



HAL
open science

Détermination de la marge thérapeutique de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole dans l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique chez le patient atteint de mucoviscidose

Benoîte Braule

► **To cite this version:**

Benoîte Braule. Détermination de la marge thérapeutique de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole dans l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique chez le patient atteint de mucoviscidose. *Pédiatrie*. 2024. dumas-04832699

HAL Id: dumas-04832699

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04832699v1>

Submitted on 12 Feb 2025

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License



UFR de Médecine

Année 2024

**THESE D'EXERCICE POUR LE DIPLÔME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

N°2024-210

Présentée et soutenue publiquement le 5 novembre 2024

Par **Benoîte Braule**

**Détermination de la marge thérapeutique de l'itraconazole et de
l'hydroxy-itraconazole dans l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique
chez le patient atteint de mucoviscidose**

Présidente du Jury : Madame le Professeur Claire ANDREJAK

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Taieb CHOUAKI

Membres du jury : Madame le Professeur Anne TOTET
Monsieur le Professeur Youssef BENNIS
Madame le Professeur Sophie LIABEUF
Madame le Docteur Cinthia RAMES

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Claire ANDREJAK,

Professeur des Universités – praticien hospitalier (Pneumologie)

Chevalier dans l'Ordre National du Mérite

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'honneur de présider ce jury et je vous en suis très reconnaissante. Je vous remercie très sincèrement pour votre disponibilité et votre bienveillance.

Recevez l'expression de mon plus profond respect.

A Madame le Professeur Anne TOTET,

Professeur des Universités – praticien hospitalier

Chef de service du laboratoire de Parasitologie et Mycologie médicales

Pôle biologie et pharmacie

Anne, vous me faites l'honneur de juger mon travail. Je vous remercie pour ces dernières années d'encadrement et de formation. Vous m'avez accordé votre confiance en m'acceptant dans le DES de biologie médicale et j'espère pouvoir en être à la hauteur.

Soyez assurée de mon respect le plus sincère.

A Madame le Professeur Sophie LIABEUF,
Professeur des Universités – praticien hospitalier
Pharmacologie clinique et fondamentale
Pôle biologie et pharmacie

Vous me faites l'honneur de juger mon travail et d'apporter votre expérience précieuse à la critique de celui-ci.

Recevez l'expression de mon plus sincère respect.

A Madame le Docteur Cinthia RAMES,
Praticien hospitalier
Responsable du service de Cardiologie et Pneumo-Allergologie Pédiatriques
Médecin référent CRCM pédiatrique CHU Amiens
Pôle femme couple enfant

Cinthia, tu me fais l'honneur de juger mon travail. Je te remercie pour ta disponibilité et ton encadrement pendant mon dernier stage en pédiatrie. C'était déjà lors de mon premier stage dans ton service pendant mon externat que l'amour de la pédiatrie m'est venu. Je me suis dirigée vers un autre chemin mais je garde un souvenir ému de tout ce que j'ai appris. Je suis donc particulièrement reconnaissante de pouvoir te voir participer aujourd'hui à mon jury de thèse.

Sois assurée de mon plus grand respect.

A Monsieur le Professeur Youssef BENNIS,
Professeur des universités – praticien hospitalier
Pharmacologie clinique et fondamentale
Pôle biologie et pharmacie

Youssef, vous me faites l'honneur de juger ce travail, auquel vous avez été évidemment indispensable. Je vous remercie de m'avoir accordé autant de votre temps, pourtant si précieux, pour m'apporter votre expertise dans ce projet. Votre accessibilité et bienveillance ont rendu ces mois de travail plus simples.

Recevez l'expression de ma plus grande reconnaissance et de mon plus sincère respect.

A Monsieur le Docteur Taieb CHOUAKI,
Praticien hospitalier
Parasitologie et Mycologie médicales
Pôle biologie et pharmacie

Taieb, je te remercie pour la confiance que tu m'as accordée lorsque tu m'as proposé de mener ce projet. Devenir le contact commun d'un projet multicentrique était un challenge professionnel et surtout personnel pour moi et je te suis très reconnaissante de m'avoir laissé saisir cette opportunité. Merci pour ta bienveillance et ta disponibilité, tant dans ce projet qu'au quotidien. Et surtout merci de me laisser aller manger (presque) tous les jours à midi pile (environ).

Sois assuré de mon plus grand respect et de mon amitié la plus sincère.

A Papa et Maman, qui m'avez toujours soutenue et encouragée tout en me laissant grandir, évoluer et suivre mon chemin. Sans vous, rien de ce que j'ai réussi à construire aujourd'hui n'aurait été possible. Merci pour votre dévouement toutes ces années. Vous êtes pour moi un exemple tant sur le plan professionnel que familial et j'espère pouvoir vous rendre fiers.

A Papy et Mamie Do, pour votre soutien sans faille, les souvenirs d'enfance impérissables, les messages d'encouragements à chacune des étapes, et surtout la famille que vous avez créée.

A Noémi, Théodore et Domitille. Ma team, mes « reufs ». Les mots ne sont pas suffisants pour expliquer ce qu'apporte une fratrie dans une vie, on en discutera sûrement autour d'un petit mister freeze coca un de ces jours.

A Xavier et Calixte, mon beaufrère et mon neveu, merci pour votre présence, votre bonne humeur et votre entrain. Vous avoir auprès de moi est une bouffée d'air frais, « sympa comme tout ces types-là ».

A Camille, ma marraine, pour ton soutien. Tu as été évidemment un modèle d'admiration pour moi.

A Jany, Isabelle, Loïc, Ghislaine. Vous m'avez accueillie dès le premier jour comme l'une des vôtres. Je suis fière de faire officiellement partie de votre grande famille et de porter votre nom. Merci pour votre gentillesse, votre bienveillance et votre générosité.

A Kenza, Céline, Ludivine, Alice, Oriane, Lucie, Justine, et leurs chéris, merci pour votre présence, vos conseils, nos soirées, nos discussions, (nos potins ???), votre soutien indéfectible quelle que soit la situation. Vous avez toutes été présentes au cours de ces milliers d'étapes franchies ces dernières années, j'ai l'impression d'être devenue adulte à vos côtés et je vous en suis éternellement reconnaissante.

A Sophie, Maud, Laura et Momo, avec qui les années de médecine ont été bien plus faciles. Je garde tant de bons souvenirs de nos soirées de toutes sortes et des longues journées de révisions à la BU qui n'étaient jamais entrecoupées de pauses, de shopping ni de MacDo...

A Constance, malgré les années qui passent, rien ne change et je suis tellement reconnaissante de t'avoir toujours à mes côtés. Peut-être que l'amour de la médecine m'est venu pendant ce fameux fou rire en cours de SVT, ou de notre TPE, qui sait...

A tous mes co-internes de pédiatrie et de biologie médicale, que j'ai croisés au cours de mon internat et avec qui j'ai pu tisser de véritables liens d'amitiés, qui m'ont soutenue dans différentes épreuves plus ou moins difficiles. Merci à tous d'avoir rendu ces années d'internat joyeuses.

A toutes les équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai pu travailler ces dernières années tant en services cliniques qu'au laboratoire, avec évidemment une mention spéciale à l'équipe de parasito-mycologie qui m'a accueillie en plein milieu d'un changement de v(o)ie. Merci de m'avoir formée, soutenue, guidée dans mon travail et dans mes choix. L'apprentissage du travail en équipe est précieux et nécessaire pour nos métiers et j'adore pouvoir échanger avec vous tous.

A Nyméria et Arya, mes canailles poilues, qui rendez la vie un peu plus douce.

A Isaure, ma louloute, merci de m'avoir fait connaître le plus beau rôle de ma vie. Je suis tellement fière de la petite fille que tu deviens.

A mon tout petit poussin, qui m'a accompagnée nuit et jour pendant la rédaction de cette thèse, j'ai tellement hâte de te rencontrer.

A Pierre, mon pilier, mon mari. Toute cette vie n'existerait pas sans toi. Merci pour ces 11 ans, pour ton soutien, pour ta patience et ton amour contre vents et marées. J'ai l'impression d'avoir déjà tout vécu à tes côtés, et pourtant j'ai hâte de découvrir ce que la vie nous réserve encore.

INDEX DES FIGURES

Figure 1 : différentes classes de mutation du gène CFTR (4)	14
Figure 2 : physiopathologie de la mucoviscidose.	15
Figure 3 : structure d'Aspergillus sp.	17
Figure 4 : continuum physiopathologique des aspergilloses.....	18
Figure 5 : Aspect microscopique de filaments mycéliens sur un examen direct d'un lavage broncho-alvéolaire après coloration Uvibio®.	19
Figure 6 : A : aspect macroscopique d'Aspergillus fumigatus sur milieu Sabouraud ; B : aspect microscopique d'Aspergillus fumigatus à la coloration bleu coton au lactophénol avec présence de têtes aspergillaires.	19
Figure 7 : Technique Enzyme Link ImmunoAssay (ELISA) pour le dosage des antigènes galactomanannes. GM : Galactomannane, Ac : Anticorps	21
Figure 8 : principe général de mise en évidence de complexe antigène-anticorps par les techniques de précipitations.....	22
Figure 9 : exemple de Western-Blot positifs, extrait de la notice d'utilisation Western-Blot IgG Aspergillus par LDBIO Diagnostics.	23
Figure 10 : physiopathologie de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (illustration reproduite selon Curran AK et Hava D, Antibiotics, 2021 (8).....	25
Figure 11 : Stratégie de prise en charge de l'ABPA (13) ; * la rémission peut être obtenue sous traitement anti-type2, antifongiques ou spontanément après traitement.....	27
Figure 12 : structure chimique de l'itraconazole.....	27
Figure 13 : arbre décisionnel diagnostique rétrospectif ABPA.	32
Figure 14 : diagramme de flux de la population d'étude.	34
Figure 15 : A : concentrations en itraconazole rapportées à la dose administrée. B : somme des concentrations en itraconazole et OH-itraconazole rapportées à la dose administrée	37
Figure 16 : Concentrations en itraconazole et OH-itraconazole rapportées à la dose administrée selon le centre.	37
Figure 17 : A : CFTR concentrations en itraconazole et OH-itraconazole rapportées à la dose administrée selon l'IMC ; B : concentrations en itraconazole et OH-itraconazole rapportées à la dose administrée selon la prise de modulateurs CFTR.	38

Figure 18 : A : somme des concentrations en itraconazole et OH-itraconazole selon la réponse immuno-allergique ; B : somme des concentrations en itraconazole et OH-itraconazole selon la réponse mycologique ; C : somme des concentrations en itraconazole et OH-itraconazole selon la réponse clinique. 40

Figure 19 : A : somme des concentrations en itraconazole et OH-itraconazole selon le critère « négativation de la culture pour *A. fumigatus* dans les crachats » ; B : somme des concentrations en itraconazole et OH-itraconazole selon le critère « négativation de la sérologie aspergillaire »..... 40

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1 : atteintes principales (hors atteinte pulmonaire) de la mucoviscidose	15
Tableau 2 : indications des tests diagnostiques de détection d’ <i>Aspergillus</i> (8)	24
Tableau 3 : Critères diagnostiques de l’ABPA proposés par le groupe de travail ISAM-ABPA 2024 (13)	25
Tableau 4 : Caractéristiques générales de la population générale, des répondeurs et non répondeurs. (VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde ; TDM : tomодensitométrie).	35
Tableau 5 : Évaluation des différentes réponses à 8 à 12 semaines de traitement.	36
Tableau 6 : Facteurs associés à la somme des concentrations rapportée à la dose administrée.	38
Tableau 7 : Facteurs associés à la réponse après traitement.	39

TABLE DES ABBREVIATIONS ET ACRONYMES

ABPA	Aspergillose broncho-pulmonaire allergique
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide ribonucléique
ATP	Adénosine triphosphate
BPCO	Bronchopneumopathie obstructive
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembran Regulator
Cmax	Concentration maximale
Cmin	Concentration minimale
COES	Coélectrosynérèse
CYP3A4	Cytochrome P450 3A4
CYP51	Cytochrome P51
DO	Densité optique
DRCI	Délégation à la recherche clinique et à l'innovation
EFR	Épreuves respiratoires fonctionnelles
EIP	Immunoélectrophorèse
ELISA	Enzym-linked ImmunoAssay
ELS	Électrosynérèse
EMA	European Medicines Agency
GM	Galactomannane
IgE	Immunoglobulines E
IgG	Immunoglobulines G
IMC	Indice de masse corporelle
IPP	Inhibiteurs de la pompe à protons
LBA	Lavage broncho-alvéolaire
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
OH-itraconazole	Hydroxy-itraconazole
PCR	Polymerase Chain Reaction
SFMM	Société Française de Mycologie Médicale
SFPT	Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique
BDG	Bêta-D-glucanes
STP	Suivi thérapeutique pharmacologique
TDM	Tomodensitométrie
UV	Ultraviolets
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde
VPN	Valeur prédictive négative
VPP	Valeur prédictive positive

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	3
INDEX DES FIGURES	8
INDEX DES TABLEAUX.....	9
TABLE DES ABBREVIATIONS ET ACRONYMES.....	10
INTRODUCTION.....	13
1. Mucoviscidose.....	13
1.1. Définition et épidémiologie.....	13
1.2. Manifestations cliniques et complications	14
1.3. Diagnostic.....	16
1.4. Prise en charge thérapeutique.....	16
2. Aspergillose broncho-pulmonaire allergique	17
2.1. Aspergillus fumigatus.....	17
2.2. Physiopathologie de l'ABPA.....	24
2.3. Diagnostic.....	25
2.4. Prise en charge thérapeutique et suivi	25
3. Itraconazole et suivi thérapeutique pharmacologique	27
3.1. Itraconazole - généralités	27
3.2. Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique (STP).....	28
3.3. Techniques de dosage de l'itraconazole	29
4. Problématique et objectifs	30
MATERIEL ET METHODES.....	31
1. Population étudiée	31
2. Critères de jugement.....	32
3. Evaluation des pratiques.....	33
4. Analyses statistiques	33
RESULTATS	34
1. Caractéristiques générales de la population	34
2. Évaluations de la réponse au traitement	36
3. Concentrations en itraconazole	37
3.1. Facteurs associés à la concentration en itraconazole	37
3.2. Facteurs associés à la réponse au traitement	39
3.3. Évaluation des critères de jugement secondaires	40
DISCUSSION	41
1. Différences de prises en charge diagnostique et de suivi.....	41
2. Prise de traitements concomitants	44
2.1. Corticothérapie systémique	44
2.2. Modulateurs de CFTR.....	44
3. Résistances aux antifongiques.....	45

CONCLUSION	46
ANNEXES	47
Annexe 1 : Alternatives thérapeutiques pour l'ABPA, extrait des recommandations du groupe de travail ISHAM-ABPA 2024	47
Annexe 2 : tableau de recueil de données.	48
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	49

INTRODUCTION

1. Mucoviscidose

1.1. Définition et épidémiologie

La mucoviscidose est la maladie génétique héréditaire la plus fréquente dans la population caucasienne. Elle concerne environ une naissance sur 4500 en France (1). C'est une pathologie grave, incurable, dont la mortalité en France était de 7,5‰ en 2022 à un âge moyen de 40,8 ans (2). Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive du gène CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) situé sur le chromosome 7, qui code pour la protéine CFTR.

La protéine CFTR est responsable du transport des ions à travers la membrane des muqueuses glandulaires corporelles. Elle est présente au niveau du tractus pulmonaire mais aussi digestif, pancréatique, génital et des glandes sudoripares. Elle a pour fonction le transport des ions chlorures à travers la membrane cellulaire et joue un rôle clé dans l'hydratation des muqueuses.

Plus de 2000 mutations au niveau du gène CFTR responsables de la maladie ont été recensées mais la plus fréquente, retrouvée chez environ 80% des malades en France, est la mutation $\Delta F508$, qui correspond à une délétion d'un acide aminé (phénylalanine) en position 508 sur la protéine CFTR (2).

Les différentes mutations ont été catégorisées selon leur répercussion fonctionnelle (3) :

- Classe 1 : absence de protéine CFTR par absence d'expression cellulaire
- Classe 2 : anomalies de repliement ou de circulation intracellulaire (dégradation prématurée par le protéasome)
- Classe 3 : mutation au niveau du site de liaison à l'ATP entraînant une diminution de la liaison de l'ATP responsable d'une diminution de l'ouverture du canal CFTR
- Classe 4 : expression cellulaire de protéine CFTR mais fonction protéique anormale
- Classe 5 : expression cellulaire de protéine CFTR mais en moindre quantité par atteinte du niveau d'expression de l'ARN messenger
- Classe 6 : expression cellulaire de protéine CFTR mais diminution de sa disponibilité au niveau de la membrane cellulaire par diminution de sa stabilité

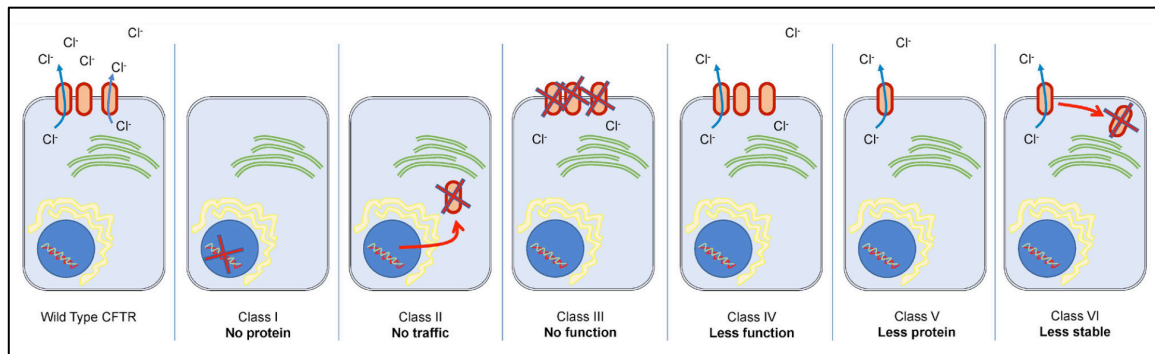


Figure 1 : différentes classes de mutation du gène CFTR (4)

La mutation $\Delta F508$ est une mutation de classe 2.

Les mutations des classes 1 à 3 sont considérées comme responsables des formes graves de mucoviscidose en raison d'un impact majeur sur la fonction de la protéine, alors que les mutations des classes 4, 5 et 6 entraînent des formes plus modérées avec une activité résiduelle du canal CFTR.

1.2. Manifestations cliniques et complications

La mucoviscidose est une maladie qui touche principalement l'appareil respiratoire et digestif. L'atteinte pulmonaire représente la principale atteinte clinique mais aussi la principale cause de mortalité (5). L'expression clinique de la pathologie est très variable selon les mutations et les individus.

En situation physiologique, les cellules de la muqueuse bronchique produisent un mucus protecteur qui les tapisse. Il permet l'humidification des voies respiratoires et constitue une première barrière aux agents infectieux. Ce mucus est évacué grâce à l'activité des cils vibratiles à la surface des cellules permettant ainsi son expulsion hors des poumons.

Chez les patients atteints de mucoviscidose, la protéine CFTR étant absente ou dysfonctionnelle, le mucus produit est anormalement épais, sa clairance est de ce fait altérée. Ainsi, les voies respiratoires les plus fines sont obstruées, provoquant des troubles respiratoires obstructifs et à terme une insuffisance respiratoire.

La stagnation du mucus favorise également la prolifération de micro-organismes (bactéries, virus et champignons), provoquant des exacerbations respiratoires avec un état inflammatoire chronique, responsable de modifications immunitaires locales ainsi que de modifications structurelles (dilatations des bronches notamment).

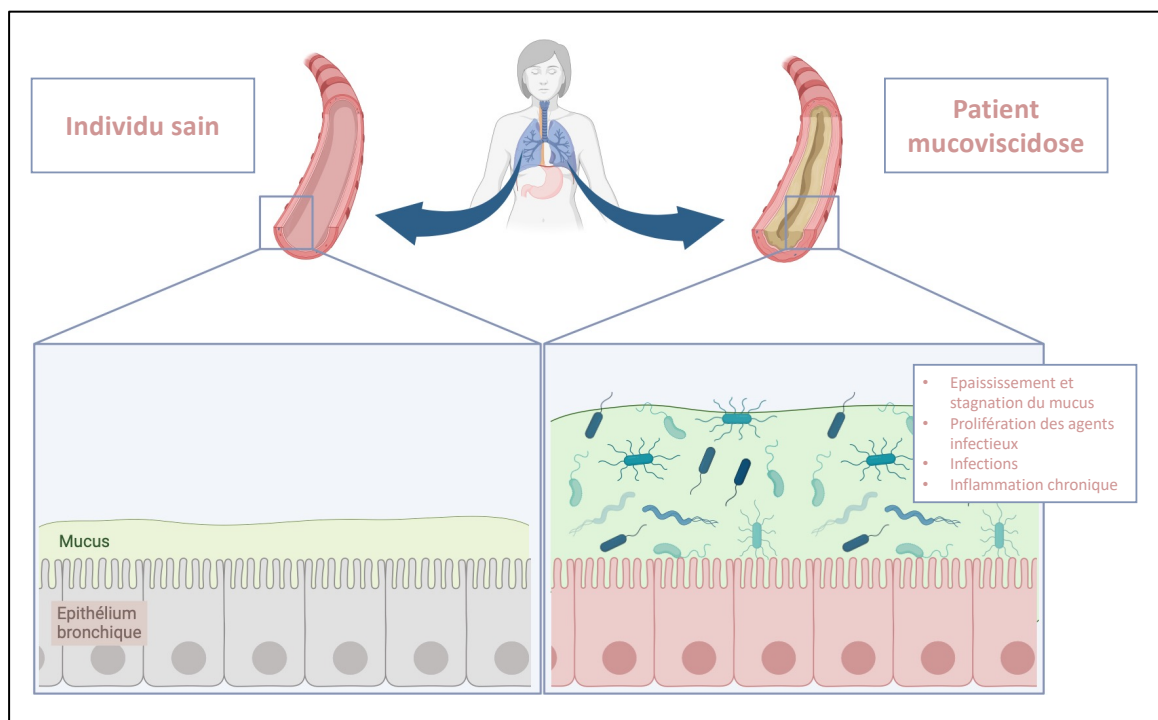


Figure 2 : physiopathologie de la mucoviscidose.

Les autres atteintes, plus variables selon les individus, sont résumées dans le tableau 1 (1).

Tableau 1 : atteintes principales (hors atteinte pulmonaire) de la mucoviscidose

Atteinte	Physiopathologie	Symptomatologie
Digestive	Diminution (voire arrêt) du transit	Constipation et/ou diarrhées/stéatorrhées Syndrome occlusif Prolapsus rectaux Malabsorption
Hépatobiliaire	Obstruction des canalicules biliaires	Ictère (chez le nouveau-né) Cirrhose biliaire focale qui progresse jusqu'à la cirrhose biliaire multilobulaire (avec ou sans hypertension portale)
Pancréatique	Insuffisance exocrine (diminution production lipase, trypsine et chymotrypsine)	Malabsorption Carences vitaminiques liposolubles A, D, E et K Stéatorrhée
	Insuffisance endocrine (destruction des îlots de Langerhans)	Diabète
Nutritionnelle	Mécanismes cumulatifs entre malabsorption, diarrhées/stéatorrhée, augmentation des besoins énergétiques avec infections à répétitions, état inflammatoire chronique...	Dénutrition Retard de croissance Retard pubertaire Complications osseuses (ostéopénie, ostéoporose)
Conceptionnelle	Obstruction des canaux déférents chez l'homme	Hypofertilité

1.3. Diagnostic

Le diagnostic est évoqué :

- chez le nouveau-né : principalement au décours du dépistage néonatal (test de Guthrie obligatoire en France réalisé à J3 de vie, dépistage par test de Trypsine Immuno-Réactive), ou à la suite d'un bilan anténal ou sur des symptômes évocateurs tels qu'un iléus méconial, un retard d'émission du méconium, un ictère persistant ou dans le cadre d'antécédants familiaux ;
- chez le nourrisson, enfant ou adulte : à la suite de symptômes évocateurs de la mucoviscidose.

Il est confirmé par l'identification de 2 mutations du gène CFTR associées à la mucoviscidose ; ou par un chlorure sudoral $\geq 60\text{mM/L}$ au test de la sueur.

De nos jours, en France, le diagnostic est majoritairement posé dans le cadre du dépistage néonatal. Cela représentait 67,6% des nouveaux patients en 2022 (2).

1.4. Prise en charge thérapeutique

Depuis une dizaine d'années, les modulateurs de CFTR ivacaftor, tézacaftor, élexacaftor, lumacaftor (associés dans les spécialités KAFTRIO[®], KALYDECO[®], ORKAMBI[®], SYMKEVI[®]) ont été introduits dans la prise en charge de la mucoviscidose. Ces molécules permettent de restaurer partiellement la fonction de la protéine CFTR. Ils sont à l'heure actuelle prescrit chez les patients porteurs de la mutation $\Delta F508$ à l'état homozygote ou hétérozygote et ont permis une avancée majeure dans le traitement de la mucoviscidose puisque de multiples essais ont démontré, entre autre, une efficacité sur la qualité de vie et une diminution des exacerbations respiratoires (6).

Cependant, la prise en charge reste avant tout multidisciplinaire. Le traitement est essentiellement symptomatique mais il est nécessaire à vie. Il comprend :

- la prise en charge respiratoire qui repose sur la kinésithérapie respiratoire et l'aérosolthérapie adaptée au contexte (mucolytiques, corticoïdes inhalés, antibiotiques)
- la prise en charge spécialisée des complications (diabète, insuffisance pancréatique, carences nutritionnelles etc)
- le traitement des infections intercurrentes et/ou des colonisations pulmonaires.

La transplantation pulmonaire peut devenir nécessaire dans les formes les plus avancées. En 2022, en France, 44 patients étaient ainsi sur liste d'attente pour une greffe dont 19 nouveaux inscrits dans l'année (2).

2. Aspergillose broncho-pulmonaire allergique

Les voies aériennes des patients atteints de mucoviscidose sont un terrain propice à un microbiote complexe, avec la présence de plus en plus commune de champignons filamenteux pouvant être responsables de complications respiratoires (7).

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) est une de ces complications. C'est une maladie inflammatoire des voies aériennes inférieures caractérisée par une réaction immunologique complexe suite à une sensibilisation par le champignon *Aspergillus spp.*

L'ABPA varie de 1 à 15% selon les études (8). En 2022 en France, une ABPA a été diagnostiquée chez 3,9% des patients atteints de mucoviscidose (2).

2.1. *Aspergillus fumigatus*

a) Généralités

Aspergillus fumigatus (*A. fumigatus*) est une moisissure ubiquitaire et saprophyte du sol de la famille des *Trichocomaceae*, du genre *Aspergillus*, dont la structure est représentée dans la figure 3. L'espèce *A. fumigatus* représente l'espèce la plus fréquemment incriminée en pathologie humaine.

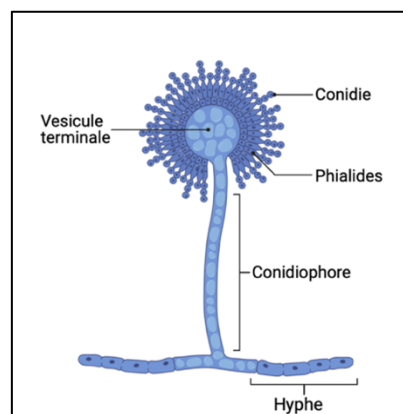


Figure 3 : structure d'*Aspergillus sp.*

La contamination se fait essentiellement par inhalation de spores présentes dans l'environnement.

A. fumigatus est un agent pathogène opportuniste responsable de différentes formes d'aspergilloses dont entre autres les aspergilloses respiratoires : les aspergilloses pulmonaires locales et aspergillomes qu'elles soient aiguës ou chroniques, les aspergilloses invasives et les aspergilloses immuno-allergique dont l'aspergillose bronchopulmonaire allergique. La physiopathologie de ces différentes formes d'infections aspergillaires dépend entre autres du statut immunitaire de l'hôte et constitue un véritable continuum physiopathologique entre colonisation, infection et réaction immunitaire (figure 4).

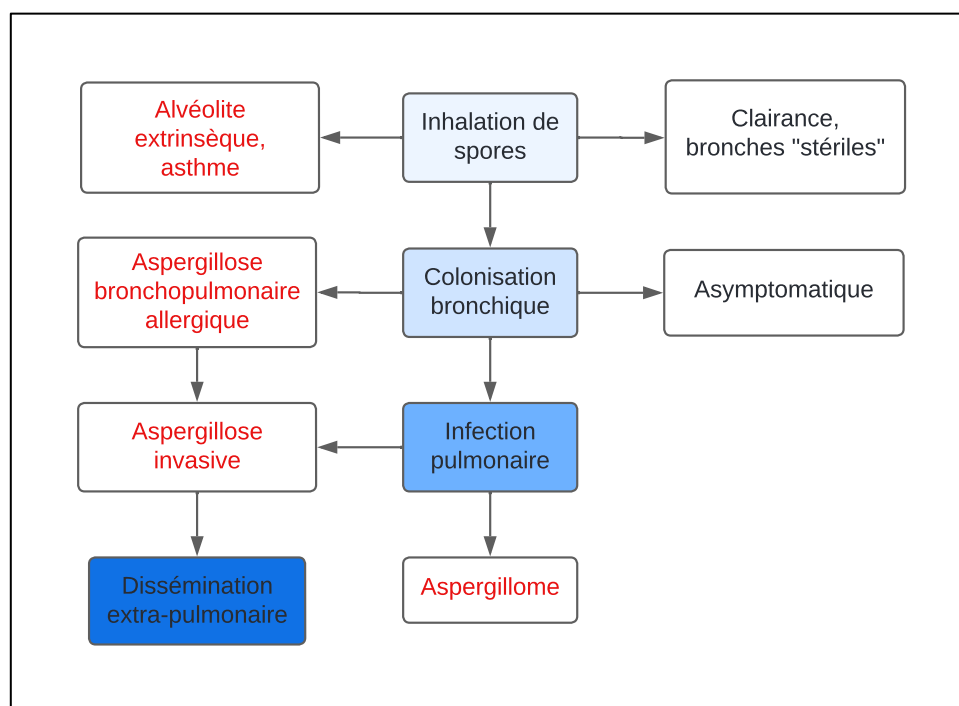


Figure 4 : continuum physiopathologique des aspergilloses respiratoires.

b) Diagnostic biologique

Le diagnostic d'aspergillose à *A. fumigatus* est possible grâce à la réalisation d'un examen mycologique standard, à savoir la mise en culture de divers prélèvements biologiques (LBA, aspiration bronchique, prélèvements trachéaux protégés, crachats, biopsies) ou par biologie moléculaire : la PCR (Polymerase Chain Reaction).

L'examen mycologique standard comprend un examen direct à la réception du prélèvement, qui consiste en la mise en évidence de la présence de filaments mycéliens. L'examen direct reste peu sensible, et une identification après culture est nécessaire pour le diagnostic d'espèce.

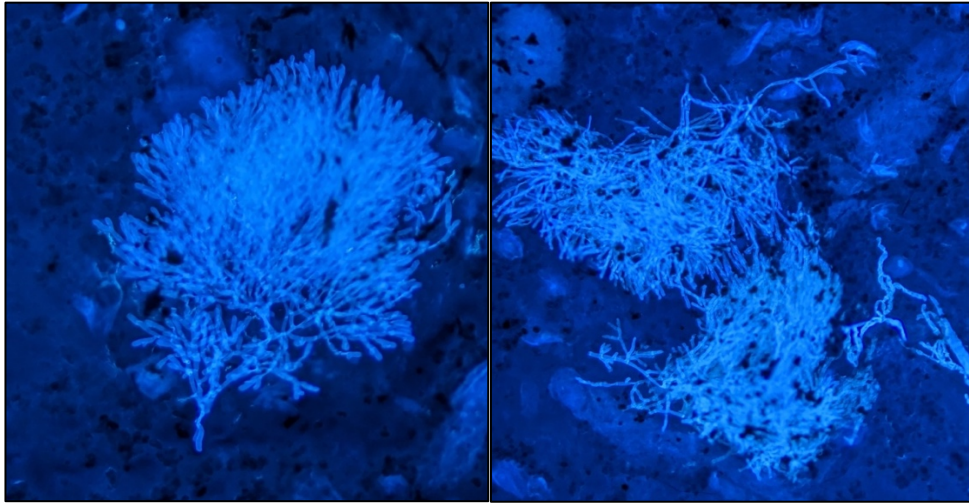


Figure 5 : Aspect microscopique de filaments mycéliens sur un examen direct d'un lavage broncho-alvéolaire après coloration Uvibio®.

La culture d'*A. fumigatus* est rapide à 37°C sur milieu Sabouraud et la pousse est possible jusqu'à 57°C (optimum thermique à 40-42°C). Les colonies sont blanches puis bleu-vert virant au vert-foncé à gris noirâtre.

En microscopie optique, l'identification d'*A. fumigatus* après culture est réalisée grâce à sa morphologie spécifique avec la présence de :

- Mycélium segmenté ;
- Têtes aspergillaires typiques unisériées, en colonnes compactes associées à des conidiophores courts avec évasement progressif au sommet ;
- Phialides directement portées par la vésicule, dressées et densément groupées

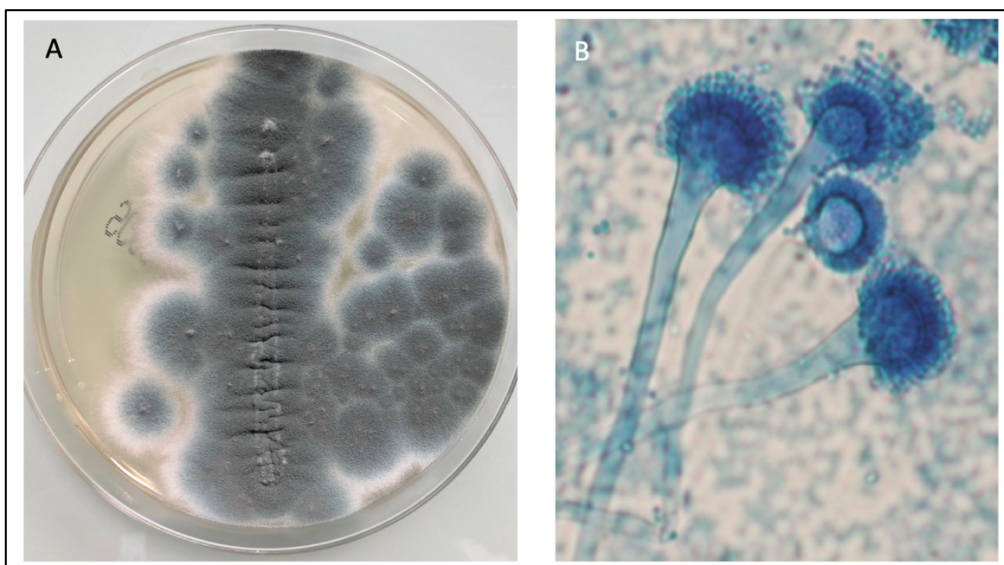


Figure 6 : A : aspect macroscopique d'*Aspergillus fumigatus* sur milieu Sabouraud ; B : aspect microscopique d'*Aspergillus fumigatus* à la coloration bleu coton au lactophénol avec présence de têtes aspergillaires.

La détection par PCR (Polymerase Chain Reaction) en temps réel permet également la recherche directe d'*A. fumigatus* dans de nombreux types de prélèvements. Sa sensibilité, spécificité et VPN (valeur prédictive négative) sont excellentes, mais sa VPP (valeur prédictive positive) est faible puisqu'elle peut être positive aussi bien lors d'une infection fongique avérée que lors d'une colonisation (9).

Elle est donc souvent associée à d'autres marqueurs diagnostiques en cas de suspicion d'aspergillose pour en préciser la nature (10) :

➤ Dosage des antigènes sériques

Certains composants de la paroi d'*A. fumigatus* sont reconnus par l'organisme comme des antigènes et sont dosables dans le sang du fait de leur libération dans la circulation sanguine au cours de la croissance cellulaire fongique en cas d'infection invasive. En technique de routine, deux antigènes sont recherchés sur le sérum : le galactomanane (GM) appelé communément antigène aspergillaire, et le β -(1,3)-D-glucane (β DG) qui est non spécifique de l'*Aspergillus* puisque la paroi de nombreuses espèces fongiques (champignons et levures) en est constituée, il ne sera donc pas détaillé dans ce travail.

Le dosage du galactomannane se fait par une technique ELISA (Enzyme Link ImmunoAssay). Elle consiste à mettre en contact le sérum du patient contenant potentiellement des antigènes galactomannanes avec des anticorps dirigés contre ces antigènes. Se produit alors la formation d'un complexe anticorps-antigène, mis en évidence par un changement de densité optique par la production d'un produit coloré mesuré au spectrophotomètre, comme illustré dans la figure 7. La valeur d'absorbance est donnée en index de densité optique (DO). Un index $DO \geq 0,5$ sur le sérum est positif.

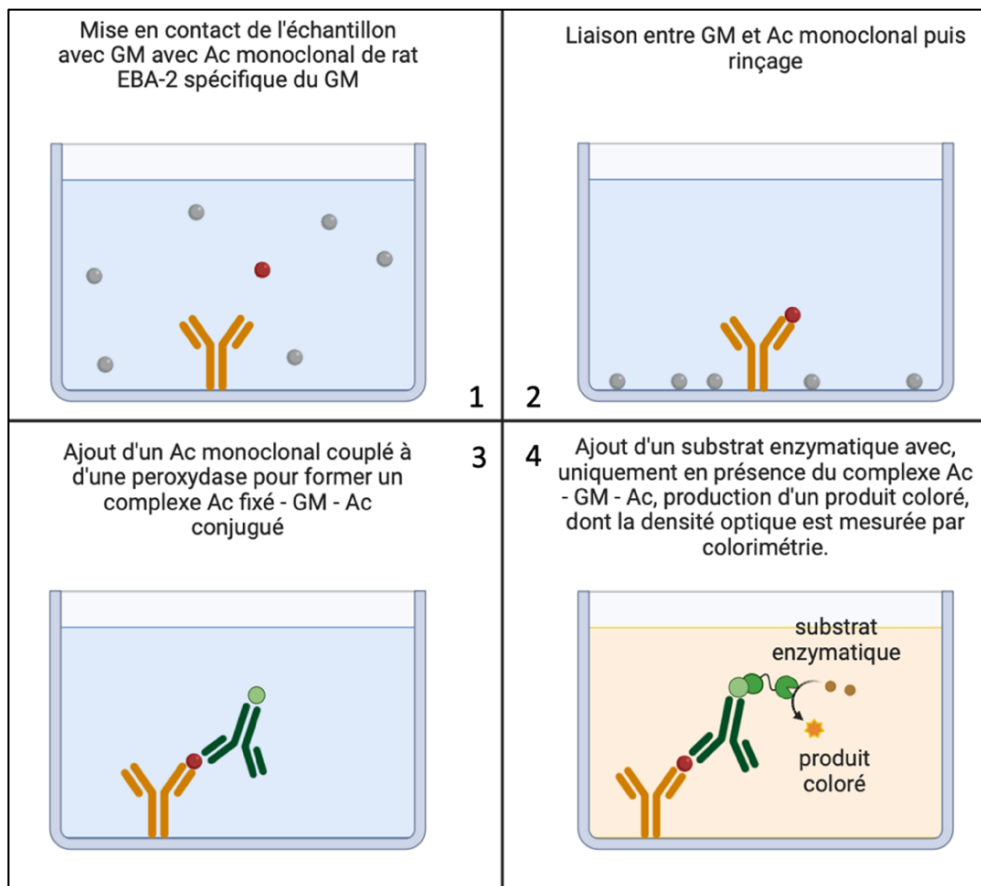


Figure 7 : Technique Enzyme Link ImmunoAssay (ELISA) pour le dosage des antigènes galactomananes. GM : Galactomannane, Ac : Anticorps.

➤ Sérologie aspergillaire

La détection d'anticorps anti-aspergillaire traduit la réponse immunitaire humorale de l'hôte à la présence d'*A. fumigatus*. Plusieurs techniques de dosage de ces anticorps sont disponibles en France, certaines sont inscrites dans la NABM (Nomenclature des Actes de Biologie Médicale) comme techniques de dépistage : les techniques immunoenzymatiques (notamment ELISA), les techniques d'immunodiffusion double, d'électrosynérèse (ELS) et d'hémagglutination ; tandis que d'autres sont inscrites comme techniques de confirmation si le dépistage est positif. C'est le cas des techniques d'immuno-empreinte (ou Western-Blot), d'immunoélectrophorèse (EIP), ou de coélectrosynérèse (COES).

La technique immuno-enzymatique (ELISA) est comparable à la méthode de détection antigénique citée précédemment, à la différence que le sérum du patient est mis en contact avec de l'antigène aspergillaire afin de pouvoir créer et quantifier un potentiel complexe antigène-anticorps s'il comporte des anticorps aspergillaires. Il existe plusieurs kits sur le marché pour la détection d'IgG anti-aspergillus de plusieurs isotypes.

Les techniques d'ELS, d'EIP, d'immunodiffusion double et de COES sont des techniques dites de précipitation. Elles consistent à la mise en évidence d'arcs de précipitations reflète des complexes anticorps-antigènes après différentes méthodes de diffusion et/ou migration du sérum du patient sur gels selon les techniques. Le nombre d'arcs de précipitations permet d'attester de la positivité ou non de la sérologie (figure 8).

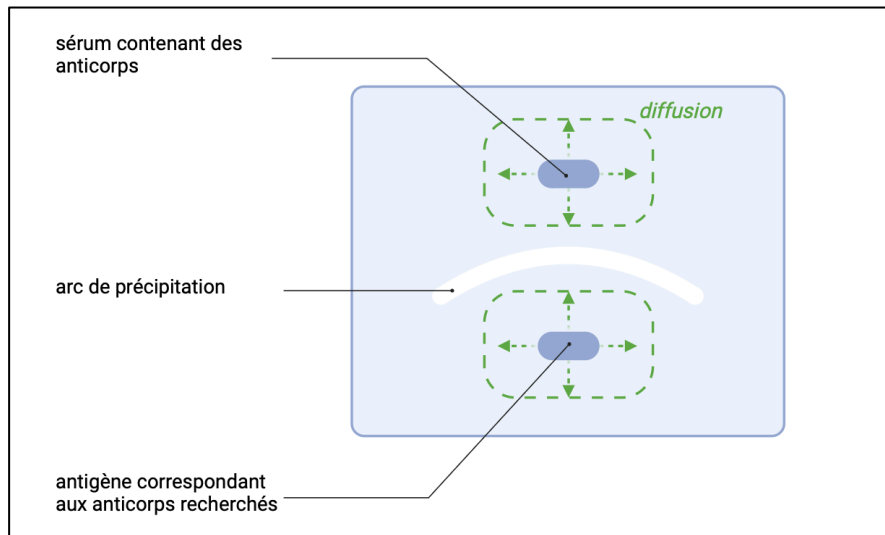


Figure 8 : principe général de mise en évidence de complexe antigène-anticorps par les techniques de précipitations.

L'hémagglutination réside en l'utilisation d'hématies porteuses d'antigène aspergillaire. En contact avec un sérum contenant des anticorps anti-aspergillaire, une agglutination des hématies pourra alors être observée.

Le Western-Blot est une technique d'immuno-empreinte. Plusieurs antigènes aspergillaires sont fixés sur une membrane de nitrocellulose après avoir été séparé par migration par électrophorèse. Une mise en contact avec le sérum du patient est ensuite réalisée puis un substrat permettant la révélation des différentes bandes est appliqué (figure 9). Il existe sur le marché un kit de bandelettes préparées et pré-découpées, qui permet une optimisation de la technique. Le profil et le nombre des différentes bandes visualisées, après comparaison avec un témoin, permet d'interpréter le résultat obtenu.

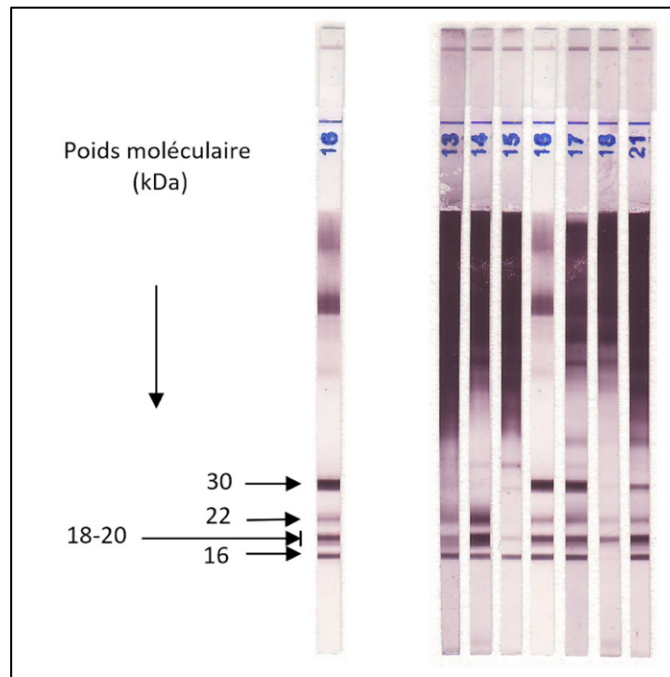


Figure 9 : exemple de Western-Blot positifs, extrait de la notice d'utilisation Western-Blot IgG *Aspergillus* par LDBIO Diagnostics.

➤ IgE spécifiques aspergillaires

La présence d'immunoglobulines E (IgE) aspergillaires dans le sérum est le reflet d'une sensibilisation de l'individu à *Aspergillus*. Elles sont également dosées par des techniques immuno-enzymatiques et sont souvent communes à plusieurs espèces d'*Aspergillus* selon les kits proposés. Elles sont utilisées dans le diagnostic des aspergilloses immuno-allergiques telles que l'ABPA.

➤ Marqueurs non spécifiques

D'autres marqueurs que sont les IgE totales et l'éosinophilie sont utilisés dans les différents diagnostics d'aspergilloses immuno-allergiques, bien qu'ils soient non spécifiques d'*Aspergillus*.

L'utilisation de tous ces tests de détection d'*Aspergillus* permet d'optimiser les diagnostics d'aspergillose et d'en préciser son type. Leurs différentes indications sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 2 : indications des tests diagnostiques de détection d'*Aspergillus* (8).

	Mise en évidence directe		Mise en évidence indirecte		
	Mycologie (culture), histologie, PCR	Antigène aspergillaire (GM)	Sérologie aspergillaire	IgE spécifiques	Marqueurs non spécifiques
Aspergillome	+		++		
Aspergilloses localisées	+		+		
Aspergilloses invasives	+	+			
Aspergilloses immuno-allergiques	<i>ABPA</i>	+/-	+	+	+
	<i>Asthme</i>			+	+

2.2. Physiopathologie de l'ABPA

L'ABPA survient classiquement au cours de maladies chroniques des voies aériennes, le plus souvent en cas d'asthme et de mucoviscidose, plus rarement de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Elle est exceptionnelle chez le sujet sain.

Sa physiopathologie reste mal connue. Plusieurs mécanismes immunologiques sont suspectés notamment une réponse immunitaire cellulaire Th2 inadaptée (11).

En effet, la réaction immunitaire habituelle de l'hôte humain après inhalation et colonisation par *Aspergillus* est une réponse de type cellulaire Th1 des cellules T CD4+, qui permet l'élimination du champignon grâce à la phagocytose médiée par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles.

Dans l'ABPA, la réponse cellulaire Th2 prédominante entraîne la libération d'interleukines pro-inflammatoires et génère une réaction inflammatoire intense, caractérisée par la dégranulation des mastocytes et l'afflux d'un grand nombre de polynucléaires éosinophiles et neutrophiles. Cette réaction est à l'origine des manifestations immunologiques de l'ABPA (synthèse d'IgE totales et spécifiques d'*A. fumigatus* notamment). En l'absence du traitement, cette inflammation persistante est la cause d'une fibrose pulmonaire voire d'une insuffisance respiratoire terminale.

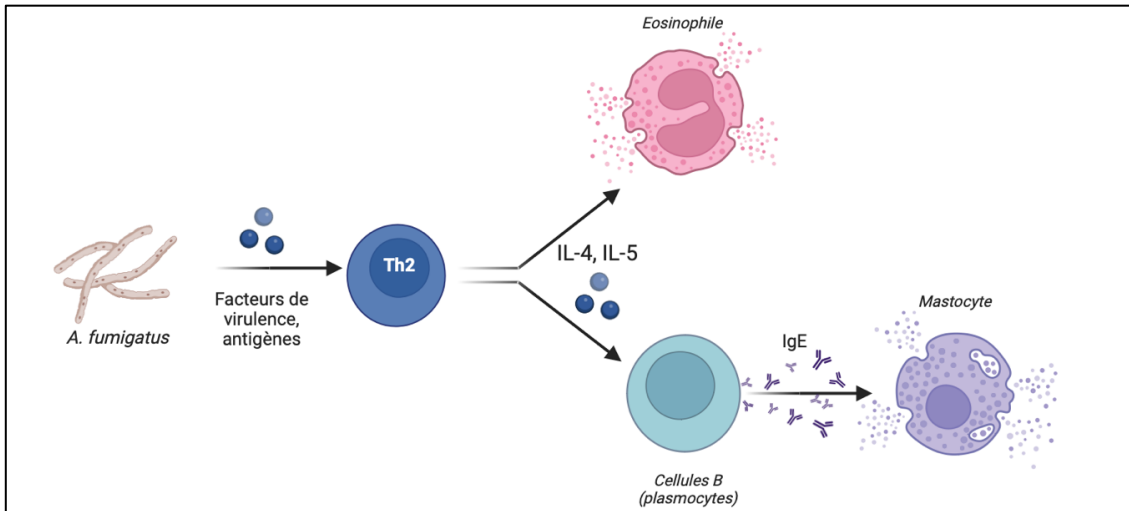


Figure 10 : physiopathologie de l'aspergillose bronchopulmonaire allergique (illustration reproduite selon Curran AK et Hava D, Antibiotics, 2021 (8))

2.3. Diagnostic

Sur le plan clinique, l'ABPA se traduit le plus souvent par un asthme difficile à contrôler (12). Son diagnostic est difficile, et repose sur des critères cliniques, biologiques et radiologiques. Il n'existe pas de méthode « gold standard » pour établir ce diagnostic. Plusieurs sociétés savantes ont élaboré des critères diagnostiques afin d'harmoniser les pratiques, notamment le groupe de travail ISHAM-ABPA qui propose un consensus pour l'utilisation de ces différents critères, résumés dans le tableau 3.

2.4. Prise en charge thérapeutique et suivi

Ce même groupe de travail propose une prise en charge thérapeutique reposant sur la diminution de la colonisation fongique des voies aériennes et l'utilisation de traitements anti-inflammatoires pour diminuer la réponse immunitaire impliquée dans la physiopathologie de l'ABPA. L'itraconazole est l'antifongique utilisé en première intention dans l'ABPA (13).

Les différentes alternatives thérapeutiques proposées sont présentées dans le tableau extrait de leurs recommandations repris en annexe 1 et l'arbre décisionnel résumant la prise en charge thérapeutique est présenté en figure 11.

Il est recommandé d'effectuer le suivi sur les épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR), les IgE totales et la radiographie thoracique. La réponse thérapeutique est définie comme une diminution d'au moins 20% des IgE totales, une amélioration de la symptomatologie et de l'imagerie dans les 8 à 12 semaines après instauration du traitement (13).

Tableau 3 : Critères diagnostiques de l'ABPA proposés par le groupe de travail ISAM-ABPA 2024 (13)

<p>Terrain prédisposant (asthme, mucoviscidose, BPCO, bronchectasies) ou ^aprésentation clinico-radiologique compatible</p>
<p>Critères essentiels</p> <p>^bIgE spécifiques <i>A. fumigatus</i> $\geq 0,35$ kUA.L⁻¹</p> <p>^cIgE totales ≥ 500 UI.mL⁻¹</p>
<p>Autres critères (au moins 2)</p> <p>^dIgG anti-aspergillaires positives</p> <p>Eosinophilie ≥ 500 /μL⁻¹ (peut être antérieure)</p> <p>TDM thoracique compatible avec une ABPA (bronchectasies, impactions mucoïdes et ^eimpactions mucoïdes hyperdenses) ou opacités fugaces cohérente avec une ABPA</p>
<p>^aExpectorations de moules bronchiques, opacités en doigts de gant sur la radiographie thoracique, atélectasie ou autre.</p> <p>^bUn test cutané est acceptable si les IgE spécifiques aspergillaire ne sont pas disponibles.</p> <p>^cDes IgE totales < 500 UI.mL⁻¹ sont acceptables si tous les autres critères sont remplis.</p> <p>^dLes IgG anti-aspergillaires peuvent être dosées par technique immunochromatographique ou ELISA. En l'absence de cut-off spécifiques de populations (Inde, Japon et Royaume-Uni), les cut-off sont dépendants des fournisseurs.</p> <p>^eLes impactions mucoïdes hyperdenses sont pathognomoniques de l'ABPA et confirment le diagnostiques d'ABPA même si les autres critères ne sont pas remplis.</p> <p>Les IgE rAsp (recombinant <i>A. fumigatus</i>) f1, f2 et f4 étayent le diagnostic d'ABPA et peuvent être utilisés comme un autre critère de diagnostic.</p>

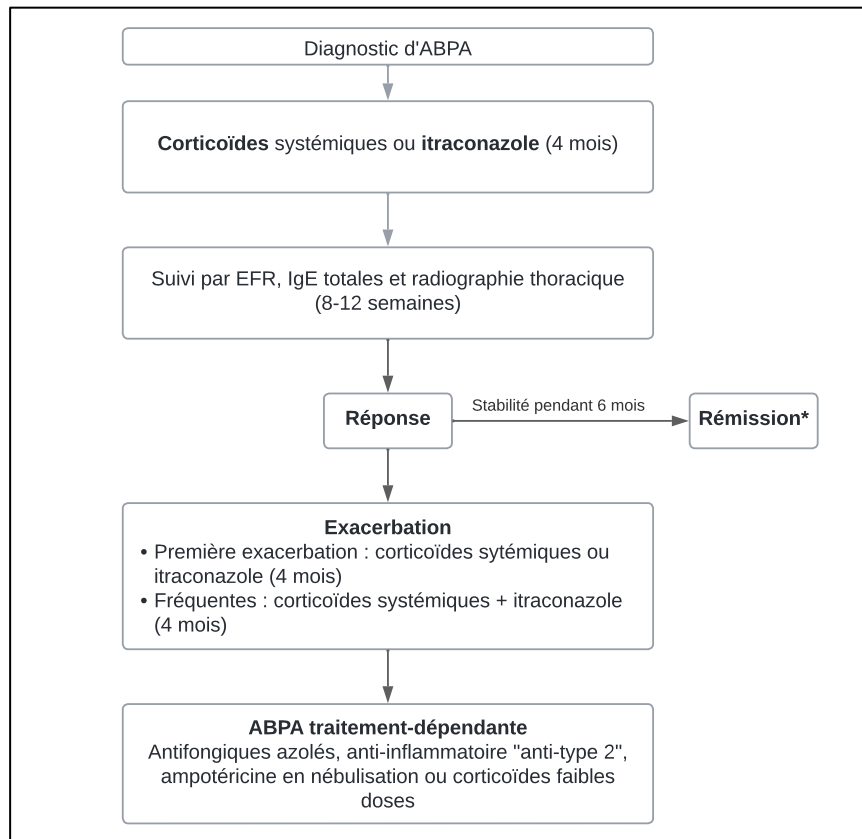


Figure 11 : Stratégie de prise en charge de l'ABPA (13) ; * la rémission peut être obtenue sous traitement anti-type2, antifongiques ou spontanément après traitement.

3. Itraconazole et suivi thérapeutique pharmacologique

3.1. Itraconazole - généralités

Cet antifongique à large spectre appartient à la classe des triazolés. Le mécanisme d'action consiste en une inhibition de l'enzyme fongique lanosterol 14 alpha-déméthylase (cytochrome P51 ou CYP51) qui catalyse une étape indispensable de la biosynthèse de l'ergostérol, un constituant essentiel de la membrane fongique.

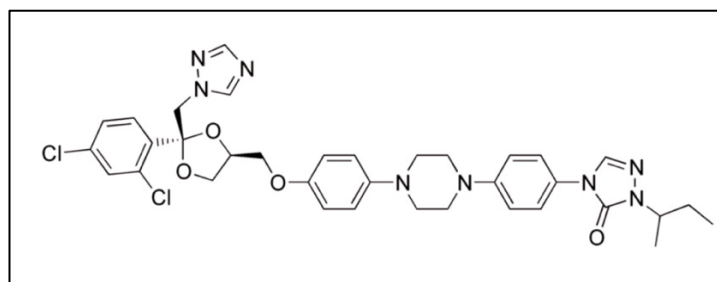


Figure 12 : structure chimique de l'itraconazole.

Il est généralement administré en 1 à 2 prises journalières par voie orale, sa demi-vie étant de 17 à 24h. Les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont généralement atteintes approximativement en 15 jours. Sa pharmacocinétique est non-linéaire et variable. Il est métabolisé au niveau hépatique, principalement par le cytochrome P450 3A4 (ou CYP3A4) en hydroxy-itraconazole (OH-itraconazole) qui est un métabolite présentant une activité antifongique similaire à la molécule mère, puis éliminé dans les urines et dans les fèces.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les essais cliniques et/ou à partir des notifications spontanées ont été les céphalées, les douleurs abdominales et les nausées. Les effets indésirables les plus sévères ont été les réactions allergiques sévères, l'insuffisance cardiaque congestive/œdème pulmonaire, la pancréatite, l'hépatotoxicité sévère (incluant quelques cas d'insuffisance hépatique aigüe fatale), et les réactions cutanées sévères (14).

3.2. Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique (STP)

Le suivi thérapeutique pharmacologique ou STP repose sur la mesure de la concentration sanguine du médicament administré à un patient dans le but d'adapter individuellement la posologie. Il n'est possible qu'à la condition qu'une corrélation soit bien établie entre la concentration sanguine et l'efficacité et/ou la toxicité. Le STP est utile voire indispensable notamment pour les médicaments qui présentent une forte variabilité intra- et/ou interindividuelle et donc pour lesquels les posologies ne permettent pas de présumer de l'efficacité (voire de la toxicité) du traitement ; c'est le cas notamment des antifongiques azolés dont l'itraconazole.

En effet, les causes de variabilité de la réponse thérapeutiques sont multiples :

- Des interactions d'ordre pharmacocinétique avec la diminution ou l'augmentation des concentrations plasmatiques de l'antifongique azolé en présence respectivement d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatique ; ou la modification de l'absorption en fonction du pH gastrique lui-même influencé par la prise de certaines molécules (antihistaminiques, inhibiteurs de la pompe à protons). Aussi, la forme galénique (suspension buvable ou gélule) et la prise alimentaire concomitante sont des facteurs de variabilité d'absorption majeurs pour l'itraconazole (15)

- Des polymorphismes génétiques du CYP3A4 pouvant être associés à une suractivité (métaboliseur rapide) à l'origine d'un sous-dosage, ou une sous-activité (métaboliseurs lents) à l'origine d'un surdosage
- La sensibilité du champignon au traitement
- Des défaillances d'organes impliqués dans l'élimination du médicament (le foie pour l'itraconazole)

L'intérêt du STP en pratique clinique est de réduire le risque de sous-dosages de la molécule d'intérêt, responsables d'inefficacité thérapeutique voire de développement de résistances par sélection des mutants résistants ; et de surdosages responsables d'effets indésirables.

Le dosage de l'itraconazole peut être réalisé à l'état d'équilibre soit environ 15 jours après mise en place du traitement, juste avant une nouvelle prise pour déterminer la concentration résiduelle (Cmin) pour évaluer l'efficacité ; et éventuellement 2h ou 4h après la prise, respectivement pour les comprimés ou la suspension buvable, afin de déterminer la concentration maximale (Cmax) permettant de s'assurer d'une absorption digestive satisfaisante. Les valeurs de concentrations résiduelles d'itraconazole considérées thérapeutiques, quelle que soit la population concernée, sont comprises entre 0,5mg/L et 1,5mg/L et entre 1 et 5 mg/L pour la somme des concentrations d'itraconazole et de son métabolite actif, l'hydroxy-itraconazole (16,17).

3.3. Techniques de dosage de l'itraconazole

Il existe plusieurs techniques de dosage de l'itraconazole en France. La première phase commune à toutes les techniques est la chromatographie en phase liquide. Elle consiste à séparer les différents composants du sérum testé. La deuxième phase, qui varie selon les laboratoires, correspond à la phase d'identification des différents composants. Elle est réalisée soit par une détection Ultra-violet (UV), fluorescence ou par spectrométrie de masse.

Tous les laboratoires accrédités pour la réalisation du dosage de cet antifongique, quelle que soit la technique utilisée, répondent aux mêmes exigences des guidelines de validation de méthode dictées par l'EMA (European Medicines Agency) (18) et participent à un programme de contrôles externes commun, permettant de vérifier la justesse des dosages obtenus.

4. Problématique et objectifs

Dans le cadre de la mucoviscidose, les patients sont souvent polymédicamentés, avec une diminution d'absorption intestinale due à la physiopathologie de la mucoviscidose. Ils présentent donc plusieurs facteurs de variabilités pharmacocinétiques en plus de ceux inhérents au traitement lui-même. De plus, la distribution tissulaire de l'itraconazole, notamment pulmonaire, peut être fortement altérée dans le cas de la mucoviscidose, ce qui peut compromettre la réponse au traitement en cas de dosage insuffisant. Par exemple, dans une étude réalisée chez 11 patients atteints de mucoviscidose traités par itraconazole pour une ABPA, une très forte variabilité interindividuelle des concentrations d'itraconazole dans le sérum et dans les expectorations a été rapportée (19). Dans 3 cas sur les 11, les concentrations d'itraconazole dans les expectorations étaient inférieures à la CMI90 pour *A. fumigatus*.

Enfin, il s'agit d'un traitement proposé sur une durée prolongée, en moyenne 4 mois selon les recommandations ISHAM-ABPA, avec le risque de voir apparaître une toxicité tardive en cas d'accumulation importante et/ou d'une résistance chez la souche d'*Aspergillus* cible, en cas d'exposition suboptimale.

Ainsi, le travail présenté ici a été mené dans le cadre d'une réflexion sur l'optimisation de la prise en charge globale de cette pathologie complexe qu'est l'ABPA, tant sur le plan diagnostique que sur le suivi thérapeutique.

L'enjeu est de déterminer la marge thérapeutique du dosage d'itraconazole dans l'ABPA chez le patient atteint de mucoviscidose. L'objectif principal était de vérifier si la concentration résiduelle à l'état d'équilibre de l'itraconazole (et de son métabolite) était associée à une réponse clinico-biologique satisfaisante après 8 à 12 semaines après instauration du traitement. L'objectif secondaire était de vérifier si la concentration résiduelle à l'état d'équilibre de l'itraconazole (et de son métabolite) était associée à l'apparition d'effets indésirables.

MATERIEL ET METHODES

Une étude de rétrospective multicentrique a été réalisée sur les populations de 5 CHU : Amiens, Nantes, Rennes, Toulouse et Nice.

Le protocole ITRA-cystic est un projet de recherche ayant obtenu un soutien financier par la Société Française de Pharmacologie et Toxicologie (SFPT) et de la Société Française de Mycologie Médicale (SFMM).

Il a été accepté le 15 mai 2023 (numéro d'enregistrement PI2023_843_0074), puis diffusé à l'ensemble des centres partenaires après obtention de l'accord des différentes délégations à la recherche clinique et à l'innovation (DRCI). Les données recueillies ont été centralisées et anonymisées. Le tableau de recueil de données est présenté en annexe 2.

1. Population étudiée

Entre 2012 et 2020, tout patient (enfant ou adulte) suivi pour une mucoviscidose ayant développé une ABPA et ayant bénéficié d'un suivi thérapeutique pharmacologique pour un traitement par itraconazole a été inclus initialement dans l'étude.

Pour répondre aux contraintes générées par la réalisation d'une étude rétrospective associées à la difficulté du diagnostic d'ABPA, un algorithme décisionnel de diagnostic rétrospectif d'ABPA a été conçu (figure 12). Il prend en compte des critères ISHAM 2024, avec l'introduction des notions d'ABPA prouvée, possible, probable et statut ABPA indéterminé sur le modèle proposé par l'EORTC des aspergilloses invasives (20).

Ainsi, le statut d'ABPA prouvée correspond à un recueil de données complet répondant aux critères diagnostiques ISHAM 2024, tandis qu'en cas d'informations manquantes ou de critères non remplis, un autre statut a été appliqué, pour diminuer le risque de biais de sélection notamment dû aux données manquantes.

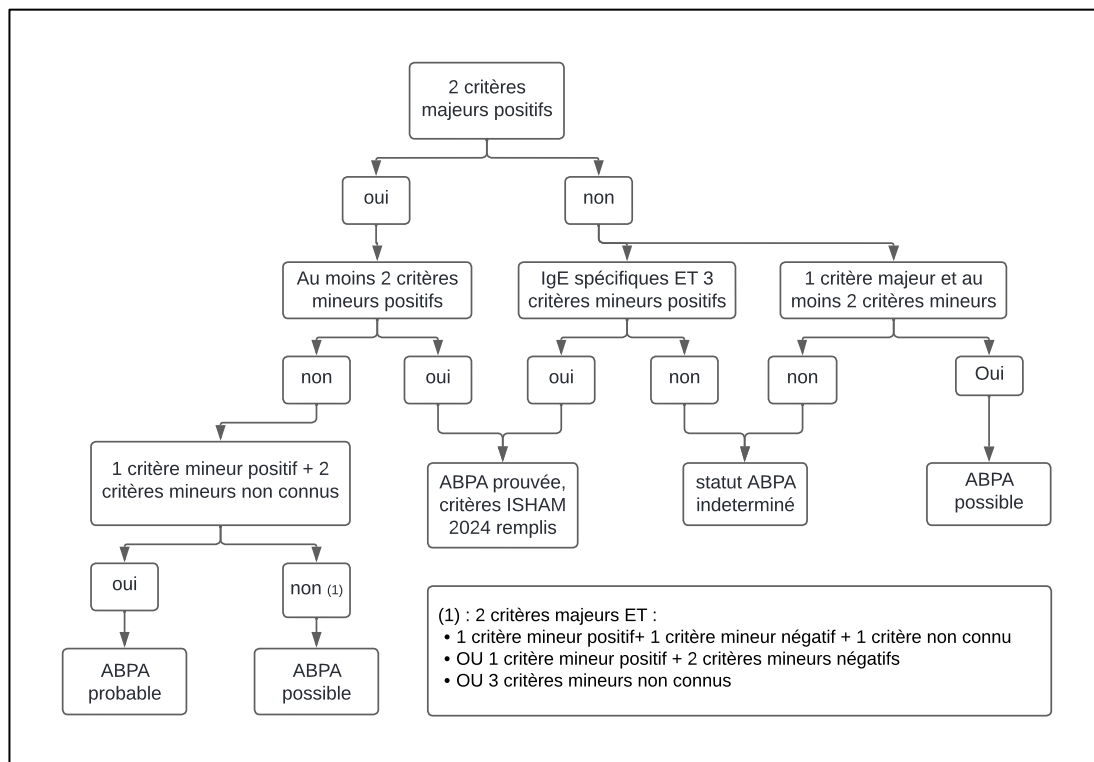


Figure 13 : arbre décisionnel diagnostique rétrospectif ABPA.

2. Critères de jugement

Le critère de jugement principal est la concentration plasmatique d'itraconazole et de son métabolite (OH-itraconazole) selon la réponse clinico-biologique après 8 à 12 semaines de traitement.

Cette réponse clinico-biologique (ou réponse « ISHAM » puisqu'elle est basée sur les critères du groupe de travail du même nom) est définie comme étant le critère composite associant :

- une réponse clinique avec amélioration de la symptomatologie respiratoire,
- une diminution des IgE totales supérieure ou égale à 20% de la valeur initiale.

Les critères de jugement secondaires sont respectivement la concentration plasmatique d'itraconazole (ou OH-itraconazole ou itraconazole + OH-itraconazole) selon l'obtention de :

- la stérilisation des expectorations à 8 à 12 semaines pour *A. fumigatus* ;
- la négativation de la sérologie aspergillaire ;
- un effet indésirable dont l'imputabilité de l'itraconazole est suspectée par le clinicien.

3. Evaluation des pratiques

La création de 3 catégories supplémentaires de réponses au traitement a été proposée afin d'évaluer l'évolution de chacun des paramètres clinico-biologiques après introduction de l'itraconazole, ainsi que l'évaluation des pratiques de suivi de cette réponse au traitement puisqu'il n'existe qu'un consensus et non de véritables recommandations.

Ainsi, la réponse immuno-allergique correspond à la présence d'au moins 2 critères parmi les 3 suivants :

- une diminution $\geq 20\%$ des IgE totales,
- une diminution $\geq 20\%$ des IgE spécifiques,
- une normalisation de l'éosinophilie.

La réponse mycologique correspond à la présence d'au moins 2 critères parmi les 3 suivants :

- une négativation de la culture pour *A. fumigatus* dans les crachats
- une négativation de la sérologie aspergillaire,
- une négativation l'antigénémie aspergillaire lorsqu'elle a été réalisée au diagnostic.

La réponse clinique correspond à l'amélioration de la symptomatologie ou l'augmentation d'au moins 10% du VEMS (Volume expiratoire maximal par seconde). Un patient est considéré comme répondeur s'il présente au moins un de ces 2 critères.

4. Analyses statistiques

Les caractéristiques de la population d'étude sont décrites en médiane (valeur minimale – valeur maximale) pour les variables quantitatives et effectif (pourcentage) pour les variables qualitatives. Les variables associées d'une part aux concentrations d'itraconazole et d'autre part à la réponse clinico-biologique sont analysées par régression linéaire. Une analyse multivariée est également réalisée en incluant dans le modèle de régression linéaire les variables significatives en analyse multivariée.

Pour chacune des analyses, une valeur de $p \leq 0,05$ est considérée comme statistiquement significative. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées sur les logiciels Graphpad Prism version 9 et SPSS version 25.

RESULTATS

1. Caractéristiques générales de la population

La constitution de la cohorte est présentée dans le diagramme de flux en figure 14. Sur 5 centres, 47 patients ont été inclus : 7 avaient une ABPA « prouvée », 5 une ABPA « probable », 13 une ABPA « possible » et 22 patients ont été classés comme ayant un statut ABPA indéterminé.

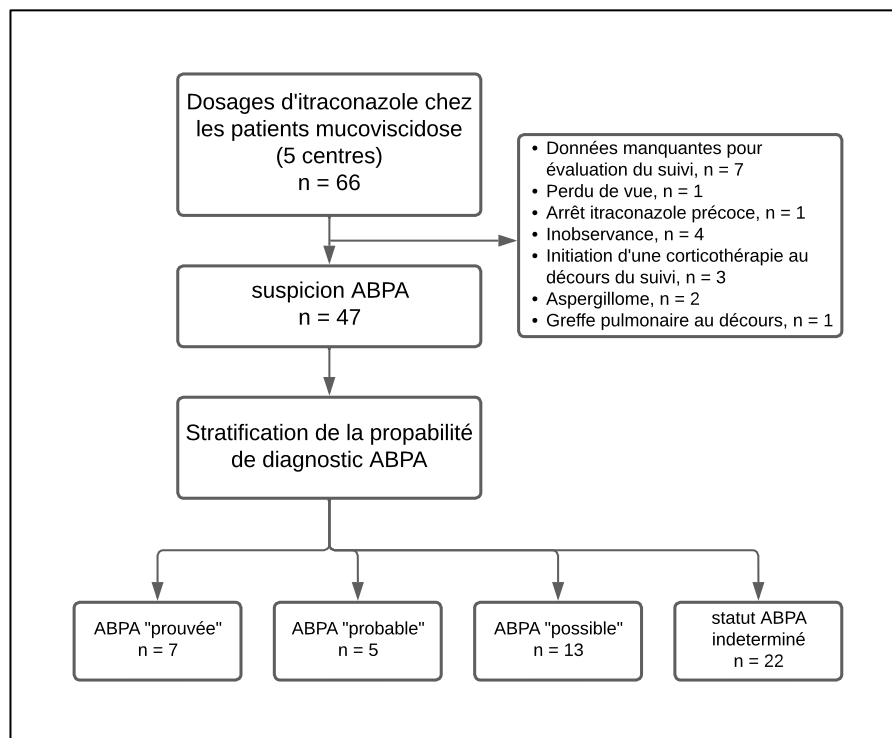


Figure 14 : diagramme de flux de la population d'étude.

59,6% des patients de la cohorte sont des hommes et l'âge médian est de 17 ans. L'ensemble des caractéristiques de la population générale ainsi que des patients répondeurs et non répondeurs est présenté dans le tableau 4.

Concernant les traitements concomitants, 42,6% de la population étudiée étaient traités en parallèle par une corticothérapie systémique. 61,5% des patients répondeurs étaient traités par corticoïdes oraux. 17% des patients bénéficiaient d'un traitement par modulateurs CFTR.

La valeur médiane des IgE totales au diagnostic était de 718,5 UI/L, des IgE spécifiques de 10,31 kUI/l et le VEMS médian était de 62%. 59,6% des patients avaient une sérologie aspergillaire positive. Un scanner thoracique compatible avec une ABPA a été retrouvé pour

34% des patients de la population étudiée, mais avec un grand nombre de données manquantes (scanner non réalisé), l'information n'étant disponible pour 12 patients uniquement.

Tableau 4 : Caractéristiques générales de la population générale, des répondeurs et non répondeurs. (VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde ; TDM : tomodensitométrie).

	Population générale (n = 47)	Répondeurs (n = 13)	Non répondeurs (n = 29)
Caractéristiques démographiques			
Age (médiane, étendue)	17 (1 – 54)	17 (8-35)	18 (4-54)
Nombre d'hommes (N, %)	28 (59,6)	7 (53,8)	15 (51,7)
IMC (médiane, étendue)	17,9 (13-32)	18 (15-21)	18 (13-32)
Centre (N, %)			
Nantes	3 (6,4)	1 (7,7)	2 (6,9)
Nice	9 (19,2)	1 (7,7)	6 (20,7)
Rennes	5 (10,6)	1 (7,7)	4 (13,8)
Toulouse	15 (31,9)	7 (53,9)	8 (27,6)
Amiens	15 (31,9)	3 (23)	9 (31)
Mucoviscidose			
Type de mutation (N, %)			
Homozygote Δ F508	14 (29,7)	6 (46,1)	6 (20,7)
Hétérozygote Δ F508	19 (40,4)	4 (30,8)	15 (51,7)
Autres types de mutation(s)	8 (17)	3 (23,1)	4 (13,9)
Age au diagnostic (médiane, étendue)	0 (0-39)	0 (0-4)	0 (0-39)
Diagnostic ABPA			
Statut ABPA (N, %)			
Prouvé	7 (14,9)	4 (30,8)	3 (10,4)
Probable	5 (10,6)	0	5 (17,2)
Possible	13 (27,7)	4 (30,8)	8 (27,6)
Indéterminé	22 (46,8)	5 (38,4)	13 (44,8)
Critères diagnostiques initiaux			
IgE totales en kUI/L (médiane, étendue)	718,5 (3,3-3911)	1492 (78-3523)	483 (3,3-3911)
IgE spécifiques <i>A. fumigatus</i> en kUI/l (médiane, étendue)	10,3 (0,1-70,3)	24 (0,1-43,7)	6,2 (0,1-70,3)
Sérologie aspergillaire positive (N, %)	13 (59,6)	11 (84,6)	13 (44,8)
VEMS en % de la normale (médiane, étendue)	62 (30-113)	67 (43-113)	57,6 (34-102)
TDM thoracique compatible (N, %)	14 (34)	4 (30,8)	9 (31)
Traitements concomitants (N, %)			
Corticoïdes systémiques	20 (42,6)	8 (61,5)	11 (37,9)
Corticoïdes inhalés	20 (42,6)	5 (38,4)	14 (48,3)
Modulateurs CFTR	8 (17)	4 (30,8)	4 (13,8)
Macrolides	21 (44,7)	3 (23,1)	16 (55,2)
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	8 (17)	2 (15,4)	5 (17,2)
Carbonate de calcium	5 (10,6)	1 (7,7)	4 (13,8)

2. Évaluations de la réponse au traitement

Sur les 47 patients, 13 étaient répondeurs et 29 non répondeurs selon la réponse définie pour le critère de jugement principal.

Pour les autres catégories de réponses proposées, 13 patients étaient répondeurs sur le plan immuno-allergique, 4 sur le plan mycologique et 26 sur le plan clinique. Au total, 89% de la cohorte pouvaient être évalués selon les critères de réponse de la littérature, et 85%, 82% et 68% respectivement pour les critères de réponses immuno-allergique, mycologique et clinique.

81% des patients sont répondeurs sur le plan clinique, pour seulement 10% sur le plan mycologique et 28% sur le plan immuno-allergique.

Les paramètres les plus utilisés pour le suivi dans cette cohorte sont les IgE totales (79%), l'évaluation clinique de la symptomatologie (79%) et la culture des crachats (83%). Le suivi des éosinophiles, des IgE spécifiques et de la sérologie était réalisé dans moins de 50% des cas (32%, 43% et 49% respectivement). Le suivi des EFR a été effectué pour 62% de la population. L'antigénémie aspergillaire, non recommandée pour le diagnostic et le suivi de l'ABPA, a été réalisée pour le suivi dans 9% des cas.

Tableau 5 : Évaluation des différentes réponses à 8 à 12 semaines de traitement.

	Répondeurs		Non-répondeurs		Données disponibles	
	Effectif	%	Effectif	%	Effectif total	%
Réponse selon critères ISHAM	13	31	29	69	42	89
Réponse immuno-allergique	11	28	29	73	40	85
Diminution des IgE totales \geq 20%	20	54	17	46	37	79
Normalisation des éosinophiles	12	80	3	20	15	32
Diminution des IgE spécifiques \geq 20%	9	45	11	55	20	43
Réponse mycologique	4	10	38	90	42	89
Négativisation de la culture	17	44	22	56	39	83
Négativisation de l'antigénémie aspergillaire	1	25	3	75	4	9
Négativisation sérologie aspergillaire	10	43	13	57	23	49
Réponse clinique	26	81	6	19	32	68
Amélioration de la symptomatologie	20	54	17	46	37	79
Augmentation du VEMS \geq 10%	16	55	13	45	29	62

3. Concentrations en itraconazole

La concentration médiane en itraconazole est de 0,4 mg/L avec une étendue de 1,44 mg/L. La concentration médiane en itraconazole associé à son métabolite est de 1,44 mg/L avec une étendue de 5,38 mg/L.

Aucune différence significative n'a été observée entre les différents sous-groupes pour les concentrations d'itraconazole ou les concentrations d'itraconazole associé à son métabolite, rapportées à la dose administrée (figure 14).

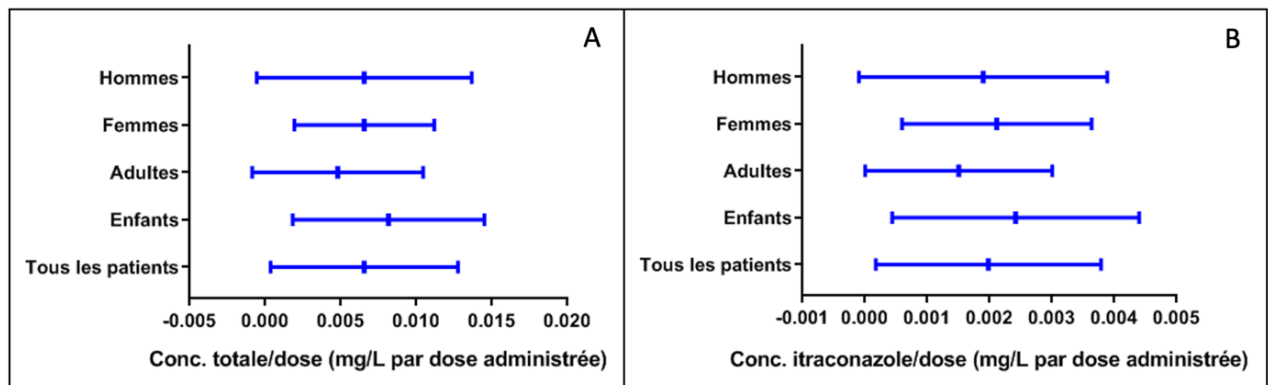


Figure 15 : A : concentrations en itraconazole rapportées à la dose administrée. B : somme des concentrations en itraconazole et OH-itraconazole rapportées à la dose administrée

3.1. Facteurs associés à la concentration en itraconazole

Comme attendu, une forte variabilité interindividuelle des concentrations d'itraconazole et d'hydroxy-itraconazole est observée dans notre population et ce quel que soit le centre ayant réalisé l'analyse (figure 16). Si l'on ne considère que les patients d'Amiens, le coefficient de variation de la concentration résiduelle rapportée à la dose administrée est de 72%.

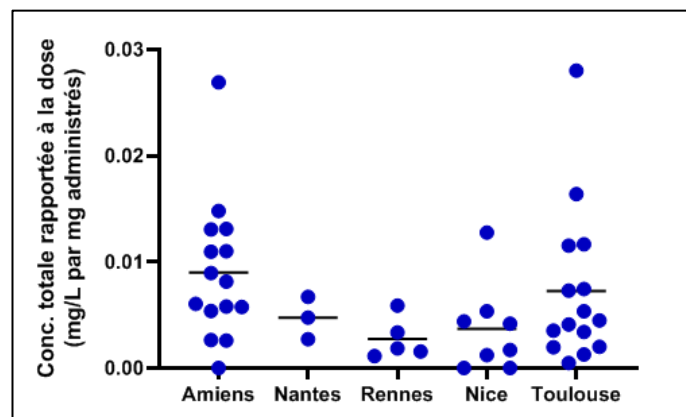


Figure 16 : Concentrations en itraconazole et OH-itraconazole rapportées à la dose administrée selon le centre.

En analyse univariée, l'IMC (Indice de Masse Corporelle) et la prise de modulateurs CFTR sont significativement associés à une diminution des concentrations en itraconazole rapportées à la dose administrée, avec un coefficient $\beta = -0,329$ et $p = 0,029$ et un coefficient $\beta = -0,340$ et $p = 0,037$ respectivement (tableau 6 et figure 17).

En analyse multivariée, ces deux facteurs ne sont plus significativement associés à la concentration en itraconazole.

L'âge, le sexe masculin et la prise d'autres traitements concomitants, ne sont pas associés à la variabilité des concentrations en itraconazole.

Tableau 6 : Facteurs associés à la somme des concentrations rapportée à la dose administrée.

Facteurs	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Coefficient β	p	Coefficient β	p
Age (ans)	-0,79	0,602		
Sexe masculin	0	0,999		
IMC (kg/m ²)	-0,329	0,029	-0,222	0,251
Traitements concomitants				
Corticoïdes systémiques	-0,232	0,135		
Corticoïdes inhalés	0,033	0,843		
Macrolides	0,106	0,508		
Modulateurs CFTR	-0,340	0,037	-0,229	0,237
Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	-0,152	0,361		
Carbonate de calcium	0,154	0,362		

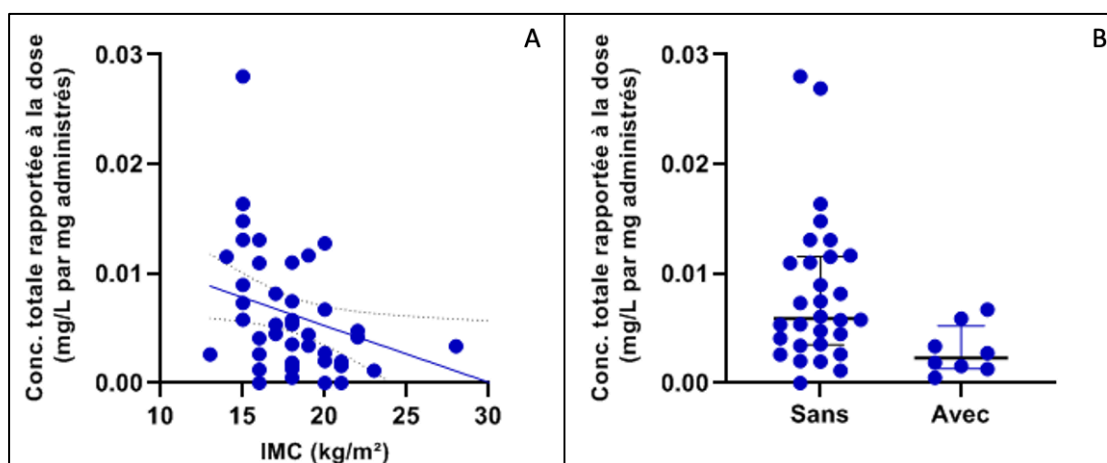


Figure 17 : A : CFTR concentrations en itraconazole et OH-itraconazole rapportées à la dose administrée selon l'IMC ; B : concentrations en itraconazole et OH-itraconazole rapportées à la dose administrée selon la prise de modulateurs CFTR.

3.2. Facteurs associés à la réponse au traitement

Dans la population d'étude, la concentration en itraconazole rapportée à la dose administrée n'est pas associée significativement à la réponse au traitement définie par les critères de la littérature (réponse « ISHAM »), ni aux réponses définies sur des critères immuno-allergiques, myologiques ou cliniques (tableau 7 et figure 18).

Un facteur associé à la réponse a été observé : l'antécédent de prise d'itraconazole ($p = 0,027$). En analyse multivariée, ajustée sur les IgE totales au diagnostic, l'antécédent de prise d'itraconazole reste significativement associé à une diminution de la réponse au traitement ($p = 0,044$).

Il n'a pas été identifié d'autre facteur significativement associé à la réponse au traitement, notamment la corticothérapie, qu'elle soit systémique ou inhalée ($p = 0,261$ et $p = 0,348$).

Tableau 7 : Facteurs associés à la réponse après traitement.

Facteurs	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	OR	IC95	p	OR	IC95	p
Age (ans)	0,99	0,93-1,06	0,772			
Sexe masculin	0,52	0,14-2,01	0,348			
IMC (kg/m ²)	0,96	0,79-1,17	0,695			
Homozygote $\Delta F508$	2,71	0,65-11,29	0,170			
Traitements concomitants						
Corticoïdes systémiques	2,18	0,56-8,51	0,261			
Corticoïdes inhalés	0,51	0,13-2,08	0,348			
Modulateurs CFTR	2,38	0,47-11,92	0,293			
Critères diagnostiques initiaux						
IgE totales (UI/L)	1	1-1	0,161	1	1-1	0,691
IgE spécifiques (kUI/l)	1,03	0,98-1,07	0,244			
VEMS (% de la normale)	1,01	0,98-1,04	0,628			
Statut ABPA prouvé ou probable	1,17	0,28-4,88	0,833			
Antécédent prise itraconazole	0,16	0,03-0,81	0,027	0,181	0,03-0,96	0,044
Colonisation bactérienne						
1 germe	1,39	0,19-9,97	0,744			
2 germes	0,89	0,13-6,16	0,908			
3 germes	2,5	0,1-62,6	0,577			
Concentration totale (itraconazole + OH-itraconazole)	0,94	0,57-1,57	0,818			

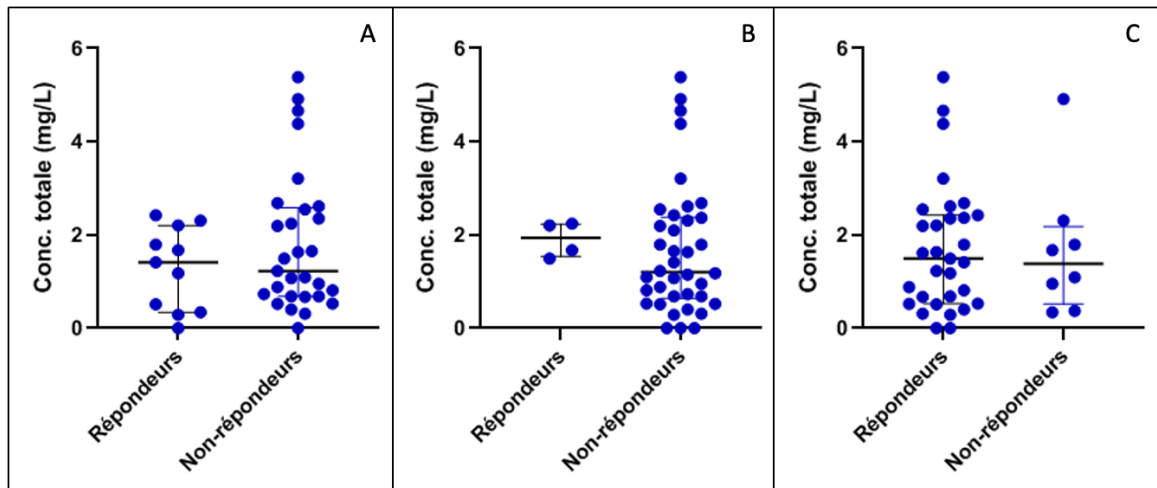


Figure 18 : A : somme des concentrations en itraconazole et OH-itraconazole selon la réponse immuno-allergique ; B : somme des concentrations en itraconazole et OH-itraconazole selon la réponse mycologique ; C : somme des concentrations en itraconazole et OH-itraconazole selon la réponse clinique.

3.3. Évaluation des critères de jugement secondaires

L'évaluation de la survenue d'effets indésirables suspectés d'être en lien avec la mise en place du traitement par itraconazole n'a rapporté que 7 évènements pour 7 patients sur les 47 patients : 4 évènements pour des troubles digestifs, 2 pour l'élévation des transaminases et 1 pour une éruption cutanée. La concentration d'itraconazole et de son métabolite n'est pas significativement associée à la survenue d'un effet indésirable.

De même, la concentration totale n'est pas significativement associée à la négativation de la culture pour *A. fumigatus* dans les crachats ni à la négativation de la sérologie (figure 19).

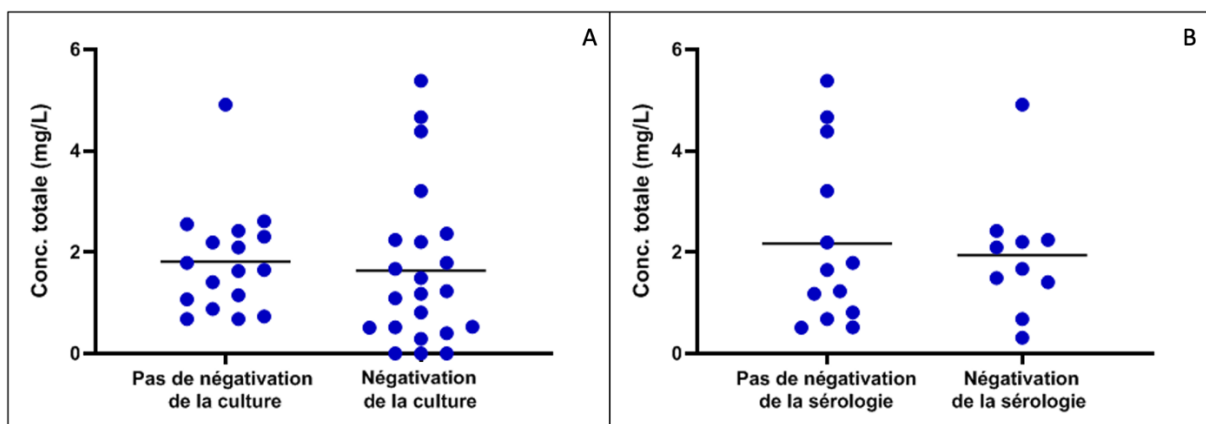


Figure 19 : A : somme des concentrations en itraconazole et OH-itraconazole selon le critère « négativation de la culture pour *A. fumigatus* dans les crachats » ; B : somme des concentrations en itraconazole et OH-itraconazole selon le critère « négativation de la sérologie aspergillaire ».

DISCUSSION

Ce travail ne permet pas, à l'heure actuelle, la détermination d'une marge thérapeutique pour le traitement par itraconazole dans l'ABPA chez les patients atteints de mucoviscidose. En effet, il n'a pas été retrouvé d'association entre la concentration résiduelle d'itraconazole et de son métabolite et la réponse thérapeutique après 8 à 12 semaines et le faible nombre d'effets indésirables ne permet pas d'analyser leur apparition au regard de la concentration d'itraconazole.

Cela est probablement une conséquence de la variabilité interindividuelle et multifactorielle des concentrations de l'itraconazole qui a été mise en évidence, déjà bien connue dans la littérature, associée au manque de puissance de notre étude avec son faible effectif. A l'avenir, les populations de deux centres supplémentaires (CHU Lille et CHU Marseille) seront ajoutées à la cohorte préexistante, permettant ainsi d'augmenter la taille de l'échantillon.

Si cette étude n'a pas permis la réalisation de l'objectif principal, elle soulève cependant plusieurs points quant au management de la prise en charge de l'ABPA chez ce type de patients.

1. Différences de prises en charge diagnostique et de suivi

➤ Variabilité des pratiques

Le premier élément mis en évidence est la différence de prises en charge au diagnostic et pour le suivi. Outre les données manquantes inévitables à une étude rétrospective, c'est une véritable disparité des examens réalisés pour l'évaluation initiale et la réévaluation des patients au cours de l'ABPA qui interroge sur la nécessité d'une prise en charge harmonisée tant en intra-centre que de manière nationale.

L'absence de recommandations officielles spécifiques aux patients atteints de mucoviscidose est probablement l'une des causes de cette hétérogénéité des pratiques.

Aussi, le diagnostic d'ABPA reste un diagnostic difficile, particulièrement chez le patient atteint de mucoviscidose. Le continuum entre colonisation, infection et réaction immuno-allergique inappropriée que peut engendrer la présence d'*A. fumigatus* dans les voies respiratoires de ce type de patient ne permet souvent pas d'évoquer l'ABPA dès l'apparition de symptômes, et un traitement antifongique est souvent instauré devant sa présence dans les crachats, sans la réalisation de tous les marqueurs diagnostiques de l'ABPA.

➤ Intérêt des marqueurs biologiques

Dans un second temps, l'observation d'une grande variabilité des différents critères clinico-biologiques après traitement questionne l'intérêt des différents paramètres à surveiller au cours du traitement par itraconazole.

En effet, il a été observé plus de 80% de réponses sur le plan clinique après 8 à 12 semaines de traitement, avec une amélioration de la symptomatologie et/ou du VEMS, tandis que la réponse « biologique » n'est pas aussi importante, puisque l'on observait moins de 30% de répondeurs pour les réponses immuno-allergique et mycologique. Il semblerait donc qu'à la première réévaluation au cours du suivi, une non-réponse sur le plan biologique ne soit pas prédictive d'une mauvaise réponse clinique au traitement. Des travaux supplémentaires sur des réévaluations biologiques à plus long terme seraient intéressants pour évaluer la réponse paraclinique et son intérêt par rapport à la simple évaluation clinique avec l'évaluation de la symptomatologie et la réalisation des EFR.

A ce jour, aucune étude n'a démontré l'utilité du suivi sur l'éosinophilie pour l'évaluation de la réponse au traitement dans l'ABPA.

En revanche, l'imprédictibilité des IgE spécifiques au cours du suivi dans l'ABPA a été mis en évidence dans un travail menée par Agarwal et al (21) chez les patients asthmatiques, ce qui pourrait apporter une explication de la réponse mitigée sur le plan immuno-allergique dans notre population. Cette même étude montrait une diminution des IgE totales de manière constante avec l'obtention d'une réponse au traitement, c'est pourquoi il est recommandé par les experts à l'heure actuelle, de suivre la réponse sur la diminution des IgE totales en plus de la symptomatologie.

Pour la sérologie aspergillaire, une autre étude menée par Agarwal et al (22) démontrait l'utilité du dosage IgG anti-aspergillus pour le diagnostic de l'ABPA chez le patient atteint de mucoviscidose mais ne trouvait qu'une faible valeur ajoutée à son utilisation pour le suivi, puisque dans 37% les concentrations d'IgG augmentaient lors de la réponse alors qu'elles diminuaient dans 23% des cas lors d'exacerbations de l'ABPA .

➤ Variabilité des techniques de dosages

L'évaluation de la cinétique de la sérologie aspergillaire n'a pas pu être aussi fine dans notre travail puisqu'au-delà des disparités des pratiques en ce qui concerne le type d'examens prescrits, nous avons également observé une importante variabilité au niveau des techniques utilisées. En effet, un sondage de la SFMM réalisé en 2023 met en évidence cette disparité des techniques de sérologie aspergillaire utilisées en France : sur 18 centres interrogés, environ 33%

utilisaient l'IEP pour technique de confirmation contre environ 72% pour le Western-Blot, et lorsque l'IEP était utilisée, environ 83% avaient recours à un antigène commercialisé et environ 16% un antigène dit « maison » (23). Il n'existe effectivement pas de recommandation pour l'usage des différentes techniques pour la sérologie aspergillaire de dépistage ou de confirmation. De surcroît, sur la période d'étude entre 2012 et 2020, il a été observé des changements de techniques, notamment à Amiens avec le changement des agglutinations pour le dosage en ELISA pour la méthode de dépistage et de l'IEP pour l'utilisation du Western-Blot pour la confirmation.

Il serait intéressant, dans l'objectif de l'optimisation du diagnostic, de proposer une harmonisation des techniques de dosage des IgG aspergillaires avec évaluation des performances de chacune de ces techniques ainsi que des combinaisons possibles entre techniques de dépistage et de confirmation. C'est, par ailleurs, l'un des projets d'un groupe de travail de la SFMM qui s'intéresse aux sérologies fongiques.

En ce qui concerne les dosages d'itraconazole, sous réserve d'un faible effectif étudié, aucun effet centre n'a été observé, malgré des techniques de dosages différentes dans chaque laboratoire, et la variabilité des concentrations ne semble pas associée à la technique utilisée.

➤ Données radiologiques

Dans cette étude, les données disponibles n'ont pas permis d'évaluer la réponse radiologique après traitement à cause d'un grand nombre de données manquantes. En effet, très peu de documentations radiologiques ont été réalisées. Cela peut éventuellement s'expliquer par la nature de la population étudiée, la majorité de notre population étant mineure au moment du diagnostic de l'ABPA, d'où une potentielle diminution de l'utilisation de l'imagerie pour limiter l'irradiation des enfants et jeunes adultes. De plus, la mucoviscidose et son nombre important de complications respiratoires avec la réalisation de nombreux examens irradiants peuvent également encourager le clinicien à d'autant plus réduire le nombre d'expositions aux rayons ionisants et se restreindre à l'utilisation d'examens paracliniques comme les marqueurs biologiques. D'où l'intérêt supplémentaire de trouver des marqueurs biologiques robustes et fiables pour le diagnostic et le suivi thérapeutique dans ce type de population.

2. Prise de traitements concomitants

L'itraconazole est une molécule connue pour présenter de nombreux facteurs de variabilité, notamment liés à des interactions médicamenteuses. Les patients atteints de mucoviscidose étant exposés à une polymédication régulière, les différents traitements fréquemment retrouvés dans cette population ont été étudiés comme potentiel facteur de variabilité de la concentration et de la réponse au traitement.

2.1. Corticothérapie systémique

Malgré l'observation de plus de 60% de patients exposés à une corticothérapie systémique en association avec l'itraconazole dans le groupe des répondeurs pour moins de 40% dans le groupe des non répondeurs, aucune association significative n'a été retrouvée, tant sur les concentrations d'itraconazole que sur la réponse au traitement. Ces données sont en accord avec la littérature, puisqu'en effet, l'interaction médicamenteuse entre corticothérapie orale et itraconazole est plutôt en faveur d'une augmentation des concentrations des glucocorticoïdes par diminution de leur métabolisme hépatique par l'itraconazole, surtout la méthylprednisolone (24). L'association entre corticoïdes et antifongiques azolés n'est donc pas recommandée en première intention, en raison de son risque de syndrome cushingoïde induit, mais également en l'absence de preuve de la supériorité de celle-ci par rapport à une monothérapie pour le traitement des ABPA aiguës (13).

Aussi, il n'a pas été mis en évidence de supériorité des glucocorticoïdes systémiques par rapport à l'administration d'itraconazole dans les ABPA aiguës, l'itraconazole semble avoir la même efficacité avec une cinétique plus lente, mais surtout moins d'effets secondaires (13).

2.2. Modulateurs de CFTR

Dans cette étude, la prise de modulateurs de CFTR semble être un facteur de variabilité de la concentration en itraconazole. Dans la littérature, l'interaction médicamenteuse entre ces deux types de molécules est décrite : l'itraconazole étant un inhibiteur puissant de CYP3A4, la concentration en modulateurs de CFTR augmente lorsqu'ils sont pris de manière concomitante (25). A l'inverse, les concentrations d'itraconazole semblent fréquemment sub-thérapeutiques chez les patients traités par modulateurs de CFTR, suggérant une potentielle interaction bidirectionnelle (26).

3. Résistances aux antifongiques

L'une des grandes limites de notre étude est l'absence d'information quant au statut de sensibilité à l'itraconazole des souches d'*A. fumigatus*. Les antécédents de prise d'itraconazole ont permis d'estimer la proportion de patients et donc d'*Aspergillus* préalablement exposés à cet antifongique mais ne peut suffire pour conclure à une potentielle résistance.

La réponse au traitement par itraconazole semble être diminuée lorsqu'il existe une exposition antérieure à l'épisode d'ABPA, ce qui sous-entend largement l'acquisition d'une résistance du germe ou, a minima, d'une sensibilité diminuée à l'itraconazole.

Même si la prévalence des résistances à l'itraconazole chez les souches d'*A. fumigatus* reste difficile à estimer, elle varie, selon les auteurs, autour de 5% en France et en Europe et tend à augmenter ces dernières années (27–30). Dans la population générale, elle est surtout secondaire à l'acquisition d'une mutation du gène CYP51 (mutations TR₃₄/L98H et TR₄₆/Y121A) suite à une pression de sélection par l'utilisation de fongicides dans l'environnement, mais l'exposition à l'itraconazole au long cours est une cause d'apparition de mutation *de novo* pour *A. fumigatus* (31).

Chez cette population de plus en plus sujette aux infections et colonisations par les champignons filamenteux et notamment *A. fumigatus*, il sera primordial dans les prochains travaux de prendre en compte l'augmentation croissante de ces résistances pour établir la réponse aux antifongiques proposés.

CONCLUSION

La marge thérapeutique de l'itraconazole et de son métabolite dans l'ABPA chez le patient atteint de mucoviscidose reste difficilement évaluable à cause de la grande variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques de cet antifongique et des nombreux facteurs potentiels de variabilité extrinsèques que présente cette population.

Cette étude n'a pas permis, à ce jour, d'identifier clairement les facteurs associés aux variations de concentrations de l'itraconazole et de son métabolite, ni les facteurs associés à une bonne réponse clinico-biologique après 8 à 12 semaines de traitement. En revanche, elle met en évidence une grande hétérogénéité des pratiques en termes de diagnostic de l'ABPA et de surveillance du traitement par itraconazole des patients atteints de mucoviscidose.

Ce travail sera à l'avenir poursuivi avec l'intégration de la cohorte lilloise et marseillaise. Il servira par la suite de base à une étude prospective.

ANNEXES

Annexe 1 : Alternatives thérapeutiques pour l'ABPA, extrait des recommandations du groupe de travail ISHAM-ABPA 2024

TABLE 6 Summary of various drugs available for treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis			
	Dose	Adverse events	Other comments
Systemic glucocorticoids			
Prednisolone	0.5 mg·kg ⁻¹ ·day ⁻¹ for 2 weeks, followed by 0.5 mg·kg ⁻¹ ·day ⁻¹ for alternate days for 8 weeks; then taper by 5 mg every 2 weeks and discontinue over 3–5 months OR 0.5, 0.25 and 0.125 mg·kg ⁻¹ ·day ⁻¹ , for 4 weeks each; then taper by 5 mg every 2 weeks till discontinuation	Hyperglycaemia, hirsutism, acne, osteoporosis, hypertension, cushingoid habitus, weight gain, opportunistic infections, psychosis, depression, cataracts, gastritis, HPA suppression, etc.	
Methylprednisolone	0.4, 0.2 and 0.1 mg·kg ⁻¹ ·day ⁻¹ , each, for 4 weeks; then taper by 4 mg·week ⁻¹ to complete 4 months	Same as prednisolone	Itraconazole increases the plasma levels of methylprednisolone but not prednisolone
Deflazacort	0.75 mg·kg ⁻¹ ·day ⁻¹ for 4 weeks; decrease by half every 4 weeks for the next 2 months; then taper by 6 mg every 2 weeks and discontinue to complete 4 months		Lesser metabolic side-effects; an ongoing trial is comparing prednisolone with deflazacort (ClinicalTrials.gov: NCT04227483)
Antifungal agents			
Conventional itraconazole capsule	400 mg·day ⁻¹ in two divided doses for 4 months; maximum dose 600 mg·day ⁻¹ ; it should be administered with meals to improve absorption	Headache, gastritis, nausea, vomiting, liver toxicity, pedal oedema, heart failure, tingling or numbness, hypertension, palpitations, etc.	TDM should be performed (trough itraconazole levels ≥0.5 mg·L ⁻¹)
Super bioavailable itraconazole capsule	260 mg·day ⁻¹ in two divided doses for 4 months; maximum dose 390 mg·day ⁻¹ ; it should be given on an empty stomach	Same as conventional itraconazole	PPIs or antacids do not affect serum levels
Voriconazole capsule	400 mg·day ⁻¹ in two divided doses; maximum dose 600 mg·day ⁻¹ ; it should be given on an empty stomach	Headache, hallucinations, anxiety, insomnia, rash, photosensitivity, mucositis, liver toxicity, prolonged QTc, tingling, numbness, skin cancer, etc.	TDM should be performed (trough itraconazole levels ≥1 mg·L ⁻¹)
Posaconazole (delayed-release tablet form or suspension)	800 mg·day ⁻¹ (oral suspension) in two divided doses; 300 mg·day ⁻¹ (delayed-release tablet) once daily; better absorption with meals (tablet form) or fatty meals (suspension)	GI intolerance, ankle oedema, rash, fatigue, etc.	Routine TDM is not required; for better outcomes, target trough level ≥1 mg·L ⁻¹
Isavuconazole	200 mg·day ⁻¹ once daily; no relation to food intake	GI intolerance, ankle oedema, rash, fatigue, etc.	Routine TDM is not required; for better outcomes, target trough level ≥1 mg·L ⁻¹
Nebulised amphotericin B deoxycholate	10 mg twice daily 3–6 times per week	Bronchospasm, cough, fever, headache, sinusitis, etc.	Reconstituted solution can be stored for 1 week at 2–8°C; safe in pregnancy
Nebulised liposomal amphotericin B	25–50 mg once or twice weekly	Bronchospasm, cough, fever, sinusitis, etc.	Reconstituted solution can be stored for 48 h at 2–8°C; safe in pregnancy
Biological agents			
Omalizumab	Dose is based on body weight and serum total IgE values not exceeding 375 mg s.c. injection twice a month	Local reaction, headache, peripheral oedema, abdominal pain, arthralgia, serum sickness, anaphylaxis and TIA	
Mepolizumab	100 mg s.c. injection monthly	Local reaction, eczema, headache, diarrhoea, fatigue, arthralgia, herpes zoster, angioedema and anaphylaxis	
Benralizumab	30 mg s.c. injection 4-weekly for three doses, after that every 8 weeks	Headache, fever, angioedema, local site reaction and anaphylaxis	
Dupilumab	600 mg s.c. injection followed by 300 mg every 2 weeks	Diarrhoea, parasitic infections, dizziness, insomnia, arthralgia, thrombosis, skin rash, local reaction, anaphylaxis, etc.	
Tezepelumab	210 mg s.c. injection every 4 weeks	Arthralgia, local reaction, anaphylaxis and URTIs	
HPA: hypothalamic–pituitary axis; TDM: therapeutic drug monitoring; PPI: proton pump inhibitor; QTc: corrected QT interval; GI: gastrointestinal; s.c.: subcutaneous; TIA: transient ischaemic attack; URTI: upper respiratory tract infection.			

Annexe 2 : tableau de recueil de données.

Caractéristiques démographiques								
DDN (mm/aaaa)	centre	âge (ans)	genre (F/M)	Taille (cm)	Poids (kg)	Antécédents d'atopie (Oui/Non)	Date de diagnostic de mucoviscidose (mm/aaaa)	Mutation CFTR (homozygote ΔF508/hétérozygote ΔF508/double hétérozygote)

Diagnostic ABPA																				
Hémoptysie (Oui/Non)	TDM thoracique				test cutanés A. fum (+/-)	Biologie						EFR à l'inclusion				Prise de cortico inhalés (oui/non)			Antécédent de prise d'itraconazole (oui/non)	Colonisation concomitante par un autre germe (oui/non ; si oui lequel)
	Infiltrat (Oui/non)	Impaction mucoïdes (oui/non)	Nodules (Oui/non)	Si nodules, bronchoce ntrés ? (Oui/non)		IgE totales (kU/L)	IgE spé A. fum (kU/L)	Eosinophiles (G/L)	Ag aspergillus (index)	Ac aspergillus (UA/mL)	Western blot (positif/négatif)	VEMS (%)	VEMS (mL)	CVF (%)	VEMS/CV	Fluticasone	Beclométasone	Budésonide		

Traitement																		
Date début traitement (mm/aaaa)	Posologie initiale (mg/24h)	1er dosage plasmatique			Nouvelle posologie (mg/24h)	2ème dosage plasmatique			Nouvelle posologie (mg/24h)	3ème dosage plasmatique			Traitements concomitants					
		Délai après début TTT (jours)	Itraconazole (µg/ml)	Hydroxy-itraconazole (µg/ml)		Délai après début TTT (jours)	Itraconazole (µg/ml)	Hydroxy-itraconazole (µg/ml)		Délai après début TTT (jours)	Itraconazole (µg/ml)	Hydroxy-itraconazole (µg/ml)	Modificateurs CFTR (Oui/non)	Macrolides/Pristinamycine (Oui/non)	Corticoïdes systémiques (Oui/non)	Rifampicine (Oui/non)	IPP (Oui/non)	Cacit (Oui/non)

Suivi																		
Réévaluation à 8 à 12 semaines du début de traitement (ou 1er suivi)													Effets indésirables (oui/non)					
Persistance colonisation par A. fumigatus (oui/non)	Biologie						TDM thoracique			EFR				Evolution clinique des expectorations (diminution/stabilité/augmentation)	Troubles digestifs	Œdème	Élévation transaminases	autres
	IgE totales (kU/L)	IgE spé A. fum (kU/L)	Eosinophiles (G/L)	Ag aspergillus (index)	Ac aspergillus (UA/mL)	Western blot (positif/nég)	Délai après début du TTT (jours)	Normal (Oui/non)	Nodules (Oui/non)	VEMS (%)	VEMS (mL)	CVF (%)	VEMS/CV					

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Inserm. Mucoviscidose · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/mucoviscidose/>
2. Registre français mucoviscidose 2022. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_mucoviscidose_bilan2022.pdf
3. Férec C. La mucoviscidose - Du gène à la thérapeutique. *médecine/sciences*. 1 juin 2021;37(6-7):618-24.
4. Hine C, Nagakumar P, Desai M. Small molecule drugs in cystic fibrosis. *Arch Dis Child - Educ Pract*. 1 oct 2022;107(5):379-82.
5. Institut Pasteur. 2015. Mucoviscidose. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/mucoviscidose>
6. Mercier JC, Foucaud P. Modulateurs pharmacologiques du canal CFTR : une révolution thérapeutique dans la mucoviscidose. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 juin 2022;206(6):775-86.
7. Magee LC, Louis M, Khan V, Micalo L, Chaudary N. Managing Fungal Infections in Cystic Fibrosis Patients: Challenges in Clinical Practice. *Infect Drug Resist*. mars 2021;Volume 14:1141-53.
8. Curran AK, Hava DL. Allergic Diseases Caused by Aspergillus Species in Patients with Cystic Fibrosis. *Antibiotics*. avr 2021;10(4):357.
9. Imbert DS. PCR et infections fongiques invasives : actualités et modalités d'interprétation.
10. Actualisation des actes de biologie médicale relatifs au diagnostic des infections à Aspergillus. Disponible sur: https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir42/argumentaire_aspergillose.pdf
11. Hartl D. Immunological mechanisms behind the cystic fibrosis-ABPA link. *Med Mycol*. janv 2009;47(s1):S183-91.
12. Agarwal R, Sehgal I, Dhooria S, Muthu V, Prasad K, Bal A, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Indian J Med Res*. 2020;151(6):529.
13. Agarwal R, Sehgal IS, Muthu V, Denning DW, Chakrabarti A, Soundappan K, et al. Revised ISHAM-ABPA working group clinical practice guidelines for diagnosing, classifying and treating allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycoses. *Eur Respir J*. avr 2024;63(4):2400061.
14. Sporanox résumé des caractéristiques produits.

15. Charles M, Le Guellec C, Richard D, Libert F. Niveau de preuve du suivi thérapeutique pharmacologique de l'itraconazole. *Therapies*. mars 2011;66(2):103-8.
16. 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*. mai 2014;69(5):1162-76.
17. Hope WW, Billaud EM, Lestner J, Denning DW. Therapeutic drug monitoring for triazoles: *Curr Opin Infect Dis*. déc 2008;21(6):580-6.
18. ICH guideline M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m10-bioanalytical-method-validation-step-5_en.pdf
19. Sermet-Gaudelus I, Lesne-Hulin A, Lenoir G, Singlas E, Berche P, Hennequin C. Sputum Itraconazole Concentrations in Cystic Fibrosis Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. juin 2001;45(6):1937-8.
20. Jenks JD, Nam HH, Hoenigl M. Invasive aspergillosis in critically ill patients: Review of definitions and diagnostic approaches. *Mycoses*. sept 2021;64(9):1002-14.
21. Agarwal R, Aggarwal AN, Sehgal IS, Dhooria S, Behera D, Chakrabarti A. Utility of IgE (total and *Aspergillus fumigatus* specific) in monitoring for response and exacerbations in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mycoses*. janv 2016;59(1):1-6.
22. Agarwal R, Dua D, Choudhary H, Aggarwal AN, Sehgal IS, Dhooria S, et al. Role of *Aspergillus fumigatus* -specific IgG in diagnosis and monitoring treatment response in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mycoses*. janv 2017;60(1):33-9.
23. Résultats sondage sérologie aspergillaire SFMM 2023.
24. Lebrun-Vignes B, Archer VC, Diquet B, Levron JC, Chosidow O, Puech AJ, et al. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics of prednisolone and methylprednisolone and cortisol secretion in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. mai 2001;51(5):443-50.
25. Garg V, Shen J, Li C, Agarwal S, Gebre A, Robertson S, et al. Pharmacokinetic and Drug–Drug Interaction Profiles of the Combination of Tezacaftor/Ivacaftor. *Clin Transl Sci*. mai 2019;12(3):267-75.
26. Jansen AME, Eggermont MN, Wilms EB, Aziz S, Reijers M, Roukema J, et al. Evaluation of the drug–drug interaction between triazole antifungals and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in a real-life cohort. *Med Mycol*. 7 mars 2024;62(3):myae020.
27. Güngör Ö, Sampaio-Maia B, Amorim A, Araujo R, Erturan Z. Determination of Azole Resistance and TR34/L98H Mutations in Isolates of *Aspergillus Section Fumigati* from Turkish Cystic Fibrosis Patients. *Mycopathologia*. déc 2018;183(6):913-20.
28. Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ, Albarrag A, Fisher MC, Pasqualotto AC, et al. Frequency and Evolution of Azole Resistance in *Aspergillus fumigatus* Associated with

Treatment Failure1. *Emerg Infect Dis.* juill 2009;15(7):1068-76.

29. van Dijk MAM, Buil JB, Tehupeiory-Kooreman M, Broekhuizen MJ, Broens EM, Wagenaar JA, et al. Azole Resistance in Veterinary Clinical *Aspergillus fumigatus* Isolates in the Netherlands. *Mycopathologia.* 2024;189(4):50.

30. Burgel PR, Baixench MT, Amsellem M, Audureau E, Chapron J, Kanaan R, et al. High Prevalence of Azole-Resistant *Aspergillus fumigatus* in Adults with Cystic Fibrosis Exposed to Itraconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* févr 2012;56(2):869-74.

31. Guegan H, Gangneux JP. Résistance aux azolés chez *Aspergillus*. *J Anti-Infect.* déc 2017;19(3-4):110-8.

Détermination de la marge thérapeutique de l'itraconazole et de l'hydroxy-itraconazole dans l'aspergillose bronchopulmonaire allergique chez le patient atteint de mucoviscidose

Résumé

L'aspergillose broncho-pulmonaire allergique (ABPA) est une complication de la mucoviscidose. C'est une maladie inflammatoire des voies aériennes inférieures développée à la suite d'une sensibilisation par le champignon *Aspergillus fumigatus*. L'itraconazole est l'antifongique azolé utilisé en première intention dans l'ABPA, mais aucune valeur de concentration sanguine thérapeutique n'a été validée chez les patients mucoviscidose.

Une étude rétrospective multicentrique sur 5 CHU en France a été réalisée avec pour objectif principal de vérifier si la concentration en itraconazole et de son métabolite l'hydroxy-itraconazole était associée à une réponse clinico-biologique satisfaisante après 8 à 12 semaines afin de déterminer une marge thérapeutique dans cette population.

La population d'étude comprenait 47 patients ayant été traités par itraconazole dans le cadre d'une ABPA, et pour qui un suivi thérapeutique pharmacologique a été réalisé.

Sur 47 patients, 13 patients étaient répondeurs, 29 non répondeurs. Les concentrations en itraconazole et son métabolite n'étaient pas associées à la réponse clinico-biologique. L'antécédent de prise d'itraconazole antérieur à l'épisode est retrouvé comme un facteur associé à une non réponse au traitement. Même si la prévalence des résistances à l'itraconazole chez les souches d'*A. fumigatus* reste difficile à estimer, il sera primordial dans les prochains travaux de prendre en compte l'augmentation croissante de leur fréquence.

Enfin, une grande hétérogénéité des pratiques de diagnostic et de suivi a été mise en évidence. Une harmonisation, notamment des techniques, pourrait être proposée pour l'optimisation de la prise en charge de l'ABPA.

Mots clés : Mucoviscidose, ABPA, itraconazole.