



HAL
open science

Prévention des Infections Fongiques Invasives (IFIs) par le posaconazole comprimé chez le patient d'hématologie : intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique dans la prise en charge du patient

Chloé Bignon

► To cite this version:

Chloé Bignon. Prévention des Infections Fongiques Invasives (IFIs) par le posaconazole comprimé chez le patient d'hématologie : intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique dans la prise en charge du patient. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02147090

HAL Id: dumas-02147090

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02147090>

Submitted on 4 Jun 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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Chloé Bignon

**Prévention des
Infections Fongiques
Invasives (IFIs) par le
posaconazole
comprimé chez le
patient d'hématologie.**

**Intérêt du suivi
thérapeutique
pharmacologique dans
la prise en charge du
patient.**

**Thèse soutenue à Rennes
le 7 Juin 2018**

devant le jury composé de :

**Madame le Professeur
Corinne Martin-Chouly**

Maître de Conférences, UFR pharmacie,
Université Rennes 1
Président du jury

Madame le Docteur

Christelle Boglione-Kerrien

Pharmacien Praticien Hospitalier, Laboratoire de
Pharmacologie, CHU de Rennes
Directeur de thèse

Monsieur le Docteur

Antoine Petitcollin

Pharmacien Assistant Hospitalo-Universitaire,
Laboratoire de Pharmacologie, CHU de Rennes
Membre du jury

Madame le Docteur

Marion Baldeyrou

Médecin Praticien Hospitalier, Service des Maladies
Infectieuses, CHU de Rennes
Membre du jury

**Liste des enseignants chercheurs de la faculté des sciences pharmaceutiques
et biologiques pour l'année universitaire 2017-2018**

PROFESSEURS

BOUSTIE Joël
BURGOT Gwenola
DONNIO Pierre Yves
FAILI Ahmad
FARDEL Olivier
FELDEN Brice
GAMBAROTA Giulio
GOUGEON Anne
LAGENTE Vincent
LE CORRE Pascal
LORANT (BOICHOT) Elisabeth
MOREL Isabelle
SERGENT Odile
SPARFEL-BERLIVET Lydie
TOMASI Sophie
URIAK Philippe
VAN DE WEGHE Pierre
VERNHET Laurent

PROFESSEURS ASSOCIES

BUREAU Loïc
DAVOUST Noëlle

PROFESSEURS EMERITES

CILLARD Josiane
GUILLOUZO André

MAITRES DE CONFERENCES

ABASQ-PAOFI Marie-Laurence
 ANINAT Caroline
 AUGAGNEUR Yoann
 BEGRICHE Karima
 BOUSARGHIN Latifa
 BRANDHONNEUR Nolwenn
 BRUYERE Arnaud
 BUNETEL Laurence
 CHOLLET-KRUGLER Marylène
 COLLIN Xavier
 CORBEL Jean-Charles
 DAVID Michèle
 DELALANDE Olivier
 DELMAIL David
 DION Sarah
 DOLLO Gilles
 GICQUEL Thomas
 GILOT David
 GOUAULT Nicolas
 HITTI Eric
 JEAN Mickaël
 JOANNES Audrey
 LECUREUR Valérie
 LE FERREC Eric
 LE GALL-DAVID Sandrine
 LE PABIC Hélène
 LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice
 LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise
 MARTIN-CHOULY Corinne
 MINET Jacques
 NOURY Fanny
 PINEL-MARIE Marie-Laure
 PODECHARD Normand
 POTIN Sophie
 RENAULT Jacques
 ROUILLON Astrid

Assistant hospitalo-universitaire (AHU)

BACLE Astrid
 BOUVRY Christelle

ATER

PALAZZO Claudio
 VICTONI Tatiana

Remerciements

Je tiens à remercier ma directrice de thèse Christelle Boglione-Kerrien que j'ai rencontré au cours de mon stage de cinquième année dans le service d'hématologie du CHU de Rennes, lors de la réunion hebdomadaire sur le suivi des antifongiques et de leur bon usage. Je lui suis reconnaissante de m'avoir accompagnée et assistée tout au long de l'écriture de cette thèse.

Je remercie également l'ensemble des membres de mon jury : Madame Martin-Chouly, ma présidente du jury ainsi que Monsieur Petitcollin et Madame Baldeyrou pour leurs conseils avisés. Merci aussi, à Sorya Belaz et au Professeur Gangneux pour leurs précieux renseignements.

Mes remerciements vont également à mes parents et à l'ensemble de ma famille, qui m'ont soutenue financièrement et moralement et ont été présents à mes côtés lors de ces années d'études. Merci également à mes grands-mères qui auraient été heureuses de connaître l'issue de mes études.

Merci à Ingrid, Tatiana, Alize et Alexandre pour les années et les soirées qui nous ont réunis en colocation.

Merci à mes amis musiciens, David, Noémie et Emeline ainsi qu'à la Lyre Gorronnaise et à Rock and Sax pour les répétitions de fin de semaine, les stages et les concerts organisés dans la bonne humeur, qui m'ont aidée à m'évader pendant toutes ces années.

Merci à mes amies de promotion : Marion, Ludivine, Chabnam, Alizée B., Audrey, Alizée Q., Irina, Marie et Anissa pour toutes les heures passées dans les amphis et les salles de TP mais, aussi pour tous les autres moments de rencontre à l'extérieur de la faculté.

Merci à Monsieur Bouesnard, mon maître de stage de 6^{ème} année et à toute son équipe pour les six mois de formation au sein de son officine à Rennes.

Enfin, je dédie cette thèse au Professeur Baruchel, Professeur en hématologie pédiatrique à l'Hôpital Saint-Louis et à l'Hôpital universitaire Robert Debré à Paris ainsi qu'au Docteur Bassil, pédiatre à l'hôpital de Laval pour leur accompagnement depuis vingt-cinq ans. Ma reconnaissance va aussi au personnel soignant, les infirmiers, les aides-soignants, les personnes bénévoles auprès des malades. Je n'oublie pas bien-sûr les personnes officiant pleinement au sein des structures hospitalières : les pharmaciens hospitaliers et les chercheurs auxquels va toute ma considération.

Serment de Galien

Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté et de mes Condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Table des Matières

Liste des enseignants chercheurs de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques pour l'année universitaire 2017-2018.....	2
Remerciements	4
Serment de Galien	5
Table des Matières	6
Table des Illustrations	9
Table des Annexes	11
Liste des Abréviations.....	12
Introduction	14
A. Les infections fongiques invasives (IFIs) en hématologie	16
I. Epidémiologie	16
1. Incidence globale des IFIs.....	16
2. Mortalité et IFIs.....	17
II. Les IFIs.....	18
1. Aspergillose invasive	18
2. Candidose invasive.....	21
3. Diagnostic des IFIs et surveillance mycologique des patients.....	24
III. Facteurs de risque des IFIs en hématologie.....	33
1. Les principaux facteurs de risque des IFIs	34
2. Facteurs de risque d'IFIs en cas de LAM	38
B. Utilisation du posaconazole en prophylaxie antifongique chez le patient d'hématologie	39
I. La prophylaxie antifongique des IFIs en hématologie	39
1. La prophylaxie antifongique en hématologie.....	39
2. Place du posaconazole en prophylaxie antifongique.....	45
II. Le posaconazole	47
1. Classe thérapeutique et Historique.....	47

2.	Structure chimique et spectre d'action	47
3.	Indications	48
4.	Formes galéniques disponibles et posologies.....	49
5.	Effets indésirables	50
6.	Pharmacodynamie	51
7.	Pharmacocinétique	54
8.	Interactions médicamenteuses.....	58
9.	Coût	63
C.Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) du posaconazole		64
I. Définition et Intérêt du STP		64
II.Le STP du posaconazole : intérêt du STP avec la suspension buvable, et concentrations cibles		65
1.	Concentrations résiduelles cibles du posaconazole.....	65
2.	Variabilité pharmacocinétique interindividuelle et facteurs influençant la biodisponibilité du posaconazole suspension buvable	67
III. Evolution du STP avec la forme comprimé.....		69
1.	Variabilité pharmacocinétique interindividuelle	69
2.	Absorption améliorée mais pouvant être impactée	73
3.	Variabilité pharmacocinétique intra-individuelle.....	75
4.	Tolérance du posaconazole comprimé et relation concentration-toxicité.....	76
5.	Intérêt du STP selon différentes études.....	77
D.Posaconazole comprimé : intérêt du STP et modalités de suivi du patient, expérience du CHU de Rennes		79
I. Intérêt du STP : suivi prospectif des patients d'hématologie du CHU de Rennes sur 1 an		79
1.	Etude observationnelle prospective monocentrique : tolérance et suivi thérapeutique pharmacologique du posaconazole administré sous forme de comprimé gastro-résistant, chez les patients hospitalisés en hématologie.....	79

2. Bilan de l'étude : arguments justifiant le STP.....	81
II. Apport du STP et adaptation de posologie : cas cliniques	86
1. Patient A : Sous-exposition	86
2. Patient B : Forte exposition	90
III. Modalités du STP depuis l'utilisation de la forme comprimé du posaconazole	95
1. STP en hématologie clinique et adaptation de la posologie du posaconazole ...	95
2. Revue des prescriptions d'antifongiques en réunion multidisciplinaire	97
Conclusion.....	98
Bibliographie.....	99
Annexes.....	108

Table des Illustrations

Figures :

Figure 1 Tête d' <i>Aspergillus fumigatus</i> (11)	19
Figure 2 Forme blastopore, forme pseudomycélium et forme mycélium vrai (15)	22
Figure 3 Crachat : <i>Aspergillus</i> - filaments [état frais x 400] (17)	25
Figure 4 <i>Aspergillus fumigatus</i> - Aspect macroscopique en culture (17)	26
Figure 5 <i>Aspergillus nidulans</i> - Aspect microscopique en culture (17).....	26
Figure 6 Poumon : Aspergillose invasive – anatomopathologie (17)	27
Figure 7 Poumon : Aspergillose pulmonaire chez un patient immunodéprimé (17)	29
Figure 8 Aspect microscopique de levures à l'état frais (contraste de phase x400) (12)	30
Figure 9 Aspect macroscopique de levures en culture (17)	30
Figure 10 Candidose hépato-splénique, aspect radiologique (TDM) (17).....	32
Figure 11 Structure chimique du posaconazole (50).....	47
Figure 12 Spectre antifongique 2009 (52).....	48
Figure 13 Principales cibles cellulaires des antifongiques (59)	52
Figure 14 Inhibition de la synthèse de l'ergostérol par les antifongiques azolés (63).....	53
Figure 15 Concentrations résiduelles du posaconazole comprimé (en mg/L) en fonction de l'adaptation de posologie (Patient A).....	89
Figure 16 Concentrations résiduelles du posaconazole comprimé (en mg/L) en fonction de l'adaptation de posologie (Patient B).....	93
Figure 17 Evolution des concentrations résiduelles du posaconazole et des PAL (Patient B)	94
Figure 18 Algorithme décisionnel du STP du posaconazole en prophylaxie au CHU de Rennes	96

Tableaux

Tableau 1 Facteurs à haut risque d'IFIs chez le patient allogreffé de CSH (8).....	36
Tableau 2 Facteurs de risque des IFIs en cas de LAM en fonction de la leucémie, de l'hôte, du traitement et de l'exposition fongique (8).....	38
Tableau 3 Recommandations de l'ECIL-3 pour la prophylaxie médicamenteuse des IFIs en hématologie (37)	41
Tableau 4 Recommandations des antifongiques en traitement prophylactique chez les patients neutropéniques (< 500 cellules μ /L > 7 jours) (40).....	43

Tableau 5 Prophylaxie antifongique systémique en hématologie dans le secteur stérile du CHU de Rennes (2017).....	44
Tableau 6 Comparaison statistique de la pharmacocinétique des concentrations plasmatiques du posaconazole suivant l'administration orale d'une dose de 300 mg de posaconazole en comprimé gastro-résistant chez des sujets sains en condition à jeun et ayant consommé de la nourriture (FDA 2015) (49).....	55
Tableau 7 Diffusion tissulaire des antifongiques (69)	56
Tableau 8 Comparaison des paramètres pharmacocinétiques du posaconazole suspension orale, comprimé gastro-résistant et solution intraveineuse chez des patients volontaires en bonne santé (67)	58
Tableau 9 Résumé des concentrations cibles du posaconazole en prophylaxie des IFIs selon les sources	66
Tableau 10 Résumé des concentrations cibles du posaconazole en traitement curatif selon les sources	67
Tableau 11 Comparaison de l'atteinte des concentrations cibles du posaconazole suspension buvable versus comprimé selon les études.....	70
Tableau 12 Comparatif des concentrations infra-thérapeutiques du posaconazole comprimé selon les différentes études.....	71
Tableau 13 Concentrations maximales et Aires Sous la Courbe (ASC) du posaconazole comprimé en cas d'administration seul ou d'association avec d'autres médicaments chez le volontaire sain (113).....	74
Tableau 14 Comparaison des résultats des études sur la variabilité interindividuelle du posaconazole comprimé	82
Tableau 15 Comparaison des résultats des études sur la variabilité intra-individuelle du posaconazole comprimé	83
Tableau 16 Effets indésirables liés au posaconazole évalués sur l'ensemble des patients (n=60) (108)	84
Tableau 17 Comparaison des résultats des études sur l'incidence des troubles hépatiques du posaconazole comprimé	84
Tableau 18 STP du posaconazole du patient A.....	88
Tableau 19 Bilan hépatique du patient B au cours de l'hospitalisation	91
Tableau 20 STP du posaconazole du patient B	92

Table des Annexes

Annexe 1 Classification des hémopathies myéloïdes et lymphoïdes (119)	108
Annexe 2 Première différenciation d'une cellule souche totipotente (119)	108
Annexe 3 Statuts de Performance (ECOG) (120)	109
Annexe 4 Variabilité inter-individuelle des concentrations de posaconazole comprimé d'après l'étude Rennaise (108)	110

Liste des Abréviations

AI : Aspergillose Invasive

ALAT : Alanine Amino Transférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

API : Aspergillose Pulmonaire Invasive

ASAT : Aspartate Amino Tranférase

ASC : Aire Sous la Courbe

CGR : Concentré de Globules Rouges

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

Cmax : Concentration maximale

Cmin : Concentration minimale

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CRPV : Centre Régional de Pharmacovigilance

CSH : Cellule Souche Hématopoïétique

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

CV : Coefficient de Variation

EBMT : European Group for Blood and Marrow Transplantation

ECIL : European Conference on Infections in Leukemia

ECG : Electrocardiogramme

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group Performance

ELISA : Enzyme-Linked Immuno Sorbent assay

EMA : European Medicines Agency

EORTC : European Organization for Research and Treatment of Cancer

ESCMID : European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

FDA : Food and Drug Administration

G : Giga

GCSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor

GCSH : Greffe de Cellules Souches Hématopoïétiques

GGT : Gammaglutamyl Transférase

GHS : Groupe Homogène de Séjour

GVHD : Graft Versus Host Disease

GVL : Graft Versus Leukemia

HEPA : High Efficiency Particulate Air

HLA : Human Leukocyte Antigen

HME : Hot Melt Extrusion

HPLC : High Pressure Liquid
Chromatography

HPMCAS : Acéto-Succinate
d'Hydromellose

IATDMCT : Association Internationale de
Suivi Thérapeutique Pharmacologique et de
Toxicologie

ICSH : International Council for
Standardization in Hematology

IFI : Infection fongique invasive

IMC : Indice de Masse Corporelle

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IQR : Interquartile range

IRM : Imagerie par Résonance
Magnétique

IV : Intraveineux

LA : Leucémie Aiguë

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde

LBA : Lavage Broncho-Alvéolaire

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MCP : Mélanges de Concentrés
Plaquettaires

MDRD : Modification of Diet in Renal
Disease

MGG : Coloration May Grûnwald Giemsa

NFS : Numération Formule Sanguine

ODL : Observatoire des Levures

OR : Odds Ratio

PAL : Phosphatase Alcaline

PAS : Acide Périodique de Schiff

PCR : Polymerase Chain Reaction

P-GP : Permeability-GlycoProtein =
glycoprotéine P

pH : potentiel d'Hydrogène

PMSI : Programme de Médicalisation des
Systèmes d'Information

PNN : Polynucléaires Neutrophiles

PK/PD :
Pharmacocinétique/Pharmacodynamique

SAIF : Surveillance des Aspergilloses
Invasives en France

SEIFEM : Sorveglianza Epidemiologica
Infezioni Fungine Nelle Emopatie Maligne
(Surveillance Epidémiologique des
Infections Fongiques dans les Hémopathies
Malignes)

SMD : Syndrome myélodysplasique

STP : Suivi Thérapeutique
Pharmacologique

Introduction

Les patients atteints d'une hémopathie maligne communément appelée « cancer du sang » sont à haut risque de développer des infections telles que des infections bactériennes ou fongiques. Parmi elles, les infections fongiques invasives (IFIs), sont des infections graves associées à une forte mortalité et peuvent être responsables d'un prolongement de l'hospitalisation du patient et d'une augmentation des coûts des soins.

En effet, les patients atteints d'une leucémie aiguë myéloïde ou d'un syndrome myélodysplasique, du fait des traitements de chimiothérapie anticancéreuse ou d'immunosuppresseurs, et du terrain même de la maladie, présentent une neutropénie sévère qui constitue un terrain favorable au développement de mycoses systémiques graves. La greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est aussi associée à une réduction des défenses immunitaires.

C'est pourquoi la prophylaxie antifongique est indiquée chez ces patients et permet de prévenir les IFIs les plus fréquentes de mortalité élevée que sont l'aspergillose invasive et la candidose invasive.

Le posaconazole, antifongique triazolé, est ainsi utilisé dans la prévention des infections fongiques de ces patients. Il est commercialisé depuis plus d'une dizaine d'années en suspension buvable, mais, cette forme galénique présentait une mauvaise biodisponibilité. Le suivi des concentrations sanguines de posaconazole permettait de cibler les patients ayant des concentrations infrathérapeutiques par rapport à la cible préconisée, et de pouvoir notamment proposer une adaptation de la posologie, d'où l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique (STP). Depuis quelques années, une autre forme orale, le comprimé gastro-résistant a été développé dans le but d'améliorer la biodisponibilité. En conséquence, les concentrations sanguines résiduelles sont améliorées, ce qui est bénéfique pour l'efficacité prophylactique antifongique.

L'objectif de ce travail a été d'étudier si le STP du posaconazole demeurerait utile dans la prise en charge prophylactique antifongique du patient d'hématologie, du fait de la nouvelle forme galénique. Et pour cela, de faire une étude de la littérature d'une part, et d'autre part de se baser sur une étude récente réalisée en vie réelle chez une population de patients d'hématologie du CHU de Rennes.

Quatre parties constituent ce travail et permettent de: i) présenter les principales infections fongiques invasives, leur diagnostic qui peut être difficile et les facteurs de risque d'IFI, ii) faire un point sur le posaconazole comprimé et sa pharmacocinétique, iii) après avoir présenté le STP du posaconazole, étudier l'utilité du STP pour la forme comprimé selon les études cliniques disponibles dans la littérature, iv) et selon une étude rennaise réalisée en 2015-2016 ; la présentation de 2 cas cliniques servira d'illustration.

A. Les infections fongiques invasives (IFIs) en hématologie

Les Infections Fongiques Invasives (IFIs) sont des infections graves qui nécessitent d'être prises en charge rapidement. Dans une première partie, nous verrons l'épidémiologie de ces infections. Nous développerons ensuite les deux espèces majoritaires qui en sont responsables : les *Aspergillus* et les *Candida*. Puis nous verrons la surveillance mycologique des IFIs à réaliser tout au long de la prophylaxie, et leur diagnostic, pour terminer sur les facteurs de risque.

I. Epidémiologie

1. Incidence globale des IFIs

a. Incidence des IFIs

En France, selon le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) réalisé entre 2001 et 2010, l'incidence globale des IFIs est de **5,9 cas pour 100 000 personnes** par an ce qui représente plus de 3600 personnes par an (1). Cependant, l'incidence globale concernant spécifiquement les hémopathies n'est pas évoquée dans ce programme.

En 2004, la SEIFEM montre dans une étude rétrospective multicentrique que l'incidence globale des IFIs était de **4,6 %** pour l'ensemble des hémopathies et l'incidence d'IFIs prouvées ou probables lors de LAM étaient de 12 % (2). L'étude prospective de Kontoyiannis et al. réalisée en 2010 montre que l'incidence globale à 1 an des IFIs est de 3,4 % chez les patients recevant une greffe de CSH (3). Ces deux études mettent en avant que l'incidence globale des IFIs en cas d'hémopathie est supérieure à l'incidence globale toutes pathologies confondues, évoquée ci-dessus.

b. Incidence des Aspergilloses Invasives

En France, le réseau de la Surveillance des Aspergilloses Invasives (SAIF) a constaté une incidence des Aspergilloses Invasives (AI) variable selon les centres. La médiane était de 0,271 pour 1 000 admissions (minimum : 0,072 et maximum : 0,91) entre les années 2005 à 2007. L'incidence globale dans la population des allogreffés de CSH était de 8.1 %. L'*Aspergillus fumigatus* était retrouvé dans 80 % des cas et les espèces non *fumigatus* étaient retrouvées seulement chez les patients atteints d'hémopathies (4). Le PMSI montre que les AI représentent **23,9 %** des IFIs découvertes (1).

A titre de comparaison, les AI représentaient 32 % des cas d'IFIs prouvées ou probables aux Etats-Unis en 2017 (5), mais 81 % des IFIs prouvées ou probables en Italie en 2014 (6).

c. Incidence des Candidémies

Selon l'Observatoire des Levures (ODL) en Ile de France, la prévalence des Candidémies entre 2004 et 2009 était de 0,6 pour 1 000 admissions tous services confondus et de 6,9 pour 1 000 admissions dans les unités de soins intensifs. Aussi, 94,40 % des levures découvertes entre 2002 et 2010 était des *Candida* avec 6 espèces majoritaires observées : *C. albicans* (54,10 %), *C. glabrata* (18%), *C. parapsilosis* (11,10 %), *C. tropicalis* (9 %), *C. krusei* (2,80 %) et *C. kefyr* (1,70 %) (7). Le PMSI montre que les candidémies représentent **43,30 %** des IFIs (1).

Historiquement, *Candida* était l'espèce majoritairement retrouvée lors des IFIs en hématologie. Cependant, l'incidence des candidoses invasives a largement diminué du fait d'une utilisation courante de la prophylaxie antifongique (8,9). Les *Candida* représentent 11 % des IFIs prouvées ou probables découvertes en Italie en 2014 (6) et 34 % des IFIs prouvées ou probables découvertes aux Etats-Unis en 2017 (5) chez les patients ayant reçu une allogreffe de CSH.

D'autres pathogènes fongiques émergent, tels les mucorales, fusarium, scedosporium ... par exemple, du fait de nouveaux traitements anticancéreux, et, notamment d'anticorps monoclonaux, et aussi de l'évolution des thérapeutiques antifongiques.

2. Mortalité et IFIs

En cas d'apparition d'une IFI, le risque de mortalité est élevé. Selon le PMSI, les Candidémies et les AI représentaient 87,60 % des décès des IFIs entre 2001 et 2010. La létalité était de 27,60 % (1). Aussi, le réseau SAIF, montre que la mortalité globale, 90 jours après le diagnostic de l'AI était de 44,80 % entre 2005 et 2007. Elle était de 37,80 % chez les patients atteints de leucémies aiguës et de 56 % chez les patients ayant reçu une allogreffe de CSH (4).

Selon l'ODL en Ile de France, la mortalité associée aux candidémies 30 jours après le diagnostic était de 40,60 % sur la période entre 2004 et 2009. La proportion des décès n'était pas influencée en cas d'hémopathie maligne ou de cancer solide (7).

Dans l'étude prospective monocentrique italienne de Girmenia et al. réalisée en 2014, la mortalité chez un patient à 100 jours après la découverte d'une AI prouvée ou probable était de 48,50 % et de 39 % après la découverte d'une candidose invasive (6).

Nous poursuivrons par quelques notions sur les IFIs, en se limitant à l'aspergillose invasive et la candidose invasive, les pathogènes en cause, le diagnostic de ces mycoses invasives et la surveillance du patient sous traitement prophylactique. Et nous terminerons cette première partie par les différents facteurs de risque impliqués dans ces infections fongiques invasives.

II. Les IFIs

De nombreux pathogènes fongiques opportunistes sont responsables d'IFIs en cas d'altérations des défenses de l'hôte (10). Ces pathogènes sont regroupés en deux grands groupes : les filamenteux et les levures. Les IFIs, dues aux deux genres majoritaires qui sont *Aspergillus* et *Candida*, seront traitées dans cette partie.

1. Aspergillose invasive

a. Généralités

i. Agent pathogène

Les *Aspergillus* font partie de la division des Ascomycètes, de la classe des Eurotiomycetes, de l'ordre des Eurotiales, et de la famille des Trichocomacées. Leur reproduction et leur propagation se font par les spores.

L'*Aspergillus* est un champignon filamenteux, c'est une moisissure ubiquiste. Il est composé d'un mycélium qui produit des filaments septés. Des vésicules sont retrouvées et sont rattachées par un conidiophore à l'extrémité des filaments. Ces vésicules portent des phialides qui ont la forme d'une bouteille et qui produisent de très nombreuses spores aussi appelées conidies. La tête aspergillaire (Figure 1) regroupe la vésicule, les phialides et les spores.

L'aspergillus est un champignon saprophyte et thermotolérant qui se développe sur de très nombreux substrats. La dissémination des spores dans l'air est due à sa prolifération. Ainsi, la contamination par ce champignon se fait majoritairement par l'inhalation de ses spores (11).

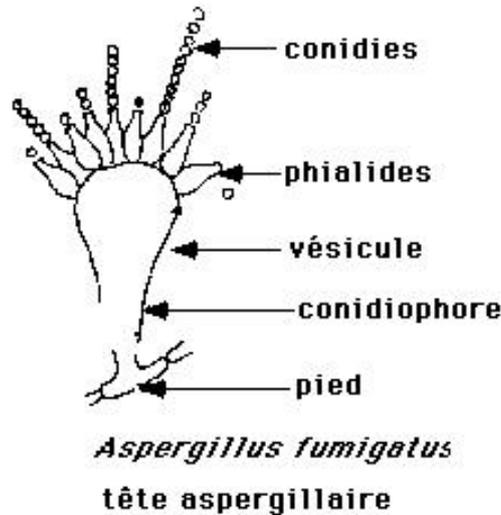


Figure 1 Tête d'*Aspergillus fumigatus* (11)

ii. Physiopathologie et facteurs responsables de la virulence

L'aspergillose invasive se caractérise par une atteinte infectieuse invasive qui est plus souvent retrouvée lors d'une immunodépression. C'est une maladie opportuniste de pronostic sombre qui peut se développer lors d'une infection nosocomiale. Lors d'une aspergillose pulmonaire invasive (API), les filaments mycéliens prolifèrent à la surface et dans la lumière d'une bronche. Ces filaments traversent et envahissent ensuite les tissus avoisinants et colonisent les petits vaisseaux en les thrombosant. En cas d'atteinte des vaisseaux de plus grande taille, tout un segment pulmonaire est alors touché. D'autre part, en cas d'invasion des capillaires, une diffusion hématogène de l'infection peut apparaître.

Cependant, d'autres physiopathologies existent. La première est l'aspergillome qui est une colonisation d'une cavité préformée et la seconde est la manifestation de type immuno-allergique qui se traduit par une aspergillose broncho-pulmonaire allergique, un asthme aspergillaire ou par une alvéolite allergique extrinsèque.

La virulence de l'*Aspergillus* est tout d'abord due à sa configuration. En effet, les conidies sont de petite taille et sont capables de se disséminer jusqu'aux territoires alvéolaires. Aussi, la thermotolérance, la résistance aux conditions extrêmes ainsi que la filamentation de l'*Aspergillus* sont des facteurs de virulence physiques. D'autres facteurs de virulence tels que la présence de molécules d'adhésion, la sécrétion d'enzymes (protéases), et la production de

toxines qui diminuent l'activité des macrophages et des polynucléaires sont aussi retrouvés chez les *Aspergillus* (11).

iii. Moyens de défense de l'organisme

L'organisme est capable de se défendre à différents niveaux contre l'implantation et la dissémination des *Aspergillus* lorsque l'individu est en bonne santé. En effet, la clairance mucociliaire de l'arbre bronchique s'oppose au développement des *Aspergillus*. L'individu immunocompétent est capable de se défendre contre les *Aspergillus* grâce à la réponse inflammatoire qui met en jeu les macrophages alvéolaires contre les spores récemment inhalées, les polynucléaires neutrophiles contre les spores et les filaments et les monocytes contre les filaments (11).

b. Signes cliniques de l'Aspergillose Pulmonaire Invasive (API)

L'API est la forme la plus grave des infections fongiques liée aux *Aspergillus*. Elle est de très mauvais pronostic car elle concerne essentiellement les patients sévèrement immunodéprimés. Cette infection doit être évoquée rapidement chez les patients immunodéprimés qui présentent un syndrome infectieux sévère persistant (fièvre persistante depuis plus de 48 heures) malgré une antibiothérapie à large spectre. Des douleurs thoraciques et une toux avec une hémoptysie sont aussi évocatrices d'une API. L'API débute par une atteinte inflammatoire et hémorragique broncho-alvéolaire puis s'étend aux vaisseaux entraînant une thrombose et un infarctus. La dissémination de l'aspergillus est possible avec l'apparition de localisations cutanée, rénale, cardiaque, cérébrale ou encore hépatique (11–13).

c. Résistance

Il existe une émergence de résistance acquise aux triazolés. Elle est liée à des mutations au niveau du gène Cyp51 et de son promoteur qui code la lanostérol-14- α -déméthylase. La pression de sélection par des traitements antifongiques prolongés favorise les infections dues à des *Aspergillus* ayant acquis une mutation. Cette résistance est présente à hauteur de 1 à 15,9 % en hématologie mais ce chiffre ne cesse d'augmenter (14).

2. Candidose invasive

a. Généralités

i. Agent pathogène

Les *Candida* appartiennent à la division des Ascomycètes, à la classe des Saccharomycètes, à l'ordre des Saccharomycétales, et à la famille des Saccharomycetaceae. Ce sont des levures, c'est-à-dire des organismes unicellulaires eucaryotes diploïdes composées d'une paroi qui est composée à 80 % de polysaccharides antigéniques tels que de glucanes, de mannanes ou de chitine, et à 20 % de protéines. Ces levures se reproduisent par bourgeonnement ou par scissiparité à partir d'une cellule mère appelée blastopore. Leur mode de reproduction dépend des conditions du milieu. *C. albicans* produit des spores particulières appelées chlamydospores qui sont des grosses spores rondes à double contour et qui sont réfringentes. Ces spores sont produites sur des milieux riches en polysides, contenant des substances défavorables à la multiplication végétative et en semi-anaérobiose.

Les *Candida* sont de forme rondes, ovoïdes de 3 à 10 µm et ne sont pas encapsulées, ni pigmentées. *C. albicans* a la particularité d'être dimorphique, c'est à dire qu'elle est capable de passer de la forme levure à la forme filamenteuse. D'autres espèces sont aussi capables de filamenter dans les prélèvements telles que, *C. parapsilosis*, *C. krusei* ou *C. tropicalis*. Contrairement à ces dernières, *C. glabrata* est incapable de filamenter (11).

ii. Espèces retrouvées

Le genre *Candida* compte environ 200 espèces dont une dizaine est pathogène. *C. albicans* est la levure la plus fréquemment retrouvée en pathologie humaine. C'est aussi l'espèce qui est la plus fréquemment responsable des IFIs en hématologie. *C. albicans* est une levure commensale qui est un composant du microbiote des muqueuses digestives, respiratoires et génitales mais elle ne se trouve pas sur la peau saine. Elle devient pathogène seulement dans certaines conditions. Cette levure est dite opportuniste. Selon le pH, le milieu de culture et la température, *C. albicans* peut prendre trois aspects morphologiques différents qui sont les formes blastopores, pseudomycélium et mycélium vrai (Figure 2) (11).

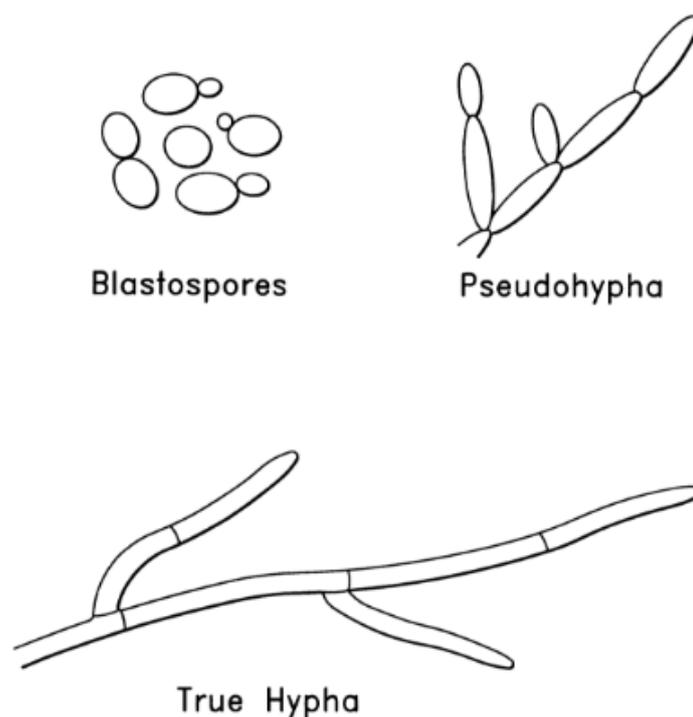


Figure 2 Forme blastopore, forme pseudomycélium et forme mycélium vrai (15)

D'autres espèces sont aussi retrouvées en pathologie humaine. *C. glabrata* vient coloniser les voies génito-urinaires et *C. tropicalis* est présente sur la peau, les muqueuses et est responsable de septicémies. De plus, *C. parapsilosis* est une levure commensale de la peau, mais pas du tube digestif ; elle est à l'origine de lésions de la peau et des ongles mais est aussi impliquée dans les septicémies provoquées par des cathéters souillés. D'autres *Candida* telles que *C. kefyr*, *C. krusei* ou *C. norvegensis* sont d'origine alimentaire (16).

iii. Physiopathologie et facteurs de virulence

L'infection d'origine endogène se fait le plus souvent à partir de la flore saprophyte du tube digestif du fait de la contiguïté vers les voies aériennes ou génitales, mais aussi par propagation par voie hématogène. Aussi, la contamination exogène interhumaine est possible par voies digestive, sexuelle, transcutanée, aérienne ou nosocomiale.

La virulence des *Candida* est tout d'abord due aux protéinases et phospholipases qui favorisent la colonisation et l'invasion. De plus, la modification du phénotype en fonction de l'environnement permet le passage du commensalisme à l'infection, ce phénomène est appelé « switching ». La capacité à former des biofilms est aussi un facteur de virulence des *Candida* (11).

iv. Moyens de défense de l'organisme

L'immunité cellulaire a un rôle majeur dans la lutte contre les candidoses cutané-muqueuses. La phagocytose des polynucléaires neutrophiles lutte contre la dissémination hémotogène. En fonction du type d'immunodépression, le type d'infections est différent. En effet, un déficit en lymphocytes T peut entraîner l'apparition de candidoses oropharyngées ou digestives alors qu'un déficit en neutrophiles pourra entraîner l'apparition d'une septicémie avec des localisations systémiques (11).

b. Signes cliniques de la Candidose Invasive

Les candidoses sont des affections cosmopolites dues à des levures appartenant au genre *Candida* qui peuvent être à l'origine d'infections superficielles ou profondes. Les atteintes superficielles peuvent se traduire par des candidoses oropharyngées, génitales, cutanées ou unguéales. Les atteintes systémiques peuvent quant à elles se manifester par des candidémies ou des candidoses viscérales ou invasives (11). Seules les candidoses systémiques seront traitées dans cette partie.

La candidémie correspond à une candidose systémique définie par la présence d'un *Candida* dans au moins une hémoculture. La symptomatologie est d'intensité variable pouvant aller de l'altération de l'état général avec une fièvre intermittente jusqu'au sepsis sévère avec dissémination multiviscérale.

En cas d'altération de l'état clinique du patient, une candidose invasive sera recherchée. Les candidoses invasives sont des affections fongiques graves. Ce sont des infections secondaires à une fongémie souvent méconnues avec une atteinte de plusieurs sites non contigus. Les principaux organes cibles sont le foie, la rate, les reins, les poumons, l'œil et l'endocarde. La contamination à *Candida* se fait principalement de façon endogène avec un point de départ digestif, mais la contamination exogène par le manuportage ou les cathéters est possible (12).

La candidose chronique, aussi appelée candidose hépato-splénique, s'observe essentiellement chez les patients ayant une leucémie aiguë dans les suites d'un épisode de neutropénie liée à la chimiothérapie. Elle est due à la reconstitution du nombre et de la fonction des neutrophiles et se présente sous forme de fièvre résistant aux antibactériens et aux antifongiques, sous forme d'une hépato- et/ou splénomégalie et de douleurs abdominales (12).

c. Résistance

La résistance aux antifongiques des *Candida* semble se stabiliser vis-à-vis du fluconazole, mais augmente pour les échinocandines. *C. glabrata* représente 74 % des isolats résistants. La multirésistance concerne moins de 1 % des isolats (14).

Les aspergilloses et les candidoses invasives sont donc des IFIs encore bien présentes lors de cancers hématologiques. Ces IFIs sont responsables d'une forte mortalité lorsqu'elles se déclarent d'où la nécessité d'un diagnostic précoce de l'infection fongique pour une meilleure prise en charge.

3. Diagnostic des IFIs et surveillance mycologique des patients

Le diagnostic permettant de confirmer une aspergillose invasive ou une candidose invasive sera présenté ci-dessous. La détection des antigènes aspergillaires et la réalisation d'hémocultures participent à la surveillance des patients sous traitement prophylactique, et à la mise en évidence d'éventuels pathogènes dans les prélèvements, malgré le traitement.

a. Aspergillose invasive

L'*Aspergillus* est une moisissure ubiquitaire ce qui signifie que son isolement ne suffit pas toujours à poser un diagnostic sauf si les prélèvements sont réalisés sur des sites stériles.

i. Diagnostic direct

➤ Mycologie

La recherche mycologique directe est réalisée sur les prélèvements pulmonaires en cas d'aspergillose pulmonaire ou sur les prélèvements sinusiens dans les atteintes sinusiennes. Elle comprend un examen direct, une mise en culture et la recherche de résistance par un antifongigramme si la culture permet d'isoler le champignon pathogène.

Examen direct

L'examen direct (Figure 3) permet d'identifier les filaments mycéliens qui témoignent de la présence du champignon. A l'état frais, l'examen direct met en évidence des filaments de 2 à 4 µm de diamètre, hyalins, cloisonnés ou septés et parfois ramifiés (12).



Figure 3 Crachat : *Aspergillus* - filaments [état frais x 400] (17)

Culture

La culture est réalisée sur des milieux fongiques spécifiques. Elle permet l'identification précise du genre et de l'espèce du champignon impliqué. La pousse se fait en 2 à 8 jours à 30°C et à 37°C.

Examens macroscopique et microscopique

L'aspect macroscopique et l'analyse microscopique de la culture permettent le diagnostic de genre et d'espèce. L'examen macroscopique (Figure 4) révèle un aspect plan, velouté, avec des touffes blanches de mycéliums aériens et des colonies vertes puis vert foncé à noirâtres, de revers incolore à brun. L'examen microscopique (Figure 5) d'*Aspergillus* montre des têtes aspergillaires dont les caractéristiques permettent de faire le diagnostic d'espèce. Ce dernier montre aussi des conidiophores courts et incolores, des vésicules élargies « en massues » et des spores en colonnes, vertes globuleuses et échinulées (11,12).



Figure 4 *Aspergillus fumigatus* - Aspect macroscopique en culture (17)

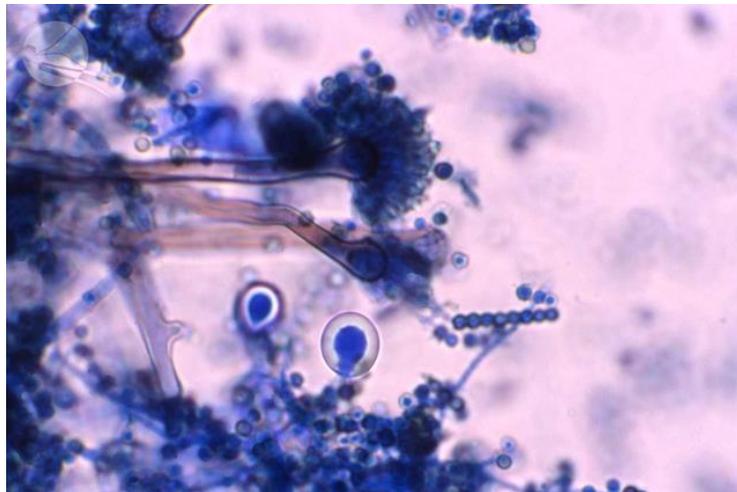


Figure 5 *Aspergillus nidulans* - Aspect microscopique en culture (17)

Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique (Figure 6) peut mettre en évidence des filaments mycéliens septés de type aspergillaire ainsi que le processus d'invasion tissulaire, notamment vasculaire (10,12).

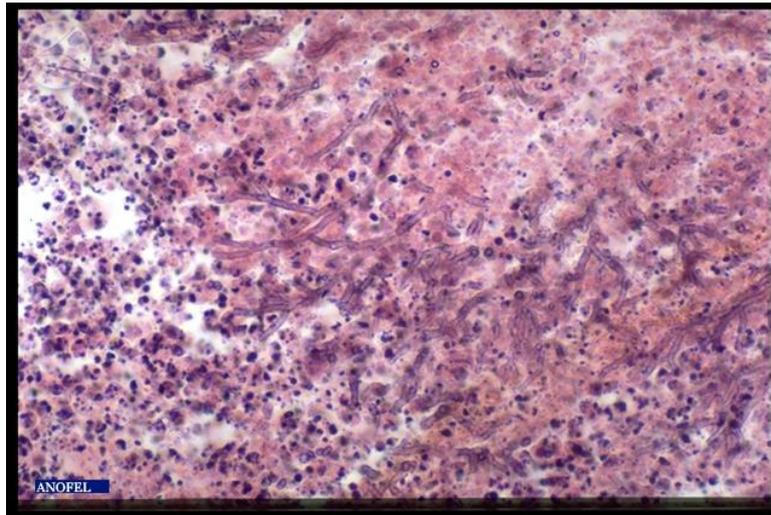


Figure 6 Poumon : Aspergillose invasive – anatomopathologie (17)

➤ *Détection d'antigènes circulants*

Cet examen est utilisé pour **détecter la présence éventuelle d'antigène aspergillaire** notamment chez le patient prenant un traitement prophylactique, et donc de surveiller le maintien de la négativité des prélèvements.

Lors de la recherche d'antigènes circulants, la détection de l'antigène galactomannane est utilisée.

L'antigène galactomannane est un polysaccharide présent dans la paroi des *Aspergillus*. La sensibilité au galactomannane est estimée autour de 80 % dans la population des greffés de cellules souches présentant des signes cliniques et/ou radiologiques d'aspergillose invasive. Cette recherche est réalisée sur le sérum et sur le Liquide Broncho Alvéolaire (LBA). En cas de positivité sur le sérum, un second prélèvement doit confirmer cette première positivité pour affirmer le diagnostic d'aspergillose invasive probable car il existe des faux positifs. Le seuil de positivité de cet antigène est de 0,5 (12).

➤ *Biologie moléculaire*

La biologie moléculaire sur le LBA fait partie des critères EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) de diagnostic d'une aspergillose probable (18). En effet, le diagnostic des aspergilloses invasives est aidé par des techniques d'amplification génique par PCR (12).

La sensibilité et la spécificité de ce diagnostic sont importantes et permettent une approche quantitative de la charge fongique. Cependant, les points négatifs de ce diagnostic sont tout d'abord la possible contamination des tubes de prélèvement par les spores d'*Aspergillus* qui entraîne l'apparition de faux positifs.

D'autre part, la biologie moléculaire permet de rechercher des mutations de résistance (12).

ii. Diagnostic indirect

La détection d'anticorps circulants traduit la réponse immunitaire humorale d'un hôte immunocompétent au contact du champignon et correspond à un argument majeur pour le diagnostic des aspergilloses pulmonaires chroniques (12).

Néanmoins, en hématologie, les patients sont immunodéprimés et ne vont pas forcément produire d'anticorps dans le contexte d'une aspergillose invasive ; cette analyse, n'est donc pas une option diagnostique pour confirmer une aspergillose invasive.

iii. Imagerie

Le scanner thoracique (Figure 7) est l'examen de choix en cas de suspicion d'API ou en cas de fièvre persistante sous antibiothérapie chez un patient neutropénique (13).

Il montre des images plus ou moins typiques tel que le « signe du halo » qui est très évocateur d'une API. Cependant ce signe n'est pas spécifique de l'API, car il peut être retrouvé dans d'autres pathologies. Ce signe précoce est péri-lésionnel, il se présente sous forme de liseré hémorragique entourant le foyer rond d'infarctus pulmonaire. Cette image est fugace et visible quelques jours pendant la phase d'aplasie. De plus, le caractère transitoire justifie la réalisation rapide d'un scanner chez le patient neutropénique à haut risque d'infection fongique. Ensuite, la pneumopathie va être moins spécifique à type de pneumopathie interstitielle ou micronodulaire plus ou moins diffuse. L'apparition d'un croissant gazeux peut être le signe d'un début d'élimination de la nécrose centrale du nodule (12,13).

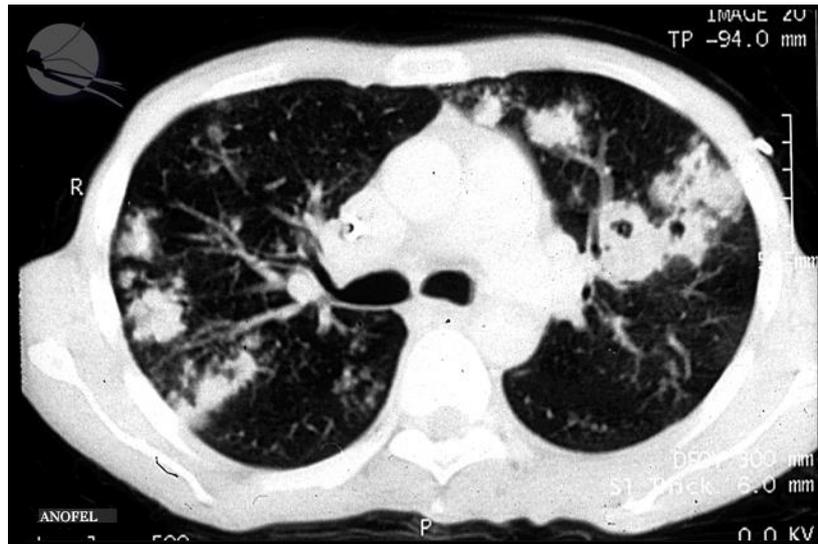


Figure 7 Poumon : Aspergillose pulmonaire chez un patient immunodéprimé (17)

L'IRM est quant à elle utile lors d'une suspicion d'aspergillose cérébrale qui survient en général à la suite d'une Aspergillose Invasive (AI) avec une dissémination hémotogène. Cet examen morphologique est l'examen de choix pour orienter le diagnostic (19).

Le diagnostic de l'aspergillose pulmonaire invasive reste un diagnostic difficile. L'EORTC a défini des critères pour définir les cas d'AI. Trois catégories d'IFIs sont définies : les AI prouvées, les AI probables et les AI possibles (18).

b. Candidoses invasives

i. Diagnostic direct

➤ Mycologie

Lors de candidoses invasives, ou en surveillance d'une prophylaxie antifongique, les prélèvements réalisés sont des hémocultures sur des milieux mycologiques ou bactériologiques répétées. En cas de lésions cutanées lors de la candidose invasive, celles-ci doivent aussi être prélevées (12).

Examen direct

L'examen direct (Figure 8) met en évidence des levures sous forme arrondie ou ovale de 4 à 8 μm qui peuvent être bourgeonnantes et qui peuvent montrer l'absence ou la présence de filaments. L'examen direct peut être lu à l'état frais (parfois avec un colorant permettant de

mieux voir les éléments mycéliens comme le calcofluor ou le noir chlorazol) ou fixé et coloré au gram de May Grûnwald Giemsa (MGG) (12).

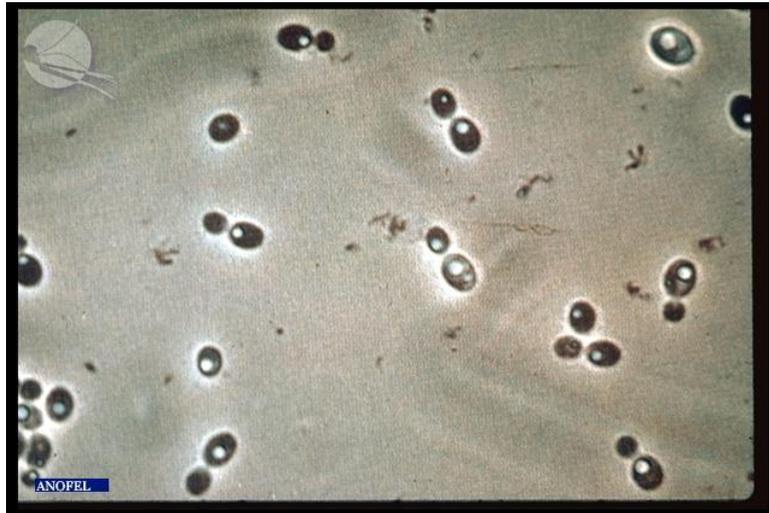


Figure 8 Aspect microscopique de levures à l'état frais (contraste de phase x400) (12)

Culture

Les levures du genre *Candida* poussent sur de nombreux milieux de culture (Figure 9). Les cultures sont réalisées sur milieu de Sabouraud additionné de chloramphénicol ou de gentamicine pour inhiber la croissance des bactéries. Ces levures poussent à 37°C en environ 48 heures dans le cas des prélèvements profonds. Des colonies de levures blanches, crémeuses apparaissent en cas de culture positive (12).



Figure 9 Aspect macroscopique de levures en culture (17)

Hémocultures

Le diagnostic d'infections systémiques à levures repose sur les hémocultures sur milieux bactériologiques ou spécifiques des champignons. Elles permettent le diagnostic positif, le diagnostic d'espèce et la recherche de résistance aux antifongiques. L'absence de candidose systémique sera confirmée par un diagnostic négatif. A noter que, dans les candidoses profondes, les hémocultures sont souvent négatives, c'est le cas des candidoses hépatospléniques. D'autre part, l'identification est réalisée grâce à des critères phénotypiques. L'assimilation ou la fermentation de certains sucres à l'aide de galeries sont des critères phénotypiques.

Des milieux chromogènes vont permettre une discrimination des espèces selon leur profil d'assimilation des sucres ou des acides aminés, les colonies étant de couleurs différentes selon les espèces. Ces milieux sont particulièrement destinés à l'identification rapide de *Candida albicans* et l'identification est possible, pour cette espèce, en 24 à 48 heures.

Actuellement, la spectrométrie de type MALDI-TOF est la méthode d'identification à l'espèce la plus utilisée et permet une identification en quelques minutes en étudiant le profil spectral des colonies de levures (ou de bactéries) (12).

Antifongigramme

Dans le cas des infections fongiques invasives, la recherche de la sensibilité aux antifongiques doit être absolument réalisée sur les prélèvements d'hémocultures et est à faire si possible sur tous les prélèvements (tels que le liquide de conservation d'organe positif, le liquide péritonéal ou encore la biopsie hépatique).

Anatomopathologie

Dans les candidoses systémiques, il peut y avoir des localisations secondaires après diffusion par voie hématogène des levures. Les localisations secondaires peuvent être ophtalmologiques, cardiaques ou cutanées. Dans le cadre de la recherche de localisations cutanées, l'examen anatomopathologique des prélèvements permet de montrer le caractère invasif de la levure et de faire la différence avec le portage cutané des levures. Les structures fongiques sont bien vues au PAS (Acide Périodique de Schiff), mais les parois fongiques ont la particularité de prendre la coloration argentique de Gomori-Grocott, qui est une coloration spécifique (12).

➤ *Détection d'antigènes circulants*

La recherche d'antigènes circulants peut être réalisée dans le cadre du diagnostic de candidose profonde.

L'antigène mannane est spécifique de la paroi des *Candida*. Il va être détecté grâce à la technique ELISA. Cependant cette détection entraîne l'apparition de nombreux faux positifs.

La détermination des taux circulants de l'antigène β (1,3)-D-glucanes sera préférée. Cet antigène est un antigène panfongique, présent dans la paroi de nombreuses espèces dont les *Candida*. Cette technique est très utile, mais est peu spécifique. Dans le cadre de la candidose systémique, ces antigènes ne présentent pas une sensibilité supérieure aux **hémocultures fongiques qui restent donc l'examen de référence** (11).

ii. Imagerie

Dans le cas d'une candidose disséminée chronique, une échographie, un scanner, et une IRM doivent être réalisés lors de la recherche de foyers de candidoses profondes qui peuvent être hépatosplénique, pulmonaire, rénal... A l'IRM, la présence de nodules intraparenchymateux sera recherchée (12) (Figure 10).

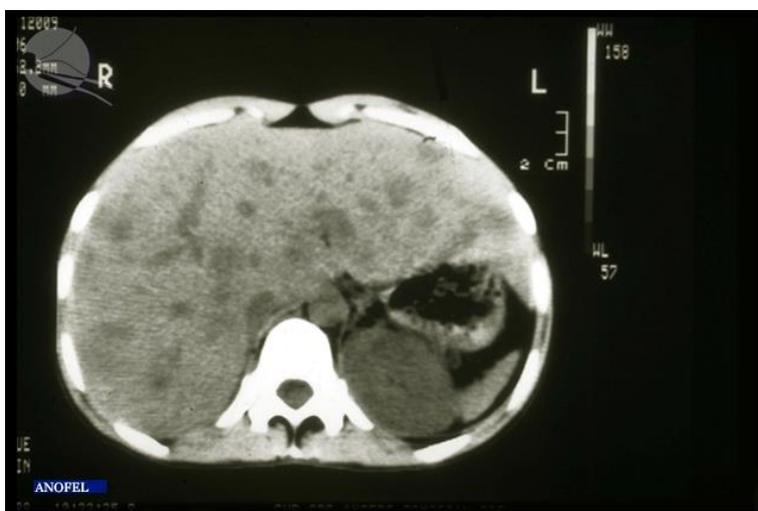


Figure 10 Candidose hépatosplénique, aspect radiologique (TDM) (17)

Un suivi mycologique régulier des patients d'hématologie est primordial pour vérifier l'absence d'antigène circulant d'aspergillus et la négativité des hémocultures. En cas de positivité malgré le traitement prophylactique, le diagnostic précis du germe impliqué permettra d'orienter la prise en charge médicamenteuse.

III. Facteurs de risque des IFIs en hématologie

Les IFIs sont des maladies opportunistes très graves en hématologie du fait des défenses immunitaires diminuées du patient. Les facteurs de risque en hématologie clinique sont nombreux et dépendent du terrain sous-jacent du patient, de sa pathologie, de ses comorbidités et de ses traitements associés qui induisent souvent une neutropénie. La possible greffe de cellules souches hématopoïétiques et l'impact de l'environnement immédiat dans lequel le patient va être soigné peuvent aussi favoriser l'apparition d'infections fongiques systémiques graves (8).

Les IFIs touchent particulièrement les patients atteints de pathologies myéloïdes comme les LAM et les SMD, du fait de la neutropénie associée. Ces pathologies sont très brièvement présentées ci-dessous avant d'aborder les facteurs de risque d'IFI.

- Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM)

Les leucémies sont des affections malignes de la moelle osseuse. Cette dernière permet la fabrication des cellules du sang. Il existe différents types de leucémies : les leucémies aiguës (LA) et les leucémies chroniques. Les LA regroupent les leucémies aiguës lymphoblastiques qui touchent les précurseurs des lymphocytes et les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) qui touchent les précurseurs des globules rouges, des plaquettes, des granulocytes et des monocytes. La LAM entraîne une accumulation des progéniteurs des cellules sanguines de nature myéloïde. Ces progéniteurs, aussi appelés blastes, ont perdu totalement ou partiellement leur capacité à se différencier et vont au fil du temps prendre la place des cellules sanguines normales, les empêchant ainsi d'établir leur fonction. Les blastes vont s'accumuler dans la moelle osseuse, le sang et éventuellement dans les organes (Annexe 1 et Annexe 2) (20,21).

- Les Syndromes Myélodysplasiques (SMD)

Les SMD sont des hémopathies des cellules souches hématopoïétiques médullaires. Ces syndromes aboutissent à une production insuffisante d'une ou de plusieurs lignées sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes) ainsi qu'à une prolifération excessive de progéniteurs myéloïdes qui se différencient de manière anormale. Les SMD peuvent évoluer en LAM chez environ le tiers des personnes (20).

1. Les principaux facteurs de risque des IFIs

Ce point détaillera les principaux facteurs de risque concernant une population de patients regroupant ceux atteints de LAM, de SMD et ayant reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, car c'est cette population qui est très à risque d'IFI, et qui est étudiée dans la dernière partie de la thèse.

a. Neutropénie

En hématologie, la neutropénie représente le facteur de risque le plus important des aspergilloses et des candidoses invasives (10,22). La présence d'une neutropénie peut être liée à des anomalies intrinsèques des cellules myéloïdes ou de leurs précurseurs en cas de SMD ; la neutropénie peut aussi être secondaire à un envahissement médullaire dans le cas d'une LAM, ou peut apparaître suite à la chimiothérapie anticancéreuse (23). Elle est souvent associée à une thrombopénie et une anémie, conduisant ainsi à une aplasie médullaire.

Une neutropénie sévère, définie comme le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) **inférieur à 500 cellules par mm³** est un facteur de risque majeur d'IFIs (3). De même, une neutropénie d'une **durée supérieure à 10 jours**, est aussi un facteur de risque important (24).

b. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) et GVHD

i. Allogreffe de CSH

Les patients atteints d'une hémopathie maligne peuvent, dans le déroulement de leur traitement, recevoir une greffe allogénique de CSH. L'allogreffe est une immunothérapie cellulaire qui a une action anti-tumorale résultant de la chimiothérapie intensive avant la greffe et de l'effet du greffon contre la tumeur (GVL) dû aux cellules immunocompétentes du greffon. Le GVL est le fait que les lymphocytes T attaquent la tumeur.

Les patients recevant une allogreffe sont à haut risque de développer des IFIs notamment pendant la phase précoce de neutropénie et en cas d'épisode de greffon contre l'hôte (GVHD). En effet, la phase de pré-allogreffe augmente le risque d'infections à *Candida* à cause de la neutropénie, des mucites, et de la présence d'un cathéter veineux central (25). Par exemple, selon Girmenia et al, en cas d'allogreffe, l'incidence cumulée d'IFIs est plus importante lors de la phase précoce de greffe (5,1 %) par rapport à la phase tardive (1,9 %) (6). D'autre part, selon Rambaldi et al., la reprise immunitaire tardive en post allogreffe de cellules souches

hématopoïétiques ainsi que l'accumulation des greffes chez un même patient sont des facteurs à haut risque d'IFIs (> 5 %) (26).

ii. GVHD

La GVHD se développe lorsque les cellules immunitaires (Lymphocytes T) du donneur attaquent les cellules normales du patient. La GVHD peut apparaître tôt après la greffe (GVHD aiguë) ou peut apparaître plus tardivement, environ trois mois après la greffe (GVHD chronique) (27). Une classification clinique en 4 grades, selon le degré d'atteinte de chaque organe cible, permet d'apprécier la sévérité de la GVHD : grades I et II ont un pronostic plus favorable qu'un grade IV. De nombreuses études montrent que le développement d'une réaction du greffon contre l'hôte augmente l'incidence des IFIs. Les GVHD vont entraîner des déficits des immunités cellulaire et humorale (13). Ainsi, selon Rambaldi et al., l'apparition d'une GVHD modérée, sévère aiguë ou d'une GVHD chronique est un haut facteur de risque (> 5 %) d'IFIs (26).

Le tableau ci-dessous résume les principaux facteurs de risque d'IFIs pour un patient allogreffé selon Pagano et al (8) :

Tableau 1 Facteurs à haut risque d'IFIs chez le patient allogreffé de CSH (8)

Liés à la pathologie et aux traitements	Liés à l'hôte	Liés au donneur	Liés à l'environnement
<ul style="list-style-type: none"> • LAM, SMD, Lymphomes • Pathologie active pendant le conditionnement et la transplantation • Neutropénie • Anomalie du nombre et de la fonction des lymphocytes • GVHD modérée et sévère traitée par une haute dose d'immunosuppresseurs (corticostéroïdes) • Infection au Cytomégalovirus + utilisation du ganciclovir 	<ul style="list-style-type: none"> • Patient âgé (pas de seuil défini) • Polymorphismes génétiques : TLR-4, dectrin 1, pentraxin (si association avec transplantation à haut risque) 	<ul style="list-style-type: none"> • Donneur Alternatif (sang placentaire ou greffon haplo-identique) • Donneur non apparenté compatible 	<ul style="list-style-type: none"> • Présence importante d'<i>Aspergillus</i>

c. Déficiences de l'immunité cellulaire

i. Lymphocytes

Les hémopathies malignes et leur traitement entraînent souvent des anomalies lymphocytaires qui vont altérer les défenses immunitaires des patients. C'est pourquoi, une lymphopénie (c'est à dire une insuffisance des cellules lymphocytaires), une dysfonction des lymphocytes ou une monocytopenie sont aussi une source de facteurs de risque d'IFIs (9). Une dysfonction lymphocytaire est un facteur de risque intermédiaire (2 à 5%) en cas d'allogreffe ou de SMD (26). De plus, une lymphocytopenie prolongée inférieure à 300 cellules par μL est aussi un facteur de risque intermédiaire d'IFIs en cas d'allogreffe (26).

ii. Traitements immunosuppresseurs et stéroïdes

Les traitements immunosuppresseurs ont pour but de réduire ou de bloquer les réactions immunitaires de l'organisme et vont notamment être utilisés lors de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en cas de GVHD (27). Cependant, ces immunosuppresseurs

augmentent le risque d'apparition d'IFIs. Le traitement habituel de ces réactions de GVHD sont les corticoïdes à forte dose qui prolongent la période de neutropénie en compromettant l'activité des neutrophiles, des monocytes et des macrophages et qui vont aussi diminuer les lymphokines et induire une dérégulation du Th1/Th2 (8). Selon De Pauw et al, une prise de corticoïdes supérieure à 0,3 mg/kg/j pendant plus de trois semaines est un facteur de risque d'IFIs (18). Selon Ko et al, l'emploi de corticostéroïdes supérieur à 1 mg/kg avec des neutrophiles inférieurs à 100 par mL pendant plus d'une semaine ou l'emploi de corticostéroïdes supérieur à 2 mg/kg pendant plus de deux semaines sont des facteurs à haut risque d'IFIs (28).

D'autres immunosuppresseurs peuvent être utilisés tels que les suppresseurs des cellules T (fludarabine, ciclosporine, tacrolimus, mycophenolate mofetil, globuline anti-thymocytes, alemtuzumab, basiliximab ...) et les suppresseurs des cellules B (rituximab, sirolimus, ...) (26). Selon Rambaldi et al., la prise de suppresseurs des cellules T et B ou de corticostéroïdes à forte dose est à haut risque d'IFIs (> 5 %) en cas d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (26). Aussi, la prise d'immunosuppresseurs cellulaires T dans les 90 jours précédant le traitement de l'hémopathie (tels que la ciclosporine, un anti TNF, un anticorps monoclonal) est un facteur de risque d'IFIs (18).

d. Critères Américains

Les Américains ont défini plusieurs facteurs de risque d'IFIs chez le patient à haut risque fongique, qui font la synthèse des points détaillés ci-dessus (18) :

- Récente période de neutropénie ($< 0,5 \times 10^9$ neutrophiles par litre pendant plus de 10 jours) temporairement liée au début de la maladie fongique
- Receveurs d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
- Utilisation prolongée de corticostéroïdes (sauf pour les patients ayant une aspergillose broncho-pulmonaire allergique) à un dosage minimum de 0,3 mg/kg/jour de prednisone sur une période supérieure à 3 semaines
- Traitement immunosuppresseur de cellules T tels que la ciclosporine, les bloqueurs de TNF- α , les anticorps monoclonaux spécifiques (alemtuzumab), ou les analogues de nucléosides durant les 90 jours précédents
- Immunodéficiences sévères héréditaires (maladie granulomateuse chronique ou immunodéficiences sévères combinées)

2. Facteurs de risque d'IFIs en cas de LAM

La LAM est une pathologie qui représente un haut facteur de risque d'IFIs. Les différents facteurs de risque d'IFIs liés à la pathologie, à l'hôte, au traitement, à l'exposition fongique lors d'une LAM sont regroupés dans le Tableau 2.

Tableau 2 Facteurs de risque des IFIs en cas de LAM en fonction de la leucémie, de l'hôte, du traitement et de l'exposition fongique (8)

Liés à pathologie	Liés à l'hôte	Liés au traitement	Liés à l'exposition fongique
<ul style="list-style-type: none"> • Faible probabilité de rémission complète (Cytogénétique / profil de gène muté) • Leucocytes supérieurs à 50 000/μL pendant plus de 7 jours • SMD lié à une dysfonction phagocytaire • Statut de la leucémie : rechute réfractaire > première induction > consolidation • Persistance des cellules blastiques (15^{ème} jour) • Absence de Rémission complète à la fin de la phase de l'induction 	<ul style="list-style-type: none"> • Patient âgé de plus de 65 ans • Dysfonction d'organe avec un haut Index de Comorbidité ou un faible Statut de Performance (ECOG) (≥ 2) (Annexe 3) • Maladie pulmonaire chronique obstructive • Fumeur actif • Polymorphisme immunitaire • Pharmacogénomique de médicaments antinéoplasiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement favorisant une neutropénie prolongée (Neutrophiles < 100/μL pendant plus de 10 jours) • Traitement favorisant les mucites • Mucites de grade supérieur ou égal à 3 pendant plus de 10 jours, en particulier celles impliquant le tube digestif inférieur 	<ul style="list-style-type: none"> • Chambres sans filtration HEPA • Bâtiments en construction ou en rénovation / récente rénovation de maison • Colonisation de l'air documentée par les <i>Aspergillus</i> • Antécédent d'Aspergillose • Colonisation multisite par les <i>Candida</i> • Métiers avec forte exposition (agriculteur, jardinier, métiers du bâtiment)

Au vu de l'ensemble de ces facteurs de risque, il est important d'instaurer une prophylaxie antifongique médicamenteuse et non médicamenteuse chez les patients atteints de LAM, de SMD et chez les patients recevant une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

B. Utilisation du posaconazole en prophylaxie antifongique chez le patient d'hématologie

I. La prophylaxie antifongique des IFIs en hématologie

Les IFIs sont associées à une forte mortalité et à une forte morbidité chez les patients atteints de cancers hématologiques (29). La prévention médicamenteuse et non médicamenteuse de ces infections augmente la survie du patient immunodéprimé (12). Le choix de la prophylaxie antifongique doit se faire en fonction des facteurs de risque du patient mais aussi fonction des pathogènes susceptibles d'être retrouvés dans l'environnement.

1. La prophylaxie antifongique en hématologie

a. Prophylaxie médicamenteuse antifongique

La prophylaxie médicamenteuse doit être réalisée en fonction de la connaissance de l'épidémiologie des pathogènes fongiques et des profils d'efficacité des différentes molécules. La prophylaxie antifongique dépend également de l'importance du risque fongique du patient.

Les principaux médicaments utilisés en hématologie dans le cadre d'une prophylaxie antifongique sont le posaconazole, mais aussi d'autres médicaments triazolés qui sont le fluconazole et le voriconazole, et une échinocandine, la micafungine (30). Le posaconazole sera détaillé dans la partie B-II.

i. Fluconazole

La prophylaxie antifongique par le fluconazole est le traitement de référence depuis de nombreuses années pour les patients en cours de traitement intensif de chimiothérapie ou de greffe de cellules souches hématopoïétiques (31). Il est indiqué en prophylaxie des infections à *Candida* chez les patients avec une neutropénie prolongée (32). Il est cependant inactif sur les filamenteux (13).

ii. Voriconazole

Le voriconazole est indiqué dans la prophylaxie des infections fongiques invasives chez les receveurs d'une allogreffe de CSH à haut risque. A noter qu'il est le traitement de choix des infections aspergillaires invasives. La posologie du voriconazole est de 6 mg/kg/12 heures pendant 24 heures en dose de charge et de 4 mg/kg/12h en dose d'entretien (33).

iii. Micafungine

La micafungine, traitement uniquement disponible par voie intraveineuse, est indiquée dans la prévention des infections à *Candida* chez les patients bénéficiant d'une allogreffe de CSH ou chez les patients pour qui une neutropénie est attendue pendant au moins 10 jours. Dans cette indication, sa posologie est de 50 mg par jour. Du fait de son administration IV, elle ne sera utilisée que si la voie orale est impossible ou difficile à cause de mucite ou de GVHD digestive (34).

iv. Itraconazole

L'itraconazole est indiqué dans le traitement curatif de certaines mycoses superficielles et de certaines mycoses systémiques ou viscérales (35). Il peut être utilisé en prophylaxie antifongique ; il est disponible sous forme orale (gélule ou solution buvable) en France.

b. Recommandations et utilisation des différents antifongiques en prophylaxie des IFIs en hématologie

i. Recommandations européennes de l'ECIL 3 en 2009

L'ECIL (European Conference on Infections in Leukemia) est la conférence Européenne des infections dans les leucémies. Elle est le résultat d'une collaboration entre l'organisation européenne de la recherche et du traitement des cancers (EORTC), de la société européenne de transplantation de sang et de moelle osseuse (EBMT), de l'European Leukemia Net et de l'ICSH (International Council for Standardization in Hematology) (36).

Le Tableau 3 résume les recommandations de l'ECIL-3 pour la prophylaxie médicamenteuse des infections fongiques en hématologie. Au moment de ces recommandations, le posaconazole comprimé n'était pas disponible sur le marché.

La prophylaxie primaire des IFIs est différente selon la pathologie du patient. Trois catégories distinctes de patients sont proposées par l'ECIL. Le posaconazole est indiqué en cas de chimiothérapie de LAM et de SMD jusqu'à la sortie d'aplasie. Le fluconazole ou le voriconazole sont indiqués en cas d'allogreffe de CSH en phase initiale neutropénique. Enfin, le posaconazole ou le voriconazole sont indiqués en cas d'allogreffe de CSH, dans le cas où le patient développe une GVHD aiguë ou chronique nécessitant un traitement immunosuppresseur (13).

Tableau 3 Recommandations de l'ECIL-3 pour la prophylaxie médicamenteuse des IFIs en hématologie (37)

Antifongique (posologie quotidienne)	Grade	Commentaires
Leucémie aiguë, traitement d'induction		
- Posaconazole (3 × 200 mg, oral)	A I	1, 2
- Amphotéricine B liposomale en aérosol plus fluconazole oral	B I	3
- Fluconazole (50 à 400 mg, IV ou oral)	C I	1, 4
- Itraconazole solution orale (2 × 2,5 mg/kg)	C I	1, 2, 5
- Amphotéricine B IV	C I	6
- Échinocandines	-	7
Allogreffe de CSH, phase de neutropénie initiale		
- Fluconazole (400 mg, IV ou oral)	A I	1, 4
- Voriconazole (2 × 200 mg, oral)	A I provisoire	8
- Itraconazole (200 mg IV suivis par 2 × 200 mg de solution orale)	B I	1, 2, 5, 9
- Amphotéricine B liposomale en aérosol plus fluconazole oral	B II	3
- Micafungine (50 mg, IV)	C I	
- Amphotéricine B IV	C I	6
- Posaconazole	-	7
Allogreffe de CSH en cas de GVH		
- Posaconazole (3 × 200 mg, oral)	A I	1, 2
- Voriconazole (2 × 200 mg, oral)	A I provisoire	8
- Itraconazole (200 mg IV, suivis par 2 × 200 mg de solution orale)	B I	1, 2, 5, 9
- Fluconazole (400 mg, IV ou oral)	C I	1
- Polyènes IV	C I	6
- Echinocandines	-	7
- Amphotéricine B liposomale en aérosol plus fluconazole oral	-	7

1. Pas d'azole en empirique si prophylaxie antérieure par un azole.

2. Le monitoring des taux sériques est recommandé.

3. L'ECIL a attribué un grade DI à l'amphotéricine B désoxycholate en aérosol.

4. Doit être associé à une stratégie diagnostique orientée vers les champignons filamenteux dans les services sans chambres avec filtre HEPA et/ou ayant une incidence élevée d'infections à champignons filamenteux.

5. L'utilisation peut être limitée par des interactions médicamenteuses ou une intolérance.

6. Inclut les faibles doses d'amphotéricine B conventionnelle et lipidique.

7. Données insuffisantes.

8. Grade provisoire (évaluation en attente de la publication de la communication intégrale).

9. En l'absence d'itraconazole IV, le traitement débutera par 2 × 200 mg de solution orale.

ii. Recommandations européennes de l'ECIL 6 en 2015

L'ECIL 6 a permis d'établir les différentes concentrations cibles des différents antifongiques.

En cas d'utilisation du voriconazole, L'ECIL 6 préconise une concentration résiduelle supérieure à 1 mg/L en prophylaxie des infections fongiques (38).

En cas d'utilisation de l'itraconazole en prophylaxie antifongique, l'ECIL 6 recommande une concentration cible supérieure à 0,5 mg/L. En cas de non atteinte de cette cible, et après vérification de l'absence de toute interaction médicamenteuse, la posologie doit être augmentée ou la forme galénique doit être changée. La concentration cible à ne pas dépasser est de 4 mg/L (HPLC) ou de 17 mg/L (Bio Assay Method). En cas de dépassement de cette concentration, il est nécessaire de réduire la posologie chez le patient qui développe des effets indésirables ou qui ne peut pas changer de molécule antifongique (38).

iii. Recommandations italiennes en 2014, en cas d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Une étude Italienne prospective multicentrique de Girmenia et al. (GITMO) de 2014 a permis de réviser les recommandations concernant la prophylaxie antifongique des IFIs en cas d'allogreffe de CSH.

Dans cette étude, le fluconazole est recommandé comme étant le médicament de choix en prophylaxie antifongique primaire des *Candida* après une allogreffe chez les patients avec un risque standard d'IFIs, ses alternatives étant l'itraconazole, la micafungine et le voriconazole. Son utilisation doit être poursuivie au moins jusqu'au 75^{ème} jour après la transplantation ou jusqu'à ce que le traitement immunosuppresseur soit arrêté. En cas de haut risque d'IFIs, le fluconazole doit être remplacé par un médicament actif sur les filamenteux.

Le posaconazole en solution orale est le médicament de choix pour les patients ayant développé une GVHD à haut risque d'IFIs et le voriconazole est une alternative au posaconazole en particulier dans la phase précoce après la transplantation (39).

iv. Recommandations selon la société Germanique d'hématologie et d'oncologie médicale en 2017

Ces recommandations ne prennent pas en compte les allogreffes de cellules souches hématopoïétiques (Tableau 4).

Tableau 4 Recommandations des antifongiques en traitement prophylactique chez les patients neutropéniques (< 500 cellules μ /L > 7 jours) (40)

Intention	Intervention	SoR	QoE
Prevent IFI in patients with neutropenia (< 500 cells/ μ L > 7 days), excluding alloSCT ^a	Posaconazole	A	I ^b
		B	III ^c
	Amphotericin B, liposomal, inhalation	B	II ^d
	Amphotericin B, liposomal, iv	C	I
	Caspofungin	C	I
	Fluconazole	C	I
	Itraconazole	C	I
	Itraconazole, iv	C	I
	Voriconazole	C	II
	Amphotericin B deoxycholate	D	I
	Micafungin	C	IIh
	Isavuconazole	C	IIu

^a Currently, no recommendations for ALL patients applicable

^b Strong recommendation in AML/MDS remission induction chemotherapy only

^c Other settings, e.g. very severe aplastic anaemia and palliative treatment of MDS

^d All patients received fluconazole—dose and route were not reported

v. Recours à la prophylaxie antifongique en France

Selon une étude prospective multicentrique de Gagneux et al. de 2015 réalisée en France, le recours à la prophylaxie antifongique est réalisée chez 79,80 % des patients allogreffés et chez 71,80 % des patients ayant une LAM ou un SMD mais non allogreffés. Pour les patients ayant une allogreffe de CSH, les prophylaxies antifongiques utilisées sont les azolés à 75 % (principalement le fluconazole), les échinocandines à 14 % et les polyènes à 11 %. Pour les patients atteints de LAM ou de SMD mais non allogreffés, les prophylaxies antifongiques utilisées sont les azolés à 89 % (principalement le posaconazole), les polyènes à 10 % et les échinocandines à 1 % (41).

vi. Prophylaxie antifongique médicamenteuse au CHU de Rennes

La prophylaxie antifongique réalisée au CHU de Rennes dans le service d'hématologie clinique est présentée dans le Tableau 5.

Tableau 5 Prophylaxie antifongique systémique en hématologie dans le secteur stérile du CHU de Rennes (2017)

	Fluconazole	Posaconazole	Micafungine
LAM + chimiothérapie lourde		X A introduire dès le début si induction ou à partir de la fin de la chimiothérapie si consolidation <u>Dans tous les cas arrêt après sortie d'aplasie</u>	
LAM/MDS + Vidaza® + neutropénie	X Si pas de projet de greffe	X En cas de projet de greffe	
Allogreffe	X		
Post-allogreffe	X Jusqu'à J 100 si absence de GVHD		En cas de GVHD

c. Prophylaxie antifongique non médicamenteuse : recommandations concernant le contrôle de l'air

Zahar et al., a regroupé différentes recommandations sur les mesures à mettre en place pour maîtriser le risque infectieux chez les patients immunodéprimés et notamment sur le contrôle de l'air (42).

D'après cette publication, il est fortement recommandé d'héberger des patients à risque élevé dans un secteur à environnement maîtrisé, dans une chambre individuelle avec traitement d'air. Il est préférable que la chambre individuelle contienne un sas d'entrée et un système de traitement de l'air possédant une cascade de pression afin d'obtenir une surpression d'au moins 15 Pascal dans la chambre, une filtration de l'air par des filtres HEPA (High-Efficiency Particulate Absorption) et un taux de renouvellement d'air minimal de 20 volumes par heure.

Une étude rétrospective de Ozen et al. de 2016 montre que l'utilisation des filtres HEPA dans les services d'hématologie diminue la mortalité liée aux infections et notamment lors de travaux à l'hôpital (43).

En cas d'absence d'un secteur à environnement maîtrisé, il est possible d'utiliser un système mobile de traitement d'air pour diminuer la charge fongique environnementale. Il peut s'agir d'un système de traitement d'air avec plafond soufflant et flux laminaire.

Il est recommandé d'utiliser une technique de balayage humide pour l'entretien des locaux et des surfaces. En effet, les techniques de balayage et d'essuyage à sec sont susceptibles de remettre en suspension les spores des champignons filamenteux (42).

2. Place du posaconazole en prophylaxie antifongique

a. Posaconazole suspension buvable

i. Posaconazole versus fluconazole

Une étude multicentrique d'Ullmann et al. de 2007, réalisée en double aveugle, a étudié l'efficacité du posaconazole versus celle du fluconazole chez des patients allogreffés de CSH présentant une GVHD aiguë ou chronique. Cette étude montre que l'efficacité est équivalente pour la prévention des IFIs. Cependant, le posaconazole réduit l'incidence des aspergilloses probables et prouvées (2,30 % versus 7 % avec p -value = 0,006) et retarde le délai de survenue des IFIs. La mortalité globale reste la même entre les deux traitements mais la mortalité due aux IFIs est plus faible dans le groupe qui utilise le posaconazole (1 % versus 4 % avec p -value = 0,046) (44).

ii. Posaconazole versus itraconazole

D'après les résultats de l'étude prospective monocentrique de Pagano et al. de 2012 réalisée sur des patients atteints de LAM, l'incidence d'IFIs prouvées ou probables est significativement moins importante chez les patients recevant du posaconazole en suspension buvable (2,70 %) par rapport à ceux recevant de l'itraconazole (10,70 %). Aussi la mortalité globale est diminuée dans le groupe posaconazole (3,50 % versus 9,70 % avec p -value = 0,02). Il en est de même pour la mortalité attribuable aux IFIs (0,80 % versus 4,30 % avec p -value = 0,04) (45).

iii. Posaconazole versus fluconazole/itraconazole

Une étude randomisée multicentrique de Cornely et al. de 2007 a été réalisée chez des patients neutropéniques traités par chimiothérapie intensive pour une LAM ou un SMD. Le premier

groupe de patients était sous prophylaxie posaconazole suspension buvable et le deuxième groupe recevait du fluconazole ou de l'itraconazole. Cette étude montre que l'utilisation du posaconazole en prophylaxie réduit le nombre d'IFIs probables ou prouvées (5 % versus 11 % avec p-value = 0,003) à 100 jours, le nombre d'aspergilloses (1 % versus 7 % avec p-value < 0,001), la mortalité pendant la durée de l'étude (16 % versus 22 % avec p-value = 0,048) et la mortalité à 100 jours (14 % versus 21 %). Aussi la mortalité attribuable aux infections fongiques est de 2 % dans le groupe posaconazole et de 5 % dans le groupe fluconazole/itraconazole (46).

b. Posaconazole comprimé versus voriconazole

Une récente étude rétrospective monocentrique de Hachem et al. de 2017, compare l'utilisation du voriconazole et du posaconazole dans la prévention des infections fongiques invasives chez les patients atteints d'un cancer hématologique. Dans les 30 jours après le traitement prophylactique, 3 % des patients (3/100 patients) sous voriconazole ont développé une IFI alors qu'aucun patient (0/100 patients) sous posaconazole n'en a développé (avec p-value = 0,25). Cependant du fait d'un faible échantillon (200 patients atteints de diverses hémopathies au total), il n'y a pas de différence significative d'apparition d'IFIs entre les deux groupes de patients. Le posaconazole semble mieux toléré que le voriconazole même s'il augmente légèrement les enzymes hépatiques (47).

Il n'y a à ce jour aucune autre étude, notamment prospective, permettant de comparer ces 2 molécules en prévention des IFIs.

L'utilisation du posaconazole a donc été démontrée dans ces études, comme étant la prophylaxie la plus efficace dans la prévention des IFIs chez les patients ayant une LAM, un SMD ou une allogreffe de CSH.

II. Le posaconazole

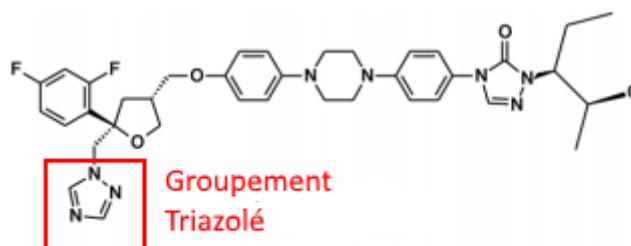
1. Classe thérapeutique et Historique

Le posaconazole (Noxafil®) est un antifongique triazolé de seconde génération.

Le posaconazole a été mis sur le marché en 2005 sous forme de suspension buvable. Il est désormais disponible sous forme de comprimés gastro-résistants (AMM en 2014, commercialisé en 2015 en France) et en solution à diluer pour perfusion. C'est le cinquième antifongique azolé qui a été commercialisé après le kétoconazole (1983), le fluconazole (1988), l'itraconazole (1992) et le voriconazole (2002) (48).

2. Structure chimique et spectre d'action

Le posaconazole a une structure chimique proche de l'itraconazole (Figure 11) et du kétoconazole. Sa formule chimique est $C_{37}H_{42}F_2N_8O_4$ (49).



Posaconazole

Figure 11 Structure chimique du posaconazole (50)

Le posaconazole présente un spectre antifongique et une activité in vitro proche du voriconazole, mais avec une activité sur les zygomycètes, ce qui lui confère le spectre d'action le plus large de tous les triazolés (Figure 12). En effet, le posaconazole est actif in vitro sur les *Aspergillus* (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. terreus*, *A. nidulans*, *A. niger*, *A. ustus*), les *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. dubliniensis*, *C. famata*, *C. inconspicua*, *C. lipolytica*, *C. norvegensis*, *C. pseudotropicalis*), *Coccidioides immitis* (proche des Ascomycètes), *Fonsecaea pedrosoi* (Ascomycète), et sur les espèces *Fusarium*, *Rhizomucor*, *Mucor* et *Rhizopus* (51).

	Polyènes	Fluco	Itra	Vorico	Posaco	Candines
<i>C. albicans</i>	+	+	+	+	+	+
<i>C. krusei</i>	+	-	+/-	+	+	+
<i>C. glabrata</i>	+	+/-	+/-	+	+	+
Cryptocoque	+	+	+	+	+	-
<i>Aspergillus spp</i>	+	-	+	+	+	+
Zygomycetes	+	-	-	-	+	-
<i>Fusarium spp</i>	+	-	-	+/-	+/-	-

Figure 12 Spectre antifongique 2009 (52)

3. Indications

a. Traitement curatif

Le posaconazole en comprimé est tout d'abord indiqué chez les patients réfractaires à l'amphotéricine B ou à l'itraconazole, ou chez les patients intolérants à ces médicaments, dans l'aspergillose invasive et dans la coccidioïdomycose. Il est aussi indiqué pour la fusariose chez les patients réfractaires ou intolérants à l'amphotéricine B. Enfin, le posaconazole est utilisé dans la chromoblastomycose et le mycétome chez les patients réfractaires à l'itraconazole ou chez les patients intolérants à l'itraconazole. Il n'est donc pas utilisé en première intention (51).

b. Traitement préventif

En prophylaxie, le posaconazole est indiqué chez les patients recevant une chimiothérapie d'induction de la rémission pour une LAM ou un SMD connus pour induire une neutropénie prolongée, et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives (51).

En seconde indication, le posaconazole est utilisé chez les receveurs de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) sous traitement immunosuppresseur à haute dose pour la maladie du greffon contre l'hôte et qui sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives (51).

D'après la FDA, le posaconazole est indiqué chez les patients âgés de 13 ans et plus (49) alors que pour l'EMA il est indiqué chez les patients de 18 ans et plus (53), par absence d'étude, sur la sécurité d'emploi et l'efficacité dans la population pédiatrique.

4. Formes galéniques disponibles et posologies

a. Suspension buvable

Le posaconazole en suspension buvable est utilisé pour la prophylaxie des infections dues aux *Aspergillus* ou aux *Candida* à la posologie de 200 mg (5 mL) trois fois par jour. Il est aussi utilisé dans le traitement des candidoses oropharyngées réfractaires à l'utilisation de l'itraconazole ou du fluconazole (49).

b. Comprimé gastro-résistant

i. Modalités de prise

Une dose de charge est administrée le premier jour, soit 300 mg deux fois par jour. A partir du deuxième jour la posologie quotidienne est de 300 mg (51).

Les comprimés gastro-résistants de posaconazole sont conditionnés en plaquette sous étuis de 24 ou de 96 comprimés (54). Ils ne doivent pas être coupés, croqués ni mâchés car ce sont des comprimés gastro-résistants pelliculés (51).

ii. Intérêt du développement du comprimé gastro-résistant

Le développement du comprimé gastro-résistant du posaconazole a permis d'obtenir un comprimé solide d'une taille facile à avaler. Aussi, cette forme assure une solubilité suffisante au principe actif dans l'intestin, ce qui permet d'améliorer la biodisponibilité et de réduire l'effet de l'alimentation et la variabilité de l'absorption observées avec la suspension orale. Pour améliorer ces paramètres, le comprimé est peu soluble dans l'estomac (pH bas) et très soluble dans le petit intestin (pH neutre) (53).

iii. Composition

Le comprimé est composé du principe actif qui est le posaconazole dosé à 100 mg. Les excipients sont répartis en deux parties :

- Le noyau du comprimé composé d'acéto-succinate d'hypromellose (HPMCAS), de cellulose microcristalline, d'hydroxypropylcellulose (E463), de silice pour usage dentaire, de croscarmellose sodique et de stéarate de magnésium.
- L'enrobage composé d'alcool polyvinylique, de macrogol 3350, de dioxyde de titane (E171), de talc et d'oxyde de fer jaune (E172) (51).

La substance active dispersée dans l'HPMCAS et le pelliculage par un film gastro-résistant du comprimé permettent une libération prolongée du comprimé. En effet, l'HPMCAS est un excipient polymérique qui, grâce à sa solubilité, limite la libération du posaconazole à pH bas ($\text{pH} < 4$) dans l'estomac, mais permet la libération du posaconazole à pH neutre ($\text{pH} 6,8$) dans le petit intestin (49,53,55).

iv. Fabrication : Hot Melt Extrusion (HME)

L'extrusion à chaud de matière fondue (HME) est une stratégie de fabrication dans la conception de systèmes ayant une biodisponibilité améliorée. Cette technologie permet de fabriquer une molécule polymérique à système dispersé (56).

L'HME met en jeu l'échange d'énergie thermique et est suivie par un refroidissement immédiat de la matière qui affecte les propriétés thermodynamiques et cinétiques. Ce processus aboutit à une dispersion solide. Aussi, l'HME a une propriété unique qui est de maintenir l'état amorphe du médicament après la formation de la dispersion solide et d'améliorer la solubilité du médicament. Ainsi, la solubilité de la substance médicamenteuse a un impact significatif sur sa biodisponibilité (56).

c. Solution à diluer pour perfusion

Sous forme de solution à diluer pour perfusion, une dose de charge est administrée le premier jour. Cette dose de charge est la même que pour le comprimé, c'est-à-dire 300 mg deux fois par jour le premier jour. La prophylaxie se poursuit les autres jours avec une injection quotidienne de 300 mg (49).

Sous cette forme galénique, le posaconazole est administré par voie veineuse centrale, en perfusion intraveineuse lente d'environ 90 minutes. Néanmoins, une perfusion unique peut être administrée en utilisant un cathéter veineux périphérique, la perfusion sera alors administrée en 30 minutes (57).

L'inconvénient de cette forme est la présence d'un excipient, le sulfobutylether- β -cyclodextrin, qui peut s'accumuler chez les insuffisants rénaux ayant une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min et qui peut mener à une toxicité rénale (58).

5. Effets indésirables

Les effets indésirables très fréquemment retrouvés lors de l'utilisation du posaconazole ($\geq 1/10$) sont les nausées (51).

Les effets indésirables fréquemment retrouvés lors de l'utilisation du posaconazole ($\geq 1/100$, $< 1/10$) sont la neutropénie, des troubles du métabolisme et de la nutrition (déséquilibre électrolytique, anorexie, diminution de l'appétit, hypokaliémie, hypomagnésémie), des affections du système nerveux (paresthésie, sensation vertigineuse, somnolence, céphalée, dysgueusie), des affections vasculaires (hypertension), les affections gastro-intestinales (vomissements, douleur abdominale, diarrhée, dyspepsie, bouche sèche, flatulence, constipation, gêne ano-rectale), l'élévation des tests de la fonction hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine, phosphatases alcalines, gamma GT augmentées qui sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement et dans certains cas se normalisent sans interruption de ce dernier), des affections de la peau et du tissu sous-cutané (rash, prurit) et des troubles généraux (fièvre, asthénie, fatigue) (51).

Quelques cas d'allongement de l'intervalle QT ont été décrits ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) (51).

6. Pharmacodynamie

a. Mécanisme d'action

De la même manière que l'ensemble des antifongiques de la classe des azolés, le posaconazole a pour cible la membrane fongique du champignon (Figure 13). Il inhibe la synthèse de l'ergostérol en inhibant une enzyme fongique présente chez la plupart des espèces fongiques, la lanostérol 14 α -déméthylase (ERG11p)(CYP51). Cette enzyme appartient au groupe des cytochromes P450 et est codée par le gène ERG11p. Elle est impliquée dans la synthèse d'ergostérol qui est indispensable à la membrane cellulaire des champignons. L'ergostérol a le même rôle que le cholestérol, mais il agit sur les cellules fongiques. Du fait de son absence dans les cellules animales, l'ergostérol est une cible de choix pour les antifongiques.

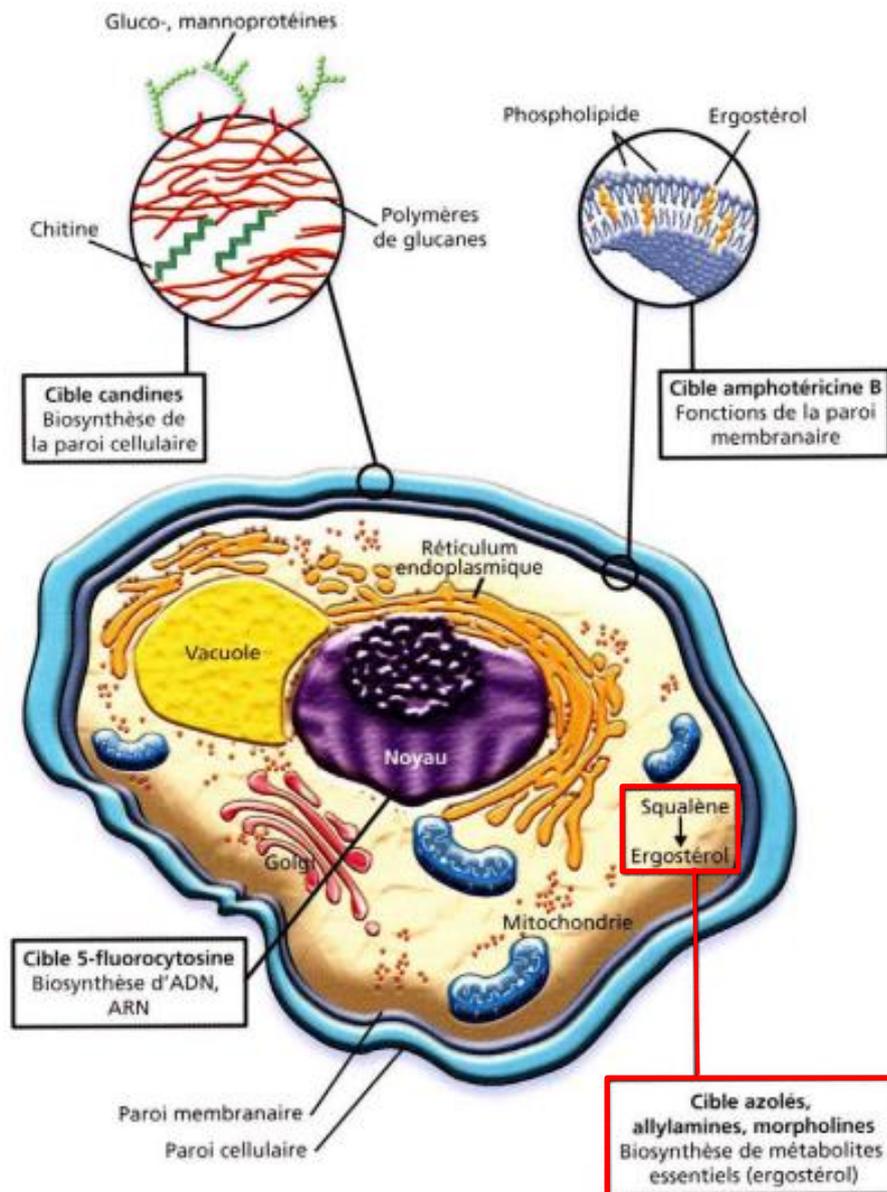


Figure 13 Principales cibles cellulaires des antifongiques (59)

L'atome d'azote libre du cycle triazolé du posaconazole va se lier à l'atome de fer de l'hème du site d'activation de la lanostérol 14 α -déméthylase. Ce mécanisme inhibe la déméthylation du lanostérol en ergostérol et représente un mécanisme d'action spécifique sur le champignon qui épargne les cellules de l'hôte. Le posaconazole entraîne donc un épuisement en ergostérol et fragilise ainsi la membrane fongique, les transports membranaires et la synthèse de la chitine du champignon. Aussi, la réplication du champignon est altérée ce qui le rend plus sensible aux mécanismes de défense de l'hôte. De plus, l'accumulation de précurseurs de l'ergostérol (14 α méthylés) produit des dérivés toxiques qui sont incapables de remplacer l'ergostérol.

Ce processus altère la viabilité du champignon, ce qui entraîne des effets fongistatiques sur les levures ou fongicides sur les filamenteux (48,60–62) (Figure 14).

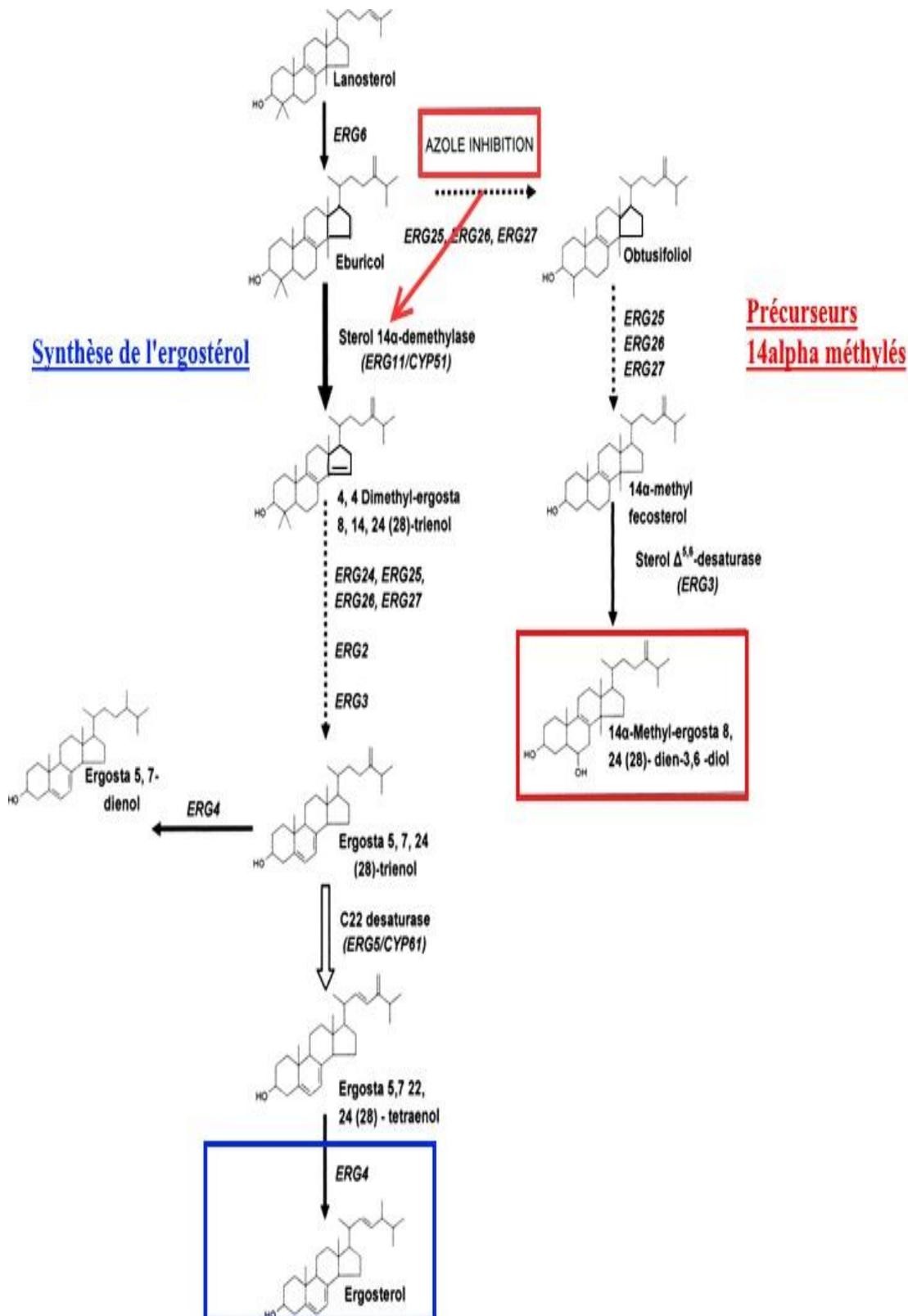


Figure 14 Inhibition de la synthèse de l'ergostérol par les antifongiques azolés (63)

b. Résistance

Des isolats cliniques de sensibilité diminuée au posaconazole ont été identifiés. Le mécanisme principal de résistance est l'acquisition de substitutions au niveau de la protéine cible qui est la CYP51 (51).

7. Pharmacocinétique

a. Absorption

Le comprimé gastro-résistant améliore la biodisponibilité par rapport à la suspension buvable qui a une faible biodisponibilité. De plus, la forme comprimé est utilisée avec une dose de charge en début de traitement, ce qui permet d'atteindre plus rapidement une concentration efficace. La suspension buvable a, quant à elle, une absorption saturable (51).

Chez des volontaires sains, le posaconazole comprimé gastro-résistant est absorbé avec un Tmax de 4 à 5 heures (49). Il présente une pharmacocinétique linéaire proportionnelle à la dose qui suit l'administration d'une dose unique ou de doses multiples allant jusqu'à 300 mg d'après le Vidal (51). Pour l'EMA, la pharmacocinétique du posaconazole est linéaire jusqu'à une dose de 400 mg (53).

i. Facteur modifiant l'absorption : l'alimentation

L'alimentation a peu d'influence sur l'absorption de la forme comprimé en comparaison avec la forme suspension buvable du fait de concentrations plus élevées permettant de dépasser généralement la cible thérapeutique sans prise de nourriture (54).

D'après la FDA, la Cmax augmente de 16 % et l'aire sous la courbe de 51 % quand le posaconazole comprimé est administré avec un repas riche comparé à une administration à jeun chez le volontaire sain (Tableau 6) (49).

Selon Kersemaekers et al., l'administration du posaconazole sous forme de comprimé gastro-résistant avec un repas riche en graisses permet une augmentation de l'exposition du posaconazole de plus de 50 % après une dose unique chez un sujet sain (64).

Tableau 6 Comparaison statistique de la pharmacocinétique des concentrations plasmatiques du posaconazole suivant l'administration orale d'une dose de 300 mg de posaconazole en comprimé gastro-résistant chez des sujets sains en condition à jeun et ayant consommé de la nourriture (FDA 2015) (49)

Pharmacokinetic Parameter	Fasting Conditions		Fed Conditions (High Fat Meal)*		Fed/Fasting
	N	Mean (%CV)	N	Mean (%CV)	GMR (90% CI)
C _{max} (ng/mL)	14	935 (34)	16	1060 (25)	1.16 (0.96, 1.41)
AUC _{0-72hr} (hr·ng/mL)	14	26200 (28)	16	38400 (18)	1.51 (1.33, 1.72)
T _{max} [†] (hr)	14	5.00 (3.00, 8.00)	16	6.00 (5.00, 24.00)	N/A
GMR=Geometric least-squares mean ratio; CI=Confidence interval * 48.5 g fat † Median (Min, Max) reported for T _{max}					

La prise de posaconazole comprimé peut se faire indépendamment de la nourriture. Cependant, en cas de difficulté d'atteinte des concentrations thérapeutiques, la prise alimentaire pourra être conseillée.

ii. pH gastrique

Le pH gastrique peut aussi modifier l'absorption du posaconazole. En effet, ce dernier est une base faible peu hydrosoluble, qui sous forme neutre à pH acide est facilement absorbable. Cependant, avec la forme comprimé gastro-résistant, l'absorption retardée dans le jéjunum, limite l'interaction avec la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons (48,60,65,66). Aucun effet négatif n'a été observé lors de l'utilisation concomitante de comprimés de posaconazole avec des antiacides, des antagonistes des récepteurs H₂ et des IPP (51).

b. Distribution

Le posaconazole est fortement lié aux protéines plasmatiques (98 %) et principalement à l'albumine. De plus, son volume de distribution est élevé, il est de 394 litres (67). A titre de comparaison, le volume de distribution est de 420 L dans l'étude rennaise de Petitcollin et al. (68).

Le posaconazole est donc largement distribué dans les tissus, il est majoritairement retrouvé dans les poumons (Tableau 7). Il diffuse de manière variable dans le cerveau et le LCR, la diffusion étant augmentée par l'inflammation des méninges (55).

Tableau 7 Diffusion tissulaire des antifongiques (69)

	Humeur aqueuse	LCR*	SNC (Absès)	poumon	Os Synovial
AMB-L	+	+	+	++	++
Fluconazole	+++	+++	+	+++	+++
Voriconazole	+	+	+	+++	++
Posaconazole		+/-	+/-	+++	
Isavuconazole				++	
Candines	++	+/-	-	++	++
Flucytosine	++	+++	++	+++	++

* Pénétration LCR // inflammation au niveau BHM

c. Métabolisme

Parmi les métabolites circulants du posaconazole, la majorité est glucuroconjuguée (réaction de phase 2) dans le foie par l'acide UDP-glucuronyltransférase aussi appelée UGT 1A4. Des mono- et des diglucuronides sont alors formés. Cependant, le posaconazole n'a pas de métabolite principal circulant (51).

Les UGTs sont une famille d'enzymes liées à la membrane localisées dans le réticulum endoplasmique. Elles catalysent la conjugaison de fragment d'acide de sucre de l'UDP glucuronique avec de nombreux substrats endogènes. Les UGTs transforment les molécules lipophiles en plusieurs glucuronides polaires et hydrophiles, facilitant ainsi leur élimination (70). Le posaconazole est métabolisé à hauteur de 20 % environ (71). La métabolisation médiée par les CYP450 est minime, produisant donc très peu de métabolites oxydés.

En cas de déficit en UGTs, l'élimination des métabolites du posaconazole pourrait donc ne pas se faire correctement. Un déficit en UGTs pourrait donc être partiellement responsable de la variabilité pharmacocinétique interindividuelle (70).

d. Excrétion - Elimination

Le posaconazole est aussi un substrat de la p-glycoprotéine (P-gp) qui est un transporteur membranaire fonctionnant comme une pompe d'efflux et qui favorise l'extrusion du posaconazole hors de la cellule (49,51).

Le posaconazole est lentement éliminé et sa demi-vie est en moyenne de 29 heures. La clairance apparente moyenne varie entre 7,5 et 11 L/h. Le posaconazole est principalement éliminé dans

les fèces (77 %) dont 66 % sous forme inchangée. Au contraire, la clairance rénale est une voie d'élimination mineure (14 %), principalement sous forme de métabolites glucuroconjugués (48,51).

D'autre part, l'état d'équilibre est atteint après environ 6 jours de traitement à la dose quotidienne de 300 mg (67).

e. Relation pharmacocinétique/pharmacodynamie

Pour les médicaments antifongiques, la pharmacodynamie est liée à la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI). La CMI est la plus faible concentration d'antifongique capable de provoquer une inhibition complète de la croissance d'une souche donnée après une certaine période d'incubation. Des études *in vitro* et *in vivo* indiquent que le ratio de l'exposition au posaconazole mesurée par l'Aire Sous la Courbe (ASC) pendant 24 heures sur la CMI représente le meilleur index pharmacocinétique/pharmacodynamique (PK/PD) dans le traitement des infections fongiques (72).

Le rapport critique ASC/CMI pour des sujets ayant des infections à *Aspergillus* est d'environ 200 (51), correspondant à un ratio $C_{min}/CMI = 5-8$ (55). Pour la prophylaxie, un ratio AUC/CMI divisé par 2 ou ≥ 94 a été récemment prédictif du succès clinique (73).

En pratique, la réalisation d'ASC est difficile car elle requiert plusieurs prélèvements à différents temps. C'est pourquoi il est intéressant de pouvoir relier l'efficacité à la concentration minimale qui nécessite seulement un prélèvement en résiduel.

f. Comparaison des formes galéniques disponibles

Les différentes caractéristiques pharmacocinétiques des formes galéniques du posaconazole sont regroupées dans le Tableau 8.

Tableau 8 Comparaison des paramètres pharmacocinétiques du posaconazole suspension orale, comprimé gastro-résistant et solution intraveineuse chez des patients volontaires en bonne santé (67)

	Formulation		
	Oral suspension	Delayed-release tablet	IV solution
Recommended dose			
- Refractory IFD/intolerance to first-line therapy	200 mg four times a day, 400 mg twice daily in combination with food	Loading dose 300 mg twice daily on day 1 followed by 300 mg once daily	Loading dose 300 mg twice daily on day 1 followed by 300 mg once daily
- Oropharyngeal candidiasis	200 mg loading dose on day 1, then 100 mg once daily for 13 days in combination with food	N/A	N/A
- Prophylaxis of IFD	200 mg thrice daily in combination with food	Loading dose 300 mg twice daily of day 1 followed by 300 mg once daily	Loading dose 300 mg twice daily of day 1 followed by 300 mg once daily
V_D	1774 L	394 (294-583) L	261 L
T_{max}	3 h	4-5 h	90 min (end of infusion)
Protein binding	98 %	98 %	98 %
$t_{1/2}$	35 (20-66) h	29 (26-31) h	27 h
Elimination (percent of radiolabelled dose)	Feces (77 %) Renal (14 %)	Feces (77 %) Renal (14 %)	Feces (77 %) Renal (14 %)
Time to reach steady state	7-10 days	6 days	6 days
Food-drug interaction	Increased C_{max} (330 %) and AUC (360 %) in combination with a high-fat meal	Increased C_{max} (51 %) and AUC (16 %) in combination with a high-fat meal	N/A
Drug-drug interactions	Drugs affecting gut motility, gastric pH, and P-gp enzyme-inducing drugs. Posaconazole inhibits CYP3A4	P-gp enzyme-inducing drugs. Posaconazole inhibits CYP3A4	P-gp enzyme-inducing drugs. Posaconazole inhibits CYP3A4

8. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses du posaconazole sont complexes et nombreuses. En effet, le posaconazole est un antifongique azolé inhibiteur des cytochromes P450 avec une action puissante sur le CYP 3A4. Il modifie le métabolisme des médicaments substrats de ces cytochromes et peut augmenter la concentration de ces derniers dans l'organisme.

Comme vu précédemment, le posaconazole est métabolisé par UDP glucuronidation et est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp) à l'origine de l'efflux in vitro. Ceci signifie qu'un médicament co-administré, inducteur ou inhibiteur de la P-gp et/ou des UGTs, peut modifier la pharmacocinétique du posaconazole (48,60,74).

Les médicaments interagissant sur la motricité gastrique et sur l'acidité gastrique seront traités dans la partie C.

a. Associations contre-indiquées

i. Hypersensibilité

En plus des contre-indications résultant d'interaction médicamenteuse, le posaconazole est contre-indiqué chez les personnes qui ont une hypersensibilité au posaconazole ou aux autres antifongiques azolés (49).

ii. Médicaments allongeant l'espace QT utilisant la voie du CYP3A4

Une administration concomitante du posaconazole avec des substrats de CYP3A4 (terfénadine, astémizole, pimozide, halofantrine et quinidine) peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments qui provoquerait un prolongement de l'espace QT avec des cas possibles de torsades de pointes (49,51).

iii. Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4

La coadministration du posaconazole avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, qui sont métabolisés par le CYP3A4 (atorvastatine, lovastatine, simvastatine), entraîne une augmentation des concentrations des statines et amène un risque plus élevé de rhabdomyolyse (49).

iv. Utilisation avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle

Le posaconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des alcaloïdes de l'ergot de seigle (ergotamine et dihydroergotamine) et peut entraîner un ergotisme (49).

b. Effet du posaconazole sur d'autres médicaments

Le posaconazole, inhibiteur enzymatique du CYP3A4, expose le patient à de nombreux risques d'interactions médicamenteuses (51).

Les contre-indications qui en résultent sont exposées dans le point précédent et les autres interactions sont exposées ci-dessous.

i. Vinca-alcaloïdes

Plusieurs vinca-alcaloïdes (vincristine, vinblastine) sont des substrats du CYP3A4. Le posaconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des vinca-alcaloïdes. Cette association peut entraîner une neurotoxicité et d'autres effets indésirables graves. Par

conséquent, le posaconazole doit être réservé aux patients qui reçoivent un vinca-alcaloïde et qui n'ont pas d'autres options thérapeutiques antifongiques alternatives (49,51).

ii. Immunosuppresseurs métabolisés par le CYP3A4

L'administration du posaconazole avec le sirolimus n'est pas recommandée et doit être évitée autant que possible. Si la coadministration est inévitable, il est recommandé que la dose de sirolimus soit considérablement réduite au moment de l'initiation du traitement par le posaconazole avec une surveillance très fréquente des concentrations minimales sanguines de sirolimus. Les concentrations de sirolimus doivent être mesurées à l'initiation, pendant la coadministration et à l'arrêt du traitement par le posaconazole (51). En 2016, une étude de Petitcollin et al. (75), a montré que lors de l'utilisation du sirolimus avec du posaconazole en comprimé, une diminution de 40 % de la dose de sirolimus avec un espacement des administrations tous les 3 jours, serait à considérer. Auparavant, avec le posaconazole suspension buvable, une réduction de 50 à 75 % de la posologie du sirolimus était nécessaire. La puissance d'inhibition du posaconazole comprimé est beaucoup plus grande, en lien avec des concentrations 3 à 4 fois plus fortes avec le comprimé de posaconazole.

La coadministration de posaconazole avec le tacrolimus augmente la concentration maximale et l'aire sous la courbe du tacrolimus (358 %) (51). Il sera nécessaire de diminuer la posologie du tacrolimus en début de traitement (environ un tiers de la dose) et réaliser le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) du tacrolimus tout au long du traitement (49,51).

Une étude de 2012 réalisée sur des patients ayant reçu une greffe de CSH, montre que le posaconazole en suspension buvable entraînerait une augmentation des concentrations de ciclosporine dans le sang, mais il avait été décidé dans l'étude de ne pas réduire la posologie de ciclosporine à l'initiation du traitement par posaconazole (76). Sachant qu'une meilleure absorption est observée avec le comprimé gastro-résistant, on pourrait supposer que l'augmentation des concentrations de ciclosporine peut être plus importante avec ce dernier. A l'initiation d'un traitement avec du posaconazole, les concentrations sanguines de ciclosporine doivent être surveillées de manière rapprochée (51).

iii. Inhibiteurs de la protéase du VIH

Des coadministrations d'inhibiteurs de la protéase avec la suspension buvable du posaconazole ont été réalisées. Après l'administration du posaconazole avec l'atazanavir chez des sujets sains, la concentration maximale de l'atazanavir a augmenté d'un facteur 2,6. De plus, après

l'administration du posaconazole avec l'atazanavir et le ritonavir, la concentration maximale de l'atazanavir a augmenté d'un facteur 1,5 (51).

Une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés aux agents antirétroviraux est recommandée pendant l'administration avec le posaconazole (51).

iv. Benzodiazépines métabolisées par le CYP3A4

La coadministration de posaconazole en suspension buvable avec le midazolam augmente la concentration plasmatique du midazolam et augmente la valeur moyenne de la demi-vie terminale du midazolam (passage de 3-4 heures à 8-10 heures) (51). Cette augmentation peut potentialiser et allonger les effets hypnotiques et sédatifs du midazolam (49). Il est donc recommandé de réaliser des ajustements de doses lorsque le posaconazole est administré simultanément à une benzodiazépine métabolisée par le CYP3A4 (51).

v. Inhibiteurs calciques métabolisés par le CYP3A4

Le posaconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des inhibiteurs calciques métabolisés par le CYP3A4 (par exemple verapamil, diltiazem, nifédipine). Il est recommandé de réaliser une surveillance fréquente des effets indésirables et de la toxicité liés aux inhibiteurs des canaux calciques pendant l'administration concomitante avec le posaconazole. De plus, une adaptation de la posologie des inhibiteurs calciques pourra être nécessaire (51).

vi. Digoxine

Une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine a été rapportée chez les patients recevant de la digoxine et du posaconazole (77). Les concentrations de digoxine doivent être surveillées au début et à l'arrêt du traitement par posaconazole (51).

vii. Sulfonylurées

Chez quelques volontaires sains, les concentrations du glucose ont diminué lors de l'administration du glipizide avec le posaconazole. La surveillance de la glycémie est recommandée chez les patients diabétiques (51).

c. Effet des autres médicaments sur le posaconazole

Le posaconazole est métabolisé par UDP glucuronidation et est un substrat de la P-glycoprotéine (P-gp). Les inhibiteurs ou les inducteurs de la P-gp pourront donc augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques du posaconazole. Le STP sera nécessaire en cas de coadministration de ces médicaments (51).

i. Médicaments anti-VIH

L'efavirenz induit l'UDP-glucuronidase et diminue les concentrations plasmatiques du posaconazole. L'utilisation concomitante de ces deux médicaments doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru (51).

Le fosamprenavir peut aussi entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du posaconazole. En cas d'administration concomitante, il est recommandé de réaliser le STP du posaconazole, et de réaliser un suivi mycologique pour surveiller l'éventuelle apparition d'infections fongiques (49,51).

ii. Rifabutine, Rifampicine

La rifabutine induit l'UDP-glucuronidase et diminue les concentrations plasmatiques de posaconazole. L'utilisation concomitante de ces deux médicaments doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru (49,51).

L'administration concomitante de la rifabutine et du posaconazole a augmenté la concentration maximale de la rifabutine de 31 %. Si ces médicaments sont administrés simultanément, une surveillance étroite de la NFS et des effets indésirables liés à l'élévation des concentrations de rifabutine est recommandée (51).

iii. Phénytoïne

La phénytoïne induit l'UDP-glucuronidase et diminue les concentrations plasmatiques de posaconazole. La phénytoïne est aussi métabolisée par le CYP3A4, c'est pourquoi, la coadministration de la phénytoïne et du posaconazole entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne. L'utilisation concomitante du posaconazole et de la phénytoïne et d'inducteurs similaires (carbamazépine, phénobarbital, primidone) doit être évitée sauf si le bénéfice attendu pour le patient est supérieur au risque encouru (49,51).

D'une manière générale, plus un patient sera polymédicamenté et plus la recherche d'interactions médicamenteuses sera complexe.

9. Coût

En cas d'utilisation du posaconazole comprimé lors d'un traitement prophylactique, le coût du traitement revient à 183,05 euros pour le premier jour (300 mg deux fois par jour) de traitement puis à 91,52 euros par jour (300 mg une fois par jour). Ce coût n'est pas négligeable, c'est pourquoi le STP est un outil important lors du suivi de la prise du posaconazole pour vérifier que les concentrations plasmatiques sont supérieures à la concentration cible recherchée (51). De plus, le posaconazole est hors tarification à l'activité dans les établissements de santé, et est facturé en sus de GHS : le remboursement par les organismes d'assurance maladie est donc en sus du financement à l'activité.

C. Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) du posaconazole

I. Définition et Intérêt du STP

L'association internationale de Suivi Thérapeutique Pharmacologique et de toxicologie définit le STP comme étant une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose de certains médicaments. Ce suivi est réalisé sur les médicaments pour lesquels les essais cliniques ont montré que cette pratique apportait un bénéfice particulier.

Le STP a pour but d'adapter les posologies pour permettre au traitement d'être efficace mais aussi, permettre de diminuer la fréquence des effets indésirables et/ou toxiques des médicaments (78). Le STP a plusieurs intérêts dans le suivi des patients et met en évidence les variabilités intra et interindividuelles (60).

Il est important dans la surveillance des médicaments à index thérapeutique étroit pour lesquels un sous-dosage ou un surdosage sont à craindre ainsi que dans l'adaptation de posologie lors d'interactions médicamenteuses.

Le STP se résume en trois étapes. D'abord, la mesure précise et fiable de la concentration sanguine d'un médicament. Puis, l'interprétation de cette concentration en fonction des connaissances disponibles sur la relation concentration-effet du médicament ; et enfin la proposition d'adaptation de posologie permettant de maximiser les chances de succès du traitement et de réduire la probabilité d'effets indésirables concentration-dépendants.

Un médicament éligible au STP doit posséder plusieurs critères tels que :

- une zone thérapeutique étroite
- une relation concentration-effet
- une grande variabilité interindividuelle de la relation dose-concentration
- une réponse pharmacologique difficilement mesurable par des marqueurs cliniques et/ou biologiques
- une concentration cible définie (78,79)

II. Le STP du posaconazole : intérêt du STP avec la suspension buvable, et concentrations cibles

Le STP du posaconazole se justifie par l'existence d'une relation concentration-efficacité de cet antifongique (80). De plus, la variabilité pharmacocinétique interindividuelle est importante avec cette forme buvable. Le STP est recommandé pour vérifier l'efficacité du traitement, du fait d'une biodisponibilité faible et variable de la suspension buvable, avec comme exemple de source de variabilité identifiée, la GVHD (81).

Depuis une dizaine d'années, le STP du posaconazole en suspension buvable a montré ses preuves. En effet, la sous-exposition de ce médicament était importante chez les patients d'hématologie, le STP a permis d'adapter les posologies lors du traitement (augmentation de la posologie pouvant être associée à un fractionnement de la dose quotidienne). Nous verrons tout d'abord les concentrations résiduelles recommandées lors du STP du posaconazole, puis l'intérêt de ce STP avec l'utilisation de la forme suspension buvable. La partie III abordera le STP du posaconazole lors de l'utilisation de la forme galénique comprimé.

1. Concentrations résiduelles cibles du posaconazole

La concentration résiduelle correspond à la concentration mesurée à la fin d'un intervalle d'administration d'un médicament, juste avant l'administration suivante de celui-ci, c'est-à-dire quand la concentration est minimale, quelle que soit la voie d'administration. La concentration résiduelle obtenue après avoir atteint l'état d'équilibre (après 5 demi-vies) est un bon témoin de l'efficacité du médicament et permet de juger de son accumulation éventuelle dans l'organisme (risque de toxicité) (82).

a. Traitement prophylactique

i. Concentration résiduelle $\geq 0,5$ mg/L

D'après Lefeuvre et al., une concentration résiduelle de posaconazole supérieure à 0,5 mg/L est recommandée pour optimiser l'efficacité du traitement en prophylaxie (48). Une étude de Lebeaux et al. propose aussi une concentration cible de 0,5 mg/L (83). D'après l'étude de phase 3 de Cornely et al. en 2016, une concentration résiduelle de 0,5 mg/L est efficace chez les patients d'hématologie traités par le posaconazole en comprimé gastro-résistant (84).

ii. Concentration résiduelle $\geq 0,7$ mg/L

Pour définir une concentration résiduelle supérieure ou égale à 0,7 mg/L, les différentes études se sont principalement basées sur les résultats de la FDA (49) ainsi que sur l'étude de Jang et

al (85). Selon la FDA, le maintien de la concentration minimale au-delà de 0,7 mg/L permettrait une prévention efficace des IFIs (49).

D'après les guidelines de 2014 de la Société Britannique de Mycologie Médicale, la concentration résiduelle du posaconazole en prophylaxie doit être supérieure à 0,7 mg/L (81).

Selon l'ECIL 6 en 2015, pour améliorer l'efficacité de la prophylaxie antifongique, le posaconazole doit avoir une concentration cible supérieure à 0,7 mg/L. L'ECIL 6 précise qu'aucune limite haute n'est préconisée du fait d'un manque d'études sur le lien possible concentration-toxicité (38).

D'après une étude canadienne de Laverdiere et al. de 2014, une concentration plasmatique résiduelle de posaconazole supérieure à 0,7 mg/L est recommandée en cas de prophylaxie antifongique (86). D'après une recommandation de consensus de Chau et al. de 2014, une concentration résiduelle supérieure à 0,7 mg/L est raisonnable pour la prophylaxie antifongique (87).

Cette concentration résiduelle cible est citée par les auteurs de nombreuses études telles que, Tonini et al. (88) et Dolton et al. (89).

iii. Concentration résiduelle $\geq 0,9$ mg/L

Une étude *in vitro* a été réalisée par Lewis et al. sur des modèles d'animaux murins neutropéniques, la concentration résiduelle à atteindre avec le posaconazole gastro-résistant serait de 0,9 mg/L (90).

iv. Synthèse

Tableau 9 Résumé des concentrations cibles du posaconazole en prophylaxie des IFIs selon les sources

Traitement Prophylactique	Références
0,5 mg/L	(48),(84),(91)
0,7 mg/L	(38),(49),(81),(85),(86),(87),(88),(89),(92)
0,9 mg/L	(90) <i>étude in vitro</i>

Lors du STP de la suspension buvable du posaconazole, une concentration cible de 0,5 mg/L était utilisée car cette dernière était difficile à atteindre du fait d'une faible biodisponibilité. Aujourd'hui, avec le comprimé gastro-résistant et les nouvelles études, les recommandations visent une cible de 0,7 mg/L.

b. Traitement curatif

D'après la Société Britannique de Mycologie Médicale en 2014, la concentration résiduelle du posaconazole en traitement curatif doit être supérieure à 1 mg/L (81). Une recommandation de consensus de Chau et al. de 2014 indique aussi cette valeur (87).

Une revue sur le STP des antifongiques de Andes et al. publiée en 2009 montre que la concentration de posaconazole doit être comprise entre 0,5 et 1,5 mg/L en cas de traitement d'une IFI (93).

D'après l'étude canadienne de Laverdiere et al. de 2014, une concentration plasmatique résiduelle de posaconazole comprise entre 1 et 1,5 mg/L est recommandée en cas de traitement antifongique curatif (86).

Tableau 10 Résumé des concentrations cibles du posaconazole en traitement curatif selon les sources

Traitement Curatif	Références
0,5 à 1,5 mg/L	(93)
1 mg/L	(81), (87)
1,0 à 1,5 mg/L	(86)

Il était difficile d'obtenir des concentrations efficaces avec la suspension buvable du posaconazole, c'est pourquoi le STP était indispensable lors d'un traitement curatif.

Le STP a permis de détecter les problèmes éventuels d'absorption et d'adapter la posologie du posaconazole en suspension buvable. Ci-dessous les différents facteurs influençant la biodisponibilité du posaconazole.

2. Variabilité pharmacocinétique interindividuelle et facteurs influençant la biodisponibilité du posaconazole suspension buvable

Une même posologie peut conduire à des concentrations très différentes chez les individus. En effet, différents paramètres peuvent expliquer cela : une inobservance du traitement ou encore des variabilités interindividuelles des phases ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion). La variabilité interindividuelle de la forme suspension buvable s'explique essentiellement par une variabilité de l'absorption du médicament, détaillée ci-dessous.

a. Absorption

Sous la forme suspension buvable, le posaconazole a une absorption lente et saturable à partir de 800 mg quotidien (94). Le fractionnement et l'administration avec la nourriture augmentent la biodisponibilité de 33 %. La biodisponibilité diminue avec les inhibiteurs de la pompe à protons, ou lors de troubles gastro-intestinaux tels que les diarrhées ou les mucites (95,96).

La biodisponibilité médiocre du posaconazole en suspension buvable rend l'atteinte des concentrations cibles difficile. Par exemple, selon Jang et al., plus de 20 % dans l'étude 1 (réalisée sur des patients recevant une allogreffe de CSH) et plus de 35 % dans l'étude 2 (LAM ou SMD) des patients, ont des concentrations plasmatiques moyennes inférieures à 0,7 mg/L quand la posologie du posaconazole est de 200 mg trois fois par jour (92). De plus, selon Ashbee et al en 2014, pour environ 50 % des patients, les concentrations résiduelles de posaconazole demeurent inférieures à 0,7 mg/L (81).

b. Influence de l'administration des supprimeurs, des neutraliseurs d'acidité gastrique et des médicaments facilitant la motilité gastrique

L'administration concomitante du posaconazole et des antagonistes des récepteurs H₂ doit être si possible évitée. En effet, les concentrations plasmatiques de posaconazole (C_{max} et ASC) ont été réduites de 39 % lorsque celui-ci a été administré avec la cimétidine (400 mg deux fois par jour) en raison de l'absorption réduite, probablement secondaire à la diminution de la production de l'acide gastrique (97).

De même, l'association du posaconazole suspension buvable avec les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) doit être si possible évitée. En effet, l'administration concomitante de 400 mg de posaconazole avec l'ésoméprazole (40 mg par jour) a entraîné pour le posaconazole la diminution des valeurs moyennes de la C_{max} et de l'ASC respectivement de 46 % et 32 %, du posaconazole (97). Parant et al., ont aussi montré une plus faible exposition au posaconazole si un traitement par IPP est associé (0,35 mg/L vs 0,60 mg/L) (98).

Enfin, la coadministration du métoclopramide, qui est un stimulant de la motricité intestinale, avec le posaconazole en suspension buvable, diminue les concentrations plasmatiques de posaconazole. Le loperamide, qui est un ralentisseur du transit, n'a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques du posaconazole (49).

c. Influence de la chimiothérapie sur l'absorption

La chimiothérapie entraîne de nombreux effets indésirables tels que des nausées, des vomissements, des mucites ou encore des diarrhées. La prise alimentaire nécessaire avec l'administration du posaconazole est difficile dans ce contexte. De plus, le posaconazole en suspension buvable doit être administré plusieurs fois dans la journée du fait de l'absorption saturable (200 mg quatre fois par jour) et il est préférable de l'administrer avec une boisson nutritionnelle supplémentée ou une boisson acide type soda (99–101).

En 2008, Krishna et al. montrent que lors d'apparition de diarrhée, la moyenne des concentrations de posaconazole à l'état d'équilibre est 37 % plus basse chez les patients recevant une chimiothérapie lors d'une LAM ou d'un SMD (p-value < 0,0001). Aussi, lors d'une diarrhée légère à moyenne, la médiane des concentrations est de 0,35 mg/L [0,13-1,24 mg/L] et lors d'une diarrhée sévère la médiane est de 0,27 mg/L [0,09-0,45 mg/L] (102).

C'est pourquoi, une nouvelle forme galénique, le comprimé gastro-résistant, a été mise sur le marché dans le but d'améliorer la biodisponibilité du posaconazole et donc l'efficacité du médicament.

III. Evolution du STP avec la forme comprimé

1. Variabilité pharmacocinétique interindividuelle

Selon Petitcollin et al, la variabilité interindividuelle des concentrations de posaconazole est importante. Les concentrations varient entre 0,46 mg/L et 3,44 mg/L avec un coefficient de variation égal à 40,50 % (68). Aussi, selon l'étude rétrospective de Pham et al., le coefficient de variation est égal à 52,30 % (103).

Ces deux études montrent que la variabilité pharmacocinétique interindividuelle est élevée malgré le passage à la forme galénique comprimé gastro-résistant.

a. Atteinte des concentrations cibles

Les comprimés gastro-résistants améliorent nettement l'exposition au posaconazole par rapport à la suspension buvable (Tableau 11). En effet les médianes de concentration varient de 0,39 mg/L à 0,97 mg/L avec la suspension buvable et varient de 1,20 mg/L à 1,91 mg/L avec le comprimé, selon les études.

i. Comprimé versus suspension buvable

Tableau 11 Comparaison de l'atteinte des concentrations cibles du posaconazole suspension buvable versus comprimé selon les études

Année, Auteurs	Type étude, Nombre de patients inclus	Médiane de Concentrations Suspension buvable [minimum-maximum]	Médiane de Concentration Comprimé [minimum-maximum]
2015, Cumpston et al. (104)	Rétrospective monocentrique, 150 patients (suspension : 118, comprimé : 32)	0,39 mg/L [0,05-1,87 mg/L]	1,74 mg/L [0,62-3,35 mg/L]
2015, Durani et al. (105)	Rétrospective monocentrique, 93 patients (suspension : 32, comprimé : 61)	0,97 mg/L [IQR : 0,59-1,42 mg/L]	1,62 mg/L [IQR : 0,957-2,258 mg/L]
2016, Cornely et al. (84)	Etude de phase 3, multicentrique, 186 patients		1,72 mg/L [0,21-9,14 mg/L]
2016, Pham et al. (103)	Rétrospective monocentrique, 249 patients	0,81 mg/L	1,32 mg/L
2017, Belling et al. (106)	Rétrospective monocentrique, 182 patients (suspension : 118, comprimé : 64)	0,39 mg/L [0,05-1,87 mg/L]	1,66 mg/L [0,52-3,83 mg/L]
2017, Tang et al. (107)	Rétrospective monocentrique, 157 patients		1,20 mg/L [0,11-5,66 mg/L]
2017, Boglione-Kerrien et al. (108)	Prospective monocentrique, 60 patients, 42 éligibles		1,36 mg/L [<0,1-3,44 mg/L]
2018, Leclerc et al. (109)	Rétrospective monocentrique, 154 patients (suspension : 104, comprimé : 50)	0,82 mg/L (+/- 0,57 mg/L)	1,91 mg/L (+/- 1,06 mg/L)

ii. Concentrations cibles infra-thérapeutiques

Un pourcentage non négligeable de patients n'atteint pas la concentration cible de 0,7 mg/L (Tableau 12). Ce pourcentage varie de **3 à 18 %** selon les différentes études, 10 % en moyenne. Nous retrouvons pratiquement les mêmes études que dans le tableau ci-dessus.

Tableau 12 Comparatif des concentrations infra-thérapeutiques du posaconazole comprimé selon les différentes études

Année, Auteurs	Type d'étude, Nombre de patients inclus	% patient dont C° résiduelle < C° cible (Cmin < 0,7 mg/L)
2015, Cumpston et al. (104)	Rétrospective monocentrique, 150 patients (comprimé : 32)	3 %
2015, Durani et al. (105)	Rétrospective monocentrique, 93 patients (comprimé : 61)	9,4 %
2016, Cornely et al. (84)	Etude de phase 3, multicentrique, 210 patients mais 186 évaluable	10 %
2016, Pham et al. (103)	Rétrospective monocentrique, 249 patients	9,6 %
2017, Belling et al. (106)	Rétrospective monocentrique, 182 patients (comprimé : 64)	3 %
2017, Tverdek et al., (110)	Rétrospective monocentrique, 79 patients	18 %
2017, Tang et al. (107)	Rétrospective monocentrique, 157 patients	18 %
2017, Boglione-Kerrien et al. (108)	Prospective monocentrique, 60 patients, 42 éligibles	12,2 %
2018, Leclerc et al. (109)	Rétrospective monocentrique, 154 patients (comprimé : 50)	8 %

Le pourcentage de concentrations infrathérapeutiques est généralement autour de 10 % pour une cible de 0,7 mg/L. Le STP est alors important pour détecter ces patients sous-exposés et adapter la prophylaxie antifongique (changement de posologie, éventuellement de forme galénique ou de molécule). Par exemple, Pham et al. ont réalisé une expérience en augmentant la posologie du posaconazole à 400 mg par jour en cas de concentrations infrathérapeutiques lorsque la posologie était de 300 mg par jour chez le patient atteint d'un cancer hématologique

ou ayant reçu une greffe de CSH. Cette étude conclut que cette augmentation quotidienne de posologie est une intervention raisonnable pour atteindre la concentration cible chez les patients incapables d'atteindre cette cible à une posologie de 300 mg par jour (111).

b. Variabilité des concentrations et facteurs propres au patient

i. Age

L'âge est un facteur qui a été retrouvé dans la variabilité des concentrations. Dans l'étude de Tang et al, les patients qui ont des concentrations inférieures à 0,7 mg/L étaient significativement plus jeunes, avec une médiane à 60 ans versus 62 ans (p -value = 0,028) (107). Ce résultat semble néanmoins surprenant. Dans une autre étude, l'écart des médianes est plus important : l'âge médian était de 48 ans [31-61] pour les patients ayant des concentrations inférieures à 0,7 mg/L versus 62 ans [54-68] pour les patients ayant une concentration supérieure ou égale à 0,7 mg/L. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les patients plus jeunes métaboliseraient plus rapidement le posaconazole (110).

ii. Masse corporelle

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) est une grandeur qui permet d'estimer la corpulence d'une personne. Elle se définit comme étant le rapport de la masse (kg) sur la taille (m^2).

Les patients qui ont un IMC élevé présentent des changements physiologiques. En effet le volume sanguin, le débit cardiaque, le volume de distribution ou le métabolisme hépatique sont modifiés et peuvent modifier la pharmacocinétique du posaconazole. Le posaconazole pourrait être plus largement présent dans les adipocytes chez le patient obèse par rapport au sérum. La glucuroconjugaison serait augmentée en cas d'obésité avec une augmentation du métabolisme et de l'excrétion du posaconazole d'où une diminution de l'exposition à ce dernier (106).

Selon l'étude de Miceli et al., les patients ayant un IMC supérieur ou égal à 30 (obésité) ou un poids supérieur ou égal à 90 kg ont une concentration de posaconazole inférieure (0,74 mg/L (+/- 0,09) versus 1,32 mg/L (+/- 0,14) avec p -value = 0,002) pour l'IMC et 0,89 mg/L (+/- 0,13) versus 1,29 (+/- 0,14) avec une p -value = 0,05 pour le poids) (112).

Dans l'étude de Tang et al., les patients de sexe masculin ont plus souvent une concentration inférieure à 0,7 mg/L car leur poids est plus élevé que celui des femmes. En effet, 82 % des patients ayant des concentrations inférieures à 0,7 mg/L sont des hommes. Ce facteur semble

être associé à celui du poids. Cette étude associe une concentration de posaconazole diminuée chez les patients pesant plus de 90 kg (0,88 mg/L versus 1,3 mg/L avec p -value = 0,008) (107).

Cependant pour Tverdek et al. en 2017, le surpoids, l'obésité et un IMC important ne sont pas associés à une faible concentration de posaconazole. En effet l'IMC médian est de 27 [25-32] quand la concentration de posaconazole est inférieure à 0,7 mg/L versus 28 chez les patients ayant une concentration supérieure ou égale à 0,7 mg/L (110). De plus, dans l'étude de Pham et al., les quatre patients ayant un poids supérieur à 120 kg ont tous atteint les concentrations cibles (103) : plusieurs autres études n'ont pas retrouvé l'IMC comme étant un facteur pouvant être impliqué dans la variabilité des concentrations (68,103–110).

2. Absorption améliorée mais pouvant être impactée

a. Absorption

Le comprimé gastro-résistant augmente la biodisponibilité du posaconazole chez les patients d'hématologie par rapport à la suspension buvable et permet dans la majorité des cas d'atteindre les concentrations résiduelles cibles. L'exposition au médicament est donc augmentée. Ainsi, la concentration maximale (C_{max}) est multipliée par 4 et l'aire sous la courbe (ASC) par 3 pour des personnes ayant pris le comprimé à jeun en administration unique d'après l'étude de phase I de Krishna et al (54).

b. Influence de l'administration des supprimeurs et des neutraliseurs d'acidité gastrique et des médicaments facilitant la motilité gastro-intestinale

i. Antagonistes des récepteurs H2

La pharmacocinétique du posaconazole comprimé gastro-résistant ne semble pas être influencée par les antagonistes des récepteurs H2 selon la FDA (49). De même, selon Pham et al. en 2016, l'utilisation de la famotidine n'influence pas les concentrations du posaconazole (1,41 mg/L versus 1,33 mg/L (p -value = 0,824)) (103).

Selon l'étude rétrospective de Tverdek et al., parmi les patients ayant une concentration de posaconazole inférieure à 0,7 mg/L, 21 % reçoivent un antagoniste des récepteurs H2 versus 13 % chez les patients ayant une concentration supérieure ou égale à 0,7 mg/L (p -value = 0,41). Il n'y a pas de corrélation entre les concentrations résiduelles et l'utilisation d'anti-H2 (110).

ii. IPP

La pharmacocinétique du posaconazole comprimé gastro-résistant ne semblerait pas être influencée par les IPP (49). Par exemple, selon l'étude rétrospective de Tverdek et al., parmi les patients ayant une concentration de posaconazole inférieure à 0,7 mg/L, 57 % reçoivent un IPP versus 65 % chez les patients ayant une concentration supérieure ou égale à 0,7 mg/L (p-value = 0,61) (110). Selon Pham et al. en 2016, l'utilisation de l'oméprazole n'influence pas les concentrations du posaconazole (1,29 mg/L versus 1,33 mg/L avec p-value = 0,743) (103).

Au contraire, d'après Tang et al., les patients recevant un IPP ont plus souvent une concentration de posaconazole inférieure à 0,7 mg/L (93 % versus 72 % avec p-value = 0,016) (107).

iii. Antagonistes dopaminergiques

D'après la FDA, la co-administration du métoclopramide avec le posaconazole comprimé gastro-résistant n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique du posaconazole (49).

Selon l'étude prospective de Kraft et al. réalisée sur des volontaires sains, la pharmacocinétique du posaconazole comprimé est la même qu'il soit administré seul ou associé à un modulateur gastrique, à un supprimeur ou à un neutraliseur d'acidité gastrique contrairement à la suspension buvable. Les résultats des différentes associations des modulateurs de l'acidité gastrique avec le posaconazole sont représentées dans le Tableau 13 (113).

Tableau 13 Concentrations maximales et Aires Sous la Courbe (ASC) du posaconazole comprimé en cas d'administration seul ou d'association avec d'autres médicaments chez le volontaire sain (113)

Treatment	C _{max} , ng/mL	AUC _{0-last} , h · ng/mL
POS alone	1090 (43)	40,967 (47)
POS + antacid	1112 (36)	41,247 (39)
POS + ranitidine	1094 (37)	38,046 (35)
POS + esomeprazole	1104 (35)	40,083 (40)
POS + metoclopramide	935 (44)	36,975 (40)

c. Effet des troubles digestifs et des mucites

i. Diarrhée et GVHD

La diarrhée est un effet secondaire très fréquent de la chimiothérapie qui entraîne une diminution de l'absorption du posaconazole. De plus, les diarrhées peuvent être très importantes lors d'une GVHD gastro-intestinale, ce qui explique une diminution des concentrations de

posaconazole, d'autant plus importante que le grade de la GVHD est élevé : diarrhée aqueuse, inodore, verdâtre, pouvant atteindre plusieurs litres par jour. Les formes sévères associent des crampes abdominales et/ou un iléus paralytique et/ou la présence de sang dans les selles. Les localisations digestives hautes isolées peuvent ne se manifester que par des vomissements.

Selon Tang et al., les patients qui reçoivent du posaconazole en prophylaxie lors d'un traitement pour une GVHD ont plus fréquemment des concentrations de posaconazole inférieures à 0,7 mg/L (39 %). Il en est de même pour les patients ayant développé une diarrhée (83 % versus 38 % avec p-value < 0,001) (107). Selon Leclerc et al., les patients avec une diarrhée, ont des concentrations plus faibles de posaconazole que ceux qui ne développent pas de diarrhée (0,99 +/- 0,49mg/L versus 1,98 +/- 1,0 mg/L avec p-value = 0,009) (109).

Cependant, selon l'étude rétrospective de Pham et al. en 2016, la GVHD gastro-intestinale n'impacte pas sur l'atteinte des concentrations cibles du posaconazole. En effet, 68 % des patients (soit 13 patients) ayant reçu une greffe de CSH et ayant une prophylaxie antifongique avec le posaconazole comprimé ont développé une GVHD gastro-intestinale de grade égal ou supérieur à 2. Dix de ces patients, soit 76,92 %, ont pu atteindre des concentrations de posaconazole supérieures à 0,7 mg/L, mais, il y a eu 23,08 % de patients ayant eu des concentrations infrathérapeutiques. L'odds ratio (OR) pour l'atteinte des concentrations cibles supérieures ou égales à 0,7 mg/L avec la diarrhée est statistiquement non significatif avec OR = 0,73 (95 % CI : 0,16-3,35, p-value = 0,99). Les résultats sont à interpréter avec prudence du fait du caractère rétrospectif de l'étude et de la petite taille de l'échantillon (103).

ii. Mucites

Une étude rétrospective de Belling et al. de 2017, montre que les mucites jouent un rôle dans la diminution des concentrations du posaconazole. Dans cette étude, sept patients (11 %) sous posaconazole comprimé ont développé des mucites. Néanmoins, aucune concentration en dessous de 0,7 mg/L n'est à déplorer chez ces patients (106).

Selon l'étude rétrospective de Pham et al., la présence de mucites n'a pas d'impact sur l'atteinte des concentrations cibles du posaconazole. 16,4 % des patients sous posaconazole comprimé ont développé une mucite de grade égal ou supérieur à 2 (103).

3. Variabilité pharmacocinétique intra-individuelle

Une variabilité des concentrations mesurées peut être observée au cours du temps chez un même patient et nécessitera une surveillance rapprochée des concentrations. Selon Stelzer et al. en

2017, la variabilité intra-individuelle observée chez une population de transplantés pulmonaires est de 29,30 % (114). Elle a été mesurée à 29,30 % dans l'étude rennaise chez les patients d'hématologie (108). Néanmoins, elle est plus élevée selon Tverdek et al. qui a observé une variabilité intra-individuelle égale à 48 % (110).

La valeur importante de la variabilité intra-individuelle est donc une des raisons pour lesquelles le STP peut être utilisé.

4. Tolérance du posaconazole comprimé et relation concentration-toxicité

La majorité des études retrouvent une bonne tolérance du posaconazole comprimé et ne mettent pas en évidence de relation concentration-toxicité.

L'étude de phase 3 de Cornely et al. en 2016 montre que les effets indésirables liés au posaconazole sont principalement les troubles gastro-intestinaux tels que la nausée (11 %) et la diarrhée (8 %). De plus, des anomalies hépatiques sont retrouvées chez 10 % des patients. Néanmoins cette étude ne montre pas un lien évident entre une concentration élevée de posaconazole et l'apparition d'effets indésirables (84). De plus, Jung et al. en 2014, suggèrent que le posaconazole comprimé est bien toléré et sûr pour les patients atteints d'hémopathies malignes (115).

L'étude de Cumpston et al. ne montre pas d'augmentation de toxicité du posaconazole comprimé par rapport au posaconazole suspension buvable (104).

Selon l'étude de Pham et al en 2016, une élévation de 10,46 % des ALAT/ASAT de Grade 2 est retrouvée lors de la prise du posaconazole comprimé selon la classification du CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events). Cette étude ne conclut pas sur une augmentation de l'hépatotoxicité de la forme comprimé par rapport à la suspension buvable (103). L'étude de Leclerc et al., n'associe pas l'apparition de troubles hépatiques avec l'augmentation de l'exposition au posaconazole (109).

Une étude rétrospective de Belling et al. de 2017 ne montre pas de différence de toxicité (allongement QTc et apparition d'une hépatotoxicité) entre l'utilisation du comprimé et de la suspension buvable (106).

Selon Boglione-Kerrien et al. en 2017, 20 % des patients ont développé des anomalies du bilan hépatique. Le lien concentration-toxicité n'a pas été retrouvé de manière statistiquement significative (108).

Néanmoins, une seule étude récente a retrouvé une corrélation entre la concentration de posaconazole et l'atteinte hépatique. Selon Tverdek et al., 19 % des patients ont eu une atteinte hépatique pendant l'étude. Une concentration de posaconazole supérieure à 1,83 mg/L serait en lien avec l'apparition d'atteinte hépatique de grade 3 ou 4 (59 % versus 20 %) (110). Il convient donc de rester prudent avec les concentrations élevées de posaconazole.

5. Intérêt du STP selon différentes études

Il est montré que le posaconazole en comprimé est sûr et efficace en prophylaxie des IFIs chez les patients à haut risque ayant un cancer hématologique. La tolérance est bonne, des effets indésirables graves apparaissent rarement. Cependant, la variabilité pharmacocinétique inter et intra-individuelle demeure élevée avec cette forme galénique. Certains auteurs se sont prononcés sur un intérêt plus ou moins important du STP, repris ci-dessous. Puis la partie D s'attachera à se positionner sur cet intérêt d'après les résultats de l'étude rennaise réalisée chez 60 patients.

Certains auteurs ne considèrent pas que le STP peut être utile avec la forme comprimé, ou dans des cas très limités. Ainsi, Pham et al., indique que le STP du posaconazole comprimé n'est pas utile en routine, mais qu'il est nécessaire en cas de poids extrêmes du patient (IMC supérieur à 40 kg/m²) ou en cas de changement de profil d'absorption du patient (103). Cependant, ces auteurs ont réalisé une autre étude en testant le posaconazole à 400 mg par jour, on peut donc dire que le STP a été utile pour détecter les concentrations infrathérapeutiques d'une manière ou une autre (111).

Dans d'autres études, le STP aurait un intérêt : Leclerc et al. concluent à une utilité du STP (109). En effet, malgré une meilleure biodisponibilité du posaconazole comprimé, 8 % des patients ont une concentration inférieure à 0,7 mg/L et qui varie de 3 à 18 % selon les autres études. De même, Miceli et al. recommandent l'utilisation du STP du posaconazole comprimé, et en particulier lorsque les patients ont un IMC ou un poids élevé, ou lorsque les patients développent une diarrhée (112). De plus, une grande variabilité pharmacocinétique inter-individuelle persiste avec l'utilisation du comprimé comme nous l'avons déjà vu (109). Aussi, la relation concentration-toxicité a été mise en évidence dans une étude récente, pour des

concentrations supérieures à 1,83 mg/L et une toxicité hépatique de grade 3-4 : cela conviendrait d'être confirmé par des études ultérieures (110).

Des études sont en cours pour établir l'intérêt de l'utilisation du STP lors de l'utilisation du posaconazole en comprimé gastro-résistant (108). Des recherches sont nécessaires pour clarifier cette association entre les concentrations de posaconazole et l'hépatotoxicité, lien qui n'avait pas été retrouvé dans les études précédentes (84,103,108,115). Notons que le STP demeure recommandé en cas de traitement curatif ou d'interactions médicamenteuses, mais que des études complémentaires restent nécessaires pour la prophylaxie (36).

D. Posaconazole comprimé : intérêt du STP et modalités de suivi du patient, expérience du CHU de Rennes

I. Intérêt du STP : suivi prospectif des patients d'hématologie du CHU de Rennes sur 1 an

1. Etude observationnelle prospective monocentrique : tolérance et suivi thérapeutique pharmacologique du posaconazole administré sous forme de comprimé gastro-résistant, chez les patients hospitalisés en hématologie.

a. Description

Cette étude est une étude prospective monocentrique observationnelle qui a été réalisée chez des patients adultes admis dans le service d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rennes entre octobre 2015 et octobre 2016 (108).

b. Objectifs

Cette étude avait plusieurs objectifs. Elle visait à évaluer la relation concentration-toxicité du posaconazole administré sous forme de comprimé gastro-résistant. La tolérance du traitement a donc été suivie pour réévaluer le profil de sécurité du posaconazole administré en comprimé pendant l'utilisation en vie réelle dans le service d'hématologie. Le STP des patients a également permis d'évaluer la variabilité pharmacocinétique et l'atteinte de la concentration résiduelle cible.

c. Les patients

Les patients âgés de plus de 18 ans, hospitalisés dans le service d'hématologie clinique du CHU de Rennes (unités Angela Duval et Morvan Lebesque), et bénéficiant d'un traitement prophylactique par posaconazole comprimé ont été inclus dans l'étude. Les patients mineurs et les patients sous protection juridique ont été exclus de l'étude. Le protocole de l'étude a été approuvé par le Comité d'éthique du CHU de Rennes sous le numéro 15.114.

Au total, 60 patients ont été inclus dans l'étude de tolérance et 42 d'entre eux ont été éligibles à l'analyse pharmacocinétique et à l'évaluation de la relation concentration-toxicité.

d. Méthodologie

i. Administration du posaconazole et mesure de ses concentrations plasmatiques

Le posaconazole comprimé a été administré selon les recommandations d'utilisation, soit 300 mg deux fois par jour le premier jour en dose de charge, puis 300 mg une fois par jour en entretien. Le prélèvement sanguin a permis de réaliser le dosage plasmatique du posaconazole au laboratoire de Pharmacologie du CHU de Rennes et de mesurer ses concentrations résiduelles. La concentration minimale plasmatique (Cmin), encore appelée concentration résiduelle, qui est la concentration mesurée 24 heures (plus ou moins 4 heures) après la prise du posaconazole, à l'état d'équilibre du traitement six jours après son initiation, a été suivie jusqu'à l'arrêt du posaconazole ou jusqu'à la sortie du patient.

ii. Collecte des données

Le suivi des patients a débuté la veille de l'initiation du traitement prophylactique par posaconazole pour recueillir les données de base jusqu'au dernier jour du traitement antifongique et/ou jusqu'à la fin de l'hospitalisation. Ces patients pouvaient être hospitalisés plusieurs fois et leur suivi a été effectué à chaque hospitalisation.

Le suivi biologique a été effectué avant le début de la prophylaxie puis une semaine après l'initiation de la prophylaxie, puis de manière hebdomadaire. Le suivi des ASAT, des ALAT, de la bilirubine totale et conjuguée, des PAL, de la GGT, de la créatinine et du potassium sanguin a été réalisé.

Un électrocardiogramme (ECG) a été réalisé avant l'initiation de la prophylaxie et au moins une fois après l'atteinte de l'état d'équilibre (J6), pour permettre de mesurer l'intervalle QT : celui-ci pouvant être allongé lors de la prise du posaconazole. L'allongement de l'espace QT était défini par un allongement de l'intervalle supérieur à 500 ms.

Concernant la surveillance clinique, l'apparition des troubles digestifs tels que les nausées, les diarrhées, les vomissements, les douleurs abdominales et la constipation étaient relevés. Les rashes cutanés et les désordres neurologiques (vertiges, somnolence, maux de tête, fièvre) étaient également notés. Les externes en pharmacie des unités d'hématologie ont participé au recueil des données biologiques et au relevé des effets indésirables pendant la période de traitement par posaconazole.

En plus des informations récoltées lors du suivi des patients, l'ensemble des co-prescriptions ont été enregistrées. Pour chaque médicament, l'ensemble des données collectées ainsi que la posologie, la date d'initiation et date de fin de traitement ont été transmis au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Rennes qui a étudié l'imputabilité du posaconazole dans l'apparition d'un effet indésirable.

Tous les effets indésirables, mais aussi l'apparition d'IFIs prouvées ou probables ont été récoltés.

iii. Analyse des données de tolérance

L'évaluation de causalité dans l'apparition d'un effet indésirable a été réalisée par le CRPV. La méthode d'évaluation française de Bégaud et al. a été utilisée pour déterminer les cas où le posaconazole pouvait être ou non considéré comme un médicament en cause (116). Cette méthode comprend un algorithme qui combine des critères sémiologiques et chronologiques et qui aboutit à un score intrinsèque avec différents niveaux (0 : exclu, 1 : peu probable, 2 : possible, 3 : probable, 4 : certain). L'ajout des données bibliographiques permet d'aboutir à un score extrinsèque. Ce dernier indique dans quelle mesure est connu l'effet indésirable et est classé de 0 (jamais reporté ou jamais publié) à 3 (effet indésirable bien connu).

2. Bilan de l'étude : arguments justifiant le STP

a. Efficacité du traitement

La médiane [min-max] des Cmin était de 1,36 mg/L [$< 0,1$ -3,44 mg/L]. Néanmoins 28,60 % des patients ont présenté au moins une concentration inférieure à la cible de 0,7 mg/L. *De plus, dans 12,20 % des séjours analysés (9/74), correspondant à 9 patients différents (soit 21,40 % des patients), la moyenne des Cmin était inférieure à 0,7 mg/L.* Pour rappel, au sein des différentes études étudiant le posaconazole comprimé, 3 à 18 % des patients ont eu des concentrations résiduelles de posaconazole inférieures à 0,7 mg/L. Les vomissements, les diarrhées, et les GVHD digestives sont des facteurs intervenant fréquemment dans les sous-expositions du posaconazole.

Inversement, 35,70 % des patients ont présenté au moins une concentration supérieure à 2 mg/L. De plus, dans 16,20 % des séjours analysés (12/74), correspondant à 10 patients différents (soit 23,80 % des patients), la moyenne des Cmin était supérieure à 2 mg/L. Ce qui montre la variabilité des concentrations et introduit le point suivant. La limite à 2 mg/L a été fixée ici par précaution de survenue d'effets indésirables et sur un argument économique.

b. Variabilité pharmacocinétique

Pour réaliser une interprétation satisfaisante des concentrations, le suivi doit être effectué à l'état d'équilibre (J6), pour des concentrations résiduelles. La variabilité pharmacocinétique est évaluée par le calcul des coefficients de variation (CV) inter et intra patients des Cmin.

i. Variabilité interindividuelle

La variabilité interindividuelle est basée sur le CV des Cmin moyennes de chaque patient qui est de **43,90 %** (Tableau 14) (Annexe 4). La variabilité est moins importante dans les résultats de l'EMA du fait du design de l'étude (essai clinique) et d'une population plus standardisée et non étudiée en vie réelle.

Tableau 14 Comparaison des résultats des études sur la variabilité interindividuelle du posaconazole comprimé

	Variabilité inter-individuelle (CV)
Boglione-Kerrien et al. 2017, (108)	43,90 %
EMA, essai clinique, (53)	25,40 %
Stelzer et al. 2017, (114)	57,60 %

Malgré une tendance d'une Cmin plus basse en cas de poids supérieur à 90 kg, la présente étude ne montre pas de lien évident entre le poids et la Cmin. En effet, pour un poids supérieur à 90 kg la moyenne des Cmin est de 1,13 mg/L et pour un poids inférieur ou égal à 90 kg la moyenne des Cmin est de 1,45 mg/L (p-value = 0,48). De plus, la valeur de la moyenne des Cmin intra-patient n'est pas influencée par les caractéristiques démographiques des patients (sexe, poids, IMC).

ii. Variabilité intra-individuelle

La variabilité intra-individuelle est évaluée par le Coefficient de Variation (CV) de toutes les Cmin mesurée chez un patient unique. Le CV moyen est de **29,30 %** à l'état d'équilibre (Tableau 15).

Les valeurs biologiques n'expliquent pas non plus la variabilité intra-individuelle, néanmoins la mesure des ALAT est légèrement corrélée avec la moyenne des Cmin. En effet, la des Cmin intra-patient est plus haute chez les patients qui ont les ALAT supérieures à 39 UI/L (1,82 versus 1,11 mg/L, p-value = 0,002).

Tableau 15 Comparaison des résultats des études sur la variabilité intra-individuelle du posaconazole comprimé

	Variabilité intra-individuelle (CV)
Boglione-Kerrien et al. 2017, (108)	29,30 %
Stelzer et al. 2017, (114)	32 %

Dans cette étude, les variabilités inter et intra-individuelles sont élevées, mais moins élevées, qu'avec la suspension buvable. Une explication serait que la biodisponibilité est améliorée mais demeure variable. Une autre hypothèse de l'origine de la variabilité pourrait être une variabilité dans le métabolisme du posaconazole par les patients, avec des concentrations variables du métabolite principal qui est le glucuronide.

c. Etude de la relation concentration-toxicité

De manière générale, le posaconazole comprimé est bien toléré. Néanmoins, l'étude de la tolérance montre que 30 % des patients ont eu un effet indésirable imputable à l'utilisation du posaconazole. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les **troubles de la fonction hépatique (20 %)** et sont dans 73,30 % des cas de grade 1 ou 2. L'ensemble des effets indésirables liés au posaconazole sont regroupés dans le Tableau 16. A noter que chaque effet indésirable rapporté est analysé par le Centre Régional de pharmacovigilance de Rennes avec une méthodologie stricte, ce qui n'est pas forcément réalisé dans toutes les autres études sur le sujet.

Une cytolyse hépatique est décrite comme associée à une élévation des ALAT d'au moins deux fois la limite normale ou à un ratio ALAT/PAL égal ou supérieur à 5. De plus, une cholestase hépatique est définie lorsque que les PAL sont deux fois supérieures à la normale ou que le rapport ALAT/PAL est inférieur ou égal à 2. Une hépatite mixte est définie lorsque les ALAT sont supérieures à 2 fois la normale et que les PAL sont supérieures à 3 fois la normale avec un ratio ALAT/PAL compris entre 2 et 5.

Tableau 16 Effets indésirables liés au posaconazole évalués sur l'ensemble des patients (n=60) (108)

Type of ADR	Cases (n, %)	ADR	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hepatobiliary dysfunction	15 (58)	4 hepatic cytolytic impairment	0	3	1	0
		2 cholestatic jaundice	1	0	0	1
		1 mixed hepatic impairment	0	0	1	0
		5 increased hepatic enzymes	4	1	0	0
		1 increased transaminases	1	0	0	0
		1 increased ALT	1	0	0	0
		1 increased bilirubinemia	0	0	0	1
Gastrointestinal disorders	4 (15)	2 abdominal pain	1	0	1	0
		1 constipation	1	0	0	0
		1 nausea	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
Metabolism disorders	3 (11)	3 hypokalemia	3	0	0	0
General disorders	2 (8)	1 fever	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
		1 headache	1	0	0	0
Renal disorders	1 (4)	1 acute renal failure	0	1	0	0
Skin disorders	1 (4)	1 papular rash	0	1	0	0

ADR adverse drug reaction, LFT liver function tests, ALT alanine amino transferase

Ci-dessous, une comparaison de la fréquence des troubles hépatiques selon les études :

Tableau 17 Comparaison des résultats des études sur l'incidence des troubles hépatiques du posaconazole comprimé

	Troubles hépatiques (% de patients)
Boglione-Kerrien et al. 2017, (108)	20 %
Tverdeck et al. 2017, (110)	19 %
Kyriakidis et al. 2017 (117)	20 %
Cornely et al. 2016 (étude de phase III) (84)	10 %
Pham et al. (2016) (103)	15 % (grade 1 ou 2)
Petit et al. 2014 (118)	22.70 %

La moyenne des Cmin intra-patient n'est pas différente chez les patients qui présentent des effets indésirables liés au posaconazole (1,48 mg/L) et chez ceux qui n'en n'ont pas (1,19 mg/L) (p -value = 0,67). L'incidence des effets indésirables due au posaconazole n'est donc pas liée à la concentration résiduelle. *L'étude ne retrouve pas de lien entre la concentration plasmatique et les effets indésirables*, comme la majorité des études précédentes, que ce soit celle de Cornely et al. (84), en 2016 ou celle de Jang et al. (92) en 2010.

Néanmoins, du fait d'une absence d'intérêt à maintenir une concentration élevée et d'un coût élevé du médicament posaconazole, une réduction de sa posologie peut être envisagée en cas de forte exposition chez le patient.

Lors de cette étude, aucune IFI n'est apparue chez les patients et le risque de toxicité lié à la forme comprimé n'a pas augmenté par rapport à la suspension buvable malgré une meilleure exposition. De plus, le STP a permis d'adapter les posologies du posaconazole en fonction des concentrations plasmatiques obtenues. En effet, lors d'une C_{min} faible, la posologie est augmentée pour éviter un risque de non-efficacité de la prophylaxie. A l'inverse, lors d'une C_{min} élevée, la posologie peut être diminuée dans le but de diminuer le coût de la prophylaxie et, éviter un risque d'effet indésirable.

Une illustration de l'utilisation du STP est réalisée dans le point suivant par la présentation de 2 cas cliniques.

II. Apport du STP et adaptation de posologie : cas cliniques

1. Patient A : Sous-exposition

a. Le patient et sa pathologie

Mr. T. est un homme âgé de 56 ans. A son entrée, il pèse 100 kg et mesure 1m87 (IMC= 28,6).

i. Antécédents médicaux-chirurgicaux

Mr T. est traité pour hypertension artérielle. Il a aussi été traité pour une lithiase urinaire. De plus, une notion d'allergie aux produits de contraste iodés est décrite.

ii. Histoire de la maladie

Le diagnostic de Leucémie Aiguë Myéloïde secondaire à une myélodysplasie est posé en novembre 2016 devant l'apparition d'une blastose périphérique à 45 % pour des leucocytes à 5,8 G/L (PNN = 1,39 G/L) avec toujours la présence d'une anémie à 10,7 g/dl sans thrombopénie.

Entre décembre 2016 et janvier 2017, il reçoit un traitement par azacitidine (Vidaza®) sans efficacité sur la blastose périphérique et les cytopénies.

M. T. est hospitalisé dans le service d'hématologie du CHU de Rennes du 28/01/2017 au 25/03/2017 pour une chimiothérapie d'induction (selon le protocole LAMSA) en traitement d'une LAM secondaire à une myélodysplasie.

b. Déroulement de l'hospitalisation

Le premier jour de chimiothérapie anticancéreuse est le 28/01/17 et le premier jour d'aplasie est le 01/02/17. Le patient sortira d'aplasie le 24/03/17.

i. Suivi biologique

L'antigène aspergillaire est positif à 0,596 (le 02/02/17), mais, n'est pas confirmé par la suite.

A noter que des hémocultures positives à *Morganella Morganii* sont apparues le 15/02/2017.

Une PCR positive à EBV est découverte le 02/02/17 à 222 copies mais est contrôlée négative par la suite.

Le bilan hépatique est normal pendant toute la durée de l'hospitalisation. Ce patient était toutefois en insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine selon le

MDRD = 48,41 ml/min/1,73m² avec une créatininémie de 140 µmol/L) à son entrée dans le service.

ii. Traitements

Mr T. reçoit une prophylaxie anti-infectieuse par posaconazole pendant toute la durée de l'aplasie, 28/01/17 au 25/03/17 ainsi que du valaciclovir (Zelitrex®) administré deux fois par jour à 500 mg par prise.

Les co-médications associées au traitement de posaconazole sont : alizapride (Plitican®), macrogol (Movicol®), chlorpromazine (Largactil®), phloroglucinol (Spasfon®), chlorure de potassium (Diffu k®), valaciclovir (Zelitrex®), phosphore (Phosphoneuros®), furosémide (Lasilix®).

Aussi, de l'ésoméprazole (Inexium®) est ajouté du 12/02/17 au 14/02/17 et du 20/02/17 au 02/03/17.

c. STP du posaconazole comprimé

Le STP du posaconazole comprimé est rapidement mis en place chez Mr T. (Tableau 18). Du fait de faibles concentrations résiduelles, la posologie est augmentée à 400 mg une fois par jour le 22/02/17. Après atteinte de la concentration cible, la posologie est diminuée à 300 mg une fois par jour le 24/03/17. Le posaconazole est arrêté le 25/03/17, date de sortie d'aplasie.

Tableau 18 STP du posaconazole du patient A

Date	Jours	Jour' (en fonction de la posologie)	Posologie	Concentrations résiduelles (en mg/L)	Remarques
28/01/2017	0	0	300mg 2*/j	/	Initiation posaconazole
02/02/2017	5	5	300mg 1*/j	0,94	
16/02/2017	19	19	300mg 1*/j	0,46	
20/02/2017	23	23	300mg 1*/j	0,48	
22/02/2017	25		400mg 1*/j	/	Changement de posologie
24/02/2017	27	2	400mg 1*/j	0,52	Réalisé avant le steady-state
27/02/2017	30	5	400mg 1*/j	0,66	Réalisé avant le steady-state
02/03/2017	33	8	400mg 1*/j	1,05	
06/03/2017	37	12	400mg 1*/j	0,93	
09/03/2017	40	15	400mg 1*/j	1,09	
13/03/2017	44	19	400mg 1*/j	1,19	
16/03/2017	47	22	400mg 1*/j	1,44	
24/03/2017	55		300mg 1*/j	/	Changement de posologie
27/03/2017	58	3	300mg 1*/j	0,76	Réalisé avant le steady-state

NB: trois dosages ont été réalisés avant le steady-state, soit avant l'état d'équilibre des concentrations

Calcul du coefficient de variation des Cmin à l'état d'équilibre, pour la posologie à 400 mg/j :

$$CV = \frac{\text{Ecart type}}{\text{Moyenne}} * 100 = \frac{0,19}{1,14} * 100 = 16,80 \%$$

Le CV intra-patient des Cmin à l'état d'équilibre pour une posologie de 400 mg/j est relativement peu élevé chez ce patient qui présente d'ailleurs une médiane de concentration à seulement 1,14 mg/L [0,93-1,44] : ses concentrations de posaconazole sont au-dessus de la cible recherchée, mais restent modestes malgré l'augmentation de la posologie à 400 mg/L. Pour rappel, pour une posologie de 300 mg/j, le CV de variabilité intra individuelle moyenne pour l'ensemble des patients de l'étude de Boglione-Kerrien et al., était de 29,30 %, et la médiane de concentration de 1,36 mg/L (108).

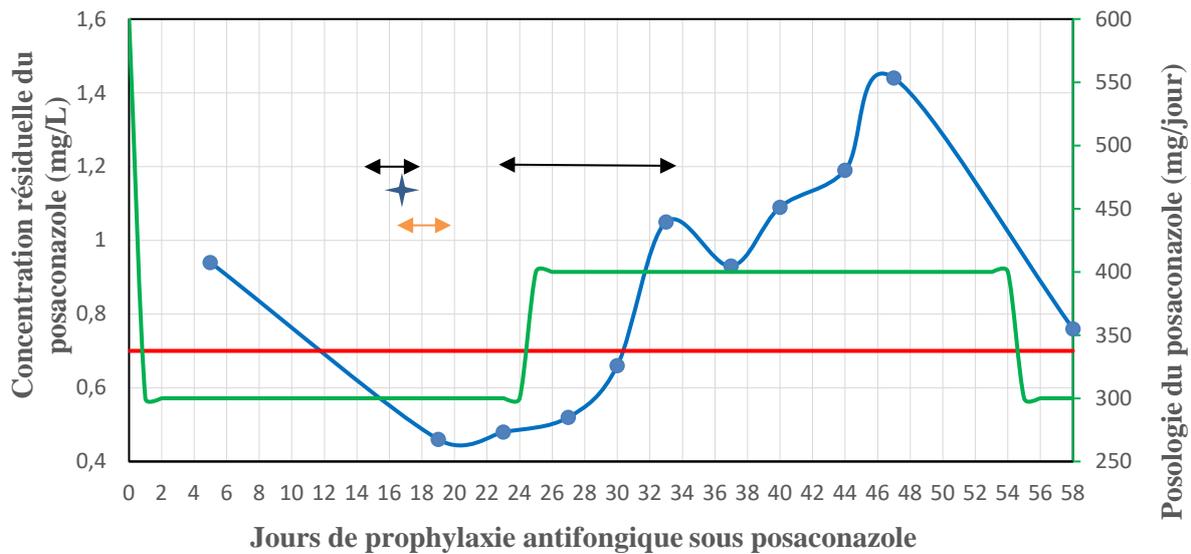


Figure 15 Concentrations résiduelles du posaconazole comprimé (en mg/L) en fonction de l'adaptation de posologie (Patient A)

Légende Figure 15 :

- | | | | |
|-----|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| ← → | : ésomeprazole | ★ | : Vomissements : |
| — | : concentration cible (0.7 mg/L) | — | : Posologie (mg/jour) : |
| ↔ | : Diarrhée | — | : Concentrations résiduelles (mg/L) |

d. Evolution clinique

La phase d'induction de la chimiothérapie s'est compliquée d'une aplasie très prolongée de 51 jours, ayant nécessité une stimulation par GCSF pendant 20 jours. Les myélogrammes réalisés à plusieurs reprises allaient dans le sens d'une régénération granuleuse sans excès blastique, avec notamment un myélogramme à J46 de l'induction confirmant cette rémission cytologique incomplète puisque le patient restait cytopénique. Au total, le patient a bénéficié de la transfusion de 24 Concentrés de Globules Rouges (CGR) et de 22 Mélanges de Concentrés Plaquettaires (MCP). Devant les besoins transfusionnels importants en plaquettes, le danazol a été introduit à la posologie de 400 mg/j le 21/03/2017.

e. Discussion

Cet exemple illustre un cas de patient présentant des concentrations résiduelles infrathérapeutiques en posaconazole. Plusieurs causes sont possibles et rapportées chez ce patient. On note toutefois l'absence d'interaction médicamenteuse par inducteur de la Pgp ou des UGT.

La diarrhée et les vomissements sont présents chez ce patient et concourent très probablement à faire diminuer les concentrations de posaconazole. Un médicament inhibiteur de pompe à protons est utilisé. Se pose la question de l'impact de l'ésoméprazole sur les concentrations. Sachant que l'augmentation de la posologie à 400 mg/L a eu lieu pratiquement au moment de la 2^{ème} période de traitement sous IPP, et que les avis diffèrent selon les études.

De plus ce patient a un poids supérieur à 90 kg. Certaines études montrent que ce sont des facteurs de risque qui peuvent entraîner des concentrations inférieures à 0,7 mg/L. Selon Tang et al., 83 % des patients qui présentaient des concentrations infrathérapeutiques avaient des diarrhées, 93 % recevaient un IPP et 48 % pesaient plus de 90 kg. Leclerc et al., trouvent aussi des concentrations nettement inférieures lorsque le patient présente une diarrhée (n = 6/50) (0,99 mg/L versus 1,98 mg/L (p = 0,009)). Miceli et al. constatent une plus faible exposition au posaconazole lorsque le patient a un poids supérieur à 90 kg (0,89 mg/L versus 1,29 mg/L avec p-value = 0,05) (112).

L'augmentation de la posologie à 400 mg/j a permis de maintenir des concentrations supérieures à la cible préconisée en prophylaxie, d'assurer l'efficacité de la prophylaxie antifongique pendant la période d'aplasie prolongée qui est très à risque d'IFIs.

2. Patient B : Forte exposition

a. La patiente

Mme A. est une femme âgée de 64 ans. A son entrée elle pèse 74 kg et mesure 1m62 (IMC = 28.2).

i. Antécédents médicaux-chirurgicaux

Mme A. suit un traitement dans le cadre d'un diabète de type 2.

ii. Histoire de la maladie

Une LAM (hors LAM 3) a été diagnostiquée fin décembre 2016. Suite à cette découverte, Mme. A. est hospitalisée dans le service d'hématologie du 05/01/2017 au 16/03/2017.

b. Déroulement de l'hospitalisation :

Elle débute la chimiothérapie anticancéreuse le 11/01/17 et le premier jour d'aplasie est le 16/01/17, sans date précise sur la sortie d'aplasie.

i. Suivi biologique et ECG

- 11 prélèvements pour recherche d'antigène aspergillaire ont été effectués entre le 06/01/17 et le 13/02/17 mais aucun ne s'est révélé positif
- L'espace QT a été mesuré le 10/01/17 (370/410 ms) et le 16/01/17 (422/431 ms), ne montrant pas d'allongement de l'espace QT (< 500 ms).
- Une Hypokaliémie (3,2 mmol/L) est retrouvée le 30/01/17 : entraînant l'introduction du chlorure de potassium (Diffu-k®).
- Bilan hépatique : les PAL et les Gamma-GT sont élevées en début de traitement puis la cholestase hépatique s'amplifie au cours du traitement. Le suivi hépatique réalisé pendant la prophylaxie antifongique est résumé dans le tableau ci-dessous :

Tableau 19 Bilan hépatique du patient B au cours de l'hospitalisation

	Valeurs usuelles	J0 (05/01)	J8 (13/01)	J15 (20/01)	J20 (25/01)	J29 (03/02)
Bilirubine totale	< 17µmol/L	9	13	20	21	21
Bilirubine conjuguée	0-5µmol/L	5	7	9	18	13
ASAT	<35UI/L	24	24	13	15	22
ALAT	<34 UI/L	30	31	10	21	51
Gamma-GT	< 38UI/L	36	42	48	116	140
PAL	(35-105 UI/L)	108	128	126	153	138

ii. Traitements

Mme A. reçoit une prophylaxie anti-infectieuse par posaconazole au début de l'aplasie jusqu'au 13/02/17 ainsi que du valaciclovir (Zelitrex®) 500 mg administré deux fois par jour.

Les comédications associées au traitement de posaconazole sont : cétirizine, sitagliptine (Januvia®) et metformine, furosémide (Lasilix®), chlorure de potassium (Diffu k®) et pipéracilline sodique/tazobactam sodique (Tazocilline®) en cas de fièvre (switch par méropénem le 10/02/2017). Il n'existe pas d'interaction connue de ces médicaments avec l'utilisation du posaconazole.

c. STP du posaconazole comprimé

Le STP du posaconazole comprimé est réalisé chez la patiente (Tableau 20). Du fait d'une exposition importante, la posologie est diminuée à 200 mg une fois par jour le 19/01/17 jusqu'au 22/01/17. Le bilan hépatique demeurant perturbé, la prise de posaconazole est suspendue le 23/01/17 pendant 24 heures. La posologie est ensuite diminuée à 100 mg une fois par jour le 24/01/17 jusqu'à la fin du traitement prophylactique le 13/02/17.

Tableau 20 STP du posaconazole du patient B

Date	Jours	Jour' (en fonction de la posologie)	Posologie	Concentrations résiduelles (en mg/L)	Remarques
05/01/2017	0	0	300mg 2*/j	/	Initiation posaconazole
10/01/2017	5	5	300mg 1*/j	4,08	
19/01/2017	14		200mg/j 1*/j	/	Changement de posologie
20/01/2017	15	1	200mg 1*/j	4,76	Réalisé avant le steady-state
23/01/2017	18	4	200mg 1*/j	4,38	Réalisé avant le steady-state
24/01/2017	19		100mg/j 1*/j	/	Changement de posologie
26/01/2017	21	2	100mg/j 1*/j	2,97	Réalisé avant le steady-state
30/01/2017	25	6	100mg/j 1*/j	1,13	
06/02/2017	32	13	100mg/j 1*/j	0,82	

Du fait d'une altération de la fonction hépatique visible à J8 de l'initiation du traitement, et de concentrations de posaconazole rapidement élevées, d'où une adaptation précoce de la posologie est réalisée. Le maintien de concentrations résiduelles supérieures à 4 mg/L malgré le passage à 200 mg/j, conduit à une nouvelle diminution de la posologie à 100 mg/j, avec amélioration rapide du niveau de concentration qui diminue tout en restant supérieur à la cible prophylactique.

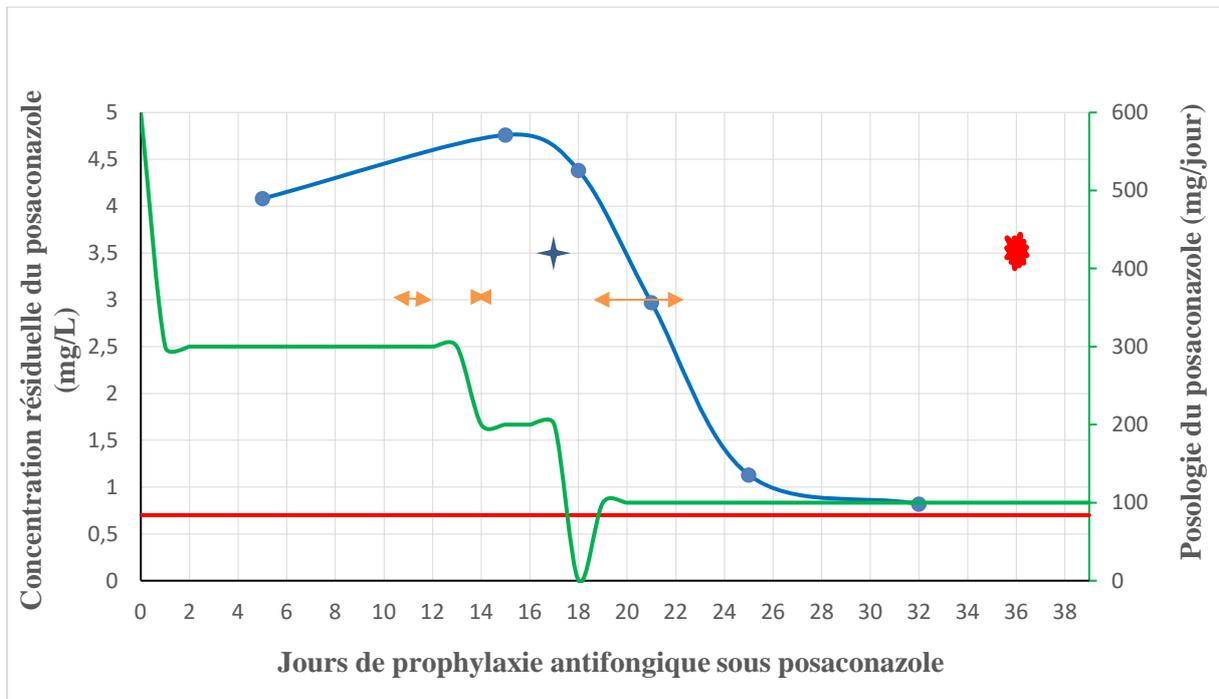


Figure 16 Concentrations résiduelles du posaconazole comprimé (en mg/L) en fonction de l'adaptation de posologie (Patient B)

Légende Figure 16:

— : Concentration cible (0.7 mg/L)

↔ : Diarrhée

— : Posologie (mg/jour)

★ : Vomissements

— : Concentrations résiduelles (mg/L)

★ : Douleurs abdominales

Ci-dessous, est représenté un graphique comparant l'évolution des PAL et celle des concentrations résiduelles du posaconazole :

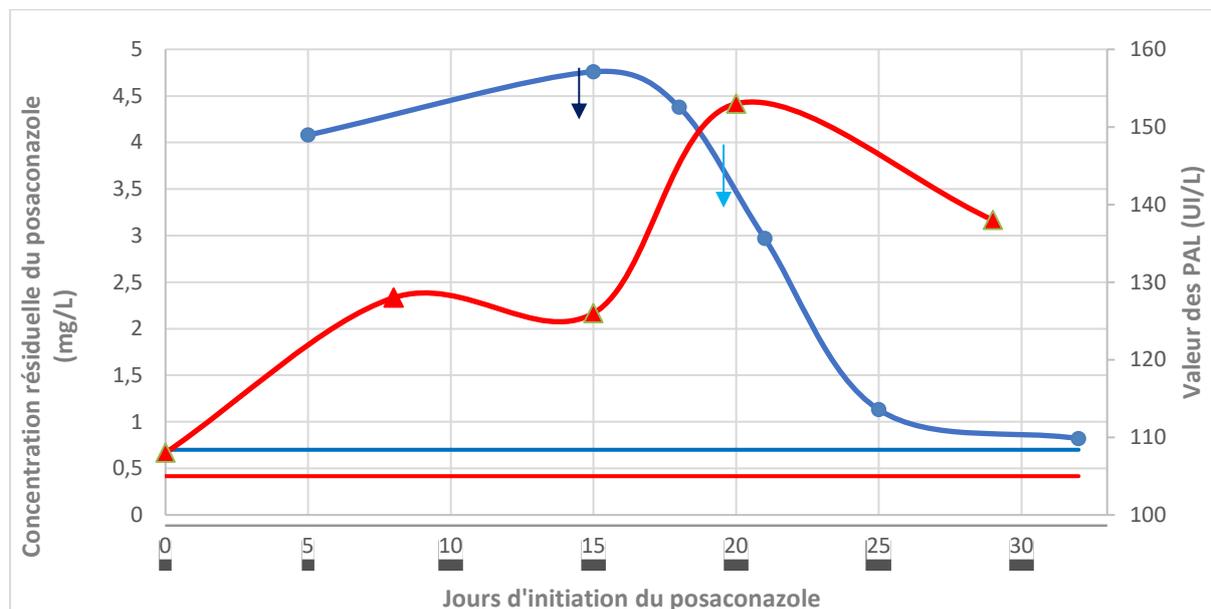


Figure 17 Evolution des concentrations résiduelles du posaconazole et des PAL (Patient B)

Légende Figure 17 :

- : Valeur seuil maximale des PAL (105 UI/L)
- ~ : Evolution des PAL
- : Concentration cible du posaconazole ($C_{min} = 0,7$ mg/L)
- ~ : Evolution des concentrations de posaconazole
- ↓ : Diminution de la posologie du posaconazole (300 mg à 200 mg/j)
- ↓ : Diminution de la posologie du posaconazole (200 mg à 100 mg/j)

d. Evolution clinique

La patiente a présenté une hypokaliémie un peu plus de 3 semaines après l'initiation du posaconazole. L'hypokaliémie est décrite comme effet indésirable possible du posaconazole. D'ailleurs, selon l'étude réalisée au CHU, 3/60 patients ont présenté une hypokaliémie imputable au posaconazole (108).

La prophylaxie antifongique par posaconazole a été arrêtée le 13/02/17, il n'y a donc eu de nouveau dosage après le 06/02 malgré la forte diminution de concentrations qui aurait pu nécessiter un réajustement de posologie à 200 mg/j.

e. Discussion

Chez cette patiente, les concentrations élevées du posaconazole ne proviennent pas d'interactions médicamenteuses mais probablement d'un bilan hépatique perturbé, qui a engendré une diminution de l'élimination du posaconazole. Une surveillance particulière des concentrations plasmatiques de posaconazole ainsi que des tests de la fonction hépatique est recommandée en cas d'insuffisance hépatique du fait d'un risque d'exposition plus élevée (51). Se pose la question de savoir si la perturbation du bilan hépatique pourrait être due au posaconazole, médicament connu pour son hépatotoxicité (51). De plus, 20 % des patients de l'étude réalisée au CHU ont présenté un bilan hépatique perturbé suite à l'introduction du posaconazole. Dans ce cas précis, une analyse de l'imputabilité par le centre régional de pharmacovigilance aurait permis de définir le rôle ou non causal du posaconazole. A noter que les douleurs abdominales seraient dues au GCS-F. Il y a eu quelques brefs épisodes de diarrhée et vomissement qui n'ont pas impacté les concentrations de posaconazole.

Le STP du posaconazole a permis d'adapter la posologie de l'antifongique et d'éviter de maintenir des concentrations élevées chez ce patient au bilan hépatique perturbé.

III. Modalités du STP depuis l'utilisation de la forme comprimé du posaconazole

1. STP en hématologie clinique et adaptation de la posologie du posaconazole

Dans le service d'hématologie du CHU de Rennes, le STP du posaconazole comprimé se base sur un protocole mis en place de manière concertée avec les cliniciens.

Le suivi mycologique est maintenu comme auparavant avec recherche fréquente des antigènes aspergillaires et réalisation d'hémocultures.

Ci-après un algorithme résumant le STP du posaconazole réalisé au CHU de Rennes :

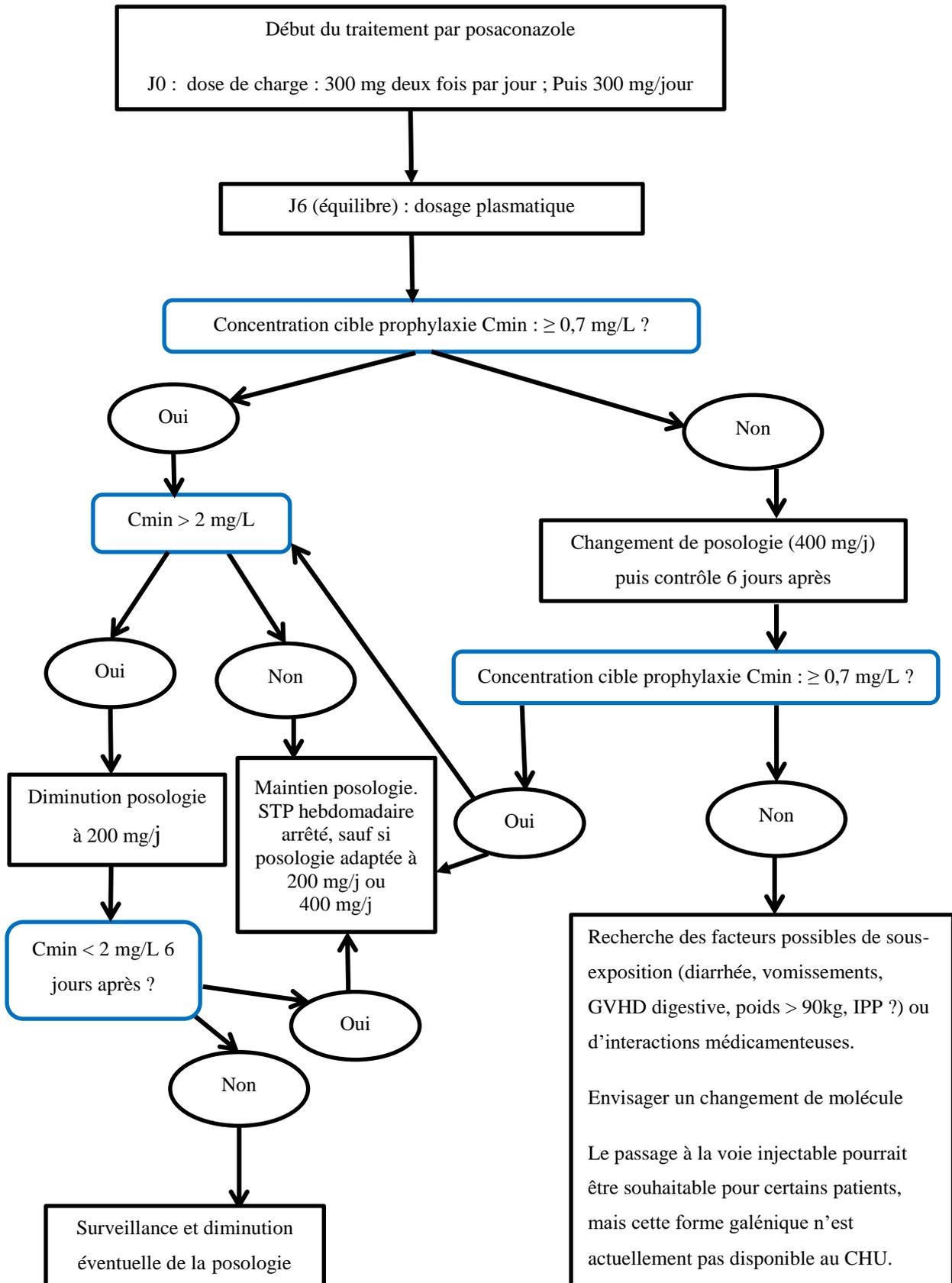


Figure 18 Algorithme décisionnel du STP du posaconazole en prophylaxie au CHU de Rennes

2. Revue des prescriptions d'antifongiques en réunion multidisciplinaire

Une réunion multidisciplinaire est réalisée de façon hebdomadaire au CHU de Rennes. Cette réunion réunit des pharmaciens, un mycologue/parasitologue, un pharmacologue, un clinicien et des externes en pharmacie de différents services cliniques utilisateurs d'antifongiques tels que les services d'hématologie, de réanimation, d'infectiologie, de pneumologie. Le suivi de chaque patient ayant reçu un médicament hors Groupe Homogène de Séjour (GHS) est réalisé avec recueil de toutes les données issues du suivi clinique, mycologique, pharmacologique. La neutropénie est prise en compte, la tolérance clinique, la fièvre, la possibilité de prise par voie orale, les effets indésirables éventuels. Le bon usage des médicaments est ainsi suivi, notamment la bonne indication, la bonne posologie et un suivi régulier mycologique (Antigène aspergillaire, hémocultures fongiques notamment) et pharmacologique. Au vu des coûts des traitements antifongiques, une utilisation adéquate est requise.

Le rôle de l'étudiant de pharmacie en hématologie clinique consiste à relever les patients sous traitement antifongique (posaconazole, voriconazole, micafungine, caspofungine, ambisome) et de transmettre les informations concernant leur pathologie, les événements cliniques de tolérance de la semaine précédente, la date d'initiation du traitement, sa posologie, le moment de prise de l'antifongique, si le patient présente une GVHD par exemple.

Le médecin d'un patient pourra être appelé en cas de suivi fongique insuffisant, d'indication inadéquate, de molécule inadaptée ou de switch ou désescalade à réaliser, de posologie à modifier.

Conclusion

Les patients traités pour une LAM ou un SMD présentent des facteurs de risque d'IFI incluant une neutropénie sévère et prolongée, de même pour les patients allogreffés qui développent une GVHD importante.

Le posaconazole est une thérapeutique largement utilisée dans la prévention des IFIs des pathologies myéloïdes, et la forme comprimé gastro-résistant du posaconazole a permis d'améliorer la biodisponibilité qui était auparavant un problème majeur. La variabilité intra-individuelle, mais aussi, interindividuelle des concentrations plasmatiques de posaconazole n'a cependant pas disparu, et un nombre non négligeable de patients (12% selon l'étude rennaise), n'atteint pas la concentration cible prophylactique, avec un risque accru d'apparition de mycose systémique. Les facteurs en cause restent encore à étudier, mais, semblent être essentiellement les vomissements, les diarrhées, la GVHD digestive, un poids plus élevé, l'association à des médicaments inducteurs de la P-gp. L'influence des IPP est à priori faible, sauf dans l'étude de Tang et al.. D'autre part, la tolérance du posaconazole comprimé est bonne malgré une augmentation de l'exposition : ainsi, l'ensemble des études concluent plutôt à une absence de relation concentration-toxicité, mais malgré tout, l'étude récente de Tverdek a démontré le contraire : un lien entre une concentration élevée (1,830 mg/L) du posaconazole et une hépatotoxicité (grade 3 ou 4). Cela conduit à demeurer prudent avec les expositions élevées, et à préférer une diminution de la posologie encadrée par un monitoring des concentrations de posaconazole.

L'ensemble de ces facteurs montre l'utilité du STP qui nous paraît donc important pour dépister les patients sous-dosés, éviter de maintenir des concentrations sanguines inutilement élevées, et ainsi permettre, dans certains cas, un gain économique lié à la diminution de posologie. L'illustration par les deux cas cliniques présentés dans ce travail vient renforcer cette position.

Le choix a donc été fait de maintenir un suivi thérapeutique pharmacologique pour chaque patient à l'initiation d'un traitement prophylactique de posaconazole : cela permet d'adapter la posologie à 400 mg/j chez les patients sous-exposés, de diminuer à 200 mg/j chez d'autres patients très exposés, et de garantir une bonne exposition pour tous les patients. Un suivi hebdomadaire des patients est, de plus, réalisé en réunion multidisciplinaire pour s'assurer du bon usage du posaconazole, mais aussi, des autres antifongiques. Le STP contribue pleinement à la personnalisation du traitement, d'autant plus importante que la population de patients concernés est fragile et que les traitements antifongiques sont chers.

Bibliographie

1. Bitar D, Lortholary O, Dromer F, Coignard B, Che D. Mycoses invasives en France métropolitaine, PMSI 2001-2010 : incidence, létalité et tendances. 2013;109-14.
2. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Fianchi L, Martino B, et al. The epidemiology of fungal infections in patients with hematologic malignancies: the SEIFEM-2004 study. *Haematologica*. août 2006;91(8):1068-75.
3. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, Alexander BD, Anaissie EJ, Walsh TJ, et al. Prospective Surveillance for Invasive Fungal Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients, 2001–2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis*. 15 avr 2010;50(8):1091-100.
4. Lortholary O, Gangneux J-P, Sitbon K, Lebeau B, Thiébaud A, Strat YL, et al. Épidémiologie de l'aspergillose invasive en France : résultat du réseau SAIF (2005-2007). 2013;121-4.
5. Schuster MG, Cleveland AA, Dubberke ER, Kauffman CA, Avery RK, Husain S, et al. Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients: Results From the Organ Transplant Infection Project, a Multicenter, Prospective, Cohort Study. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(2):1-7.
6. Girmenia C, Raiola AM, Piciocchi A, Algarotti A, Stanzani M, Cudillo L, et al. Incidence and outcome of invasive fungal diseases after allogeneic stem cell transplantation: a prospective study of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. juin 2014;20(6):872-80.
7. Renaudat C, Sitbon K, Desnos-Ollivier M, Fontanet A, Bretagne S, Lortholary O, et al. Candidémies en Île-de-France : données de l'Observatoire des levures (2002-2010). avr 2013;125-8.
8. Pagano L, Busca A, Candoni A, Cattaneo C, Cesaro S, Fanci R, et al. Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev*. mars 2017;31(2):17-29.
9. Colombo AL, de Almeida Júnior JN, Slavin MA, Chen SC-A, Sorrell TC. Candida and invasive mould diseases in non-neutropenic critically ill patients and patients with haematological cancer. *Lancet Infect Dis*. 31 juill 2017;1-13.
10. Gangneux J-P, Drogoul A-S. Infections fongiques invasives : nouvelles données épidémiologiques et écologiques. *Hématologie*. 1 août 2008;14(5):5-11.
11. Courseau R, Ourghanlian C, Sismeiro D, Louis M. *Infectiologie*. 2e éd. Paris : Éditions Vernazobres-Grego; 2016. 386 p. (Inter Pharma).
12. Association française des enseignants de parasitologie et mycologie. Parasitoses et mycoses - Elibrary France [Internet]. 2016 [cité 10 oct 2017]. Disponible sur: <https://www-elsevierelibrary-fr.passerelle.univ-rennes1.fr/pdfreader/parasitoses-et-mycoses80292>
13. Cordonnier C, Herbrecht R. *Infections en hématologie* [Texte imprimé]. Montrouge : J. Libbey Eurotext.; 2012. 128 p. (Hématologie, collection FMC).
14. Sendid B. Actualités sur l'épidémiologie et le diagnostic des infections fongiques invasives. *Option/Bio*. 1 janv 2017;28(555):13-5.

15. Johnson, A. TUP1 sequences from *Candida albicans* and methods for screening agents for inhibiting virulence in *Candida albicans* using TUP1 [Internet]. 1997 [cité 18 déc 2017]. Disponible sur: <http://www.google.com/patents/US6433137>
16. Vaubourdolle M, Collignon A enseignante en pharmacie. Infectiologie [Texte imprimé]. 3e éd. Rueil-Malmaison : Wolters Kluwer.; 2007. 1036 p. (Le Moniteur internat: 3).
17. eANOFEL [Internet]. [cité 7 déc 2017]. Disponible sur: http://www.eanofel.fr/4daction/w3_Identification
18. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 15 juin 2008;46(12):1813-21.
19. Achour B, Achour A, Regaieg H, Zaghouni H, Majdoub S, Youssef YB, et al. Aspergillose cérébrale en hématologie : apport de l'imagerie. À propos de deux cas. *J Neuroradiol*. 1 mars 2014;41(1):28.
20. Unité Cancer et Environnement. Hémopathies malignes : cancer du sang, causes et risques [Internet]. *Cancer Environnement*. 2016 [cité 24 mars 2018]. Disponible sur: www.cancer-environnement.fr/283-Hemopathies-malignes-de-ladulte.ce.aspx
21. Société canadienne du cancer. Qu'est-ce que la leucémie aiguë myéloblastique ? [Internet]. www.cancer.ca. [cité 24 mars 2018]. Disponible sur: <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-acute-myelogenous-aml/acute-myelogenous-leukemia/?region=on>
22. Guiot HFL, Fibbe WE, Wout V, W J. Risk Factors for Fungal Infection in Patients with Malignant Hematologic Disorders: Implications for Empirical Therapy and Prophylaxis. *Clin Infect Dis*. 1 avr 1994;18(4):525-32.
23. Territo, M., Geffen, D. Neutropénie - Hématologie et oncologie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel Merck. 2018 [cité 5 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leucop%C3%A9nie/neutrop%C3%A9nie>
24. Pagano L, Caira M, Candoni A, Offidani M, Martino B, Specchia G, et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study. *Haematologica*. avr 2010;95(4):644-50.
25. Omrani AS, Almaghrabi RS. Complications of hematopoietic stem transplantation: Fungal infections. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 13 juin 2017;239-44.
26. Rambaldi B, Russo D, Pagano L. Defining Invasive Fungal Infection Risk in Hematological Malignancies: A New Tool for Clinical Practice. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 1 janv 2017;9(1):1-4.
27. Société de leucémie et lymphome du Canada. Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) [Internet]. 2016 [cité 30 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.sllcanada.org/traitement/types-de-traitement/greffe-de-cellules-souches/reaction-du-greffon-contre-lhote-gvh>
28. Ko B-S, Chen W-T, Kung H-C, Wu U-I, Tang J-L, Yao M, et al. 2016 guideline strategies for the use of antifungal agents in patients with hematological malignancies or hematopoietic stem cell transplantation recipients in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect*. 4 août 2017;0(0):1-15.

29. Hahn-Ast C, Felder L, Mayer K, Mückter S, Ruhnke M, Hein R, et al. Outcome of empirical or targeted antifungal therapy after antifungal prophylaxis in febrile neutropenia. *Ann Hematol.* mai 2016;95(6):1001-9.
30. Ceesay MM, Couchman L, Smith M, Wade J, Flanagan RJ, Pagliuca A. Triazole antifungals used for prophylaxis and treatment of invasive fungal disease in adult haematology patients: Trough serum concentrations in relation to outcome. *Med Mycol.* 1 oct 2016;54(7):691-8.
31. Goodman JL, Winston DJ, Greenfield RA, Chandrasekar PH, Fox B, Kaizer H, et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med.* 26 mars 1992;326(13):845-51.
32. Vidal Evidal. Fluconazole ARROW 100 mg gél [Internet]. [cité 7 nov 2017]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/fluconazole_arrow_100_mg_gel-68926-indications.html
33. Vidal Evidal. Vfend 200 mg cp pelliculé [Internet]. [cité 7 nov 2017]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/vfend_200_mg_cp_pellic-19822-indications.html
34. Vidal Evidal. Mycamine 100 mg poudre pour solution perfusion [Internet]. [cité 7 nov 2017]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/mycamine_100_mg_pdre_p_sol_p_perf-86478-indications.html
35. Vidal Evidal. Itraconazole 100 mg gélule [Internet]. [cité 8 avr 2018]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/itraconazole_mylan_100_mg_gel-76716-indications.html
36. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica.* 1 mars 2017;102(3):433-44.
37. Berceau A, Lepretre S, Ojeda-Urbe M, Berranger E de, Corda E d'Incan, Caillot D, et al. Prophylaxie antibactérienne et antifongique chez les patients à haut risque en hématologie. *Enquête de pratique et forum. Hematologie.* 1 janv 2011;17:3-15.
38. Lewis L, Padoin C, Maertens J, Brüggemann R, Marchetti O, Groll A, et al. ECIL 6 meeting : Triazole Antifungal Therapeutic Drug Monitoring [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://www.ecil-leukaemia.com/telechargements2015/ECIL6-Triazole-TDM-07-12-2015-Lewis-R-et-al.pdf>
39. Girmenia C, Barosi G, Piciocchi A, Arcese W, Aversa F, Bacigalupo A, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal diseases in allogeneic stem cell transplantation: revised recommendations from a consensus process by Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant.* août 2014;20(8):1080-8.
40. Mellingshoff SC, Panse J, Alakel N, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, et al. Primary prophylaxis of invasive fungal infections in patients with haematological malignancies: 2017 update of the recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Haematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 7 déc 2017;197-207.
41. Gangneux J-P, El Cheikh J, Herbrecht R, Yakoub-Agha I, Caillot D, Michallet M. Prophylaxie antifongique chez les patients d'hématologie en France : fréquences et choix de l'antifongique systémique en fonction du type d'hémopathie maligne (étude AFHEM). *J Mycol Médicale.* 1 sept 2015;25(3):225-6.

42. Zahar, J-R, Jolivet, S., Adam, H., Dananché, C., Lizon, J., Alfandari, S., et al. Quelles mesures pour maîtriser le risque infectieux chez les patients immunodéprimés ? Recommandations formalisées d'experts - Journal de Mycologie Médicale. déc 2017;449-56.
43. Özen M, Yılmaz G, Coşkun B, Topçuoğlu P, Öztürk B, Gündüz M, et al. A Quasi-Experimental Study Analyzing the Effectiveness of Portable High-Efficiency Particulate Absorption Filters in Preventing Infections in Hematology Patients during Construction. Turk J Hematol. mars 2016;33(1):41-7.
44. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. N Engl J Med. 25 janv 2007;356(4):335-47.
45. Pagano L, Caira M, Candoni A, Aversa F, Castagnola C, Caramatti C, et al. Evaluation of the Practice of Antifungal Prophylaxis Use in Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia: Results From the SEIFEM 2010-B Registry. Clin Infect Dis. 1 déc 2012;55(11):1515-21.
46. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. Fluconazole or Itraconazole Prophylaxis in Patients with Neutropenia. N Engl J Med. 25 janv 2007;356(4):348-59.
47. Hachem R, Assaf A, Numan Y, Shah P, Jiang Y, Chaftari A-M, et al. Comparing the safety and efficacy of voriconazole versus posaconazole in the prevention of invasive fungal infections in high-risk patients with hematological malignancies. Int J Antimicrob Agents. 1 sept 2017;50:384-8.
48. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique du posaconazole. Therapie. 2010;62(2):115-22.
49. FDA. Posaconazole [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022003s018s020,0205053s002s004,0205596s001s0031bl.pdf
50. Chen C-K, Leung SSF, Guilbert C, Jacobson MP, McKerrow JH, Podust LM. Structural Characterization of CYP51 from Trypanosoma cruzi and Trypanosoma brucei Bound to the Antifungal Drugs Posaconazole and Fluconazole. PLoS Negl Trop Dis. 6 avr 2010;4(4):1-15.
51. Vidal Evidal. Noxafil 100 mg cp gastrorésis [Internet]. [cité 27 sept 2017]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/noxafil_100_mg_cp_gastroresis-142219.html
52. Alfandari S. Actualités des antifongiques systémiques [Internet]. 2009 [cité 29 sept 2017]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/474790/>
53. EMEA. Assessment report, Noxafil [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000610/WC500168187.pdf
54. Krishna G, Ma L, Martinho M, O'Mara E. Single-dose phase I study to evaluate the pharmacokinetics of posaconazole in new tablet and capsule formulations relative to oral suspension. Antimicrob Agents Chemother. août 2012;56(8):4196-201.
55. Dekkers BGJ, Bakker M, Elst KCM van der, Sturkenboom MGG, Veringa A, Span LFR, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Posaconazole: an Update. Curr Fungal Infect Rep. 1 juin 2016;10(2):51-61.

56. Fule R, Amin P. Hot melt extruded amorphous solid dispersion of posaconazole with improved bioavailability: investigating drug-polymer miscibility with advanced characterisation. *BioMed Res Int.* 2014;2014:1-16.
57. VIDAL Evidal. Noxafil 300 mg sol diluer p perf [Internet]. [cité 2 oct 2017]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/noxafil_300_mg_sol_diluer_p_perf-148762.html
58. Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, Schlamm HT. Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD). *J Pharm Sci.* août 2010;99(8):3291-301.
59. Friggeri Arnaud. Candidose invasive en réanimation [Internet]. 2015. Disponible sur: http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/enseignement/du-lyon/2015-DUCIV-Lyon-Friggeri_Candidoses_Reanimation.pdf
60. Allorge, D., Alfandari, S. Traitements des IFI et suivi thérapeutique pharmacologique - Documents [Internet]. Docslide.com.br. 2016 [cité 3 août 2017]. Disponible sur: <https://docslide.com.br/documents/traitements-des-ifi-et-suivi-therapeutique-pharmacologique.html>
61. Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, Kontoyiannis DP, Raad II. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *Lancet Infect Dis.* déc 2005;5(12):775-85.
62. Bretagne, S. Posaconazole : un nouvel antifongique pour quelles indications ? févr 2008;10:42-9.
63. Martel CM, Parker JE, Bader O, Weig M, Gross U, Warrilow AGS, et al. A Clinical Isolate of *Candida albicans* with Mutations in ERG11 (Encoding Sterol 14 α -Demethylase) and ERG5 (Encoding C22 Desaturase) Is Cross Resistant to Azoles and Amphotericin B. sept 2010;54(9):3578-83.
64. Kersemaekers WM, Dogterom P, Xu J, Marcantonio EE, de Greef R, Waskin H, et al. Effect of a high-fat meal on the pharmacokinetics of 300-milligram posaconazole in a solid oral tablet formulation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(6):3385-9.
65. Courtney R, Radwanski E, Lim J, Laughlin M. Pharmacokinetics of posaconazole coadministered with antacid in fasting or nonfasting healthy men. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2004;48(3):804-8.
66. Alffenaar J-WC, van Assen S, van der Werf TS, Kosterink JGW, Uges DRA. Omeprazole significantly reduces posaconazole serum trough level. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mars 2009;48(6):839.
67. Merck Sharp. Noxafil 100 mg Gastro-resistant Tablets - Summary of Product Characteristics [Internet]. 2017 [cité 11 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/28880>
68. Petitcollin A, Boglione-Kerrien C, Tron C, Nimubona S, Lalanne S, Lemaitre F, et al. Population Pharmacokinetics of Posaconazole Tablets and Monte Carlo Simulations To Determine whether All Patients Should Receive the Same Dose. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2017;61(11):1-25.
69. Felton T, Troke PF, Hope WW. Tissue penetration of antifungal agents. *Clin Microbiol Rev.* janv 2014;27(1):68-88.
70. Ghosal A, Hapangama N, Yuan Y, Achanfuo-Yeboah J, Iannucci R, Chowdhury S, et al. Identification of human UDP-glucuronosyltransferase enzyme(s) responsible for the

- glucuronidation of posaconazole (Noxafil). *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* févr 2004;32(2):267-71.
71. Padoin C, Tribut O. Pharmacocinétique (PK)/ Pharmacodynamie (PD) et place du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) des antifongiques. 2010;16(4):329-39.
 72. Seyedmousavi S, Mouton JW, Melchers WJG, Brüggemann RJM, Verweij PE. The role of azoles in the management of azole-resistant aspergillosis: from the bench to the bedside. *Drug Resist Updat Rev Comment Antimicrob Anticancer Chemother.* juill 2014;17(3):37-50.
 73. Seyedmousavi S, Mouton JW, Melchers WJG, Verweij PE. Posaconazole Prophylaxis in Experimental Azole-Resistant Invasive Pulmonary Aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2015;59(3):1487-94.
 74. Keating GM. Posaconazole. *Drugs.* 1 août 2005;65(11):1553-67.
 75. Petitcollin A, Crochette R, Tron C, Verdier M-C, Boglione-Kerrien C, Vigneau C, et al. Increased inhibition of cytochrome P450 3A4 with the tablet formulation of posaconazole. *Drug Metab Pharmacokinet.* oct 2016;31(5):389-93.
 76. Sánchez-Ortega I, Vázquez L, Montes C, Patiño B, Arnan M, Bermúdez A, et al. Effect of posaconazole on cyclosporine blood levels and dose adjustment in allogeneic blood and marrow transplant recipients. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2012;56(12):6422-4.
 77. FDA : Noxafil. 2015.
 78. Labarde S. Enjeux du suivi thérapeutique pharmacologique. *Actual Pharm.* 1 oct 2015;54(549):39-41.
 79. Stott KE, Hope WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *J Antimicrob Chemother.* 1 mars 2017;72(suppl_1):i12-8.
 80. Walsh TJ, Road I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R. Treatment of Invasive Aspergillosis with Posaconazole in Patients Who Are Refractory to or Intolerant of Conventional Therapy: An Externally Controlled Trial | *Clinical Infectious Diseases* | Oxford Academic [Internet]. 2007 [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/508774>
 81. Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother.* 1 mai 2014;69(5):1162-76.
 82. Garraffo R., Lavrut T. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamique des antibiotiques chez les patients de réanimation. 2005;264-75.
 83. Shields RK, Clancy CJ, Vadnerkar A, Kwak EJ, Silveira FP, Massih RCA, et al. Posaconazole serum concentrations among cardiothoracic transplant recipients: factors impacting trough levels and correlation with clinical response to therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2011;55(3):1308-11.
 84. Cornely OA, Duarte RF, Haider S, Chandrasekar P, Helfgott D, Jiménez JL, et al. Phase 3 pharmacokinetics and safety study of a posaconazole tablet formulation in patients at risk for invasive fungal disease. *J Antimicrob Chemother.* mars 2016;71(3):718-26.

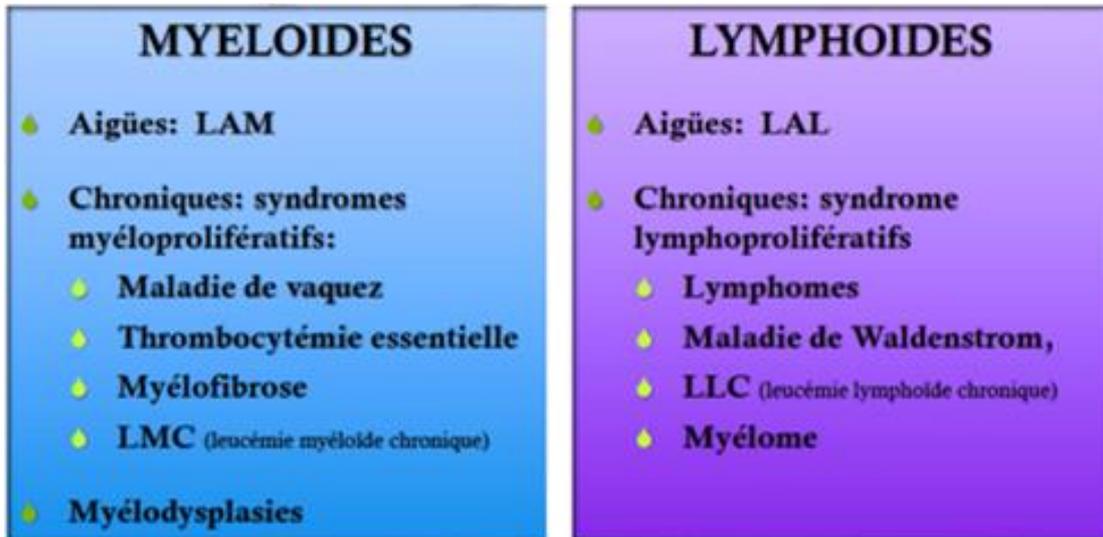
85. Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JVS. Exposure-response of posaconazole used for prophylaxis against invasive fungal infections: evaluating the need to adjust doses based on drug concentrations in plasma. *Clin Pharmacol Ther.* juill 2010;88(1):115-9.
86. Laverdiere M, Bow EJ, Rotstein C, Autmizguine J, Broady R, Garber G, et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles: A needs assessment review and recommendations from a Canadian perspective. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2014;25(6):327-43.
87. Chau MM, Kong DCM, van Hal SJ, Urbancic K, Trubiano JA, Cassumbhoy M, et al. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy, 2014. *Intern Med J.* 1 déc 2014;44(12b):1364-88.
88. Tonini J, Thiébaud A, Jourdil JF, Berruyer AS, Bulabois CE, Cahn JY, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Posaconazole in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Patients Who Develop Gastrointestinal Graft-versus-Host Disease. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 2012;56(10):5247-52.
89. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC-A, Ng K, Pont L, McLachlan AJ. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2012;56(11):5503-10.
90. Lewis RE, Albert ND, Kontoyiannis DP. Comparative pharmacodynamics of posaconazole in neutropenic murine models of invasive pulmonary aspergillosis and mucormycosis. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2014;58(11):6767-72.
91. Lebeaux D, Lanternier F, Elie C, Suarez F, Buzyn A, Viard J-P, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: a monocentric study with 54 adults. *Antimicrob Agents Chemother.* déc 2009;53(12):5224-9.
92. Jang SH, Colangelo PM, Gobburu JVS. Exposure–Response of Posaconazole Used for Prophylaxis Against Invasive Fungal Infections: Evaluating the Need to Adjust Doses Based on Drug Concentrations in Plasma - Jang - 2010 - *Clinical Pharmacology & Therapeutics* - Wiley Online Library [Internet]. 2010 [cité 7 sept 2017]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/clpt.2010.64/abstract;jsessionid=8AAECF0614F8B453E188D349C3281EFC.f04t03>
93. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 2009;53(1):24-34.
94. Courtney R, Pai S, Laughlin M, Lim J, Batra V. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of oral posaconazole administered in single and multiple doses in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* sept 2003;47(9):2788-95.
95. Wiederhold NP, Pennick GJ, Dorsey SA, Furmaga W, Lewis JS, Patterson TF, et al. A Reference Laboratory Experience of Clinically Achievable Voriconazole, Posaconazole, and Itraconazole Concentrations within the Bloodstream and Cerebral Spinal Fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 1 janv 2014;58(1):424-31.
96. Dolton MJ, Brüggemann RJM, Burger DM, McLachlan AJ. Understanding Variability in Posaconazole Exposure Using an Integrated Population Pharmacokinetic Analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 11 janv 2014;58(11):6879-85.
97. Vidal Evidal. Noxafil 40 mg/ml suspension buvable [Internet]. [cité 30 oct 2017]. Disponible sur: https://evidal.vidal.fr/medicament/noxafil_40_mg_ml_susp_buv-71974.html

98. F. Parant, S. Ducastelle-Leprêtre, A. Deloire, M. Michallet, M-C Gagnieu. Nouvelle forme galénique du posaconazole ; Expérience d'un laboratoire hospitalier de pharmacologie. In Lille; 2016.
99. Duarte RF, López-Jiménez J, Cornely OA, Laverdiere M, Helfgott D, Haider S, et al. Phase 1b Study of New Posaconazole Tablet for Prevention of Invasive Fungal Infections in High-Risk Patients with Neutropenia. *Antimicrob Agents Chemother.* 10 janv 2014;58(10):5758-65.
100. Krishna G, Moton A, Ma L, Medlock MM, McLeod J. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2009;53(3):958-66.
101. Krishna G, Ma L, Vickery D, Yu X, Wu I, Power E, et al. Effect of varying amounts of a liquid nutritional supplement on the pharmacokinetics of posaconazole in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2009;53(11):4749-52.
102. Krishna G, AbuTarif M, Xuan F, Martinho M, Angulo D, Cornely OA. Pharmacokinetics of Oral Posaconazole in Neutropenic Patients Receiving Chemotherapy for Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 1 oct 2008;28(10):1223-32.
103. Pham AN, Bubalo JS, Lewis JS. Comparison of posaconazole serum concentrations from haematological cancer patients on posaconazole tablet and oral suspension for treatment and prevention of invasive fungal infections. *Mycoses.* 6 janv 2016;226-33.
104. Cumpston A, Caddell R, Shillingburg A, Lu X, Wen S, Hamadani M, et al. Superior Serum Concentrations with Posaconazole Delayed-Release Tablets Compared to Suspension Formulation in Hematological Malignancies. *Antimicrob Agents Chemother.* 8 janv 2015;59(8):4424-8.
105. Durani U, Tosh PK, Barreto JN, Estes LL, Jannetto PJ, Tande AJ. Retrospective Comparison of Posaconazole Levels in Patients Taking the Delayed-Release Tablet versus the Oral Suspension. *Antimicrob Agents Chemother.* août 2015;59(8):4914-8.
106. Belling M, Kanate AS, Shillingburg A, Lu X, Wen S, Shah N, et al. Evaluation of Serum Posaconazole Concentrations in Patients with Hematological Malignancies Receiving Posaconazole Suspension Compared to the Delayed-Release Tablet Formulation. *Leuk Res Treat.* 2017;1-6.
107. Tang LA, Marini BL, Benitez L, Nagel JL, Miceli M, Berglund C, et al. Risk factors for subtherapeutic levels of posaconazole tablet. *J Antimicrob Chemother.* 1 oct 2017;72(10):2902-5.
108. Boglione-Kerrien C, Picard S, Tron C, Nimubona S, Gangneux J-P, Lalanne S, et al. Safety study and therapeutic drug monitoring of the oral tablet formulation of posaconazole in patients with haematological malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol.* 20 sept 2017;144(1):127-34.
109. Leclerc E, Combarel D, Uzunov M, Leblond V, Funck-Brentano C, Zahr N. Prevention of Invasive Aspergillus Fungal Infections with the Suspension and Delayed-Release Tablet Formulations of Posaconazole in Patients with Haematologic Malignancies. *Sci Rep.* 26 janv 2018;8(1):1-5.
110. Tverdek FP, Heo ST, Aitken SL, Granwehr B, Kontoyiannis DP. Real-Life Assessment of the Safety and Effectiveness of the New Tablet and Intravenous Formulations of Posaconazole in the Prophylaxis of Invasive Fungal Infections via Analysis of 343 Courses. *Antimicrob Agents Chemother.* 8 janv 2017;61(8):1-12.

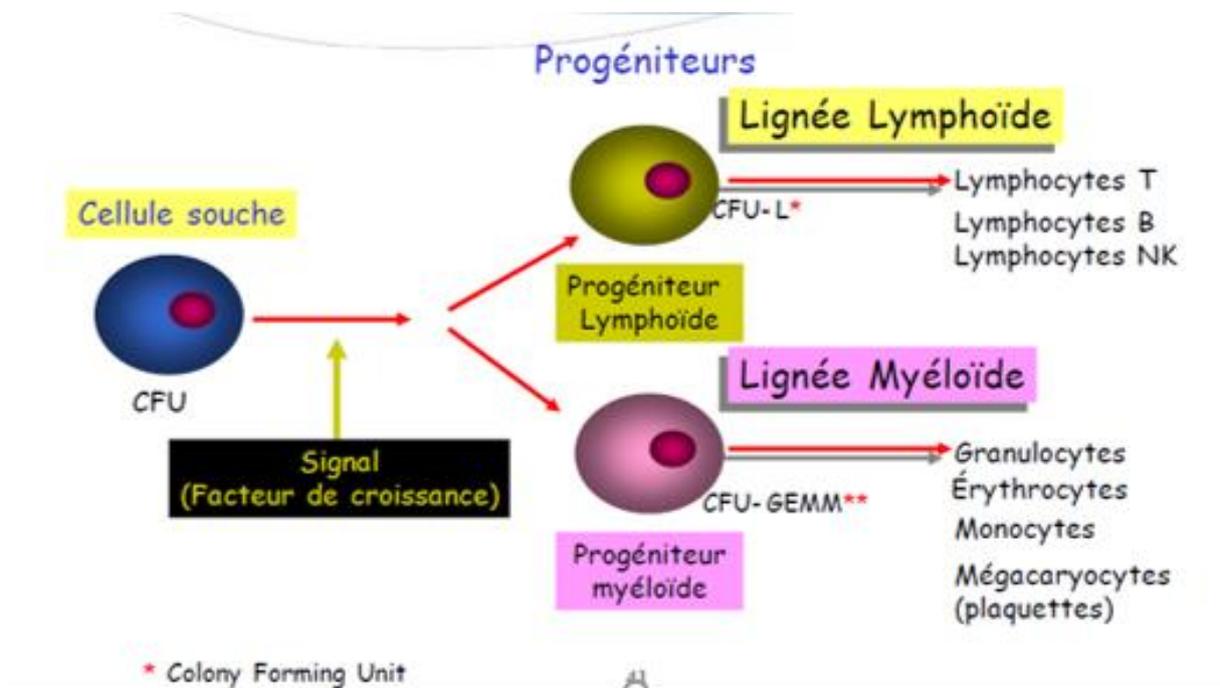
111. Pham AN, Bubalo JS, Lewis JS. Posaconazole Tablet Formulation at 400 Milligrams Daily Achieves Desired Minimum Serum Concentrations in Adult Patients with a Hematologic Malignancy or Stem Cell Transplant. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2016;60(11):6945-7.
112. Miceli MH, Perissinotti AJ, Kauffman CA, Couriel DR. Serum posaconazole levels among haematological cancer patients taking extended release tablets is affected by body weight and diarrhoea: single centre retrospective analysis. *Mycoses.* juill 2015;58(7):432-6.
113. Kraft W, Chang P, Iersel MV, Waskin H, Krishna G, Kersemaekers W. Effect of Concomitant Medications Affecting Gastric pH and Motility on Posaconazole Tablet Pharmacokinetics. *Dep Pharmacol Exp Ther Fac Pap.* 12 sept 2012;58(7):4020-5.
114. Stelzer D, Weber A, Ihle F, Matthes S, Ceelen F, Zimmermann G, et al. Comparing Azole Plasma Trough Levels in Lung Transplant Recipients: Percentage of Therapeutic Levels and Inpatient Variability. *Ther Drug Monit.* avr 2017;39(2):93-101.
115. Jung DS, Tverdek FP, Kontoyiannis DP. Switching from posaconazole suspension to tablets increases serum drug levels in leukemia patients without clinically relevant hepatotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* nov 2014;58(11):6993-5.
116. Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie.* avr 1985;40(2):111-8.
117. Kyriakidis I, Tragiannidis A, Munchen S, Groll AH. Clinical hepatotoxicity associated with antifungal agents. *Expert Opin Drug Saf.* 1 févr 2017;16(2):149-65.
118. Petit NN, Steinback JL, Han Z, de la Cruz J, Landon E, Pisano J. Posaconazole tablet formulation therapeutic drug monitoring and toxicity analysis. In: Poster presented at 54th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy. 2014;5-9.
119. Ghnaya, Habib. Cours Hématologie UE 2.9 S5 C4 2017 [Internet]. 2017 [cité 7 avr 2018]. Disponible sur: <http://umtice.univ-lemans.fr/mod/folder/view.php?id=169726>
120. Cancer Research Group. ECOG Performance Status [Internet]. ECOG-ACRIN. 2017 [cité 24 oct 2017]. Disponible sur: <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>

Annexes

Annexe 1 Classification des hémopathies myéloïdes et lymphoïdes (119)



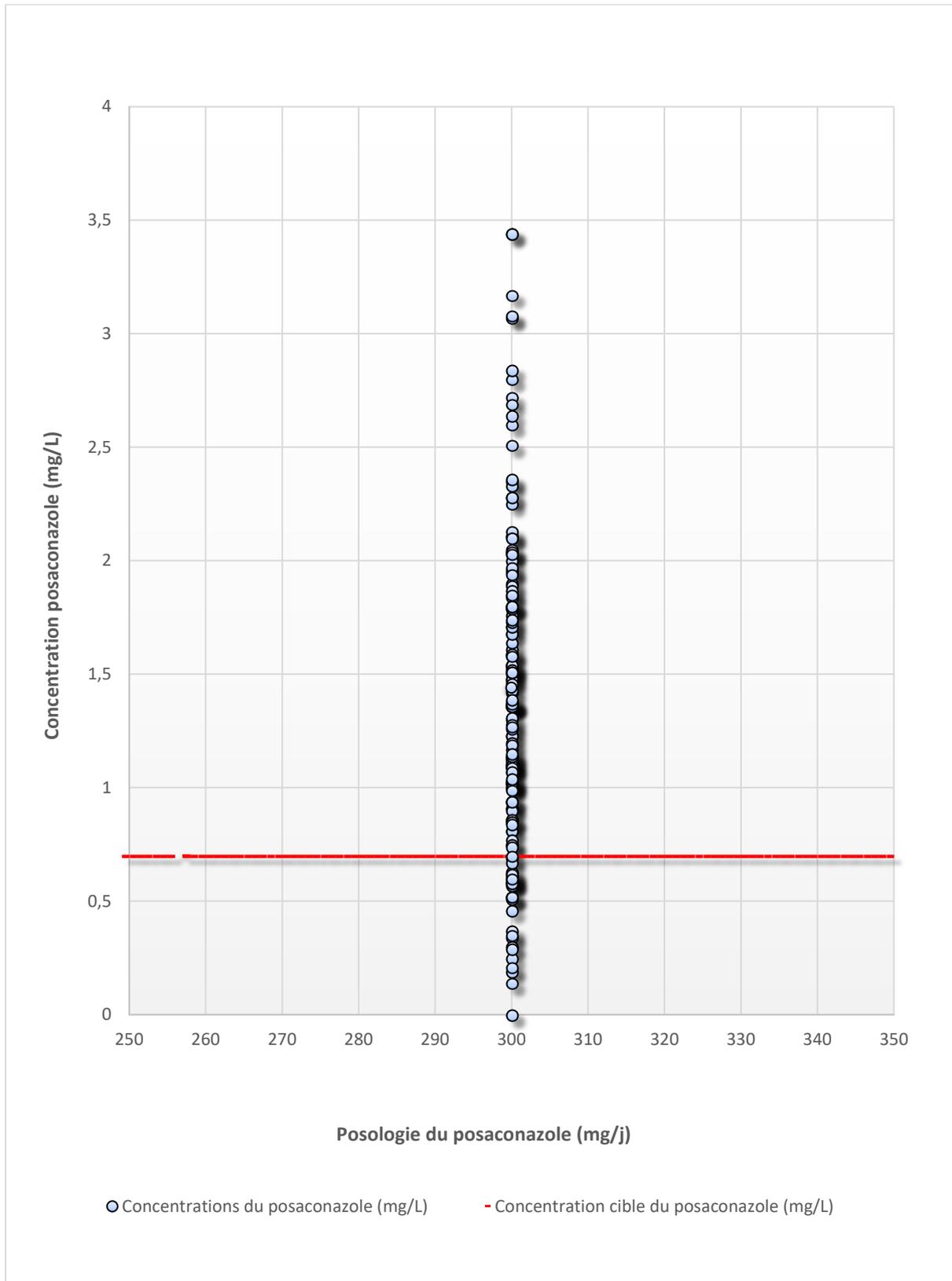
Annexe 2 Première différenciation d'une cellule souche totipotente (119)



Annexe 3 Statuts de Performance (ECOG) (120)

Grade	Statuts de Performance ECOG (Estern Cooperative Oncology Group Performance)
0	Patient entièrement actif, capable d'effectuer les mêmes activités pré-morbides sans restriction.
1	Patient restreint dans ses activités physiques, mais ambulatoire et capable d'effectuer des activités légères ou sédentaires.
2	Patient ambulatoire et capable de s'occuper de lui, mais incapable d'effectuer des activités. Debout > 50% de la journée.
3	Patient capable de soins limités, alité ou au fauteuil > 50% de la journée.
4	Patient complètement handicapé, ne pouvant s'occuper de lui. Totalement alité ou confiné au fauteuil.
5	Mort.

Annexe 4 Variabilité inter-individuelle des concentrations de posaconazole comprimé d'après l'étude Rennaise (108)



Permis d'imprimer



FACULTÉ DE PHARMACIE



n° 5

NOM et Prénom : BIGNON Chloé

TITRE DE LA THESE

PREVENTION DES INFECTIONS FONGIQUES INVASIVES (IFIs) PAR LE POSACONAZOLE COMPRIME CHEZ LE PATIENT D'HEMATOLOGIE. INTERET DU SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT.....

Rennes, le 17/04/18

Le Président de thèse :


C. MARTIN-CHOULY

Le Directeur de thèse :

C. Bognlione-Kemien


VU et Permis d'imprimer

Le Président de l'Université de Rennes1.


D. ALIS

BIGNON, Chloé.- Prévention des Infections Fongiques Invasives (IFIs) par le posaconazole comprimé chez le patient d'hématologie. Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique dans la prise en charge du patient.

110 feuilles., 18 illustrations., 20 tableaux. 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1; 2018 ; N° .

Résumé français :

En hématologie, les patients neutropéniques sont à haut risque de développer des infections fongiques invasives. Leur mortalité est élevée dans les pathologies myéloïdes, la prophylaxie antifongique est particulièrement indiquée. Le posaconazole (PZC) comprimé, antifongique triazolé, a amélioré la biodisponibilité par rapport à la forme buvable, pour laquelle le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP) permettait d'optimiser la posologie par la mesure des concentrations sanguines. La place du STP pour la forme comprimé a été étudiée : d'après la littérature et le suivi prospectif de patients au CHU de Rennes, il apparaît utile du fait d'une forte variabilité pharmacocinétique inter et intra-individuelle du PZC comprimé, de patients maintenant des concentrations infrathérapeutiques, et d'autres étant fortement exposés. Le STP permet ainsi l'adaptation de posologie dans les sous-expositions et les fortes expositions au PZC comprimé, et participe à la personnalisation du traitement antifongique.

Résumé anglais :

In hematology, neutropenic patients are at high risk of developing invasive fungal infection. Mortality is important in myeloid hematological malignancies, so that antifungal prophylaxis is especially indicated. Posaconazole (PZC) oral tablet, which is a triazole antifungal agent, has improved bioavailability compared to oral suspension for which the dosage was optimized with Therapeutic Drug Monitoring (TDM) by measuring blood concentration. The role of TDM when using oral PCZ tablet has been studied : according to literature and prospective monitoring of patients in Rennes hospital, TDM appears to be helpful, because of an inter and intra-individual high pharmacokinetic variability, and because some patients may maintain low PZC levels while others are highly exposed. TDM allows adjusting the dosage of PCZ tablet with underexposed or highly-exposed patients and may ensure an individualized antifungal treatment.

Rubrique de classement : PHARMACOLOGIE - INFECTIOLOGIE – HEMATOLOGIE

Mots-clés : Infection fongique invasive – Hématologie – Hémopathie maligne – LAM – Posaconazole comprimé – Prophylaxie antifongique – Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Mots-clés anglais MeSH : Invasive fungal infection – Hematology – Hematological malignancies – AML – Posaconazole oral tablet – Antifungal prophylaxis – Therapeutic drug monitoring

Président : Madame MARTIN-CHOULY Corinne

JURY : Assesseurs : Madame BOGLIONE-KERRIEN Christelle [directeur de thèse]
Monsieur PETITCOLLIN Antoine
Madame BALDEYROU Marion