



HAL
open science

Pertinence de prise en charge des aspergilloses invasives au CHU d'Amiens : étude rétrospective observationnelle de janvier 2012 à décembre 2016

Benjamin Valentin

► To cite this version:

Benjamin Valentin. Pertinence de prise en charge des aspergilloses invasives au CHU d'Amiens : étude rétrospective observationnelle de janvier 2012 à décembre 2016. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01983415

HAL Id: dumas-01983415

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01983415>

Submitted on 16 Jan 2019

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.

**MEMOIRE POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Soutenu publiquement le 26 Avril 2017 par

Monsieur Valentin Benjamin

Conformément aux dispositions du Décret du 10 septembre 1990 qui tient lieu de

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Pertinence de prise en charge des aspergilloses invasives
au CHU d'Amiens : étude rétrospective observationnelle
de Janvier 2012 à Décembre 2016**

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Jean Marc CHILLON,
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie d'Amiens,
Praticien Hospitalier, Pharmacien, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Directeur :

Monsieur le Docteur Taïeb CHOUAKI,
Praticien Hospitalier, Pharmacien mycologue, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN,
Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Lille 2,
Praticien Hospitalier, Pharmacien, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

Monsieur le Docteur Frédéric MARCON,
Maître de Conférences des Universités, Faculté de Pharmacie d'Amiens
Praticien Hospitalier, Pharmacien, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

Madame le Docteur Bérengère GRUSON,
Praticien Hospitalier, Hématologue, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens

REMERCIEMENT

A Monsieur le Professeur Jean Marc CHILLON, Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie également pour votre disponibilité à mon égard. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Taieb CHOUAKI, je te remercie de m'avoir permis de travailler dans ce domaine complexe et passionnant qu'est la mycologie. Merci pour ton appétence et les connaissances et que tu m'as transmis. Vois dans ces remerciements l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN, j'ai beaucoup apprécié les analyses critiques que vous avez dispensées en cours de DES ou lors des thèses auxquelles j'ai pu assister. Je vous remercie de les mettre à profit pour juger ma thèse de façon pertinente. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Frédéric MARCON, Merci de m'avoir ouvert les portes du stage que je réalise actuellement. Au-delà des connaissances, nos échanges m'auront permis d'avoir un point de vue plus réfléchi sur mon travail. Pour cela je vous en remercie.

A Madame le Docteur Bérengère GRUSON, Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury. Votre avis d'hématologue ainsi que votre connaissance du monde fongique sera un jugement précieux pour mon travail. Veuillez trouver l'expression de mon profond respect

A toute l'équipe du CHU d'Amiens, Merci pour tout.

A vous, M.Belhout, pour tous ces échanges, moments de rire et de travail, vous avez participé grandement à mon apprentissage et mon épanouissement en tant qu'interne. Pour tout cela je vous suis plus que reconnaissant.

A toute l'équipe du CH de Lens, qui m'a énormément appris sur le plan humain grâce à une équipe incomparable, et pour qui « rigueur et bonne humeur » sont des maîtres mots au travail.

A tous mes co-internes : Cricri, Fanny, Marine, Beber, Lisa, Matou, Dédé, Julien Rooky, Simon, Alex, Florian, Terry, Marie, Jérémy, Mélanie, Maximilien, Héloïse, Elo, JB, Cédric et Ines. Je vous remercie pour tous ces moments de joie que nous avons partagés durant cet internat.

A vous deux, Papy et Agathe, pour cette amitié inébranlable et votre soutien.

Aux 4 fantastiques, pour des moments de folies inégalables.

A Zouzou, Clément et Gauthier, pour nos parties endiablées de squash ou de padel.

A toute ma famille, pour le soutien que vous m'apportez tous les jours

A toi Mel, pour ton amour, ton soutien indéfectible et ta bonne humeur. La complicité que nous partageons nous a permis de franchir les obstacles de cette année et j'en suis sûr, continuera à nous faire aller de l'avant.

« Le succès c'est d'aller d'échec en échec sans perdre son enthousiasme »

Winston Churchill

TABLES DES MATIERES

REMERCIEMENT	2
TABLES DES MATIERES	5
TABLE DES ILLUSTRATIONS	6
TABLE DES GRAPHIQUES	6
TABLE DES TABLEAUX	7
TABLE DES ANNEXES	7
Liste des abreviations	8
GENERALITES	9
INTRODUCTION	11
A. <i>ASPERGILLUS SP</i>	11
1. <i>Description</i>	11
2. <i>Physiopathologie et pouvoir pathogène</i>	12
3. <i>Les différentes espèces</i>	13
4. <i>Les pathologies associées</i>	15
B. <i>ASPERGILLOSE INVASIVE</i>	17
1. <i>Les patients cibles</i>	17
2. <i>L'incidence</i>	17
3. <i>Les conséquences de l'AI</i>	18
4. <i>Le diagnostic</i>	18
5. <i>La classification</i>	19
6. <i>Prise en charge, suivi et codage de l'AI</i>	21
6.1 <i>Mesures préventive de l'AI</i>	22
6.2 <i>Traitement curatif</i>	23
6.3 <i>Codification</i>	23
OBJECTIF	24
MATERIEL ET METHODE	24
RESULTATS	26
EVOLUTION DES ASPERGILLOSES INVASIVES	26
ELEMENTS SCANOGRAPHIQUES DU DIAGNOSTIC	27
PERTINENCE DU CHOIX DE L'ANTIFONGIQUE ET DE SA POSOLOGIE	28
RETARD DE PRISE EN CHARGE INITIALE	30
VOIE ET DUREE D'ADMINISTRATION DU VORICONAZOLE INITIALEMENT PRESCRIT	31
REEVALUATION DES INSTAURATIONS D'ANTIFONGIQUES INADAPTEES	32
SUIVI THERAPEUTIQUE ET PHARMACOLOGIQUE	33
POURCENTAGE DE MESUSAGE GLOBAL SUR LA PRISE EN CHARGE DES ASPERGILLOSES INVASIVES	34
PERTINENCE D'UTILISATION DES OUTILS DE SUIVI DE L'ASPERGILLOSE INVASIVE	35
COTATION DES ASPERGILLOSES INVASIVES	36
<i>Cotation des AI lors du séjour de diagnostic</i>	36
<i>Cotation des AI pour les séjours suivant le séjour de diagnostic</i>	37
DISCUSSION	38
CHOIX DE L'ANTIFONGIQUE ET DE SA POSOLOGIE	38
CHOIX DE LA VOIE ET DE LA DUREE D'ADMINISTRATION	38
RETARD DE PRISE EN CHARGE	39
REEVALUATION DE L'ANTIFONGIQUE	39

SUIVI THERAPEUTIQUE ET PHARMACOLOGIQUE	40
CRITERES PRIMAIRES	41
PERTINENCE D'UTILISATION DES OUTILS DE SUIVI DE L'ASPERGILLOSE INVASIVE.....	42
COTATION DES ASPERGILLOSES INVASIVES.....	43
<i>Concernant le séjour diagnostic de l'AI</i>	43
<i>Concernant les séjours suivant le diagnostic d'AI</i>	43
CONCLUSION	44
ANNEXE	46
BIBLIOGRAPHIE	50

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : PHOTO D'UN <i>ASPERGILLUS FUMIGATUS</i>	11
FIGURE 2 : PHOTO D'UN <i>ASPERGILLUS FUMIGATUS</i>	11
FIGURE 3 : SCHEMA D'UNE PAROI D' <i>ASPERGILLUS</i>	11
FIGURE 4 : <i>ASPERGILLUS FUMIGATUS</i> APRES MISE EN CULTURE, ASPECT COTONNEUX.....	12
FIGURE 5 : PHOTO D'UNE TRUFFE ASPERGILLAIRE A L'AUTOPSIE	15
FIGURE 6 : SIGNE DU CROISSANT GAZEUX (SCAN THORACIQUE)	15
FIGURE 7 : SIGNE DU HALO (SCANNER THORACIQUE)	15
FIGURE 8 : PATHOLOGIE DEVELOPPEE EN FONCTION DU ROLE COLONISANT, IMMUNO-ALLERGISANT OU INFECTIEUX DE L' <i>ASPERGILLUS SP</i>	16
FIGURE 9 : EVOLUTION DES SIGNES SCANNOGRAPHIQUES DE L'AI EN FONCTION DU TEMPS.....	19
FIGURE 10 : REPRESENTATION DES CRITERES DE L'EORTC 2008	19
FIGURE 11 : CRITERE DECISIONNEL POUR CATEGORISER UNE ASPERGILLOSE INVASIVE.....	20

TABLE DES GRAPHIQUES

GRAPHIQUE 1 : EVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ATTEINTS D'AI DIAGNOSTIQUES ENTRE 2012 ET 2016.	26
GRAPHIQUE 2 : REPRESENTATION EN POURCENTAGE DES SIGNES SCANNOGRAPHIQUES EVOCATEURS D'UNE AI PRESENTS DANS NOTRE POPULATION ENTRE 2012 ET 2016	27
GRAPHIQUE 3 : REPARTITION DES ATF INSTAURES SUITE AU DIAGNOSTIC D'AI, ASSOCIES AU POURCENTAGE DE MESUSAGE DE L'ATF CHOISI.....	28
GRAPHIQUE 4 : POURCENTAGE DE POSOLOGIE CONFORME LORS DE L'INSTAURATION DE L'ATF APRES DIAGNOSTIC D'AI.....	29
GRAPHIQUE 5 : REPRESENTATION DU DELAI ENTRE LE DIAGNOSTIC D'AI ET L'INSTAURATION D'UN ANTIFONGIQUE	30
GRAPHIQUE 6 : VOIE ET DUREE D'ADMINISTRATION DU VORICONAZOLE INITIALEMENT PRESCRIT.....	31
GRAPHIQUE 7 : PERTINENCE DU CHOIX DE L'ANTIFONGIQUE ET DE SA POSOLOGIE POUR LA REEVALUATION EN CAS D'INSTAURATION INAPPROPRIEE.....	32
GRAPHIQUE 8 : STP DE LA VORICONAZOLEMIE ASSOCIE A SON POURCENTAGE DE SUIVI	33
GRAPHIQUE 9 : REPRESENTATION EN RADAR DU POURCENTAGE DE PERTINENCE DE PRISE EN CHARGE DE L'ASPERGILLOSE INVASIVE.....	34
GRAPHIQUE 10 : PERTINENCE D'UTILISATION DES OUTILS DE SUIVI PRONOSTIC DE L'ASPERGILLOSE INVASIVE	35
GRAPHIQUE 11: REPARTITION DU CODAGE DES ASPERGILLOSES INVASIVES DANS LES GHS CORRESPONDANT A L'INFECTION INITIALE DES PATIENTS.....	36
GRAPHIQUE 12 : MISE EN EVIDENCE DU NIVEAU DE SEVERITE DU GHS AVANT ET APRES SIMULATION DU CODAGE APPROPRIEE ET DU MANQUE A GAGNER ENGENDREE POUR LES SEJOURS SUIVANT LE SEJOUR DE DIAGNOSTIC	37

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DES DIFFERENTES ESPECES D'ASPERGILLUS	14
TABLEAU 2 : RECAPITULATIF DES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	49

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : CHARTE RESS IF	46
ANNEXE 2 : ACCORD D'EXPLOITATION DE LA BASE DE DONNEES RESSIF	47
ANNEXE 3 : FLOWCHART REPRESENTANT L'INCLUSION DE NOTRE POPULATION DANS NOTRE ETUDE	48
ANNEXE 4 : RECAPITULATIF DES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....	49

LISTE DES ABREVIATIONS

Ag asp : Antigène aspergillaire
AI : Aspergillose invasive
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ATF : Antifongique
CNIL : Commission Nationale de l'informatique et des Libertés
COMAI : Commission des Médicaments Anti-Infectieux
DIM : Département d'Information Médicale
ECIL : European Conference on Infections in Leukaemia
ECMM : European Confederation of Medical Mycology
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
MSG : Mycoses Study Group
ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
GHS : Groupe Homogène de Séjour
GM : Galactomannanes
GVH : Réaction du greffon contre l'hôte
IDSA : Infectious Diseases Society of America
IFI : Infection fongique invasive
INVS : Institut National de Veille Sanitaire
IV : Intraveineux
LAM : Leucémie aigue myéloïde
LBA : Lavage broncho alvéolaire
LCR : Liquide céphalo rachidien
NA : Non adapté
PCR : Réaction en chaîne par polymérase
PNN : polynucléaires neutrophiles
PO : Per os
QPCR : PCR quantitative
RCP : Réunions de concertation pluridisciplinaires
RESSIF : Réseau de Surveillance et de Suivi des Infections Fongiques
RSS : Résumé de Sortie Standardisé
SAIF : Surveillance des Aspergilloses Invasives en France
SFHH : Société Française d'Hygiène Hospitalière
SMD : Syndrome myéloprolifératif
STP : Suivi Thérapeutique et Pharmacologique
TIMM : Trends in Mycology Medical

GENERALITES

« Les antibiotiques, c'est pas automatique », voilà un slogan nationalement connu, inscrit dans la campagne contre le mésusage des antibiotiques.

Mais qu'en est-il pour leurs cousins antifongiques ?

Les antifongiques (ATF) sont des anti-infectieux très largement consommés, notamment dans les services d'hématologie et de réanimation. (1)

Parmi ces ATF, deux molécules ressortent principalement : le voriconazole et la caspofungine, qui se situent dans le top 25 des médicaments les plus consommés à l'hôpital selon un rapport de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) en 2013. (2) Selon ce même rapport, les ATF sont majoritairement des médicaments onéreux, représentant le 8^{ème} poste des dépenses médicamenteuses en 2013. (2)

Il existe une augmentation globale de la consommation des anti-infectieux au cours de la dernière décennie, concernant aussi bien les antibiotiques que les ATF. (3) Celle-ci peut s'expliquer en partie par l'augmentation des allogreffes en hématologie et la prise en charge de patients plus « fragiles » (4), constituant des situations plus à risque d'infections fongiques invasives (IFI). (5)

Depuis Flemming et sa découverte de la pénicilline, nous avons pu constater que le mésusage des antibiotiques engendrait l'apparition de bactéries résistantes, et constituait un réel problème de santé publique avec notamment la multiplication des bactéries productrices de carbapénémases. Il en va de même pour les ATF, avec des modifications, déjà, de l'environnement fongique telles que l'apparition de *Candida sp* résistants à la caspofungine (6,7), ou d'*Aspergillus sp* résistants au voriconazole. (8)

La maîtrise de l'utilisation des ATF, tout comme celle des antibiotiques, est la clé de voute afin de préserver notre arsenal thérapeutique et de ne pas faire naître des monstres contre lesquels nous serions impuissants.

Pour cela des recommandations existent. Cependant elle ne sont pas forcément entendues ni respectées de tous (9), ce qui peut expliquer un mésusage au niveau national, de l'ordre de 40% en moyenne(9,10).

Devant cette situation préoccupante, il nous paraît intéressant et indispensable d'évaluer la pertinence de nos prescriptions.

INTRODUCTION

A. ASPERGILLUS SP

1. DESCRIPTION

L'*Aspergillus sp* est un champignon filamenteux (=moisissure du monde eucaryote), composé de différents éléments morphologiques présentés dans les figures 1 et 2.

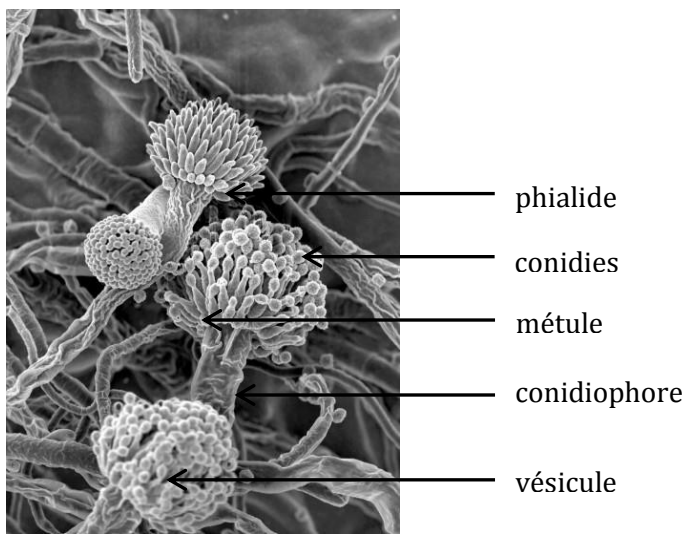


FIGURE 1 : PHOTO D'UN *ASPERGILLUS FUMIGATUS*



FIGURE 2 : PHOTO D'UN *ASPERGILLUS FUMIGATUS*

Une cellule eucaryote est composée d'un noyau, un réticulum endoplasmique ainsi que d'une membrane et une paroi (schématisée dans les figures 3 et 4).

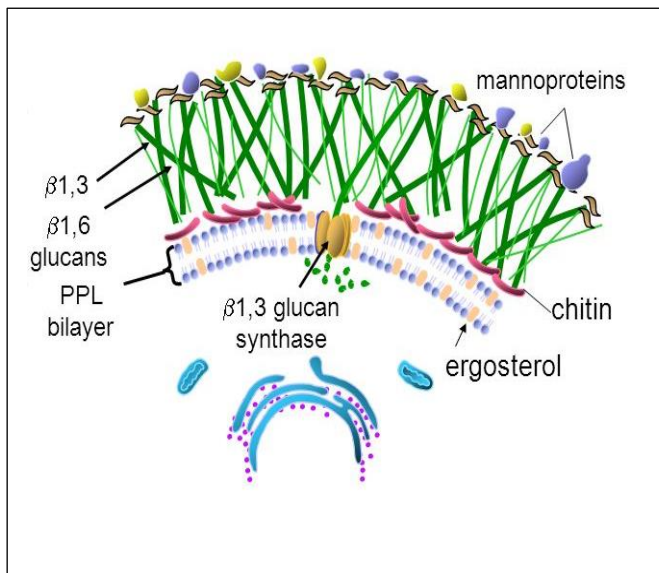


FIGURE 4 : SCHEMA D'UNE PAROI D'*ASPERGILLUS*

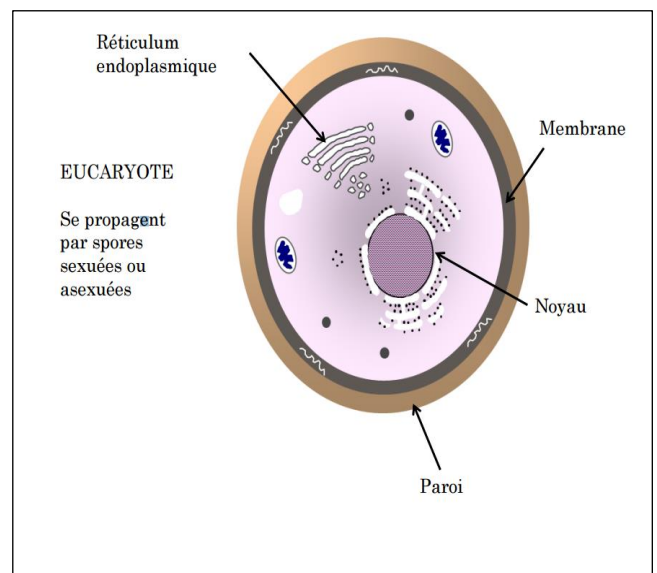


FIGURE 3 : SCHEMA D'UNE CELLULE EUCARYOTE

Sa paroi est composée majoritairement de protéines telles que les galactomannanes (GM) et les β 1-3 D glucanes. Elles servent notamment à la protection de la cellule.

En culture, le recto présente des colonies blanches puis bleues vert virant finalement au vert foncé (figure 5)



FIGURE 5 : *ASPERGILLUS FUMIGATUS* APRES MISE EN CULTURE, ASPECT COTONNEUX

C'est un champignon saprophyte du sol, c'est-à-dire qui se nourrit de matières organiques en décomposition présentes sur les débris végétaux et les transforme en matière minérale servant de nutriments.

2. PHYSIOPATHOLOGIE ET POUVOIR PATHOGENE

Ce champignon libère des spores dans l'air atmosphérique. Ses spores, d'un diamètre de 2 à 3 μ m (pour *Aspergillus fumigatus*), se diffusent dans l'air (aérocontaminant) et peuvent de ce fait contaminer notamment les muqueuses humaines.

Son pouvoir pathogène est dû à plusieurs éléments :

- Ses spores de petite taille
- Son tropisme vasculaire
- Sa production de mycotoxines
- Sa thermo-résistance (37°C) pour *A.fumigatus* et *A.flavus*
- Sa capacité d'adhérence importante

Chez l'immunocompétent, des barrières physiologiques empêchent la colonisation par ces spores de moisissures :

- Tapis mucocilliaire : barrière mécanique empêchant la pénétration des spores
- Macrophages alvéolaires exerçant un pouvoir de phagocytose
- Polynucléaires neutrophiles détruisant les formes mycéliennes en cas de germination des spores

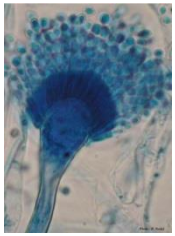
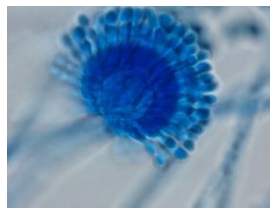
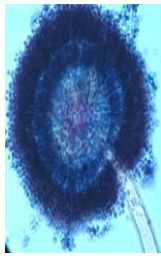


3. Les différentes espèces

La taxonomie est en perpétuelle évolution, en effet l'arrivée des outils de biologie moléculaire (séquençage) semble définir plutôt des complexes d'espèces que des espèces proprement dites (espèces tryptiques).

Ainsi, *Aspergillus fumigatus* appartient à la section Fumigati comportant près de 35 espèces.

Ces remaniements taxonomiques ont par ailleurs une importance majeure en raison de la sensibilité différente aux azolés de deux espèces appartenant à la même section (*Aspergillus fumigatus* / *Aspergillus lantulus*)

Le tableau ci-dessous représente les caractéristiques morpho-botaniques des principales espèces d'*Aspergillus spp stricto sensu* pathogènes les plus fréquemment isolées chez l'Homme.

Aspergillus	<i>A. fumigatus</i>	<i>A. flavus</i>	<i>A. niger</i>	<i>A. nidulans</i>	<i>A. terreus</i>
Aspect macroscopique	Blanc puis vert, vert-gris puis vert foncé à gris-noirâtre Verso : incolore, jaune, vert ou brun-rouge	Duveteux à poudreux, blanc puis jaune à jaune-vert Verso : incolore, rosé à brun rouge foncé	Blanc puis jaune puis granuleux et noirâtre Verso : incolore à jaune pâle	Duveteux à poudreux, vertes foncé à jaunâtres (cléistothèces) Verso : rougeâtre, pourpre	Duveteux à poudreux, beige à cannelle Verso : jaune à brun-orange
Tête aspergillaire	Unisériée En colonne	Radiée Uni ou bisériée	Radiée Bisériée	Bisériée en colonne courte	Bisériée en colonne longue Aspect en éventail
Conidiophore	Court (300µm), lisse, incolore, évasement progressif au sommet (aspect en massue)	Long (jusqu'à 2,5mm) souvent verruqueux incolore paroi épaisse	Long : 1,5-3mm Large: 15 - 20µm Lisse Incolore à jaune brun	Court : 75-100µm, sinueux, brun, lisse	100-250µm, lisse, incolore
Vésicule	Hémisphérique, 20-30µm, phialides au sommet	Sphérique (25-45µm)	Sphérique (30-100µm)	Hémisphérique (8-10µm)	Hémisphérique (10-16µm)
Conidies	Rondes, vertes, échinulées ou lisses 2,5-3µm	Grosses (3,5-4,5µm) globuleuses à subglobuleuses, vertes pâles, échinulées	Grosses conidies globuleuses (3,5-5µm), brunes, échinulées	Conidies (3-3,5µm), vertes, échinulées	Conidies petites (1,5-2,5µm), lisses, globuleuses à légèrement elliptiques
Image					

TABEAU 1 : CARACTERISTIQUES DES PRINCIPALES ESPECES DU GENRE ASPERGILLUS

4. LES PATHOLOGIES ASSOCIEES

Les différentes espèces du genre *Aspergillus*, principalement *Aspergillus fumigatus* peuvent être à l'origine de différentes pathologies :

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique : Infection à type allergique : rhinite / sinusite

L'aspergillome : infection locale caractérisée par le développement du champignon dans une cavité



FIGURE 6 : PHOTO D'UNE TRUFFE ASPERGILLAIRE A L'AUTOPSIE

L'aspergillose invasive (AI) : Infection sinusienne ou pulmonaire, pouvant se disséminer dans l'organisme

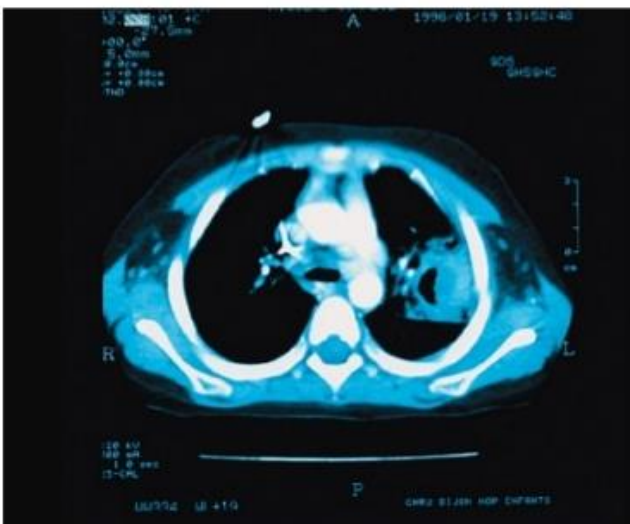


FIGURE 7 : SIGNE DU CROISSANT GAZEUX (SCAN THORACIQUE)

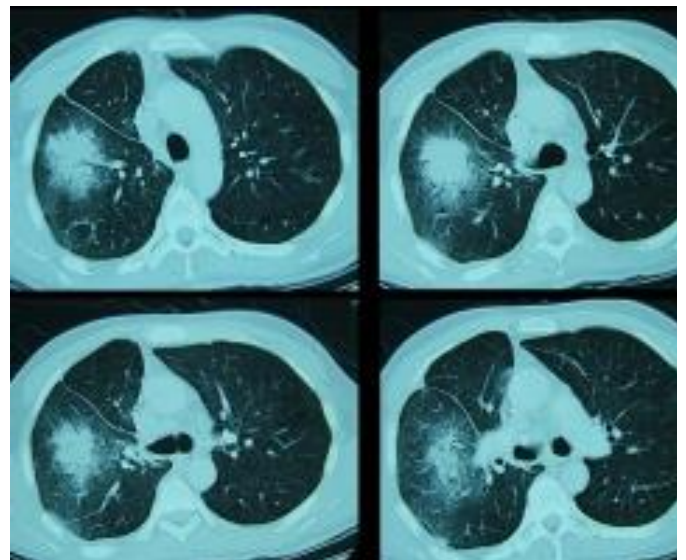


FIGURE 8 : SIGNE DU HALO (SCANNER THORACIQUE)

Les pathologies développées sont variables car *Aspergillus spp* peut agir en tant qu'agent colonisant, immuno-allergisant ou infectieux.

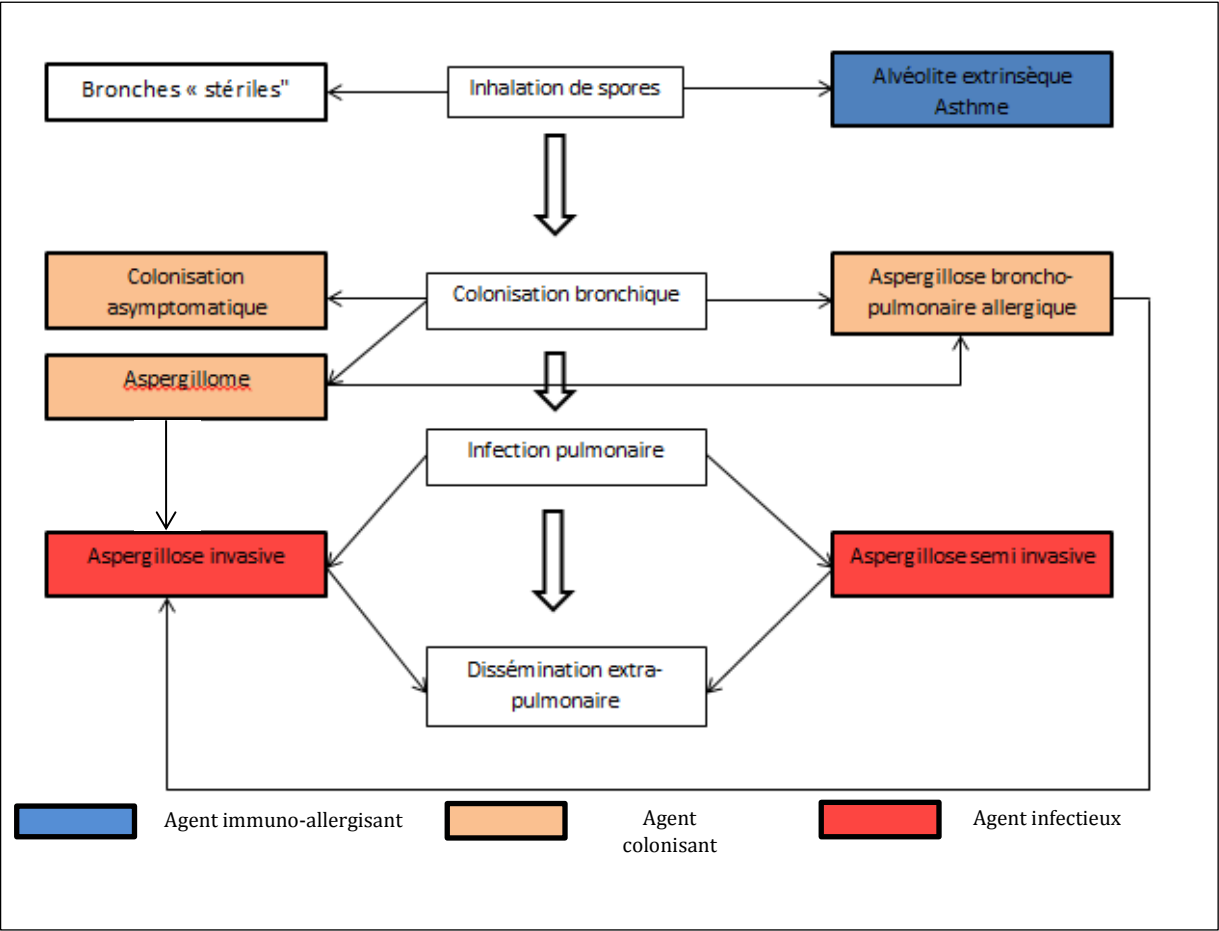


FIGURE 9 : PATHOLOGIE DEVELOPPEE EN FONCTION DU ROLE COLONISANT, IMMUNO-ALLERGISANT OU INFECTIEUX DE L'ASPERGILLUS SP

B. ASPERGILLOSE INVASIVE

1. LES PATIENTS CIBLES

L'AI n'est pas une pathologie du sujet immunocompétent, sauf dans certains cas particuliers qui seront détaillés par la suite. Elle touche principalement les sujets immunodéficients, notamment les patients atteints de leucémie aigue myéloblastique (LAM) ou lymphoblastique ainsi que les patients allogreffés, ou ceux ayant un traitement immunosuppresseur : corticothérapie (0,3mg/kg/j équivalent prednisone pendant plus de 21 jours) ou les anti-TNF α , sans oublier les patients sidéens ou atteints d'immunodéficiences congénitales(11,12)

Cependant certains états cliniques semblent agir en tant que cofacteurs de l'infection expliquant ainsi la survenue d'AI chez des patients présumés immunocompétents. L'incidence chez ces patients est plus faible mais non négligeable. C'est en ce sens que les critères de l'EORTC présentés à Lisbonne (TIMMS-ECMM 2015) introduisent la cirrhose décompensée comme facteurs d'hôtes à part entière, en insistant également sur le rôle de la bronchopneumopathie chronique obstructive et/ou la co-infection par des microorganismes (virus *Influenzae* H1N1, pneumocoque...) en tant que co-facteurs de l'AI. (4)

2. L'INCIDENCE

Selon le groupe de Surveillance des Aspergilloses Invasives en France (SAIF), une étude rétrospective de 2005 à 2007 retrouvait une incidence d'AI de 0,271 cas / 1000 hospitalisations, avec une incidence de 8,1% pour les patients allogreffés. (4) Une valeur similaire est retrouvée dans l'étude de Cornet et al avec 12,8% d'incidence chez les patients allogreffés. (13) L'AI touche nettement moins les patients autogreffés (<2%). (4)

3. LES CONSEQUENCES DE L'AI

L'AI est une pathologie gravissime avec une mortalité élevée (35-50%) selon les publications. Malgré un traitement adapté, la morbi/mortalité semble plus importante chez le patient allogreffé.

4. LE DIAGNOSTIC

Clinique

Le tableau clinique est non spécifique, il se traduit par une fièvre résistante aux antibiotiques à large spectre pendant plus de 48 heures avec une symptomatologie non spécifique de type toux et dyspnée. Le caractère angio-invasif du champignon se traduit par la présence d'hémoptygies (10%) et de douleurs thoraciques (25%).

Diagnostic mycologique

Les prélèvements broncho-pulmonaires, quand ils sont réalisés, permettent de suspecter l'infection dès la positivité de l'examen direct. La caractérisation de l'espèce est obtenue par mise en culture sur milieu de Sabouraud.

Une approche indirecte peut être réalisée en titrant l'antigène GM sur le sérum et/ou le liquide bronchoalvéolaire (LBA).

Ce diagnostic sérologique peut être conforté par le dosage d'un marqueur panfongique qu'est le β D Glucane.

Des approches moléculaires pourraient optimiser le diagnostic avec l'arrivée sur le marché de trousse standardisées de PCR quantitatives (QPCR).

Radiologique

L'apport de l'imagerie dans le diagnostic et le pronostic des infections aspergillaires est connu depuis les années 1990. Cependant, il faut insister sur la nécessité de répéter l'examen en raison de la variabilité des images en fonction de la date de début de l'infection. (14)

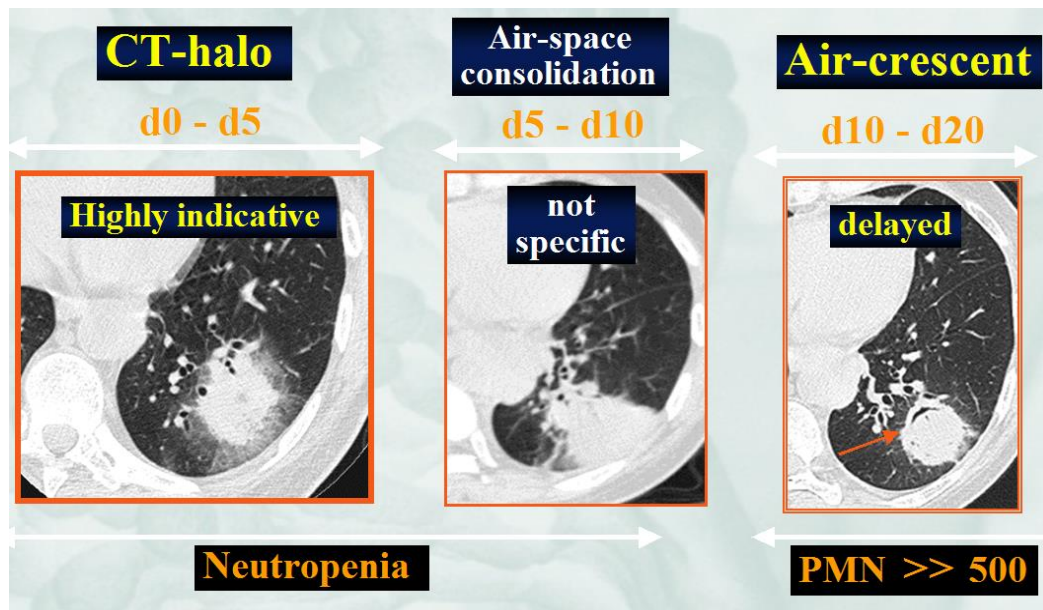


FIGURE 10 : EVOLUTION DES SIGNES SCANNOGRAPHIQUES DE L'AI EN FONCTION DU TEMPS

5. LA CLASSIFICATION

La classification va s'effectuer en se basant sur les critères EORTC 2008 (15) et va permettre de catégoriser l'AI en trois sous-groupes : Possible / Probable / Prouvée.

Les critères EORTC se décomposent en trois items : les facteurs d'hôtes, les facteurs microbiologiques et les facteurs cliniques.

Critères liés à l'hôte	Critères cliniques	Critères mycologiques
<p>Neutropénie récente (<500 PNN pendant plus de 10 jours)</p> <p>Allogreffes de moelle</p> <p>Corticothérapie prolongée (0.3mg/kg/j en prednisone ou équivalent pendant plus de 3 semaines)</p> <p>Traitement immunosuppresseur dans les 90 derniers jours</p> <p>Déficit immunitaire constitutionnel</p>	<p>Infection des voies respiratoires basses :</p> <ul style="list-style-type: none"> -halo, croissant d'air, ou cavité dans la zone de consolidation <p>Infection sino-nasale:</p> <p>Infection nasosinusienne :</p> <ul style="list-style-type: none"> - érosion des parois sinusales ou extension de l'infection aux structures voisines - ulcération nasale, escarre de la muqueuse nasale ou épistaxis ; œdème périorbitaire 	<p>Détection directe par examen cytologique, microscopique direct ou culture d'un champignon filamenteux dans un crachat, LBA, aspiration sinusienne ou brossage bronchique</p> <p>Détection indirecte</p> <ul style="list-style-type: none"> -Ag GM dans le sérum, LBA ou LCR -β D glucane dans le sérum

FIGURE 11 : REPRESENTATION DES CRITERES DE L'EORTC 2008

L'antigène aspergillaire

- ✓ Il est spécifique de l'AI pour les patients d'hématologie - oncologie
- ✓ Réactions croisées : faux positifs avec les antibiotiques semi synthétiques : piperacilline-tazobactam / amoxicilline-acide clavulanique, mais également avec les immunoglobulines type IgG.
- ✓ Réaction croisées iatrogènes : gluconate de calcium ; boisson lactée, thé
- ✓ Situations cliniques : Alimentation parentérale en pédiatrie, post allogreffe de moelle osseuse + GVH digestive

On peut alors définir l'AI comme possible, probable ou prouvée

Aspergillose prouvée	Aspergillose probable	Aspergillose possible
Mise en évidence d' <i>Aspergillus sp</i> par examen direct ou culture à partir du sang et de prélèvements tissulaires ou de sites normalement stériles	1 critère d'hôte + 1 critère clinique + 1 critère mycologique	1 critère d'hôte + 1 critère clinique

FIGURE 12 : CRITERE DECISIONNEL POUR CATEGORISER UNE ASPERGILLOSE INVASIVE

6. PRISE EN CHARGE, SUIVI ET CODAGE DE L'AI

Les protocoles de prise en charge des AI ont été élaborés par différentes sociétés savantes notamment l'ECIL et l'IDSA.

Les différentes recommandations s'accordent sur l'intérêt d'utiliser une molécule fongicide sur *Aspergillus spp.* Le voriconazole est la molécule de choix en traitement préemptif ou documenté.

Lors de l'absence d'argumentaire mycologique, une stratégie empirique préconise l'utilisation de la caspofungine ou de l'amphotéricine B liposomale, dépendant de la fonction rénale.

Le tableau ci-dessous représente les principaux schémas thérapeutique de prise en charge des AI.

Antifongique	Voriconazole	Posaconazole	Amphotericine B liposomale	Caspofungine
Famille	Tri-azolé	Tri-azolé	Polyène	Echinocandine
Dose de charge	Adulte : IV : 6mg/kg/12h PO : 400mg/12h Enfant : IV : 9 mg/kg/12h	300mg/12h	Absence de dose de charge	70mg
Dose entretien	Adulte : IV : 4mg/kg/12h PO : 400mg/12h Enfant : IV : 8 mg/kg/12h PO : 9 mg/kg deux fois par jour (dose maximale de 350 mg deux fois par jour)	300mg/j	3-5mg/kg/j	Poids > 80 kg = 70mg Poids < 80 kg = 50mg
Mécanisme d'action	Inhibition sélective de la C14 α demethylase, enzyme responsable de la transformation du lanostérol en ergostérol, principal composant de la membrane fongique		Interaction directe avec l'ergosterol membranaire, avec création de pores membranaires	Inhibition de l'enzyme β 1-3 D glucane synthase, empêchant ainsi la synthèse de la paroi fongique

TABLEAU 2 : POSOLOGIE DES ANTIFONGIQUES RECOMMANDES CHEZ L'ENFANT ET L'ADULTE AINSI QUE LEURS MECANISMES D'ACTION

6.1 MESURES PREVENTIVE DE L'AI

✓ Isolement protecteur

Des précautions environnementales ont été élaborées par la Société Française d'Hygiène Hospitalière (SFHH) afin de prévenir l'AI chez les patients immunodéprimés. (16) Elles se basent sur une thématique : la stérilité de l'environnement. Pour cela, elles recommandent un traitement spécifique de l'air :

- Quadruple filtrage avec filtres HEPA terminaux
- Taux de renouvellement de l'air ambiant important
- Suppression de la pièce d'isolement

Ainsi qu'un bio nettoyage spécifique et un isolement protecteur :

- Isolement en chambre individuelle
- Etanchéité des portes et fenêtres
- Enceinte à flux laminaire

✓ Chimiothérapie prophylactique

Il existe deux grandes situations à risque d'AI nécessitant l'utilisation d'une prophylaxie antifongique (17)

- Les inductions de LAM et de syndromes myélodysplasiques (SMD)
- L'allogreffe de cellules souches

Le posaconazole possède une recommandation A1 selon l'ECIL et l'IDSA dans ces deux indications. (18)

6.2 TRAITEMENT CURATIF

Le gold standard de la prise en charge de l'AI est le voriconazole IV avec un relais par voie orale au bout de 7 jours s'il est possible. L'alternative au voriconazole est l'amphotéricine B liposomale.(19)

A noter que les ecchinocandines ne sont pas des traitements de première ligne sur les champignons filamenteux, de par leur action fongistatique sur ceux-ci.

6.3 CODIFICATION

L'AI (prouvée ou probable) peut se coder soit en diagnostic principal, soit en diagnostic associé avec le code B44.0 provenant de la CIM-10

A00-B99 Chapitre I Certaines maladies infectieuses et parasitaires

B35-B49 Mycoses

B44 Aspergilloses

B44.0 Aspergilloses pulmonaires invasives

Il existe un autre code pouvant être utilisé : B.44.7 correspondant à une aspergillose disséminée. Les autres codes B44 ne concernent pas les aspergilloses pulmonaires invasives ou disséminées, probables ou prouvées.

OBJECTIF

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer rétrospectivement la pertinence de la prise en charge des AI probables ou prouvées ayant été prises en charge au sein de notre établissement entre janvier 2012 et décembre 2016.

Les objectifs secondaires de ce travail sont :

- Evaluer la pertinence d'utilisation des outils de suivi de la maladie. Les outils de suivi seront le dosage du GM et le scanner de contrôle
- Evaluer la pertinence du codage effectué dans les groupes homogènes de séjour (GHS) des patients.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive observationnelle conduite entre 1er janvier 2012 et le 31 décembre 2016.

Critères d'inclusion :

- Patient atteint d'AI probable ou prouvée (critères EORTC 2008 élargis aux nouveaux critères de l'EORTC présentés au TIMM/ECMM, Lisbonne, Octobre 2015)(20)
- Patient pris en charge au CHU d'Amiens

Inclusion des patients

Tous les dosages biologiques de GM sur sang ou LBA ont été extraits du logiciel d'analyse biologique Dx Lab.

L'analyse des marqueurs sérologiques a consisté en l'inclusion des patients présentant 2 GM successivement supérieurs à 0,5 ou un dosage supérieur à 0,7 mais également un dosage > 1 dans le LBA (valeur seuil Ag asp > 0.5 sur sang ou > 1 sur LBA). (18) Un dosage des β D glucanes est systématiquement associé aux patients présentant un GM sérique positif (seuil de positivité > 80pg/ml).

Les patients présentant un dosage du GM et du β D glucane positifs sont analysés.

Si le patient répond aux critères d'inclusion de l'AI probable ou prouvée, les données de celui-ci sont enregistrées dans la base de données RESSIF

(Annexe 1)

« Qu'est-ce que la base de données RESSIF ? »

RESSIF est une base de données anonyme où sont renseignées l'ensemble des infections fongiques invasives (IFI) nationales à la demande de l'INVS, afin de suivre l'épidémiologie fongique. Un accord global avec la CNIL a été acté sous forme d'une charte. (Annexe 2)

Une extraction de la base de données RESSIF a été effectuée selon la combinaison de deux critères : « diagnostic = aspergillose invasive » et « localisation = Amiens » avec l'accord du responsable local. (Annexe 3)

Critère principal

L'évaluation de la pertinence s'effectue par l'analyse de plusieurs paramètres de la prise en charge et leur adhésion aux recommandations en vigueur (ECIL 3) :

- Choix de l'antifongique et de sa posologie
- Voie et durée d'administration
- Réévaluation du traitement initial et de la posologie associée
- Suivi thérapeutique et pharmacologique (STP)
- Adaptation au STP

Critères secondaires

Les patients sont screenés au rythme de deux fois par semaine pour le GM et un scanner de contrôle doit être effectué afin de mesurer la réponse thérapeutique par la régression des lésions.

Le manque à gagner est mesuré par la mise en évidence des cotations non appropriées dans le résumé de sortie standardisé (RSS) des patients. Une simulation nous permet d'évaluer le manque à gagner engendré par la cotation inappropriée.

Analyse statistique

Les variables démographiques et cliniques quantitatives sont décrites à l'aide de la moyenne \pm écart type et de la médiane.

RESULTATS

Cent soixante-huit dossiers patients ont ainsi été analysés. Cinquante patients atteints d'AI ont été mis en évidence et enregistrés dans RESSIF. Quarante patients présentaient l'ensemble des données nécessaires à une analyse exhaustive de leur prise en charge.

Notre population a un âge moyen de $49,3 \pm 16,6$ ans avec un sexe ratio homme / femme de 1,35. Le poids moyen de la population est de $71 \pm 22,8$ kg.

Les trois quarts de la population présentent une pathologie hématologique, la moitié étant une LAM ou SMD, 40% une pathologie lymphoïde et 10% d'autres pathologies hématologiques.

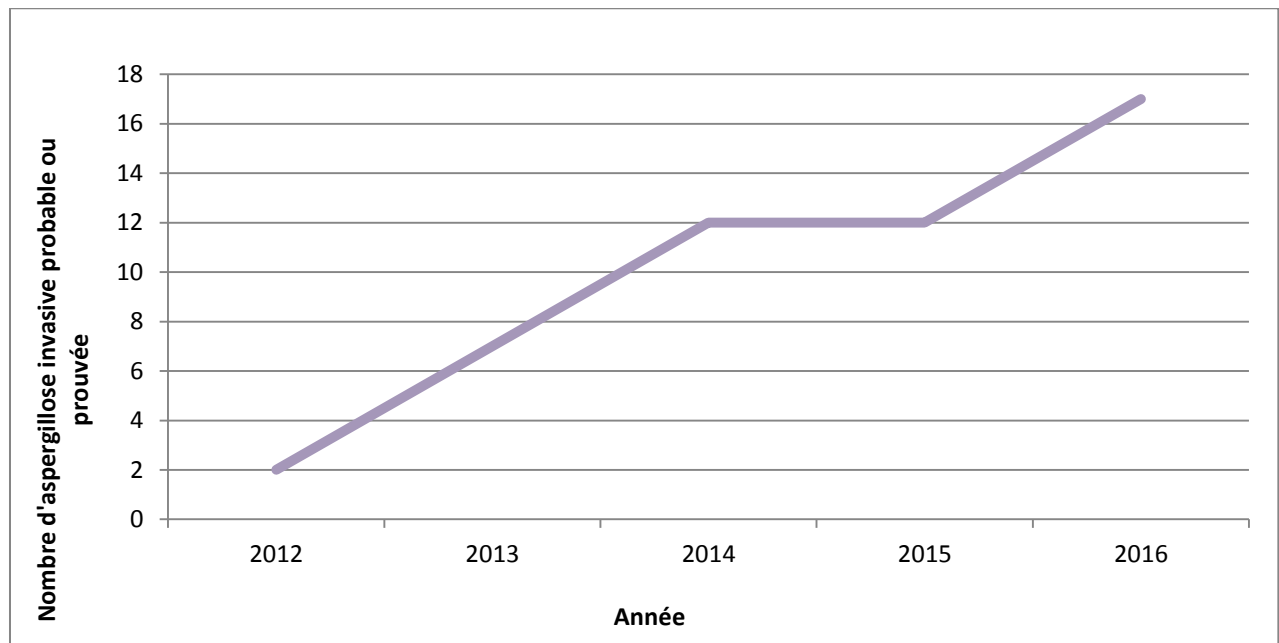
Onze patients sont allogreffés et 5 présentent une GVH au moment du diagnostic d'AI.

Vingt et un patients étaient neutropéniques lors de l'infection et 26 recevaient un traitement immunosuppresseur.

Un récapitulatif des caractéristiques des patients est présenté en annexe 4.

EVOLUTION DES ASPERGILLOSES INVASIVES

Cinquante patients ayant développé une AI probable ou prouvée ont été mis en évidence entre 2012 et 2016, avec une augmentation croissante au fil du temps.

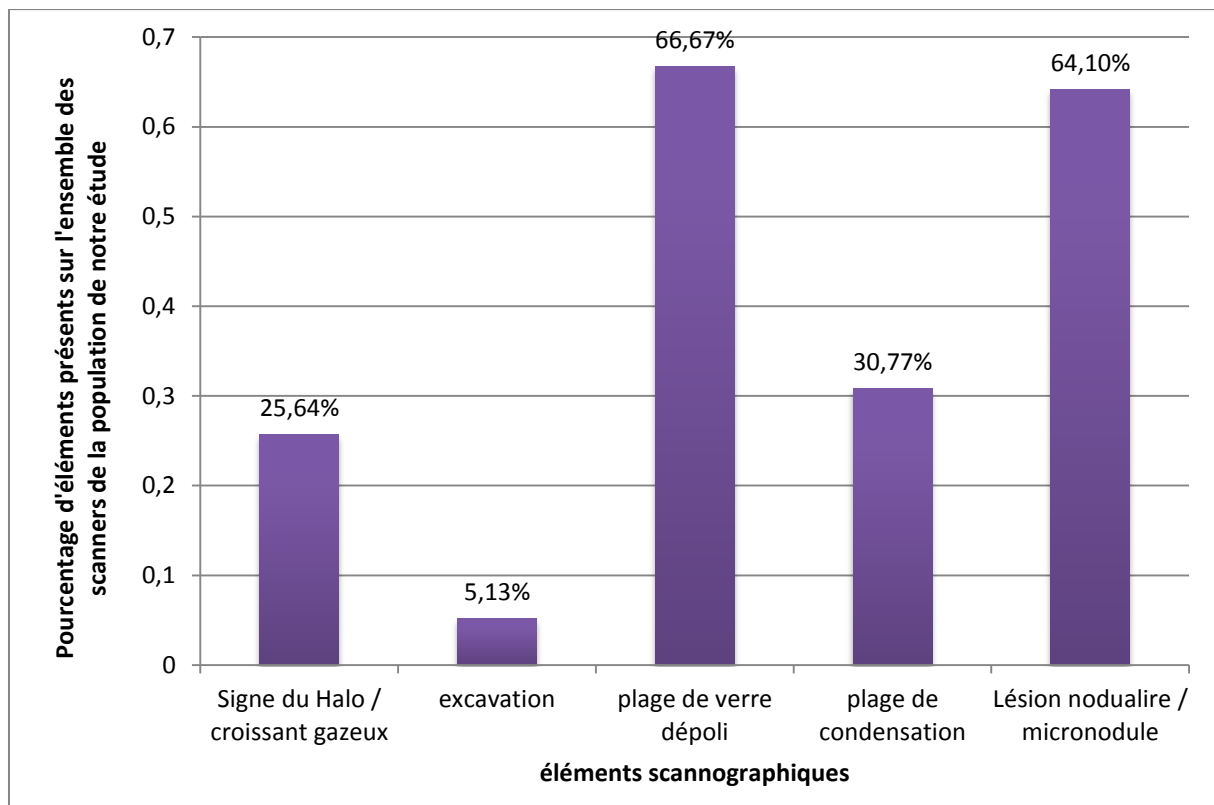


GRAPHIQUE 1 : EVOLUTION DU NOMBRE DE PATIENTS ATTEINTS D'AI DIAGNOSTIQUES ENTRE 2012 ET 2016

ELEMENTS SCANOGRAPHIQUES DU DIAGNOSTIC

Ces AI ont pu être mises en évidence grâce à la combinaison entre les facteurs d'hôtes, les facteurs biologiques et les facteurs scannographiques. Les caractéristiques scannographiques de notre population ont été évaluées et réparties selon 5 items :

- Signe du halo / croissant gazeux
- Excavation
- Plage de verre dépoli
- Condensation
- Microodule / nodule



GRAPHIQUE 2 : REPRESENTATION EN POURCENTAGE DES SIGNES SCANOGRAPHIQUES EVOCATEURS D'UNE AI PRESENTS DANS NOTRE POPULATION ENTRE 2012 ET 2016

Trente-neuf scanners de diagnostic ont été analysés (1 patient n'a pas pu être analysé ayant eu une spondylodiscite aspergillaire)

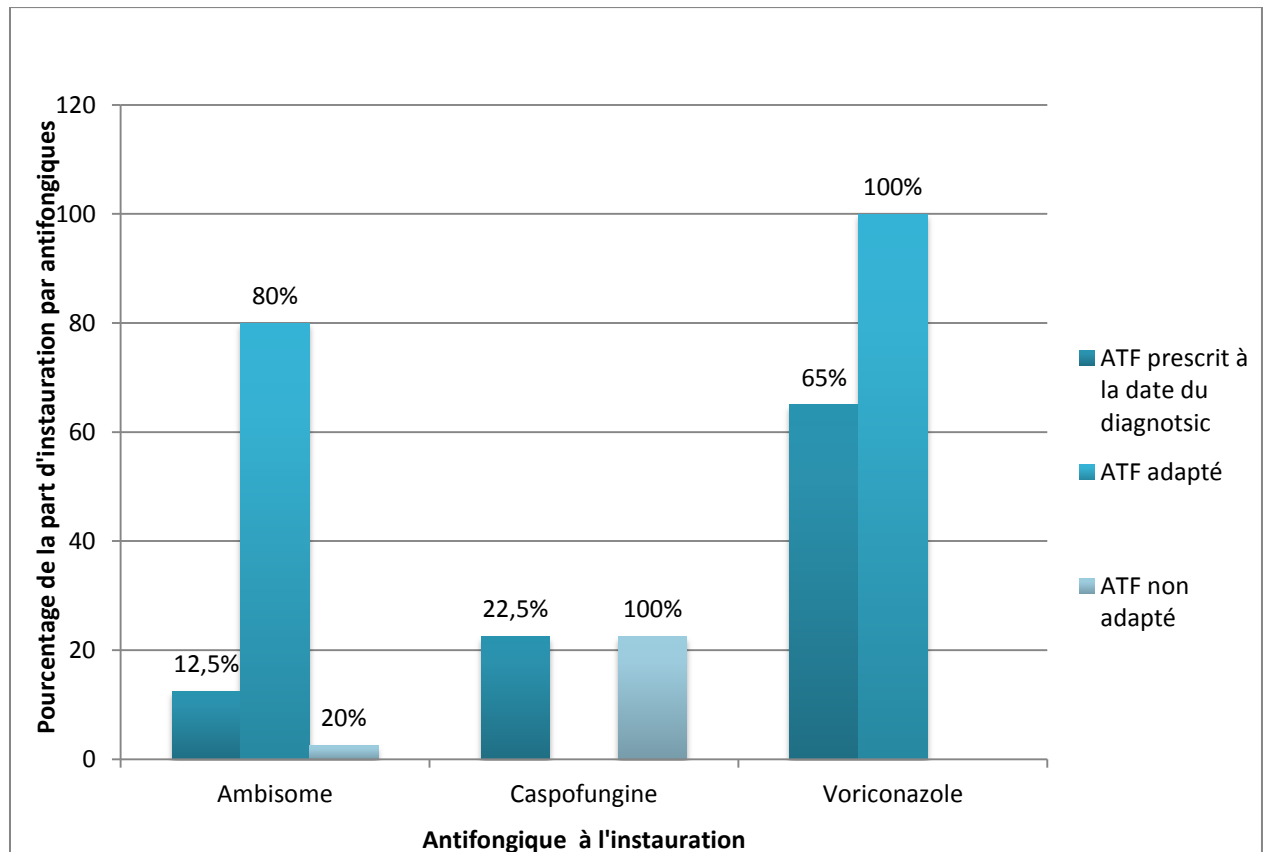
Le scanner thoracique de diagnostic retrouve majoritairement des plages de verre dépoli et des lésions nodulaires / micronodules, dans respectivement 66,7% (N =26/39) et 64,1% (N=25/39) des scanners de diagnostic. La plage de condensation ressort à hauteur de 30,8% (N=12/39) comme élément scannographique le plus souvent détecté. Le signe du halo / croissant gazeux et l'excavation ont été identifiés dans respectivement 25,6% (N=10/39) et 5,1% (N=2/39) des patients.

PERTINENCE DU CHOIX DE L'ANTIFONGIQUE ET DE SA POSOLOGIE

Le voriconazole est la molécule la plus employée et représente 65% des prescriptions initiales. Sa prescription est toujours justifiée et présente donc un taux de mésusage de 0%.

La caspofungine a été utilisée à 9 reprises (soit 22,5%) et présente un pourcentage de mésusage de 100%.

L'amphotéricine B liposomale a été utilisée à 5 reprises (=12,5%) et présente un mésusage de 20%.



GRAPHIQUE 3 : REPARTITION DES ATF INSTAURES SUITE AU DIAGNOSTIC D'AI, ASSOCIES AU POURCENTAGE DE MESUSAGE DE L'ATF CHOISI

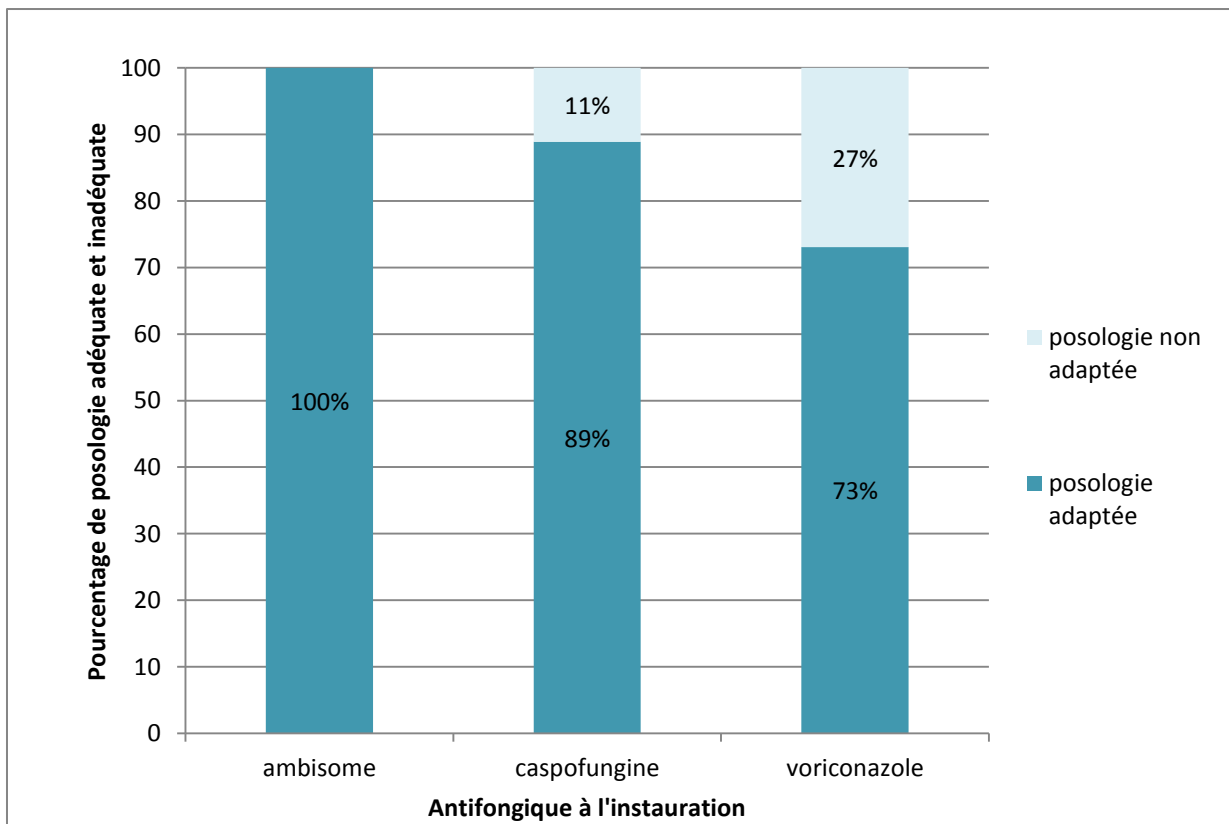
- Ce graphique met en évidence un choix justifié de l'antifongique initialement prescrit pour 75% des patients.

Concernant le voriconazole, sa prescription est justifiée dans 100% des cas mais 27% (N= 6/25) des prescriptions présentent une erreur concernant sa posologie

La caspofungine n'était jamais indiquée et une des 9 instauration s'est faite à une posologie inadéquate avec l'utilisation d'une dose de charge de 70mg puis de 50mg en dose d'entretien chez un patient de plus de 90kg sans insuffisance hépatique.

Chaque prescription d'amphotéricine B liposomale a été réalisée avec une posologie adéquate.

Un patient sous voriconazole et un patient sous amphotéricine B liposomale ne peuvent être inclus car leur poids n'était pas renseigné.



GRAPHIQUE 4 : POURCENTAGE DE POSOLOGIE CONFORME LORS DE L'INSTAURATION DE L'ATF APRES DIAGNOSTIC D'AI

- La posologie de l'antifongique initial est conforme dans 83,8% des cas (31/38).

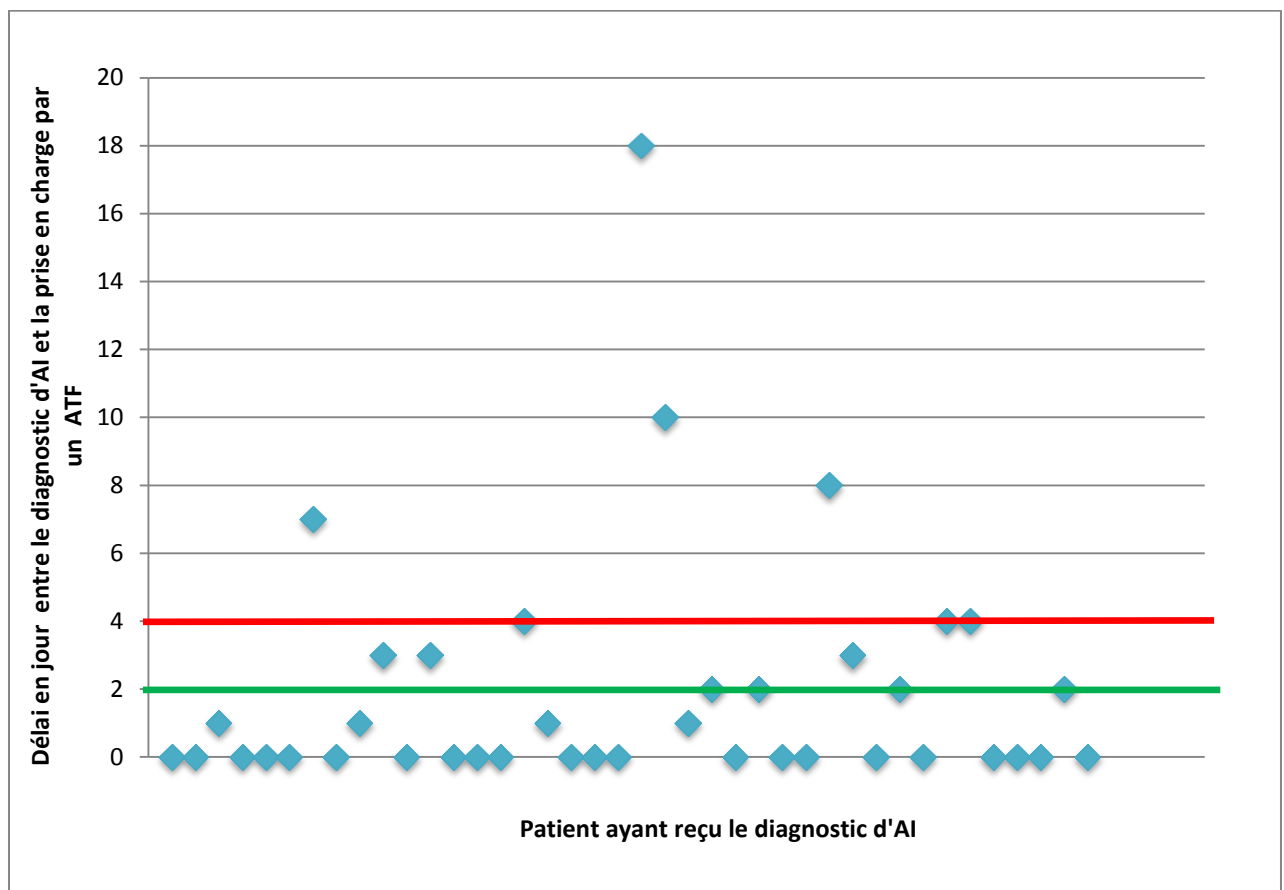
RETARD DE PRISE EN CHARGE INITIALE

Le graphique 5 illustre, patient par patient, le délai entre le diagnostic d'AI et la prise en charge par un ATF, qu'il soit adapté ou non.

Le retard moyen de prise en charge est de $1,9 \pm 3,5$ jours.

Nous pouvons observer que 75% (N=30/40) des patients ont bénéficié d'une prise en charge de leur AI en moins de 48 heures.

15% (N=6/40) des patients ont eu une prise en charge dans les 96 premières heures et 10% d'entre eux (4/40) ont reçu leur première dose d'ATF plus de 96 heures après le diagnostic.



GRAPHIQUE 5 : REPRESENTATION DU DELAI ENTRE LE DIAGNOSTIC D'AI ET L'INSTAURATION D'UN ANTIFONGIQUE

- 75% des patients (30/40) ont bénéficié d'une prise en charge dans les 48 heures suivant le diagnostic.

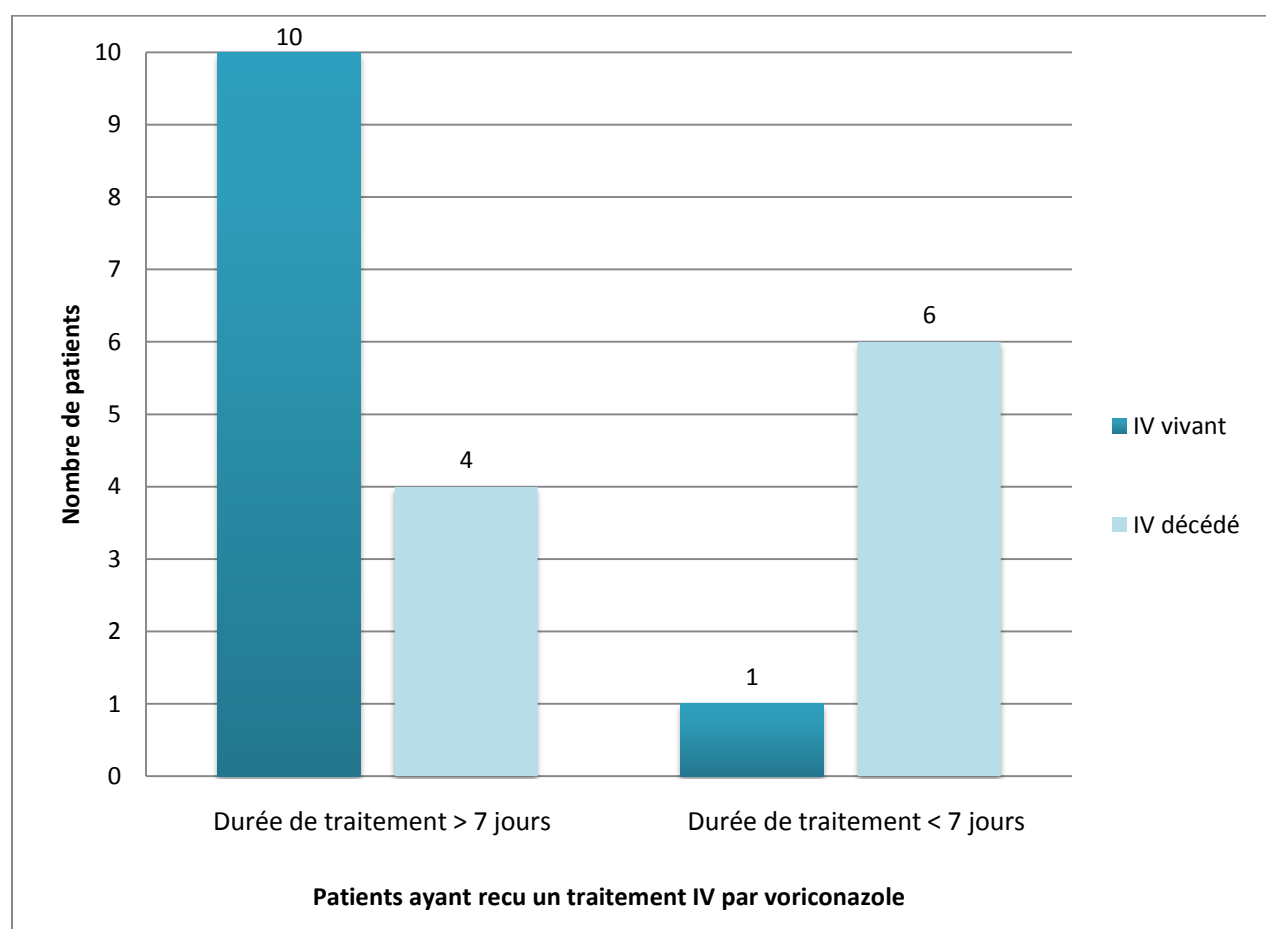
VOIE ET DUREE D'ADMINISTRATION DU VORICONAZOLE INITIALEMENT PRESCRIT

Parmi les 26 patients ayant reçu initialement du voriconazole, 21 ont bénéficié d'un traitement IV et 5 d'un traitement PO.

Parmi les patients vivants, 1 patient n'a pas bénéficié d'un traitement IV d'au moins 7 jours

Six patients décédés ont reçu un traitement IV de moins de 7 jours, cette durée étant liée au fait qu'ils soient décédés avant les 7 jours.

Les 6 patients ayant reçu du voriconazole après réévaluation de leur traitement initial ont tous bénéficié d'un traitement IV de plus de 7 jours.



GRAPHIQUE 6 : VOIE ET DUREE D'ADMINISTRATION DU VORICONAZOLE INITIALEMENT PRESCRIT

- **76,92% des patients ont bénéficié d'un traitement IV d'au moins 7 jours.**

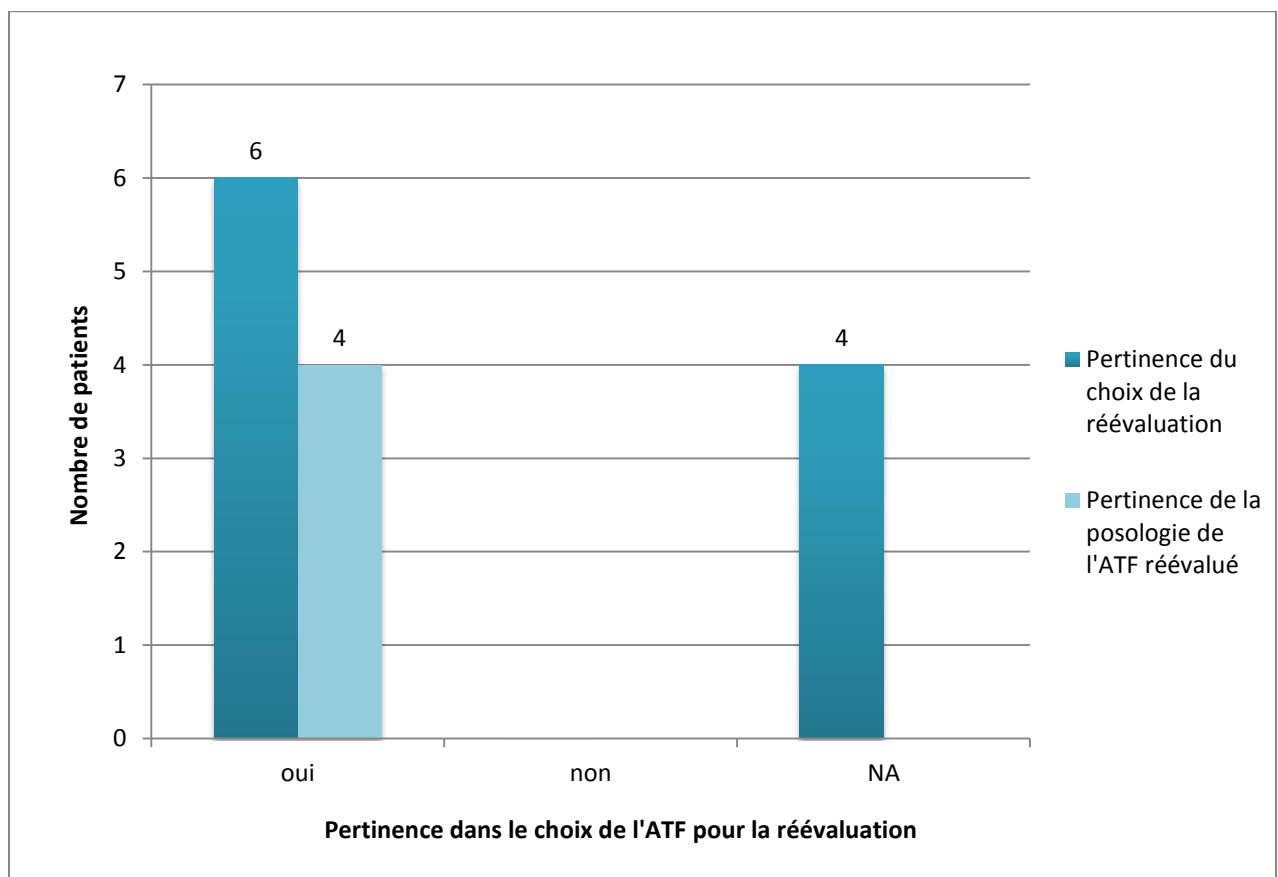
REEVALUATION DES INSTAURATIONS D'ANTIFONGIQUES

INADAPTEES.

Concernant les 10 patients ayant une prescription initiale d'antifongique inadaptée, 6 patients ont vu leur prescription changée avec un switch de leur antifongique par le voriconazole. Ce switch a été réalisé à dose efficace pour 4 des 6 patients.

Quatre patients décédés peu après le diagnostic d'AI ne peuvent pas être analysés sur le plan du changement de thérapeutique.

Le délai moyen d'adaptation efficace du traitement initial est de 8,33 jours \pm 7,89 jours.



GRAPHIQUE 7 : PERTINENCE DU CHOIX DE L'ANTIFONGIQUE ET DE SA POSOLOGIE POUR LA REEVALUATION EN CAS D'INSTAURATION INAPPROPRIEE.

- **100%** des prescriptions initiales inappropriées ont été réévaluées avec l'ATF de choix, la posologie étant adaptée dans 66,7% des cas.

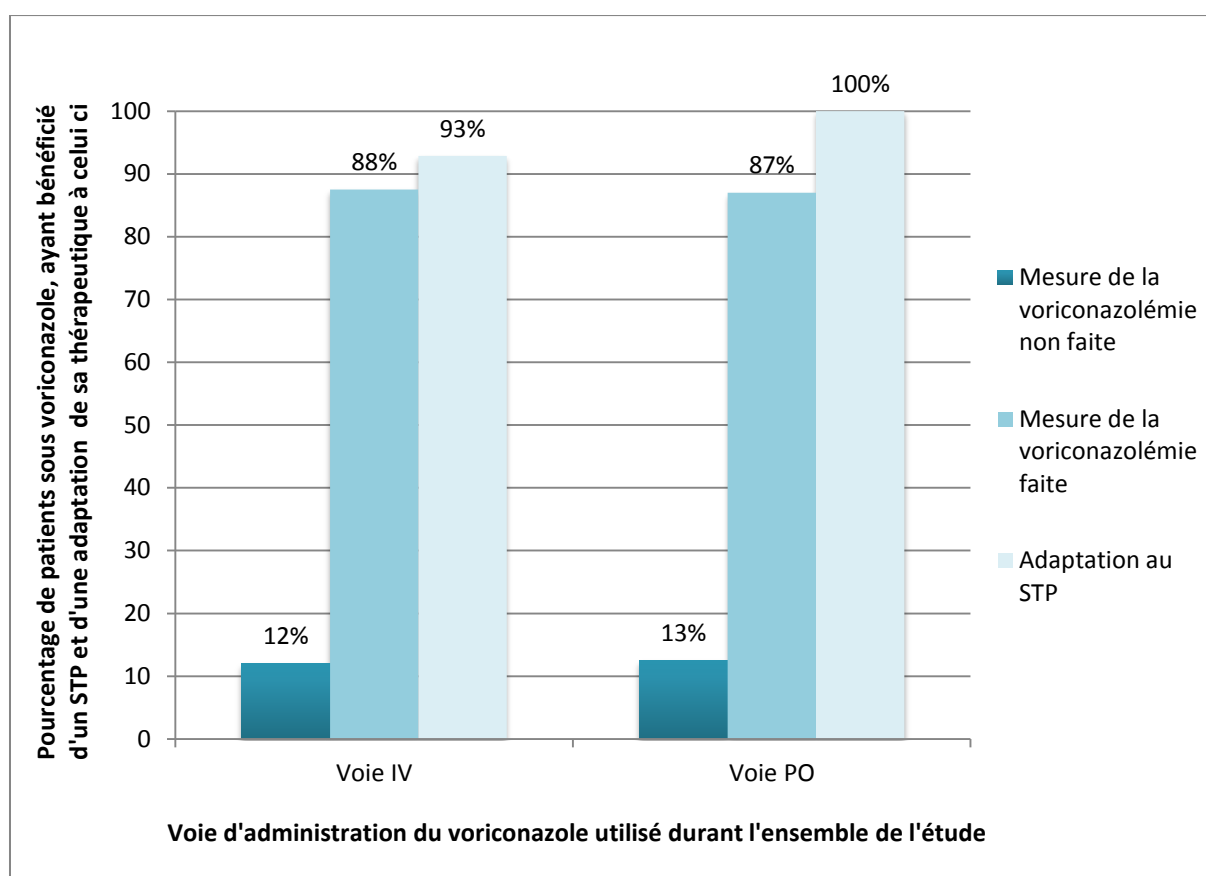
SUIVI THERAPEUTIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

Les voriconazolémies ont été effectuées dans respectivement 88 et 87% pour la voie IV et PO (N=28/32 et N=14/16). Trois dossiers patients ne pouvaient être analysés sur ce paramètre pour cause de décès précoce après l'instauration du voriconazole.

Le nombre de traitements IV inclue l'ensemble des traitements initiaux et réévalués. Il en va de même pour la forme PO.

Concernant les 42 traitements par voriconazole ayant bénéficié d'un STP, 40 ont fait l'objet d'une réévaluation, 26 parmi les 28 traitements IV et 14 parmi les 14 traitements PO.

Nous considérons par réévaluation toute modification d'une posologie de voriconazole en cas de sous / surdosage ainsi qu'une posologie inchangée en cas de dosage dans la fourchette thérapeutique.



GRAPHIQUE 8 : STP DE LA VORICONAZOLEMIE ASSOCIE A SON POURCENTAGE DE SUIVI

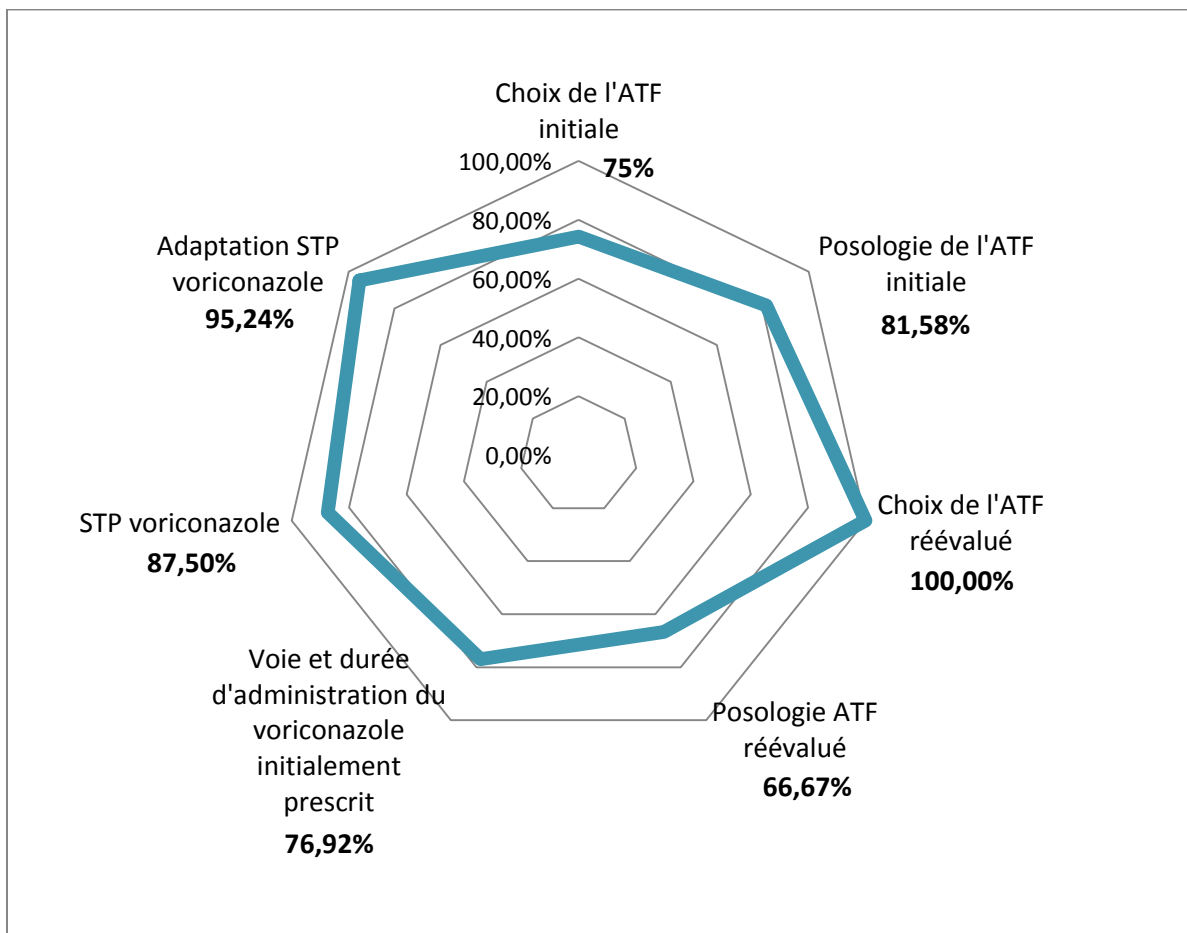
- 87,5% des patients traités par voriconazole ont bénéficié d'un STP.
- 95,2% des voriconazolémies ont entraîné une réévaluation pertinente de la posologie.

Pourcentage de mésusage global sur la prise en charge des aspergilloses invasives

Les différents éléments de la prise en charge ont une pertinence d'utilisation / réalisation allant de 66,7% pour le choix de la posologie concernant la réévaluation des traitements initialement inadaptés jusqu'à 100% pour le choix de l'ATF réévalué parmi les traitements initialement inadaptés.

Les trois paramètres ayant le meilleur taux de réalisation sont dans l'ordre croissant : le choix de l'ATF réévalué (100%), l'adaptation de la posologie du voriconazole à son STP (95,2%) et le la réalisation du STP du voriconazole (87,5%).

Les trois paramètres ayant le plus faible taux de réalisation sont dans l'ordre croissant : la posologie de l'ATF une fois réévaluée (66,7%), le suivi de l'antigène aspergillaire et le choix de l'ATF initial à taux égal (74,3%).



GRAPHIQUE 9 : REPRESENTATION EN RADAR DU POURCENTAGE DE PERTINENCE DE PRISE EN CHARGE DE L'ASPERGILLOSE INVASIVE

➤ le pourcentage global de prise en charge pertinente est de 35%.

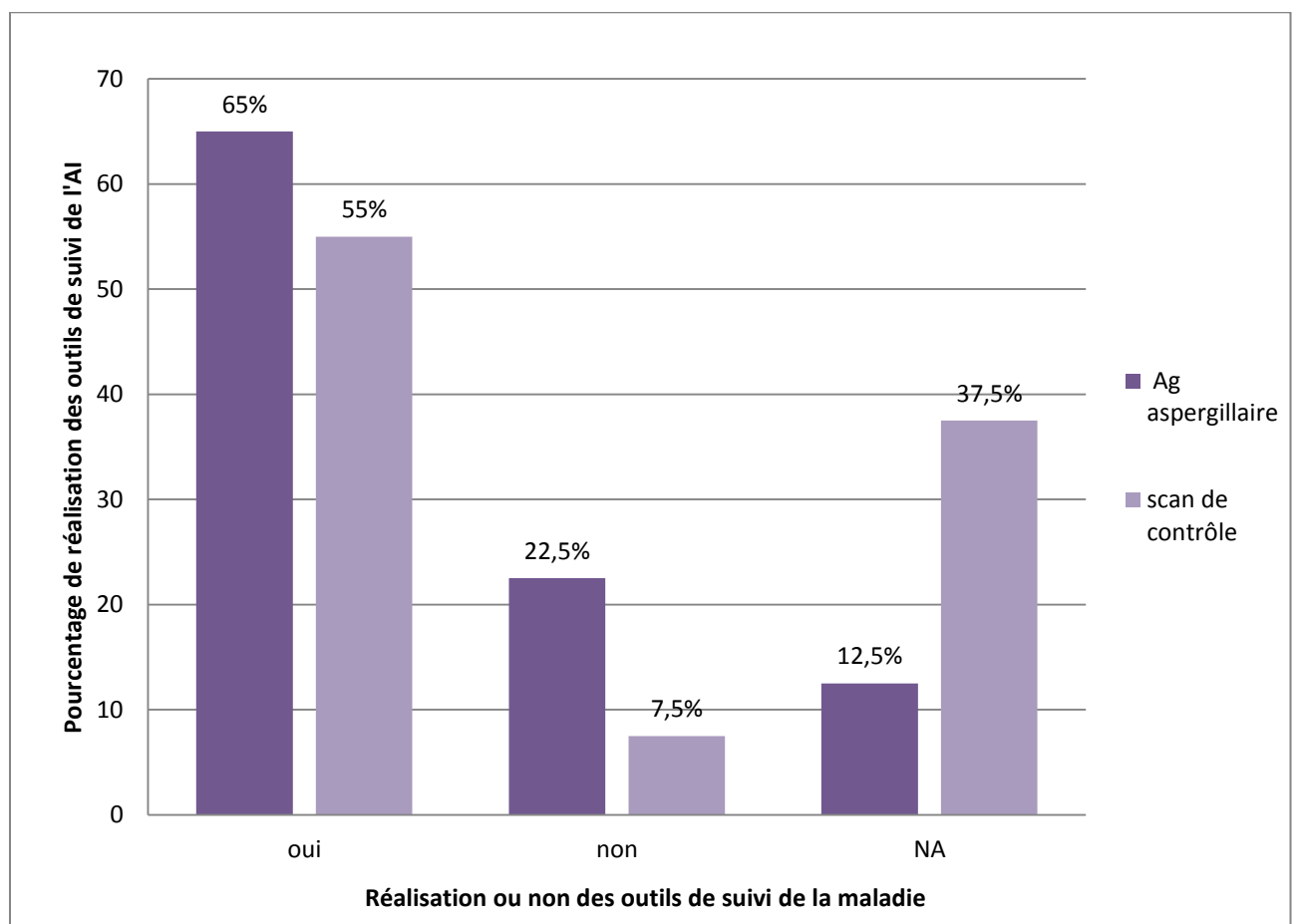
PERTINENCE D'UTILISATION DES OUTILS DE SUIVI DE L'ASPERGILLOSE INVASIVE

Le dosage des antigénémies aspergillaires est réalisé correctement dans 65% des cas et n'est pas applicable pour 12,5% de notre population à cause des décès.

Dans un quart des cas, le suivi était réalisé de façon irrégulière.

Concernant le scanner thoracique de suivi, celui est effectué dans 55% des cas et non applicable pour 37,5% des patients.

Celui-ci n'a pas été réalisé pour 7,5% de notre population.



GRAPHIQUE 10 : PERTINENCE D'UTILISATION DES OUTILS DE SUIVI PRONOSTIC DE L'ASPERGILLOSE INVASIVE

NA= non adapté

- Les antigénémies aspergillaires sont effectuées correctement pour 74,3% des patients, et le scanner de contrôle est réalisé pour 88% des patients.

COTATION DES ASPERGILLOSES INVASIVES

COTATION DES AI LORS DU SEJOUR DE DIAGNOSTIC

Les années 2012 et 2013 ont été regroupées afin d'obtenir quatre groupes comparables.

En 2012-2013, 4 des 7 séjours ont été codés correctement, les 3 autres séjours n'ayant pas eu de codage concernant l'aspergillose dans leur RSS. Une de ces trois absences de codage a eu un impact financier négatif de 2422,91 euros.

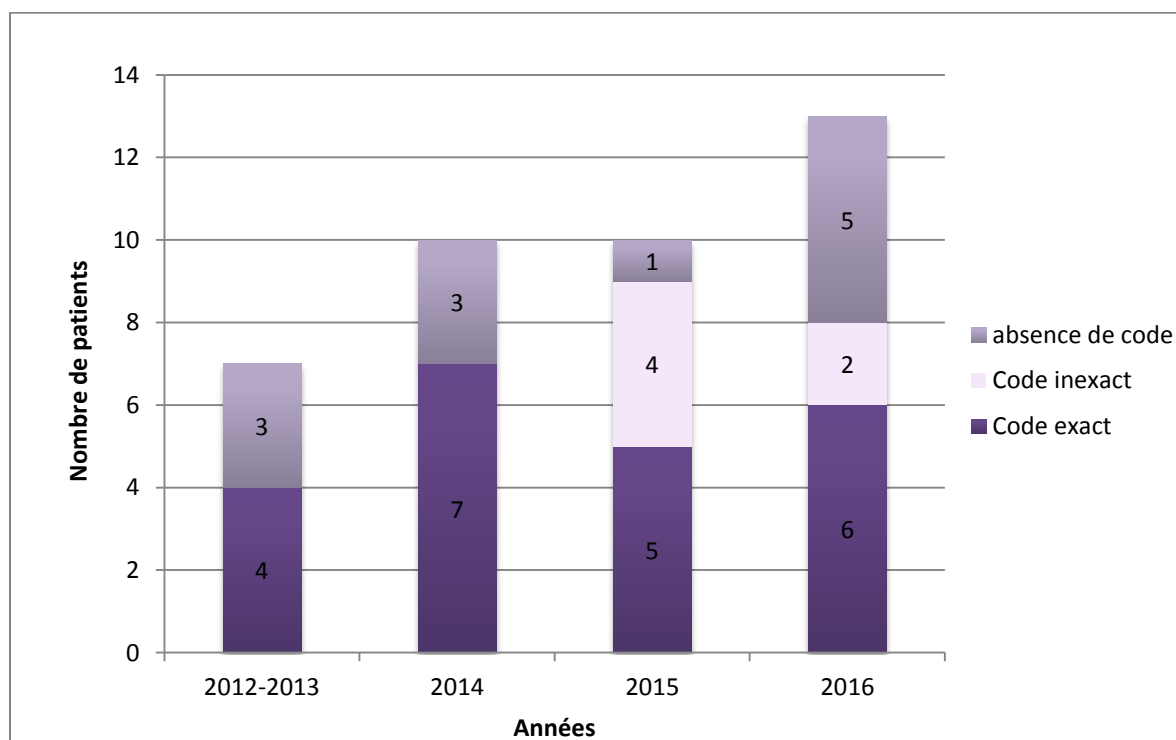
En 2014, 7 des 10 codages ont été correctement effectués dans leurs RSS. Les 3 autres séjours n'ont pas été codés. Cependant, cette absence de codage n'a pas eu d'impact financier sur la valorisation du GHS.

En 2015, la moitié des codages est correcte, 4 utilisant un code correspondant à une infection aspergillaire :

- B44.2 : aspergillose pulmonaire, sans précision
- B44.9 autres aspergilloses pulmonaires

Un des codages en 2015 n'a pas été effectué. Aucun de ces 5 problèmes n'a entraîné de modifications du remboursement du GHS.

En 2016, 6 des 7 codages sont corrects, 2 correspondent à des codes aspergillaires B44.9 et 5 n'ont pas bénéficiés de codage. Aucune de ces non-conformités n'a eu d'impact financier.



GRAPHIQUE 11: REPARTITION DU CODAGE DES ASPERGILLOSES INVASIVES DANS LES GHS CORRESPONDANT A L'INFECTION INITIALE DES PATIENTS

COTATION DES AI POUR LES SEJOURS SUIVANT LE SEJOUR DE DIAGNOSTIC

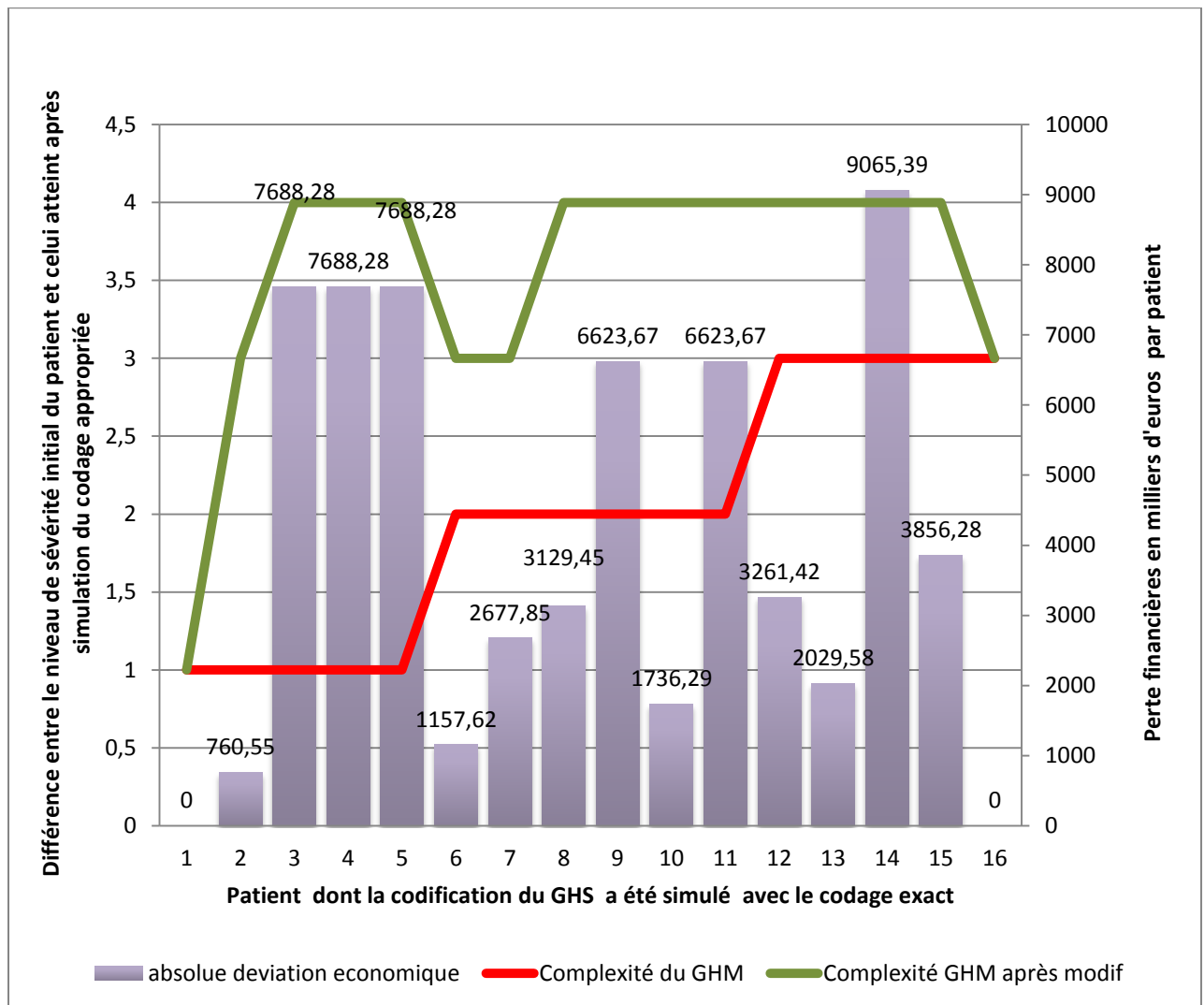
Notre population possède une mortalité de 50%, donc 20 patients sont concernés par cet item. Parmi ces 20 patients, 13 ont été réhospitalisés, faisant l'objet de 26 séjours distincts.

Dix des 26 séjours sont de sévérité 4, les divergences de cotations n'ont pas impacté le GHS.

Seize séjours ont été analysés et 100% présentaient une erreur de cotation. Une simulation a permis de calculer la perte économique engendrée.

Après simulation la sévérité moyenne est passée de $2,0 \pm 0,82$ à $3,6 \pm 0,81$.

La valeur initiale de la somme des GHS était de 91 667 euros et de 155 654 euros après simulation. Le manque à gagner est de 63 986 euros.



GRAPHIQUE 12 : MISE EN EVIDENCE DU NIVEAU DE SEVERITE DU GHS AVANT ET APRES SIMULATION DU CODAGE APPROPRIE ET DU MANQUE A GAGNER ENGENDRE POUR LES SEJOURS SUIVANT LE SEJOUR DE DIAGNOSTIC

DISCUSSION

CHOIX DE L'ANTIFONGIQUE ET DE SA POSOLOGIE

Notre étude a permis de mettre en évidence une pertinence dans le choix de l'ATF initial et de sa posologie dans respectivement 75,0% et 81,6% des patients. La caspofungine a été instaurée 9 fois. Bien que celle-ci diffuse au niveau pulmonaire (21,22), tout comme le voriconazole (21,23), elle possède une action fongistatique sur les champignons filamenteux et n'est donc pas l'ATF de choix dans les AI contrairement au voriconazole et l'amphotéricine B liposomale qui sont fongicides sur l'*Aspergillus fumigatus*. (24–26)

Une étude multicentrique réalisée en Lorraine en 2013 concernant le bon usage des ATF a mis en évidence un pourcentage de prescriptions initiales appropriées dans 92,7% et 89,1% pour la posologie. L'analyse a porté sur 114 prescriptions d'ATF dans le cadre d'IFI (candidose + aspergillose). L'erreur de posologie fréquemment admise concerne la dose d'entretien de la caspofungine. (27)

Un audit clinique portant sur 118 prescriptions d'ATF en sus de la T2A, réalisé à Besançon, retrouve 76% de choix justifié associé à une posologie adaptée dans 92% des situations. (28) Le problème majoritairement rencontré était le choix de la caspofungine là où le fluconazole aurait pu être prescrit dans la prise en charge de la candidémie.

La littérature nous indique un choix approprié de l'antifongique initial de l'ordre de 60 à 75% excepté pour le travail effectué en Lorraine où 92% des choix étaient pertinents. Cependant celui-ci avait ciblé les services les plus consommateurs et donc les plus coutumiers à la prescription d'ATF, ce qui peut être considéré comme un biais positif pour le bon usage de ces traitements.

La caspofungine était l'ATF le plus souvent remis en question. Il en est de même pour notre étude, cependant il existe une nuance entre notre travail et la littérature : les études portent sur le bon usage global des ATF et non sur une pathologie spécifique telle que l'AI comme c'est le cas dans notre étude. Ceci s'explique par la faible présence d'études consacrées spécifiquement à la pertinence de prise en charge de l'AI.

Concernant la posologie, des valeurs de bon usage proches de 90% sont décrites, alors que notre taux de posologies adaptées est proche de 80%.

La présence d'un pharmacien formé à l'infectiologie serait un atout pour notre analyse des anti-infectieux et plus particulièrement des ATF. Différentes études nationales et internationales ont déjà évalué l'intérêt positif d'avoir un pharmacien formé à l'infectiologie. (29,30)

CHOIX DE LA VOIE ET DE LA DUREE D'ADMINISTRATION

Il est recommandé, lors de la prise en charge d'une AI par voriconazole de commencer par 7 jours de traitement IV au minimum puis un relais PO dans la mesure du possible

Vingt et un des 26 patients ont bénéficié d'un traitement IV initialement. Un de ces patients a eu un relais PO au bout de 5 jours, les autres patients ayant eu un relais PO ont reçu au moins 7 jours de

traitement IV. Ce relai précoce peut s'expliquer par la volonté de sortie du patient. Le médecin ayant privilégié l'observance thérapeutique du patient avec un switch précoce.

Cinq patients ont eu une instauration PO. Il s'agit de patients ayant eu un diagnostic hors hospitalisation et dont le traitement a été instauré en privilégiant comme précédemment l'observance.

L'observance thérapeutique est un point clé dans toute stratégie médicamenteuse et son intérêt a déjà été largement décrit. Le voriconazole ayant une marge thérapeutique étroite et des fluctuations de concentrations rapides du fait de sa demi-vie de 6-9h, le choix d'une stratégie adaptée telle qu'une initiation PO se justifie.

RETARD DE PRISE EN CHARGE

Ce travail nous indique un retard de prise en charge moyen de $1,9 \pm 3,5$ jours. Cependant il faut confronter cette moyenne à une médiane de 0 jours vu que notre population a bénéficié d'une prise en charge sans retard pour 22 des 40 patients et d'une prise en charge en moins de 48 heures pour 30 des 40 patients. 4 outlayer apparaissent clairement et biaisent ce résultat.

Notre étude révèle peu de signes du halo ou croissant gazeux lors du scanner thoracique de diagnostic, Il s'agissait souvent d'images non spécifiques. Comme cela a été décrit dans la littérature, la pathognomocité des images dépend de la date de réalisation du scanner (J0-J5 halo / J5-J15 signe non spécifique / J15-J21 excavation du nodule et apparition du croissant). (31)

Certains patients ont reçu le diagnostic d'AI suite à une consultation. Lors de la consultation, si le patient présentait un dosage du GM positif, un scanner de diagnostic pouvait être envisagé selon la clinique. Le patient n'étant pas hospitalisé, le circuit et la transmission des informations sont plus longs.

De plus, les thérapeutiques prophylactiques impactent les résultats des dosages du GM. En effet l'emploi du posaconazole peut négativer le dosage du GM alors même que le patient souffre d'une AI.

Ces trois explications nous permettent de comprendre la présence de ces outlayer.

L'arrivée sur le marché de trousse de QPCR standardisées permettrait une optimisation du diagnostic.

REEVALUATION DE L'ANTIFONGIQUE

Concernant les 10 personnes ayant eu un traitement inapproprié initialement (caspofungine et amphotéricine B liposomale), 6 réévaluations ont été effectuées avec un choix pertinent : le voriconazole. La posologie est justifiée pour 66,7% des prescriptions de voriconazole mais est peu extrapolable au vu de la faible population concernée.

SUIVI THERAPEUTIQUE ET PHARMACOLOGIQUE

L'étude de Felton et Al rapportant les diffusions des ATF dans le corps humain nous indique une relation entre la concentration plasmatique et la concentration pulmonaire du voriconazole. Les concentrations plasmatiques sont en effet un très bon reflet des concentrations pulmonaires. (32)

Le voriconazole est un médicament à marge thérapeutique étroite nécessitant une posologie adaptée et un suivi régulier, notamment à chaque étape de changement de posologie ou de relai.

Les articles faisant références sont ceux de Pascual et Al mettant en évidence une corrélation positive entre une concentration sérique infrathérapeutique de voriconazole et l'échec thérapeutique mais également entre une concentration sérique suprathérapeutique et la toxicité hépatique et neurologique. (33,34) Les valeurs de concentrations sériques de référence sont habituellement situées entre 1 et 5 µg/ml. (35)

Simon Scodavolpe et AL nous indiquent également que les ATF tri-azolés présentent des variabilités interindividuelles importantes, ce qui est un argument supplémentaire au STP. (36) Cette variabilité interindividuelle importante est notamment liée au polymorphisme du Cytochrome P450 2C19, principal cytochrome métabolisant le voriconazole, à l'origine de profils métaboliques lents ou à l'inverse rapides voire ultrarapides. De plus, de nombreuses interactions médicamenteuses sont possibles.

Une interaction bien documentée concerne l'effet de certains inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'oméprazole et esoméprazole qui sont inhibiteurs du CYP 2C19, entraînant une diminution du métabolisme du voriconazole et donc son accumulation potentiellement toxique. (37) Inversement, certains corticoïdes tels que la dexaméthasone pourraient être responsables d'une induction enzymatique du CYP2C19 entraînant un risque de sous-dosage et d'échec thérapeutique. (38)

L'interaction voriconazole sur vincristine est bien connue (effet inhibiteur du voriconazole sur le métabolisme de la vincristine) mais peut se présenter sous la forme vincristine sur voriconazole. (39) Dans ce cas, une majoration importante de la concentration résiduelle de voriconazole a été observée avec une toxicité visuelle et neurologique imputée au voriconazole.

Notre population souffrant majoritairement de pathologies hématologiques, l'utilisation de la vincristine est possible et cet exemple nous montre l'intérêt du STP du voriconazole.

Dans cette étude, 87,5% des patients ayant reçu du voriconazole ont fait l'objet d'un STP et 95% de ces patients ont vu leur posologie adaptée à ce STP.

Que ce soit la réalisation ou l'analyse du STP des patients sous voriconazole, celui-ci est effectué de façon pertinente pour les patients souffrant d'Al.

CRITERES PRIMAIRES

Notre étude révèle 35% de prise en charge globale pertinente, cependant après discussion des différents axes de la prise en charge, certains points non conformes aux recommandations en vigueur sont médicalement justifiables :

- Le choix de la voie d'administration, que ce soit le relai précoce ou la prise en charge initiale par un traitement PO, a été justifié et apparaît pertinent dans son contexte,
- Le retard de prise en charge présente une moyenne excessive due à 4 outlayer

En tenant compte de ces justifications le pourcentage ajusté de prise en charge pertinente est de 60%.

A notre connaissance, il n'existe pas de score spécifique aux ATF pour la mesure de la pertinence de la prise charge. Celle-ci se décrit et se compare aux études déjà publiées.

Notre pertinence de prise en charge correspond aux données retrouvées dans la littérature, notamment au bon usage national qui est de l'ordre de 60% pour les ATF. (9,10) Ce résultat reflète un problème dans la prise en charge des AI, notamment dans le choix de l'ATF initial.

La mise en place de programmes d'évaluations (audits ou évaluations des pratiques professionnelles) ainsi que la réalisation de stewardship a déjà montré un intérêt certain pour optimiser le bon usage des traitements antifongiques. (40)

Au CHRU de Lille, une organisation entre infectiologues et hématologues et la mise en place d'un référentiel de bon usage a permis une diminution de la consommation des ATF onéreux, une survie précoce (<12 semaines) pour les patients atteints d'aspergilloses de l'ordre de 72%. (41)

Apisarnthanarak et al ont évalué l'impact de la mise en place d'un programme de stewardship concernant la consommation et les prescriptions d'ATF dans le cadre des candidoses invasives. L'évaluation s'est faite sur 3 ans, 1 an ½ avant la mise en place et 1 an ½ après. Au total, la consommation d'ATF et le pourcentage de prescriptions inappropriées ont diminué significativement après la mise en place du programme de stewardship. Les consommations d'ATF ont été mises en adéquation avec l'écologie fongique et ont montré une diminution des souches résistantes aux ATF.(42)

Un des projets de l'établissement consiste en la création de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) antifongiques. Le groupe de travail qui travaillerait en lien avec la Commission des Médicaments Anti-infectieux (COMAI) serait constitué d'un mycologue, d'un hématologue, d'un réanimateur, d'un infectiologue, d'un radiologue et d'un pharmacien. Cela permettrait de statuer sur les cas complexes et d'améliorer nos pratiques.

Un rayonnement régional serait envisageable par la suite avec la création de journées dédiées à la prise en charge des IFI, discussions autour de nouvelles pratiques, créations de projets de recherche multicentriques.

PERTINENCE D'UTILISATION DES OUTILS DE SUIVI DE L'ASPERGILLOSE INVASIVE

Le GM est un marqueur biologique spécifique de l'AI pour les patients adultes d'onco-hématologie. (43) Sa valeur est diagnostique ainsi que prédictive. En effet, la négativation des GM après instauration d'un traitement antifongique est un marqueur de bon pronostic alors que le maintien de leur positivité est un marqueur d'échappement thérapeutique. (44)

Notre étude a permis de mettre en évidence un suivi du GM conforme, c'est-à-dire deux dosages par semaine, pour 74,3% des patients atteints d'AI. Il faut souligner que 100% des patients ont eu un suivi de l'évolution du GM.

La notion de marqueur pronostique est donc acquise mais la fréquence des réalisations est à rediscuter au sein de notre établissement.

Un marqueur récent de l'AI est en cours de discussion concernant sa place dans le diagnostic et le suivi des AI : la PCR aspergillaire.

Une étude réalisée à l'AP-HP en 2015 a comparé l'utilisation de la PCR aspergillaire et le dosage du GM, les deux techniques étant effectuées chez les patients à risque. Dix patients présentant une AI probable ou prouvée ont été détectés par PCR et non par dosage du GM. Cependant 11 patients avec une PCR positive ne présentaient pas une AI probable ou prouvée. La PCR est donc un nouvel atout dans le diagnostic mais ne peut être considéré comme élément diagnostic unique. Le diagnostic se réalise par un faisceau d'arguments à la fois cliniques, radiologiques et d'hôte. (45)

Une méta analyse sur l'utilisation des PCR aspergillaires dans le diagnostic d'AI probable ou prouvée réalisée par Arvanitis et al met en évidence une spécificité et sensibilité respective de 84 et 76% pour une PCR aspergillaire positive. Dans le cas où 2 PCR sont positives, les auteurs retrouvent une spécificité de 95% et une sensibilité de 64%. Deux PCR aspergillaires positives se révèlent être un élément très en faveur du diagnostic d'AI probable ou prouvée selon l'European Aspergillus PCR initiative. (46)

La PCR aspergillaire est donc un élément de diagnostic et de suivi qui devrait être intégré à nos pratiques. (Elle sera incluse dans les futures recommandations de l'EORTC).

COTATION DES ASPERGILLOSES INVASIVES

CONCERNANT LE SEJOUR DIAGNOSTIC DE L'AI

Notre étude révèle une cotation inappropriée des AI allant de 30% à 67%. Deux problèmes sont majoritairement rencontrés :

-La non cotation, celle-ci ne figurant potentiellement pas dans le courrier de sortie du patient.

-L'utilisation d'un autre code correspondant à une « aspergillrose sans précision » ou une « autre aspergillrose » alors qu'il s'agissait d'un patient atteint d'AI probable ou prouvée.

Cependant le manque à gagner engendré par cette cotation inappropriée est très faible, s'élevant à 2 422,91 euros.

Cette faible perte financière peut s'expliquer facilement :

Il s'agit de patients hospitalisés en réanimation ou en hémato-oncologie. Ils présentent souvent des terrains précaires (plus de 50% des patients sont atteints d'hémopathies). Ils ont souvent présenté des coinfections bactériennes types *Pseudomonas*, ainsi que des actes tels que l'allogreffe qui plafonnent directement la sévérité de leurs séjours. Il s'agit donc de patients ayant un niveau de sévérité 4 pour leur GHS et dont l'impact de la cotation inapproprié est plus épidémiologique que financier.

CONCERNANT LES SEJOURS SUIVANT LE DIAGNOSTIC D'AI

Alors que plus de 50% des cotations étaient correctes lors du diagnostic mais avaient un faible impact économique, ici 72,1% des cotations sont inappropriées avec un manque à gagner important d'environ 65 000 euros

L'origine de ce manque est dû à la non explication dans le compte rendu du médecin du maintien de la prise en charge de l'AI du patient lors de son séjour (alors qu'elle a bien été faite). L'AI, avec le code B44.0 ou B44.7 en diagnostic associé, présente une sévérité de niveau 4 et fait fréquemment (sauf en cas de diagnostic d'exclusion ou de diagnostic principal) grimper le niveau du GHS si celui-ci n'est pas à 4, à condition que le patient soit hospitalisé au moins 5 jours.

L'intégration d'un membre du département d'information médicale (DIM) dans notre groupe de travail pluridisciplinaire nous permettrait d'appliquer les bonnes règles de codage.

Nous pouvons très bien imaginer une fiche de prise en charge et de suivi de l'infection fongique initiée en RCP, enregistrée dans le dossier informatique du patient et qui permettrait au DIM d'avoir un document attestant du maintien de la prise en charge de l'infection fongique.

CONCLUSION

Au cours des 5 années de notre étude, 50 cas d'AI probables ou prouvées ont été diagnostiqués et 40 présentaient la totalité des données pour une analyse pertinente. L'analyse de nos résultats montrent une incidence en pleine augmentation des AI, à l'instar d'autres publications nationales et européennes(4,47–49).

L'utilisation de protocoles chimiothérapeutiques de plus en plus myéloablatifs, la démocratisation de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ainsi que les améliorations des stratégies de diagnostic expliquent en partie ce fait. Néanmoins, des diagnostics d'AI prouvées (confirmées par nécropsie) ont pu être posés chez des patients ne présentant pas les facteurs d'hôtes CID 2008. C'est le cas chez les patients présentant une immunodépression de l'immunité innée ou présentant des coinfections microbiennes.

La part des hépatopathies ou des cirrhoses décompensées mériterait d'être analysée à plus grande échelle. Par ailleurs, il semblerait que les coinfections par des virus *Influenzae*, réduirait la réponse immunitaire innée par réduction des molécules solubles : la pentraxine (PTX-3), la protéine de liaison au mannose (MBL) et la ficoline-2. Ces molécules solubles sont les premiers acteurs sollicités pour la réponse immunitaire anti aspergillaire.(50,51)

L'apport de l'imagerie au diagnostic de l'AI est incontournable. Cependant, des aspects atypiques d'images tels que les arbres en bourgeons, la condensation alvéolaire, le verre dépoli et le signe du halo inversé (Aspergilloses broncho aérienne) devraient être systématiquement recherchés chez des patients ayant une bronchopneumopathie chronique obstructive ou présentant un taux de PNN > 100G/L. (52)

L'arrivée dans nos CHU d'outils novateurs tel que le TEP scan mériterait d'être évaluée en tant qu'outil diagnostique et même pronostic pour ce type d'infection (Projet Optifil).

Les critères élaborés par l'EORTC-MSG devraient à l'avenir tenir compte de ce type d'aspects. Le draft des nouveaux critères présentés lors du 7^{ème} congrès du TIMM-ECMM semble aller en ce sens.

L'analyse de la pertinence de prise en charge des AI révèle un taux de 40% de prescriptions non conformes. Nos résultats semblent être comparables à d'autres travaux présentés et / ou publiés par d'autres équipes française. (9,53)

Il est important de maintenir ce type de travail car :

- les modifications écologiques sont souvent le résultat d'une pression de sélection liée à un mésusage.
- Le nombre de classes d'ATF reste restreint comparativement aux antibiotiques. La rationalisation de l'utilisation des ATF devrait être plus que de rigueur.
- L'utilisation d'ATF dans le monde agricole semble être responsable de l'émergence de souches résistantes. Les stratégies thérapeutiques futures devraient tenir compte de ce phénomène afin d'optimiser l'utilisation de ces molécules.

Une approche pluridisciplinaire au travers de RCP, permettrait d'optimiser les diagnostics et de rationaliser l'utilisation des ATF.

Les aspects médico économiques ne devraient pas être méconnus. En effet, une mauvaise cotation lors du séjour du diagnostic ou d'un séjour suivant le diagnostic peut engendrer une perte financière non négligeable, estimée dans notre étude à près de 67 500 euros. Une analyse croisée des données du DIM, de la pharmacie et du laboratoire de mycologie permettrait de minimiser ce manque à gagner.

Annexe 2 : Charte de la Surveillance des Infections Fongiques Invasives en France dans le cadre du RESSIF

La charte adoptée par les centres déclarants le 24 janvier 2012, fait partie intégrante du présent accord de partenariat entre les référents des CC-CNRMA et le CNRMA.

Le recueil des données de déclaration des infections fongiques invasives mis en œuvre par les centres déclarants s'effectue sur la base du volontariat.

Le CNRMA est destinataire des données fournies par les CC-CNRMA qui fournissent, pour chaque type d'infection fongique invasive recensée, des résultats globaux respectant

l'anonymat des centres. Le respect de l'anonymat des patients se fera conformément à la législation et réglementation en vigueur.

Les données issues des centres collaborateurs sont traitées par le CNRMA ou par l'un ou l'autre des partenaires du RESSIF missionné par le comité de coordination, afin de produire des résultats destinés à la communication et à la recherche dans le respect de l'anonymat des patients et des centres.

L'accès à des données spécifiques de la surveillance est réservé aux personnes réalisant un travail de recherche (thèses, mémoire, ...) ou à des fins pédagogiques (séminaire ...) après accord préalable (majorité) du comité de coordination du RESSIF. La participation à une étude spécifique n'a aucun caractère obligatoire dans le cadre de RESSIF.

Les résultats globaux de la surveillance ne pourront faire l'objet de publications qu'après avis favorable du comité de coordination du RESSIF.

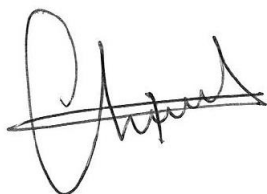
L'autorisation d'accès aux données locales sera de la compétence de chaque CC-CNRMA concerné et non du RESSIF.

Autorisation d'accès à la base de données RESSIF

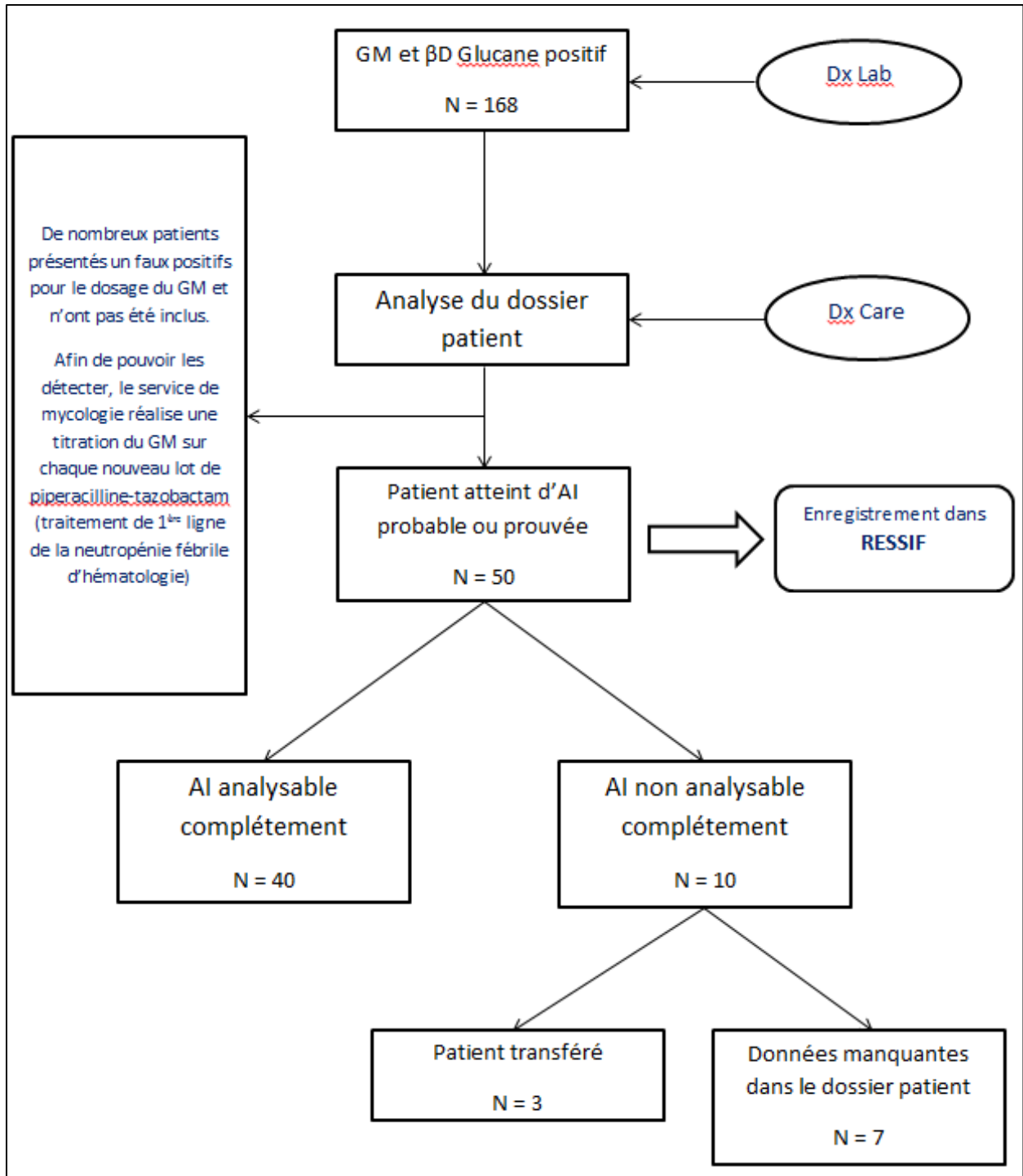
Je soussigné, Taïeb Chouaki, correspondant local de la base de données RESSIF, autorise M. Valentin Benjamin à enregistrer et extraire des données patients anonymes concernant les aspergilloses invasives ayant été diagnostiqué entre le 01 Janvier 2012 et le 31 Décembre 2016, afin de pouvoir réaliser son travail de thèse intitulé :

« Pertinence de prise en charge des Aspergilloses Invasives au CHU d'Amiens : étude rétrospective de Janvier 2012 à Décembre 2016 ».

Signature :

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Taïeb Chouaki', written over a horizontal line.

ANNEXE 3 : FLOWCHART REPRESENTANT L'INCLUSION DE NOTRE POPULATION
DANS NOTRE ETUDE



ANNEXE 4 : RECAPITULATIF DES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

TABLEAU 3 : RECAPITULATIF DES PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Caractéristiques des patients	
Nombre de patients	40
Age	49,3 ± 16,6 ans
Sexe ratio H/F	1,35
Poids	71 ± 22,8 kg
Pathologie sous-jacente	
➤ Hématologie	31
➤ Non hématologie	9
Hématologie	
➤ LAM / SMD	16
➤ Pathologie lymphatique	12
➤ autres	3
Allogreffe	
➤ LAM / SMD	6
➤ Pathologie lymphatique	5
GVH	
➤ LAM / SMD	3
➤ Pathologie lymphatique	2
Prophylaxie primaire	7
Neutropénie	21
Traitement immunosuppresseur	26

BIBLIOGRAPHIE

1. Surveillance de la consommation des antibiotiques - Réseau ATB Raisin - Résultats 2012 / 2014 / Maladies infectieuses / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2016 Nov 24]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-infectieuses/2014/Surveillance-de-la-consommation-des-antibiotiques-Reseau-ATB-Raisin-Resultats-2012>
2. Ventes de médicaments en France : le rapport d'analyse de l'année 2013 - Communiqué - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2016 Nov 24]. Available from: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Ventes-de-medicaments-en-France-le-rapport-d-analyse-de-l-annee-2013-Communique>
3. BEH n°12-13/2013 / 2013 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cited 2016 Nov 24]. Available from: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2013/BEH-n-12-13-2013>
4. Lortholary O, Gangneux J-P, Sitbon K, Lebeau B, de Monbrison F, Le Strat Y, et al. Epidemiological trends in invasive aspergillosis in France: the SAIF network (2005-2007). *Clin Microbiol Infect.* 2011 Dec;17(12):1882-9.
5. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, Steinbach W, Olyaei A, Fishman J, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis.* 2009 Feb 1;48(3):265-73.
6. WHO | Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014 [Internet]. WHO. [cited 2016 Nov 24]. Available from: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>
7. Bailly S, Maubon D, Fournier P, Pelloux H, Schwebel C, Chapuis C, et al. Impact des antifongiques sur la résistance des principales espèces de *Candida* en réanimation - Evolution et tendances sur 10 ans. *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology.* 2016 Jun;26(2):e6.
8. Verweij PE, Chowdhary A, Melchers WJG, Meis JF. Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus*: Can We Retain the Clinical Use of Mold-Active Antifungal Azoles? *Clin Infect Dis.* 2015 Oct 20;civ885.
9. Nivoix Y, Launoy A, Lutun P, Moulin J-C, Phai Pang K-A, Fornecker L-M, et al. Adherence to recommendations for the use of antifungal agents in a tertiary care hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Oct;67(10):2506-13.
10. Pavese P, Ouachi Z, Vittoz J-P, Lebeau B, Foroni L, Allenet B, et al. Revue de pertinence des prescriptions des nouveaux antifongiques systémiques dans un hôpital universitaire. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2007 Dec;37, Supplement 3:S223-8.
11. Aspergillose pulmonaire invasive en hématologie - EM|consulte [Internet]. [cited 2016 Nov 18]. Available from: <http://www.em-consulte.com/rmr/article/143351>

12. description de l'aspergillus fumigatus
13. Cornet M, Fleury L, Maslo C, Bernard J-F, Brücker G, Invasive Aspergillosis Surveillance Network of the Assistance Publique-Hôpitaux de Paris. Epidemiology of invasive aspergillosis in France: a six-year multicentric survey in the Greater Paris area. *J Hosp Infect.* 2002 Aug;51(4):288–96.
14. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *JCO.* 1997 Jan 1;15(1):139–47.
15. Critères d'infections fongiques invasives [Internet]. [cited 2016 Nov 18]. Available from: <http://www.oncorea.com/SyllUrgences/criteres%20EORTC%20aspergillose.htm>
16. Conférence de consensus SFHH de mars 2000, prévention du risque aspergillaire chez le patient immunodéprimé.pdf.
17. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. *New England Journal of Medicine.* 2007 Jan 25;356(4):348–59.
18. Maertens J, Marchetti O, Herbrecht R, Cornely OA, Flückiger U, Frère P, et al. European guidelines for antifungal management in leukemia and hematopoietic stem cell transplant recipients: summary of the ECIL 3--2009 update. *Bone Marrow Transplant.* 2011 May;46(5):709–18.
19. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann J-W, et al. Voriconazole versus Amphotericin B for Primary Therapy of Invasive Aspergillosis. *New England Journal of Medicine.* 2002 Aug 8;347(6):408–15.
20. TIMM-7, 09-12 Oct 2015 | European Confederation of Medical Mycology [Internet]. [cited 2017 Mar 13]. Available from: <http://www.ecmm.eu/content/timm-7-09-12-oct-2015>
21. Hajdu R, Thompson R, Sundelof JG, Pelak BA, Bouffard FA, Dropinski JF, et al. Preliminary animal pharmacokinetics of the parenteral antifungal agent MK-0991 (L-743,872). *Antimicrob Agents Chemother.* 1997 Nov 1;41(11):2339–44.
22. Stone JA, Xu X, Winchell GA, Deutsch PJ, Pearson PG, Migoya EM, et al. Disposition of caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004 Mar;48(3):815–23.
23. Jeans AR, Howard SJ, Al-Nakeeb Z, Goodwin J, Gregson L, Warn PA, et al. Combination of Voriconazole and Anidulafungin for Treatment of Triazole-Resistant *Aspergillus fumigatus* in an In Vitro Model of Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 Oct;56(10):5180–5.
24. Espinel-Ingroff A. Comparison of In Vitro Activities of the New Triazole SCH56592 and the Echinocandins MK-0991 (L-743,872) and LY303366 against Opportunistic Filamentous and Dimorphic Fungi and Yeasts. *J Clin Microbiol.* 1998 Oct;36(10):2950–6.
25. Oakley KL, Moore CB, Denning DW. In vitro activity of the echinocandin antifungal agent LY303,366 in comparison with itraconazole and amphotericin B against *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998 Oct;42(10):2726–30.

26. Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA, British Society for Medical Mycology. British Society for Medical Mycology proposed standards of care for patients with invasive fungal infections. *Lancet Infect Dis.* 2003 Apr;3(4):230–40.
27. Manal ABDEL FATTAH. Revue de pertinence sur le bon usage des antifongiques à l'échelle d'une région française. 2013.
28. Raymond S, Henon T, Grenouillet F, Legrand F, Woronoff-Lemsi M-C, Hoen B, et al. Audit clinique des prescriptions d'antifongiques systémiques coûteux au centre hospitalier universitaire de Besançon. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2009 Feb;39(2):125–32.
29. Molloy L, McGrath E, Thomas R, Kaye KS, Rybak MJ. Acceptance of Pharmacist-Driven Antimicrobial Stewardship Recommendations With Differing Levels of Physician Involvement in a Children's Hospital. *Clin Pediatr (Phila).* 2016 Nov 20;
30. Waters CD, Bitton BJ, Torosyan A, Myers KP. Clinical Pharmacist Management of Bacteremia in a Community Hospital Emergency Department. *Ann Pharmacother.* 2017 Jan 1;1060028016688226.
31. Caillot D, Couaillier J-F, Bernard A, Casasnovas O, Denning DW, Mannone L, et al. Increasing Volume and Changing Characteristics of Invasive Pulmonary Aspergillosis on Sequential Thoracic Computed Tomography Scans in Patients With Neutropenia. *JCO.* 2001 Jan 1;19(1):253–9.
32. Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue Penetration of Antifungal Agents. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Jan 1;27(1):68–88.
33. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Invasive Mycoses Improves Efficacy and Safety Outcomes. *Clin Infect Dis.* 2008 Jan 15;46(2):201–11.
34. Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, Bille J, Calandra T, et al. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis.* 2012 Aug;55(3):381–90.
35. Hulin A, Dailly E, Guellec CL. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique du voriconazole. *Thérapie.* 2011 Mar 1;66(2):109–14.
36. Scodavolpe S, Quaranta S, Lacarelle B, Solas C. Triazole antifungal agents: practice guidelines of therapeutic drug monitoring and perspectives in treatment optimization. *Annales de Biologie Clinique.* 2014 Jul 1;72(4):391–404.
37. Wood N, Tan K, Purkins L, Layton G, Hamlin J, Kleinermans D, et al. Effect of omeprazole on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *Br J Clin Pharmacol.* 2003 Dec;56 Suppl 1:56–61.
38. Wallace KL, Filipek RL, La Hoz RM, Williamson JC. Subtherapeutic voriconazole concentrations associated with concomitant dexamethasone: case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2016 Aug;41(4):441–3.
39. [cited 2017 Jan 2]. Available from: [http://sci-hub.cc/10.1016/s0924-8579\(13\)70195-x](http://sci-hub.cc/10.1016/s0924-8579(13)70195-x)

40. Valerio M, Rodriguez-Gonzalez CG, Muñoz P, Caliz B, Sanjurjo M, Bouza E. Evaluation of antifungal use in a tertiary care institution: antifungal stewardship urgently needed. *J Antimicrob Chemother.* 2014 Jul 1;69(7):1993–9.
41. Alfandari S, Berthon C, Coiteux V. Antifungal stewardship: Implementation in a French teaching hospital. *Médecine et Maladies Infectieuses.* 2014 Apr;44(4):154–8.
42. Impact de l'éducation et un programme de gérance antifongique pour candidoses dans un centre de soins tertiaires thaïlandais. [Internet]. Epistemonikos. [cited 2017 Mar 6]. Available from: /fr/documents/773c7033dcc91c33d4f1e7d1df31139829a2b78b
43. Chamilos G, Luna M, Lewis RE, Bodey GP, Chemaly R, Tarrand JJ, et al. Invasive fungal infections in patients with hematologic malignancies in a tertiary care cancer center: an autopsy study over a 15-year period (1989-2003). *Haematologica.* 2006 Jan 1;91(7):986–9.
44. Persat F. Sérologie aspergillaire, d'hier à aujourd'hui pour demain. *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology.* 2012 Mar;22(1):72–82.
45. Imbert S, Gauthier L, Palous M, Joly I, Loiseau G, Gay F, et al. Performances de la PCR *Aspergillus* sur sérum pour le diagnostic des aspergilloses invasives. *Journal de Mycologie Médicale / Journal of Medical Mycology.* 2015 Sep;25(3):220.
46. Arvanitis M, Ziakas PD, Zacharioudakis IM, Zervou FN, Caliendo AM, Mylonakis E. PCR in diagnosis of invasive aspergillosis: a meta-analysis of diagnostic performance. *J Clin Microbiol.* 2014 Oct;52(10):3731–42.
47. Zaki SM, Denning DW. Serious fungal infections in Egypt. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Feb 17;
48. Sabino R, Veríssimo C, Brandão J, Martins C, Alves D, Pais C, et al. Serious fungal infections in Portugal. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Feb 10;
49. Batac MCR, Denning D. Serious fungal infections in the Philippines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Feb 21;
50. Nulens EF, Bourgeois MJ, Reynders MB. Post-influenza aspergillosis, do not underestimate influenza B. *Infect Drug Resist.* 2017;10:61–7.
51. Wauters J, Baar I, Meersseman P, Meersseman W, Dams K, Paep RD, et al. Invasive pulmonary aspergillosis is a frequent complication of critically ill H1N1 patients: a retrospective study. *Intensive Care Med.* 2012 Nov 1;38(11):1761–8.
52. Bergeron A, Porcher R, Sulahian A, de Bazelaire C, Chagnon K, Raffoux E, et al. The strategy for the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis should depend on both the underlying condition and the leukocyte count of patients with hematologic malignancies. *Blood.* 2012 Feb 23;119(8):1831–1837; quiz 1956.
53. Fabien L. Évaluation de la pertinence des prescriptions d'antifongiques au centre hospitalier universitaire de Grenoble. 2011 Jul 1;48.

Université de Picardie Jules Verne - U.F.R. DE PHARMACIE

Année Universitaire 2016/2017

**MEMOIRE POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

(Tient lieu de THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE)

Par Monsieur Benjamin VALENTIN

**Pertinence de prise en charge des aspergilloses invasives au CHU
d'Amiens : étude rétrospective observationnelle de Janvier 2012 à
Décembre 2016**

Mots clés : Aspergillose, antifongique, stewardship, suivi, diagnostic, médico-économique

Résumé :

L'aspergillose invasive est une infection sévère, nécessitant la mise en place d'une stratégie thérapeutique optimale. La pertinence de sa prise en charge impacte l'écologie et l'économie de notre centre hospitalier universitaire.

Afin d'évaluer la pertinence de prise en charge des aspergilloses invasives dans notre établissement, une étude rétrospective observationnelle a été conduite de Janvier 2012 à Décembre 2016. La pertinence a été évaluée selon plusieurs paramètres incluant : le choix de l'antifongique et de sa posologie, la voie et la durée d'administration de l'antifongique, la réévaluation de l'antifongique initialement choisi, le suivi thérapeutique et pharmacologique.

Le bon usage des outils de suivi (titrage de l'antigène galactomannane et réalisation du scanner de contrôle) ainsi que l'évaluation de la bonne cotation des actes dans le résumé de sortie standardisé des séjours patients ont été nos critères d'évaluation secondaires.

Le critère primaire de pertinence de prise en charge global atteint 35% et 60% après ajustement. Le bon usage des outils de suivi est respectivement de 74,3% pour la titration du galactomannane et de 88% pour le scanner de contrôle. Le manque à gagner engendré par une cotation inappropriée est de 67 000 euros.

La pertinence de prise en charge des aspergilloses invasives est semblable au bon usage national des antifongiques, toutes pathologies confondues.

Une approche pluridisciplinaire nous permettrait de perfectionner notre prise en charge tant sur l'aspect médical que médico-économique.

Membres du jury :

Président :

Monsieur le Professeur Jean Marc CHILLON, CHU Amiens - Faculté de Pharmacie d'Amiens,

Directeur :

Monsieur le Docteur Taïeb CHOUAKI, CHU Amiens

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Bertrand DECAUDIN, CHRU Lille - Faculté de Pharmacie de Lille 2,

Monsieur le Docteur Frédéric MARCON, CHU d'Amiens - Faculté de Pharmacie d'Amiens,

Madame le Docteur Bérengère GRUSON, CHU d'Amiens