)
50. CORDONNIER C., ROVIRA M., MAERTENS J., *et al.* Voriconazole for secondary prophylaxis of invasive fungal infections in allogeneic stem cell transplant recipients: results of the VOSIFI study. *Haematologica* 2010;95(10):1762-1768.
  51. Avis de la commission de transparence Vfend®, 08 Novembre 2006.
  52. KARLSSON MO, LUTSAR I, MILLIGAN PA. Population Pharmacokinetic Analysis of Voriconazole Plasma Concentration Data from Pediatric Studies. *Antimicrob Agents Chemother* Mar. 2009;53:935-944
  53. PURKINS L, WOOD N, KLEINERMANS D, *et al.* Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003;56 (suppl 1):17-23.
  54. Résumé des Caractéristiques du Produit Vfend®
  55. JONHSON LB, KAUFFMANN CA. Voriconazole: a new triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis.* 2003;36:630-7
  56. MARTINEZ V, LE GUILLOU JL, LAMER C, *et al.* Serum voriconazole levels following administration via percutaneous jejunostomy tube. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003;47:3375
  57. LAT A, THOMPSON III GR. Update on the optimal use of voriconazole for invasive fungal infections. *Infect Drug Resist* 2011;4:43-53
  58. PURKINS L, WOOD N, GHARAMANI P, *et al.* Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002;46:2546-53
  59. PURKINS L, WOOD N, KLEINERMANS D, *et al.* Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole : oral pharmacokinetics and safety. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003;56 (suppl 1):10-6.
  60. STERN JB, GIRARD P, CALIANDRO R, *et al.* Pleural diffusion of voriconazole in a patient with *Aspergillus fumigatus* empyema thoracis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48:1065
  61. POUPELIN JC, PHILIT F, RICHARD JC, *et al.* Pericardial and pleural diffusion of voriconazole during disseminated invasive aspergillosis : report of a case with successful outcome. *Intensive Care Med.* 2006;32:939-40.

62. HARIPRASAD SM, MIELER WF, HOLZ ER, et al. Determination of vitreous, aqueous, and plasma concentration of orally administered voriconazole in humans. *Arch. Ophthalmol.* 2004;122:42-7.
63. ASHBEE HR, GILLEECE MH. Has the era of individualised medicine arrived for antifungal? A review of antifungal pharmacogenomics. *Bone Marrow Transplantation* 2011;1-14
64. LEWIS RE. Pharmacokinetic-pharmacodynamic optimization of triazole antifungal therapy. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24(suppl 2):S14-S29
65. ANDES D, PASCUAL A, MARCHETTI O. Antifungal Therapeutic Drug Monitoring: Established and Emerging Indications. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:24-34
66. PASQUALOTTO AC, XAVIER MO, ANDREOLLA H.F, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring: focus on safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(1):125-137
67. MICHAEL C, BIERBACH U, FRENZEL K, et al. Voriconazole Pharmacokinetics and Safety in Immunocompromised Children Compared to Adult Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54:3225-3232
68. PAI MP., LODISE TP. Steady-state plasma pharmacokinetics of oral voriconazole in obese adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(6):2601-5
69. KOSELKE E., KRAFT S., SMITH J., NAGEL J. Evaluation of the effect of obesity on voriconazole serum concentrations. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Aug 21.
70. Pfizer Canada Inc. Monographie de produit : Vfend®. 2010:76 p
71. PAPPAS G., KAUFFMAN CA., ANDES D., *et al.* Clinical Practice Guidelines for the Management of Candidiasis : 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48:503–35
72. MARQUET P. Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments. Elsevier. 2004
73. BILLAUD EM. Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) : définition-vocabulaire et concepts. *Thérapie.* 2001;56:239-243.
74. LEWIS RE. What is the « Therapeutic Range » for Voriconazole? *Clin Infect Dis.* 2008;46:212-4

75. PASCUAL A, CALANDRA T, BOLAY S, et al. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Patient with Invasive Mycoses Improves Efficacy and Safety Outcomes. *Clin Infect Dis* 2008;46:201-11
76. NEELY M., RUSHING T., KOVACS A., *et al.* Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. *Clin Infect Dis.* 2010;50(1):27-36.
77. DENNING DW., RIBAUD P., MILPIED N., *et al.* Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2002;34(5):563-71
78. TAN K., BRAYSHAW N., TOMASZEWSKI K., *et al.* Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(2):235-43.
79. MATSUMOTO K., IKAWA K., ABEMATSU K., *et al.* Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents.* 2009 Jul;34(1):91-4.
80. IMHOF A., SCHAER DJ., SCHANZ U., *et al.* Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly.* 2006;136(45-46):739-42.
81. ZONIOS DI., GEA-BANACLOCHE J., CHILDS R., *et al.* Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(1):e7-e10.
82. HULIN A., DAILLY E., LE GUELLEC C. Level of Evidence for Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole. *Therapie.* 2011;66(2):109-114.
83. CHEN J., CHAN C., COLANTINO D., *et al.* Therapeutic drug monitoring of voriconazole in children. *Ther Drug Monit.* 2012;34:77-84
84. PARK WB., KIM NH., LEE SH., et al. The Effect of Therapeutic Drug Monitoring on Safety and Efficacy of Voriconazole in Invasive Fungal Infections: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis.* 2012 Jul 30. Epub ahead of print
85. SMITH J., SAFDAR N., KNASINSKI V., *et al.* Voriconazole therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother.* 2006;50(4):1570-2.
86. DOLTON MJ., RAY JE., CHEN SC., et al. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(9):4793-9. Epub 2012 Jul 2.
87. TRIFILIO SM., YARNOLD PR., SCHEETZ MH., *et al.* Serial plasma voriconazole concentrations after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(5):1793-6.

88. DODDS Ashley E. Pharmacoeconomics of antifungal therapy : current considerations. *Curr Opin Infect Dis.* 2011;24(suppl 2):S30-S40
89. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Référentiel de bon usage des médicaments de la liste hors-GHS. Bilan juillet 2012. En ligne. Disponible sur [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/f21915d763b1ba60ec4ea8df0d9b585e.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/f21915d763b1ba60ec4ea8df0d9b585e.pdf) (consulté le 18/09/2012)
90. DEMATTEIS M. (Année universitaire 2010-2011). Médicaments et effets indésirables, Pharmacovigilance. (UE6 : Initiation à la connaissance du médicament). Université J.Fourier. Grenoble.
91. SAMBATAKOU H., DUPONT B., LODE H., et al. Voriconazole treatment for subacute invasive and chronic pulmonary aspergillosis. *Am J Med.* 2006;119:527.e17-527.e24
92. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française, Société de Réanimation de Langue Française. Conférence de consensus commune : prise en charge des candidoses et aspergilloses invasives de l'adulte, 13 mai 2004, Paris Institut Pasteur.
93. HILLIARD T., EDWARDS S., BUCHDAHL R., et al. Voriconazole therapy in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2005(4):215-220
94. LACROIX C., FEUILHADE DE CHAUVIN M. Infections dues à *Trichosporon* spp. et à *Geotrichum* spp. *EMC Maladies infectieuses.* 2005:97-104
95. BASTIDES F. Zygomycoses, fusarioses, scédosporioses, trichosporonoses : les nouvelles mycoses émergentes. *Réanimation.* 2010;19:319-326
96. TAUR Y., COHEN N., DUBNOW S., et al. Effect of antifungal therapy timing on mortality in cancer patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(1):184-90
97. STEVENS DA., MOSS RB., KURUP VP., et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis-state of the art : Cystic Fibrosis Foudation Consensus Conference. *Clin Infect Dis.* 2003;37:S225-64
98. SCHOLZ I., OBERWITTLER H., RIEDEL KD., et al. Pharmacokinetics, metabolism and bioavailability of the triazole antifungal agent voriconazole in relation to CYP2C19 genotype. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68(6):906-15
99. TAN K., BRAYSHAW N., TOMASZEWSKI K., et al. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:235-243

## RESUME

**Introduction** : L'incidence des infections fongiques invasives a significativement augmenté au cours des vingt dernières années. Les levures du genre *Candida* restent les plus souvent rencontrées. Les champignons du genre *Aspergillus* sont les plus couramment responsables d'infections invasives chez les sujets immunodéprimés. Le voriconazole est un antifongique à large spectre utilisé dans le traitement de première intention des aspergilloses invasives et il représente aussi une nouvelle alternative pour les candidoses systémiques, les infections fongiques invasives à germes émergents. Le but de notre étude était d'évaluer le bon usage et le suivi thérapeutique pharmacologique du voriconazole.

**Méthode** : Les patients recrutés de juin 2010 à Mai 2012 avaient eu au moins un dosage de voriconazole lors de leur hospitalisation au sein du CHU de Rouen ou du centre anticancéreux H. Becquerel. Les critères retenus étaient la pathologie sous-jacente, le champignon isolé et sa CMI, la voie d'administration, la posologie, la valeur des dosages du voriconazole, la survenue d'effets indésirables et l'existence d'interactions médicamenteuses.

**Résultats** : Notre étude a porté sur 98 patients dont 4 enfants, le *sex ratio* H/F était de 1,3. Mis à part 3 *Fusarium* spp., tous les champignons isolés avaient des CMI inférieures à 0,5 mg/L. Les indications de traitement par voriconazole étaient conformes à l'AMM dans seulement 35 % des cas et aux recommandations de l'Infectious Disease Society of America (IDSA) dans 96 % des cas. Chez les adultes, les posologies suivaient globalement les recommandations, au contraire, les enfants recevaient des doses systématiquement inférieures à celles préconisées. Seule la moitié des patients a présenté des concentrations de voriconazole dans l'intervalle thérapeutique lors du premier dosage. Ceci est d'autant plus frappant chez les patients atteints de mucoviscidose qui présentaient majoritairement des dosages inférieurs au seuil d'efficacité. Le délai de rendu du dosage de voriconazole était inférieur à 24 heures dans 81 % des cas. Seuls 24 % des patients ont bénéficié d'ajustement de posologies lorsque les dosages étaient en dehors de l'intervalle thérapeutique. Cette adaptation a abouti à une normalisation des concentrations dans la moitié des cas.

**Conclusion** : Le suivi thérapeutique pharmacologique systématique du voriconazole nous paraît indispensable pour optimiser l'efficacité du traitement par voriconazole. En effet, il s'agit d'un véritable enjeu de santé publique tant au niveau de la qualité des soins que de l'impact épidémiologique et économique. Il nous semble donc primordial de définir conjointement des axes d'amélioration de ce traitement, notamment, par l'utilisation de la pharmacogénétique.

Mots-clés : voriconazole, aspergilloses, suivi thérapeutique pharmacologique, bon usage